

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Уральский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

**СОРОКИНА**

Анастасия Евгеньевна

**ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ НА  
КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОЖИ  
ЛИЦА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ЛОКАЛЬНЫХ  
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

14.01.05 — Кардиология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
д-р мед. наук, проф.  
**ПЕРЕТОЛЧИНА Татьяна Федоровна**

Екатеринбург—2018

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	6
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Анатомо-физиологические особенности артериол дермы и состояние микроциркуляторного русла кожи при артериальной гипертензии.....	13
1.2. Клинико-морфологические и фенотипические особенности кожи при артериальной гипертензии.....	19
1.3. Формирование рубца и локальная послеоперационная ишемия кожи у пациенток с артериальной гипертензией.....	21
1.4. Системы прогнозирования рисков развития послеоперационных осложнений при проведении пластических операций.....	26
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	30
2.1. Объем и структура материалов исследования.....	30
2.2. Этапы и дизайн исследования.....	31
2.3. Методы исследования.....	35
2.3.1. Клинико-anamнестическое, лабораторное и инструментальное исследование.....	35
2.3.2. Клинико-дерматологическое исследование.....	37
2.3.3. Гистологическое исследование кожи.....	38
2.3.4. Проспективное динамическое послеоперационное наблюдение пациенток.....	40
2.4. Проверка чувствительности бальной шкалы и степени достоверности факторов риска .....	42
2.5. Статистическая обработка данных.....	42
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-	

СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КОЖИ ЛИЦА У ПАЦИЕНТОК С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И В ГРУППЕ СРАВНЕНИЯ, ПЛАНИРУЮЩИХ ПРОВЕДЕНИЕ ПЛАСТИЧЕСКОЙ ОПЕРАЦИИ.....	45
3.1. Результаты электрокардиографического и ультразвукового доплерографического исследования сосудов головы и шеи у пациенток с артериальной гипертензией и в группе сравнения.....	45
3.1.1. Анализ результатов электрокардиографического исследования пациенток с артериальной гипертензией.....	45
3.1.2. Анализ результатов ультразвукового доплерографического исследования сосудов головы и шеи у пациенток с артериальной гипертензией.....	49
3.2. Результаты клиничко-дерматологического исследования кожи лица пациенток с артериальной гипертензией.....	57
3.3. Сравнительный анализ результатов инструментального исследования кожи лица у пациенток с артериальной гипертензией.....	62
Глава 4. МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ И МОРФОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОЖИ ЛИЦА В ОКОЛОУШНОЙ ОБЛАСТИ У ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ.....	64
4.1. Морфологические и морфометрические характеристики артериол и кожи лица у пациенток из группы сравнения.....	64
4.2. Морфологические и морфометрические характеристики кожи лица и артериол у пациенток с артериальной гипертензией.....	72
4.3. Сравнительный анализ результатов морфологического	

исследования кожи и артериол у пациенток групп исследования и сравнения .....	84
Глава 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННОГО ДИНАМИЧЕСКОГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО НАБЛЮДЕНИЯ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ФАКТОРОВ РИСКА ЛОКАЛЬНЫХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ, РАЗРАБОТКА И ВАЛИДИЗАЦИЯ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ШКАЛЫ РИСКОВ....	90
5.1. Результаты динамического послеоперационного наблюдения и выявление факторов риска в развитии послеоперационной ишемии кожи.....	91
5.2. Результаты динамического послеоперационного наблюдения и выявление факторов риска развития патологического рубца.....	96
5.3. Разработка прогностической шкалы.....	98
5.4. Проверка достоверности факторов риска и валидизация балльной шкалы рисков.....	102
5.4.1. Проверка достоверности связи факторов риска с ишемией кожи.....	102
5.4.2. Проверка достоверности связи факторов риска с патологическим рубцом.....	106
5.4.3. Валидизация балльной шкалы рисков.....	108
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	110
ВЫВОДЫ.....	121
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	123
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	124

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
ВСА	внутренняя сонная артерия
ГЛЖ	гипертрофия левого желудочка
ДР	дисрегуляция сердечного ритма
ИБС	ишемическая болезнь сердца
МЦ	микроциркуляция
МЦР	микроциркуляторное русло
ОСА	общая сонная артерия
ПА	позвоночная артерия
САД	систолическое артериальное давление
ССТ	сердечно-сосудистая система
ТИМ	толщина комплекса интима-медиа
УЗДГ	ультразвуковое доплерографическое исследование
ЭКГ	электрокардиография
RI	индекс жесткости сосудов
PI	индекс пульсации
V <sub>ps</sub>	максимальная систолическая скорость кровотока
V <sub>ed</sub>	минимальная диастолическая скорость кровотока
V <sub>vol</sub>	объемная скорость кровотока

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность проблемы**

Актуальность изучения влияния артериальной гипертензии на клинико-морфологические характеристики кожи лица предопределена высокой распространенностью АГ — около 30% взрослого населения РФ имеют повышенный уровень АД [18; 21; 28; 39; 81], что предполагает соответствующий удельный вес женщин с АГ, обращающихся к пластическим хирургам. Требуется оценки степень влияния АГ на формирование патологии артериол кожи, что предопределяет течение послеоперационного периода и вероятность возникновения локальных осложнений в зоне послеоперационного рубца.

По данным статистики (Аналитический центр Vademecum 2016 г.), в 2015 году в российских клиниках и отделениях пластической хирургии было выполнено 156600 эстетических операций, в Свердловской области — 8745 пластических операций в 13 клиниках, из них 5400 произведено в Центре косметологии и пластической хирургии (г. Екатеринбург). Во время проведения пластических операций производится отслоение и натяжение кожного лоскута, что сопровождается повреждением подкожных сосудистых сплетений и может привести к локальной ишемии в коже, развитию некроза и формированию патологического рубца [2; 116]. Общеизвестно, что патофизиологические механизмы развития АГ ведут к нарушению микроциркуляции в структурах органов-мишеней с развитием эндотелиальной дисфункции, последующим ремоделированием сосудистой стенки и явлениями rareфикации сосудов [4; 6; 22; 33; 66; 125]. Вместе с тем патология сосудистого русла кожи при АГ и влияние АГ на процесс регенерации кожи после операций остается малоизученной проблемой [83; 93; 96].

Особое значение для пластической хирургии имеет своевременный прогноз риска возникновения локальных послеоперационных осложнений, снижающих

качество жизни пациентов после операции [14; 44; 75]. Однако в изученной литературе не найдено прогностических систем для пациенток с АГ, необходимых для практической деятельности врача и включающих доступные клиничко-инструментальные показатели для выявления риска развития локальных послеоперационных осложнений. В связи с вышесказанным актуально проведение клиничко-морфологического исследования кожи с выделением количественных и качественных признаков поражения артериол при АГ с возможностью сопоставления полученных результатов с данными инструментального исследования сердечно-сосудистого русла и клиничко-инструментальных особенностей кожи лица у пациенток с АГ. Перспективным с научно-практической точки зрения является создание балльной шкалы с выделением уровней риска реализации локальных послеоперационных осложнений, включающей клинические и инструментальные факторы, имеющие прогностическое значение для развития послеоперационной ишемии кожи, и формирование патологического рубца.

Принимая во внимание то, что конечной целью пластических операций на лице является ожидаемый эстетический результат и повышение качества жизни, следует подчеркнуть необходимость прогнозирования риска локальных послеоперационных осложнений и разработки балльной шкалы, что определяет актуальность цели и задач настоящего исследования.

### **Цель исследования**

Установить влияние АГ на клиничко-морфологические особенности артериол кожи и на основе комплексного клиничко-инструментального обследования разработать шкалу прогнозирования рисков формирования локальных послеоперационных осложнений — ишемии кожи и патологического рубца.

### **Задачи исследования**

1. Исследовать влияние АГ на состояние сосудистого русла кожи с использованием морфометрии для выявления количественных и качественных изменений в артериолах дермы с целью установления сопряженности количественных показателей с изменениями на ЭКГ и УЗДГ сосудов головы и шеи.

2. Провести у пациенток с АГ 1 и 2 ст. сравнительный анализ комплекса клинико-морфологических изменений кожи лица и ассоциированных с ними клинико-инструментальных показателей.

3. Выявить по результатам проспективного послеоперационного наблюдения взаимосвязь признаков поражения сердечно-сосудистой системы и артериол дермы с локальной ишемией кожи и патологическим рубцом.

4. Разработать и обосновать способ прогнозирования рисков возникновения локальных послеоперационных осложнений у пациенток с АГ на основании сопоставляющего анализа морфометрических и клинико-инструментальных данных.

5. Оценить прогностическую значимость предложенной шкалы рисков локальных осложнений и выявить их предикторы.

### **Научная новизна**

Впервые на основе морфологических исследований кожи установлено влияние АГ на качественные и количественные показатели артериол дермы у женщин среднего возраста с АГ 1-2 ст. По результатам проведенного исследования впервые детализированы, в зависимости от степени АГ, качественные и количественные изменения морфометрических показателей артериол дермы. Представлен комплекс показателей и алгоритм описания количественных и качественных изменений артериол и дермы, являющихся следствием артериальной гипертензии. Дана сравнительная характеристика



клинико-морфологических и клинико-инструментальных характеристик артериол и кожи лица у пациенток с АГ 1 и АГ 2 ст.

Установлена сопряженность количественных морфометрических показателей с ГЛЖ, уменьшением максимальной систолической скорости ( $V_{ps}$ ), увеличением индексов пульсации (PI) и резистентного сопротивления (RI) в общей сонной артерии.

Математически доказана взаимосвязь признаков поражения сердечно-сосудистой системы и артериол дермы с развитием локальной ишемии кожи и формированием патологического рубца, подтвержденная результатами проспективного послеоперационного наблюдения.

На основе сопоставления результатов клинико-инструментального, морфологического исследования и математического анализа случаев реализованных осложнений сформирована бальная шкала для оценки рисков локальных послеоперационных осложнений у пациенток с АГ после пластической операции. Установлено, что факторами риска формирования локальной послеоперационной ишемии в коже и патологического рубца у пациенток с АГ являются гипертрофия левого желудочка, уменьшение максимальной систолической скорости ( $V_{ps}$ ) и увеличение индексов пульсации (PI) и резистентного сопротивления (RI) в общей сонной артерии, утолщение стенки артериол дермы. Определен уровень баллов для группы низкого, среднего и высокого риска.

Прогностическая значимость выделенных клинико-инструментальных и морфометрических факторов, объединенных прогностической шкалой индивидуального риска локальных послеоперационных осложнений у пациенток с АГ, доказана на отдельной группе пациентов и оценена с чувствительностью 87%.

### **Практическая значимость исследования**

Определены фенотипические характеристики кожи пациенток с АГ, включая маркеры в виде купероза и дисхромий, что свидетельствует о процессах ремоделирования и рарефикации в микроциркуляторном русле кожи.

Для прогнозирования риска локальных послеоперационных осложнений выявлены факторы риска, что позволяет выделить среди пациенток с АГ 1-2 ст. на этапе предоперационной подготовки группу среднего и высокого риска. Установление группы риска доступным в клинической практике методом клиничко-анамнестического и инструментального ЭКГ и УЗДГ исследования дает основание терапевтам и анестезиологам составить индивидуальную программу профилактики локальных осложнений, поможет хирургам определить оптимальный объем предполагаемой пластической операции.

Предложенная модель балльной шкалы, учитывающая кумуляцию выявленных факторов риска, позволит предотвратить снижение качества жизни пациенток с АГ после проведения пластических и реконструктивных операций вследствие формирования ишемии или патологического рубца. Наличие ГЛЖ, уменьшение  $V_{ps}$ , повышение индексов резистивности (RI) и пульсации (PI) в ОСА, утолщение стенок артериол дермы диктует необходимость особой тактики ведения пациенток с АГ 2 ст. как группы высокого риска по реализации локальных осложнений в коже в послеоперационном периоде.

### **Внедрение результатов исследования**

Технологический алгоритм обследования пациенток с АГ внедрен в работу врачей-терапевтов и анестезиологов Центра косметологии и пластической хирургии, а также в учебный процесс кафедры эстетической медицины ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Полученные данные целесообразно использовать в работе клиник пластической хирургии, отделений челюстно-лицевой хирургии.

Достоверность и надежность полученных результатов обеспечивалась обоснованностью теоретических методологических подходов, использованием комплексных клинических и инструментальных методов обследования, адекватных поставленным целям и задачам исследования; достоверной результативностью клинических данных, репрезентативностью объема выборки, их количественным и качественным математическим анализом; сравнительным изучением предшествующих научных исследований.

### **Апробация результатов диссертации**

Результаты исследования и основные положения диссертации были представлены и обсуждены на разных этапах работы и получили одобрение в ходе всероссийских, региональных и межвузовских научно-практических конференций различного уровня: доклад для общества дерматологов УрНИИДВиИ (г. Екатеринбург, 2012) «Кожа — орган-мишень при артериальной гипертензии»; конференция SuluExpo Казахстан ЦПХ (Астана, 2014); Евразийский форум «Национальное здравоохранение: международный диалог» (г. Екатеринбург, 2015); Пятый национальный конгресс по пластической хирургии и эстетической медицине (г. Москва, 2015); Четвертый Уральский медицинский Форум «Здоровая семья — здоровая Россия» (г. Екатеринбург, 2016).

### **Публикации**

Содержание, результаты исследования и выводы получили отражение в 9 публикациях, из них 4 опубликованы в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Подана заявка на выдачу патента РФ № 2016124422 от 20.06.2016 г. Материалы исследования используются в практике работы ЦКиПХ, на кафедре эстетической медицины ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Влияние АГ на артериолы дермы реализуются комплексом количественных и качественных изменений. Количественные характеристики артериол в виде утолщения сосудистой стенки, изменения внутреннего и наружного диаметров, соответственно изменения индекса Керногана. Качественные изменения представлены окклюзией артериол вследствие периваскулярного отека, ремоделирования и спазма стенки артериол. Доказана сопряженность ГЛЖ с увеличением толщины стенки артериол в сетчатом слое дермы.

2. Показатели ремоделирования артериол кожи при АГ 2 ст. и АГ 1 ст. имеют достоверные отличия. При АГ 2 ст. выявлены значимые внесосудистые изменения в виде увеличения количества эластических волокон, утолщения и сглаженности базальной мембраны, дистрофии клеток и волокон коллагена, гиперплазии сальных желез, что клинически реализуется преобладанием деформационного типа старения, отсутствием нормального типа кожи, маркерами инволюции кожи в виде купероза и дисхромий.

3. У пациенток с АГ шанс развития локальных осложнений в коже после пластической операции сопряжен с гипертрофией левого желудочка, уменьшением максимальной систолической скорости ( $V_{ps}$ ), увеличением индексов пульсации (PI) и резистентного сопротивления (RI) в общей сонной артерии, утолщением стенки артериол дермы.

### **Структура диссертации**

Диссертация изложена на 148 страницах машинописного текста. Состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, списка литературы, включающего 220 источников, из них 107 — на иностранном языке. Работа содержит 33 таблиц и 55 рисунков.

## Глава 1.

# ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Актуальность проблемы исследования влияния артериальной гипертензии на кожу лица и оценки послеоперационных некардиальных рисков при проведении операций на лице определяется как следствием увеличения доли лиц среднего возраста, обращающихся к пластической хирургии, так и существенным ростом заболеваемости артериальной гипертензией (АГ) [4; 8; 12; 21; 58; 59; 79; 148]. Артериальная гипертензия является одним из наиболее распространенных заболеваний ССС [11; 18; 22; 30; 47-49; 80]. Этим хроническим заболеванием страдают до 30 % взрослого населения планеты [81; 107], поэтому лечение и профилактика АГ является одним из приоритетных направлений современной медицины [23; 63; 79; 80; 84]. В настоящее время важной считается задача предотвращения осложнений артериальной гипертензии в виде поражения органов-мишеней (сердце, почки, головной мозг) [30; 49; 65; 67; 79; 81; 112; 181]. Актуальны исследования по изучению влияния артериальной гипертензии на артериолы дермы и клинико-морфологические особенности кожи лица у пациенток с АГ среднего возраста, что может быть перспективным для прогнозирования риска локальных послеоперационных осложнений при проведении реконструктивных и пластических операций на лице.

### **1.1. Анатомо-физиологические особенности артериол дермы и состояние микроциркуляторного русла кожи при артериальной гипертензии**

Поиск информативного «окна» в сосудистую систему организма человека предопределяет интерес к изучению микроциркуляции (МЦ) в коже. В настоящее время представляет научно-практический интерес теория «микроциркуляторное русло (МЦР) как орган-мишень АГ» [49-52; 58; 66; 73; 82-83; 166; 172-174; 204; 213]. Изучение МЦР при АГ привело к описанию цепи событий: нарушение

регуляции сосудистого тонуса — ремоделирование — редификация, сопровождающих перестройку МЦР. В связи с отсутствием количественных данных об артериолах дермы, проблема МЦ в коже при АГ остается малоизученной [172-173]. Система микроциркуляции является конечным пунктом, в котором реализуется транспортная функция сердечно-сосудистой системы и обеспечивается трансапиллярный обмен, создающий необходимый для жизни тканевый гомеостаз [108; 129; 185]. Известно, что изменения в системе МЦ тесно коррелируют со сдвигами в центральной гемодинамике, что позволяет использовать параметры МЦ в качестве прогностического и диагностического критерия в оценке общего физического состояния организма [50; 51; 105; 107; 130; 146]. МЦР быстро реагирует на воздействие различных патологических факторов, где нарушения являются наиболее ранними, часто единственными признаками заболевания [31; 33; 73; 80; 216]. Анализ литературы выявил отсутствие исследований, где результаты УЗДГ исследования сосудов головы и шеи, ремоделирования ЛЖ, сопоставлялись бы с результатами морфометрии артериол кожи. Повышение систолического артериального давления (САД) приводит к структурно-функциональным изменениям общих сонных артерий, заключающимся в расширении диаметра просвета и снижении упругоэластических свойств сосудистой стенки [18; 63; 65; 71]. Ремоделирование сосудов, начинается как адаптивный процесс в ответ на изменение условий гемодинамики, но длительно существующая адаптация сменяется структурными повреждениями [18; 39], в связи с чем актуально выявление изменений в артериолах дермы, сопровождающих изменения центральной гемодинамики.

Нормальное функционирование органов и организма в целом в значительной степени определяется состоянием отдельных звеньев МЦР и его регуляторных систем [31; 38; 40; 53; 56; 73 140; 182], где артериолы являются приносящим звеном микроциркуляторного русла. Термин «микроциркуляция» был предложен в 1954 году на национальном конгрессе морфологов, физиологов, биохимиков и клиницистов в Гальвестоне (США) [82; 83]. В современном понимании [74; 83] МЦ включает в себя: движение крови в капиллярах и

прилежащих к ним микрососудах диаметром, в 10-12 раз превышающим размер эритроцитов (микрогемоциркуляция), движение лимфы в начальных отделах лимфатического русла, и движение межклеточной жидкости в интерстициальном пространстве. Важнейшим функциональным элементом стенок артериол являются гладкомышечные волокна, изменяющие просвет этих сосудов. Вследствие этого артериолы МЦР оказывают наибольшее сопротивление кровотоку и относятся, по современной номенклатуре, к резистивным сосудам. В устье прекапиллярных артериол находятся скопления гладкомышечных клеток, составляющие прекапиллярные сфинктеры, которые регулируют приток крови в капилляры [66; 70; 83; 108]. Таким образом, в вышеупомянутых исследованиях показано, что артериолы влияют на уровень АД. При этом остаётся малоизученным вопрос о влиянии АД на качественные и количественные морфологические характеристики артериолы дермы.

В исследовании группы авторов под руководством проф. Н.Н. Петрищева [82] было выделено три основных механизма возникновения системного нарушения МЦ: 1. Нарушение центральной гемодинамики, сопровождающееся изменением скорости кровотока, перфузионного давления, и деформацией сосудов МЦР. 2. Изменение реологических свойств крови. 3. Структурно-функциональные нарушения эндотелия, сопровождающиеся адгезией тромбоцитов и лейкоцитов, увеличением проницаемости сосудистой стенки. Однако в изученной литературе нет параллелей между нарушениями центральной гемодинамики и деформацией артериол в коже, не найдено исследований о роли нарушений проницаемости сосудистой стенки артериол в коже на возникновение локальных послеоперационных осложнений при проведении реконструктивных и пластических операций.

В последние годы накопилось достаточное количество научных данных, свидетельствующих о том, что одним из важнейших звеньев патогенеза АД является воспалительная реакция в эндотелии сосудов [46; 50-51; 98; 133; 140; 144]. Исследователи предполагают, что наряду с ключевыми клетками воспалительного процесса существенную роль в регуляции гемостаза в

сосудистом русле, пролиферации, адгезии, миграции эффекторных клеток и, наконец, в регуляции сосудистого тонуса играет сосудистый эндотелий [97; 98; 189; 195], что может быть значимым при восстановлении сосудов после оперативных вмешательств. Известно, что активированные нейтрофилы, как эффекторные клетки воспаления, выделением активных метаболитов кислорода (АМК) повреждают окружающие ткани, в том числе и эндотелий сосудов, данный факт может усугублять эндотелиальную дисфункцию при АГ. Большое количество исследований о влиянии оксида азота на эндотелий свидетельствует о важной роли сосудистого эндотелия в развитии АГ, и поиске механизмов профилактики воспалительных реакций, влияющих на возникновение сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией [16; 32; 98; 101]. Одним из факторов, влияющих на возникновение воспаления и сосудистых осложнений, является изменение концентрации метаболитов оксида азота в плазме периферической крови у больных с артериальной гипертензией [200; 201; 219]. В исследованиях Панкрашовой К.А. 2016г., отмечены достоверные различия в уровне метаболитов оксида азота у больных ЭАГ 1-2 стадии во всех возрастных группах. Так же установлено, что уровень стабильных метаболитов нитратов и нитритов существенно повышен у больных с различной тяжестью АГ по сравнению со здоровыми пациентами [101; 129]. Высказано предположение, что оксид азота играет двойственную роль, на первых этапах патологического процесса его повышение может играть компенсаторную роль в регуляции тонуса сосудов, а при более длительном протекании заболевания усиливает повреждение сосудов [42; 55; 76; 200]. При анализе литературы не найдено сведений о влиянии сосудистого воспаления при АГ на особенности регенерации кожи, что может быть важным в раннем послеоперационном периоде после проведения пластических и реконструктивных операций. Не уточнена роль сосудистого воспаления в процессе образования сосудов в формирующемся рубце, что может привести к гипертрофии рубца.

По современным представлениям сосудистая стенка выступает как орган-мишень при АГ [64; 105; 106]. Изучение морфофункционального состояния



сосудистой стенки кожных покровов у больных АГ и у нормотоников проведено в исследованиях Antonios T с соавт. методом флуометрии, были выявлены функциональные нарушения микрососудистого русла в коже у лиц с АГ — изменение перфузии в капиллярах и явления венозного застоя на фоне анатомо-структурных изменений капиллярного русла в виде их разрежения [194]. Но в описанном исследовании нет детализации в зависимости от степени заболевания, не представлено четких количественных изменений толщины стенки артериол и диаметров сосудов.

На изменение МЦ при артериальной гипертензии влияет совокупность многих факторов [1; 65; 83; 86; 107; 167; 174; 183]. Нарушается регуляция механизмов, контролирующих вазомоторный тонус, в результате чего наблюдается повышение вазоконстрикции или снижение вазодилататорных реакций [128; 130; 213]. При артериальной гипертензии преобладает симпатонейрогенная активность [31; 47-49; 56], согласно которой механизмы контроля обеспечивают при остром повышении перфузионного давления в сосудах повышение миогенного тонуса прекапилляров, что приводит к уменьшению диаметра сосуда. В дальнейшем происходят анатомические изменения в структуре отдельных прекапиллярных сосудов, в частности, увеличение в них отношения «сосудистая стенка-просвет». Возникающие изменения на уровне микрососудистой сети приводят к уменьшению плотности — явлению разрежения артериол и капилляров в сосудистом русле. Относительный вклад перечисленных факторов определяется и зависит от конкретного сосудистого русла, а также от формы и модели гипертензии. Требуют уточнения особенности изменений в артериолах кожи при АГ 1-2 ст.

Физиологическое поступление питательных веществ в кожу и нормальное протекание процессов микроциркуляции возможно лишь при адекватном функционировании микроциркуляторного русла [8; 20; 35; 60; 75; 88; 105, 113, 154]. Кровеносные сосуды в коже образуют несколько сетей. В верхнем отделе дермы, на границе с сосочковым слоем, артериолы распадаются на тончайшие веточки, которые, анастомозируя между собой, образуют поверхностную или

подсосочковую артериальную капиллярную сеть [108]. Эпидермис лишен кровеносных сосудов. В коже лица, особенно носа и щек, венозная васкуляризация кожи имеет свою особенность: здесь довольно крупные венозные сосуды располагаются горизонтально под самыми сосочками. В дерме также находятся лимфатические сосуды [2; 108]. Несмотря на поверхностное расположение артериол в дерме, прижизненное морфологическое изучение артериол практически не проводилось в связи с травматичностью метода. Не выявлены корреляционные связи степени АГ с поражением артериол дермы [174]. Не описаны морфологические и морфометрические особенности артериол и кожи у пациенток с АГ 1-2 степени.

Изучению МЦ в различных тканях и органах человека, в том числе и в коже ногтевого ложа кистей и стоп методом биомикроскопии посвящена монография Б.З. Сиротина, К.В. Жмеренецкого «Микроциркуляция при сердечно-сосудистых заболеваниях» (2008г.). Авторами проведена сравнительная оценка метода изучения МЦ — биомикроскопии сосудов бульбарной конъюнктивы и ногтевого ложа, которая позволяла вести непосредственное наблюдение за всеми звеньями МЦР — артериолами, венулами, капиллярами, анастомозами и оценивать динамику микроциркуляции. Существующие способы оценки МЦ на основании данных биомикроскопии сосудов бульбарной конъюнктивы и капилляроскопии ногтевого ложа, по мнению авторов, по-прежнему оставляют исследователям место для субъективных заключений. Авторы делают вывод, что в настоящее время нет объективных критериев анализа результатов биомикроскопии, на этом основании оценка состояния МЦР данным методом в клинической практике неинформативна [83]. В связи с чем актуально проведение морфометрического исследования артериол дермы, так как морфометрия- метод дающий объективные результаты.

Морфофункциональные нарушения микроциркуляции в органах-мишенях у больных с АГ тесно связаны с ремоделированием, под которым понимают способность органов и систем изменять свою структуру и форму в ответ на длительное воздействие патологических стимулов [6; 153; 176; 177].

Экспериментально и клинически показано [108], что длительное повышение артериального давления вызывает извитость, образование петель в истинных капиллярах, в собирательных венах. Одновременно наблюдается сужение терминальных артериол, а также повышение чувствительности гладких мышц, микрососудов к адреналину. В тоже время может происходить замедление кровотока [20; 97; 99; 102; 120; 165; 175]. В связи с вышесказанным, актуально подтверждение наличия изменений при АГ в артериолах такого органа, как кожа, и изучение влияния патологии артериол на особенности формирования рубца.

Таким образом, основываясь на анализе выше приведенных литературных источников можно сделать вывод, что при патологии сердечно-сосудистой системы, и при артериальной гипертензии в частности, происходит изменение тонуса сосудов различного калибра (артериоло- и вазоспазм, дилатация, капилляропатия), воспалительные и дегенеративные изменения эндотелия сосудистой стенки, изменение адгезивных параметров крови [97-98; 112-113; 192]. Проведение прижизненного морфологического исследования кожи позволит дать объективную количественную оценку артериолам дермы при АГ, возможность сопоставить полученные результаты с данными инструментального исследования сердечно сосудистого русла, выявить фенотипические маркеры кожи и клиничко-инструментальные особенности кожи лица у пациенток с АГ.

## **1.2. Клиничко-морфологические особенности кожи при артериальной гипертензии**

Состояние кожи во многом определяется состоянием её кровеносных сосудов [19; 35; 38; 40; 59-61; 64; 67; 173]. Изучение взаимосвязи изменений кожи с патологией сердечно-сосудистой системы (ССС) – предмет немногих научно-исследовательских работ [1; 73; 102; 105; 131; 158; 172; 193]. Например, в работе Lever W. F автор отмечает, что при хронической сердечной недостаточности и АГ имеет значение дисфункция эндотелия сосудов, нарушение баланса взаимоотношений между вазоконстрикторными и вазодилататорными факторами,

которые секретируются эндотелием сосудистой стенки, что формирует неадекватность кровоснабжения кожи [170]. Дисфункция эндотелия сосудов кожи и дисбаланс вазоконстрикции клинически может проявляться куперозом кожи, что требует дальнейшего клинического и морфологического исследования. В изученной нами литературе не представлено данных о клинических фенотипических маркерах, инструментальных исследований кожи лица, обусловленных влиянием АГ на микроциркуляцию в коже [136]. Имеющиеся в изученной литературе единичные результаты гистологического исследования кожи у пациентов с заболеваниями ССС носят описательный характер, не выделены в отдельную группу пациенты с артериальной гипертензией, нет связи со степенью развития АГ, отсутствует рандомизация групп по полу и возрасту [19; 20; 45; 158; 159; 170; 174; 193]. Необходимо учитывать как общее, так и отдельное влияние нейроиммунных и эндокринных систем на нарушения кровообращения в коже, которые формируют систему глобальной коммуникации при патологии сердечно-сосудистой системы, и в частности при артериальной гипертензии [11; 73; 141; 142; 159; 169; 173]. Интерес к сравнительному исследованию кровотока в коже в зависимости от пола у автора Уаар М. свидетельствует о снижении интенсивности кровотока в коже лица у женщин в сравнении с мужчинами, однако эти различия авторы наблюдали лишь до 50-летнего возраста [217]. После указанного возраста кровотоки в коже лица у женщин выше, что обуславливает высокую частоту стойкой эритемы лица и появления телеангиоэктазий [41; 159]. Вазоспастические заболевания и реакции в коже (феномен Рейно) более характерны для женщин и чаще встречаются в репродуктивном возрасте [53]. Benedetto A. [162], исследуя биоптаты кожи пациентов с заболеваниями ССС, выявил определённые морфологические изменения, заключающиеся в особенностях строения эпидермиса, дермы, и коллагеновых волокон, где наблюдалось снижение содержания дермального коллагена, истончение и дегенеративные изменения структуры коллагена в виде «склейки» волокон [123; 161; 170; 207; 211]. Выделенные автором морфологические изменения также носят описательный характер, исследования проведены в группе с широким возрастным диапазоном, не сформирована группа

с АГ без сопутствующих СС заболеваний, нет данных о морфометрии артериол [41; 136; 163; 186; 208].

Таким образом, несмотря на имеющиеся отдельные данные по исследованию особенностей кожи у людей с сердечно-сосудистой патологией [102; 150; 151], вопрос о фенотипических и морфологических особенностях кожи лица у женщин среднего возраста с артериальной гипертензией 1-2 ст. остается малоизученным. Не сформирован комплекс морфологических критериев описания дермы и количественных морфометрических данных, характеризующих изменения в дерме при АГ 1-2 степени у женщин средней возрастной группы, нет сопоставления с клиническими изменениями кожи, и результатами ЭКГ и УЗДГ исследований.

### **1.3. Формирование рубца и локальная послеоперационная ишемия кожи у пациенток с артериальной гипертензией**

Внешний вид человека оказывает существенное влияние на социальное благополучие, адаптацию в обществе и качество жизни [24; 62], что определяет актуальность прогнозирования эстетического результата и поиск факторов риска, ухудшающих эстетический результат при проведении пластических операций.

При анализе литературы, такое послеоперационное осложнение как ишемия кожи с последующим некрозом кожных лоскутов при подтяжке мягких тканей лица, по данным ряда авторов, колеблется в диапазоне 1,1–3,3 % [2; 43]. Принимая во внимание, что после этого осложнения у пациента остается выраженный эстетический дефект в виде патологического рубца, данное осложнение следует рассматривать отдельно. Неудачный исход операции в виде краевого или очагового некроза кожи с исходом в рубец, может привести к моральной травме не только пациента, но и врача [2; 37; 43; 85; 94]. Таким образом, уровень удовлетворённости пациента после проведения пластической

операции на лице во многом зависит от качества сформированного послеоперационного рубца [54; 100].

При выполнении операции подтяжки мягких тканей лица производится их широкая отслойка, при которой пересекаются не только субдермальные сосудистые сплетения, но и вертикально направленные перфорантные сосуды [2; 116; 178; 184]. При этом достигается хороший гемостаз, и осуществляется профилактика образования послеоперационных гематом, но и одновременно резко ухудшается кровоснабжение в кожном лоскуте [132]. При наличии в анамнезе таких факторов как курение, заболевания сосудов, а также наличие избыточного натяжения во время закрытия операционной раны, существенно повышается риск формирования ишемических краевых некрозов кожи лица [2; 17]. В изученной нами литературе нет исследований, выявляющих значение именно артериальной гипертензии, в зависимости от её степени, и возможного влияния на изменения сосудистого русла в коже, на процесс формирования локальных послеоперационных осложнений у женщин, что является важным в связи с широким распространением АГ. Гипертрофические рубцы, образующиеся в результате патологического заживления ран после хирургических вмешательств, являются одной из важнейших проблем эстетической медицины [2; 5; 14; 17; 57; 78; 110; 160]. Рубцы, даже не вызывающие болевых ощущений и не нарушающие подвижности тканей, но имеющие неэстетический вид, отрицательно влияют на психологическое состояние больного [37; 57; 62; 132], оказывают огромное физиологическое и психологическое воздействие на пациентов. Возникновение патологических рубцов часто приводит к развитию нервно-психических расстройств, вплоть до случаев тяжелой депрессии, развитию постоянной нетрудоспособности [77].

Гипертрофические и келоидные рубцы представляют собой фибропластические образования [94; 29; 34; 77], являющиеся результатом аномального заживления ран [134; 155; 166; 188; 198]. В настоящее время известно более 15 вариантов классификаций рубцов кожи, часть из которых повторяют друг друга [68; 69; 138]. Представляет интерес новая клинико-

морфологическая классификация Шехтер А.Б. и Гуллер А. Е. [111], в основе предлагаемой концепции принцип разграничения понятий «клинический тип рубца» (атрофический, нормотрофический, гипертрофический) и «вид рубцовой ткани». Авторами выделена фиброзно-измененная дерма (ФИД), даны характеристики нормотрофической, типичной и узловой гипертрофической, келоидной рубцовой ткани. По данным А. Гуллер, в большинстве случаев (87%) рубцы имеют комбинированный тканевой состав и состоят из разных видов рубцовой ткани (от 1 до 5), часто содержат фрагменты жировой и мышечной тканей [26; 111]. В зависимости от числа и вида тканей, образующих рубец, авторы выделяли однородные, комбинированные и сочетанные рубцы. Был сделан вывод, что наиболее важным фактором, влияющим на внешний облик рубца, является количественное соотношение фиброзно-измененной дермы и гипертрофической рубцовой ткани. Так же важно, что клинический тип рубца закономерно изменяется по мере увеличения срока существования рубца, происходит перестройка тканевой композиции [156]. По мнению А. Гуллер, в норме, по мере созревания рубца, число тканей-компонентов, присутствующих в его составе, уменьшается, и клинический тип рубца становится нормотрофическим [26].

Все факторы, влияющие на формирование патологических рубцов, могут быть разделены на две группы: общие и местные [13; 14; 15; 37]. К местным факторам риска относятся локальные изменения кровоснабжения тканей, такие как: присоединение вторичной инфекции, развитие гематомы, отека, попадание инородного тела в рану, длительная мацерация раневой поверхности, механическое повреждение рубцовой ткани, топическое применение некоторых лекарственных средств (анестетики, антибиотики, кортикостероиды), неадекватный выбор техники хирургического вмешательства, тканевой гипоксии, расположение в функционально активных зонах и в областях с пониженным кровообращением [14; 17; 27; 135; 157; 202]. К общим предрасполагающим к развитию гипертрофических рубцов факторам относятся наследственная предрасположенность, расовая принадлежность, детский возраст, женский пол,

ожирение, анемия, дефицит питания, наличие новообразований, гормональные нарушения, сахарный диабет, системные заболевания соединительной ткани, васкулиты, инфекционные заболевания, системное применение кортикостероидов, цитостатиков, противовоспалительных средств, антикоагулянтов [14; 15; 135; 156; 198; 210]. Изучалась роль сосудистого эндотелия и содержания оксида азота в аспекте заживления послеоперационных ран, формирования новых сосудов и грануляционной ткани [44], однако не найдено работ, посвящённых изучению влияния АГ на формирование рубца.

В настоящее время выделено три стадии формирования рубца в зависимости от времени созревания [103]. На первой стадии — фибробластической (до 30 сут.), которая характеризуется эпителизацией раневого дефекта, обилием сосудов (ангиогенезом) и пролиферацией юных фибробластов, происходит образование большого количества аморфного вещества с продукцией ретикулярных волокон. Вторая стадия - волокнистая (30-40 сут.), характеризуется скоплением зрелых фибробластов, синтезирующих коллагеновые волокна. Третья стадия формирования рубца - гиалиновая, характеризуется уменьшением количества фибробластов и сосудов. Был сделан вывод, что ткань келоидных и гипертрофических рубцов обеднена кислородом, и в ней преобладают явления гипоксии [103]. Гиповаскулярное строение рубцовой ткани уменьшает трофическое обеспечение ткани, что усугубляет состояние гипоксии [7; 34; 87], в связи с этим фактом актуально изучение влияния АГ на артериолы дермы и риск формирования гипертрофического рубца.

Процесс заживления раны и формирования рубца представляет собой серию скоординированных реакций различных типов клеток поврежденной ткани, регулируемых локальными медиаторами-цитокинами (факторами роста) [91; 94]. В данном процессе участвуют не только клеточные элементы соединительной ткани, но и вещества, продуцируемые различными клетками сосудистого эндотелия [53; 87; 89]. Роль сосудистого эндотелия в процессах регенерации реализуется через влияние на формирование грануляционной ткани, для нормального функционирования клеточных элементов которой, необходим рост



сосудов — ангиогенез, как процесс ответвления новых микрокапилляров от сосудов-предшественников. Учитывая эндотелиальную дисфункцию, сопровождающую развитие АГ [11; 46], необходимо изучение риска формирования патологического рубца у пациенток с АГ. Стимуляторами ангиогенеза являются факторы роста, которые подобно гормонам обладают широким спектром биологического воздействия на многие клетки: стимулируют или ингибируют митогенез, хемотаксис, клеточную дифференцировку. К наиболее изученному на сегодняшний день эндотелий-специфичному стимулятору ангиогенеза при ревматоидном артрите, относится СЭФР [53; 168]. Классический процесс ангиогенеза состоит из нескольких этапов: деградация базальной мембраны кровеносного сосуда, миграция эндотелиоцитов через поры и их пролиферация вне капилляра, образование новых капилляров [122]. В межклеточном взаимодействии в период заживления раны важна роль паракринных регуляторов - сосудисто-эндотелиального фактора роста, модулирующего пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки [92; 95] и трансформирующего фактора роста бета (ТФР- $\beta$ ), обеспечивающего активацию гена СЭФР [114]. Важную роль в периоде репарации играют различные медиаторы, среди которых кроме эндотелиина, выделяют и оксид азота (NO) [44; 139; 215]. Высокий уровень NO обуславливает снижение образования ИЛ-1 [145; 164], что так же может усугубляться при АГ. В литературе есть данные, что большинство капилляров в гипертрофическом рубце и келоиде закрыты или частично закрыты при наличии излишка эндотелиальных клеток [138; 166; 180]. Микроваскулярная окклюзия поддерживает теорию, что гипоксия является важным фактором в генерации гипертрофического рубца [104]. Практика показывает, что клинические признаки не всегда дают полное и адекватное представление о процессах, происходящих в рубцовой ткани [103; 109; 199].

На основании изучения литературных источников можно сделать вывод, что в основе формирования гипертрофических рубцов наиболее важным фактором, увеличивающим риск развития рубцовых гипертрофий, являются

снижение микроциркуляции в ране и тканевая гипоксия. Значимым фактором в образовании грануляционной ткани и ангиогенезе, является сосудистый эндотелий, и выделяемый им эндотелиин и оксид азота, а изменение концентрации и биодоступности оксида азота так же входит в патофизиологический механизм цепи развития АГ [104; 125; 127; 203; 204; 220]. В связи с чем актуально выявление влияния АГ на формирование послеоперационных гипертрофических рубцов, как фактора, меняющего микроциркуляцию.

#### **1.4. Системы прогнозирования рисков развития послеоперационных осложнений при проведении пластических операций**

Актуальность прогнозирования рисков подчеркивается в «Рекомендациях по оценке сердечно-сосудистого риска перед операциями и ведению пациентов при некардиальных операциях», разработанных группой Европейского общества кардиологов (ESC) при поддержке Европейского общества анестезиологов (ESA) [36; 79; 114], где операции на голове и шее относятся к группе среднего риска. В рекомендациях акцентируется важность результатов расширенного кардиологического обследования, позволяющего предсказать риск осложнений, необходимость прогнозирования при решении вопроса о целесообразности хирургического вмешательства.

Нами поставлена задача разработки системы прогнозирования локальных послеоперационных осложнений при проведении пластических операций, которая относится к информационным системам диагностики. Поиск факторов риска остаётся актуальной задачей для исследователей [3; 117; 149; 171; 190; 191; 196; 197; 205; 214]. В литературе представлены несколько работ с попыткой прогнозирования характера будущего рубца при проведении операций. Белоусов А.Е. при проведении абдоминальных операций отмечает особую значимость в отсутствии условий для первичного заживления раны [5]. Тенчуриной Т.Г.

описана методика определения содержания в крови ТТГ и ИФР-1, которые обеспечивают ангиогенез в процессе формирования грануляционной ткани при заживлении послеоперационных ран перед проведением пластики передней брюшной стенки с целью профилактики гипертрофических рубцов [92; 95]. Авторы считают, что уровень ИФР-1 в крови можно считать дифференциальным критерием при отборе пациенток для коррекции деформаций передней брюшной стенки [93; 96]. Взаимосвязь метаболических маркеров с гипертрофическими рубцами только отражает конечный этап в патологическом заживлении раны. Данный способ разработан для оценки заживления послеоперационной раны в абдоминальной хирургии, и, по мнению самого автора не может использоваться при прогнозировании результата на молочной железе, но явился прототипом заявляемого изобретения. Методика описана в работе Т.Г. Тенчуриной «Некоторые аспекты клеточной регуляции в процессе заживления ран после маммопластики» [90; 91]. Авторами сделан вывод о влиянии метаболических процессов на формирование послеоперационного рубца [92; 95]. С учетом роли метаболитов в биохимических реакциях организма можно предположить, что в процессе образования рубца имеют место нарушения биохимических процессов, влияющие на формирование грануляционной ткани и чрезмерной грануляции. Несмотря на имеющиеся опубликованные работы по изучению причин формирования гипертрофических рубцов, остаётся неизученной роль АГ в формировании рубцовой ткани на фоне нарушенной микроциркуляции в коже.

Информационные системы диагностики состояния и прогнозирования исхода операции, разрабатывались как профилактика летального исхода [121; 162; 179; 187; 193; 209]. Так, W. A. Knauss и соавт. [119] разработали и внедрили систему классификации APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), основанную на оценке физиологических параметров, которая предусматривает использование этих параметров в отделении интенсивной терапии и предназначена для оценки всех важнейших физиологических систем. Изначально шкала APACHE содержала 34 параметра, и результаты, получаемые в первые 24 ч, использовались для определения физиологического статуса в остром

периоде. Параметры оценивались от 0 до 4 баллов, оценка состояния здоровья определялась от А (полное здоровье) до D (острая полиорганная недостаточность). Вероятный исход операции не определялся. В 1985 г. по результатам лечения пациентов в ОРИТ, полученных за период с 1979 по 1982 г. была разработана шкала APACHE II, в ней осталось 12 основных параметров, определяющих основные процессы жизнедеятельности [119; 206]. В исследование вошли 42 отделения в 40 различных клиниках [119; 206]. В 1991 г. шкала была трансформирована в шкалу APACHE III для расширения и совершенствования прогностических оценок. APACHE III позволяет прогнозировать госпитальную смертность в первый день пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии. Совершенствование шкалы производилось путем соотношения характеристик 17440 пациентов и в 1984 г. была предложена шкала SAPS, основанная на упрощении традиционной методики (APACHE) оценки тяжелых больных [206]. В ней используется 14 легко определяемых биологических и клинических показателей, которые достаточно высоко отражают риск смерти у пациентов отделений интенсивной терапии [137; 143; 148; 206]. Шкала позволяет легко подсчитать баллы, используя имеющуюся клиническую информацию; баллы соответствуют риску смертности пациента. Затем была разработана новая упрощенная шкала острых физиологических состояний (SAPS II) для прогнозирования риска смертности, основываясь на 15 основных переменных. Балльная оценка по SAPS II варьирует от 0 до 26 против от 0 до 4 по SAPS [79; 114; 115; 118; 119; 206].

Интерес к шкалам прогнозирования помимо неотложных состояний наблюдается и в пластической хирургии. Так было проведено ретроспективное исследование случаев замедленного заживления ран и появления осложнений при реконструкции молочной железы в отделении пластической хирургии больницы Университета Пенсильвании в Филадельфии за 2005-2001 г. [118; 147]. На основе результатов многомерной логистической регрессии была разработана модель риска для стратификации пациенток, включающая три группы риска: низкую, среднюю и высокую. Регрессии показали, что прогрессивное ожирение, курение,

двусторонняя реконструкция и использование вазопрессоров были связаны с задержкой исцеления ( $p < 0,05$ ). Пациентки в группе с высоким риском имели 86% риска осложнений заживления ран по сравнению с 33% риска у пациенток в группе со средним фактором риска.

Учитывая вышесказанное, анализируя существующие модели индивидуальной оценки риска развития послеоперационного гипертрофического и келоидного рубца, можно сделать вывод, что перечисленные модели не учитывают изменения в артериях дермы, возникающие на разных стадиях АГ, нет связи с данными инструментального клинического обследования пациенток, нет моделей оценки риска, разработанного для проведения операций на лице.

Шкала американского профессора Joseph Carini на сегодняшний день является наиболее подтвержденной многочисленными исследованиями [126; 212]. Данная система учитывает, как предрасполагающие факторы, связанные с самим пациентом, так и характеризующие оперативное вмешательство или основное заболевание, а также интеграцию факторов риска. Валидность шкалы была оценена ретроспективными исследованиями пациентов общехирургического, сосудистого профилей, а также подвергшихся пластической и реконструктивной хирургии и получивших интенсивную терапию общим количеством более 16 тысяч наблюдений [36; 191; 212], что может быть взято за основу при составлении шкалы рисков локальных послеоперационных осложнений в коже у пациенток с АГ.

Таким образом, исследование клинико-морфологических особенностей кожи лица у пациенток с АГ среднего возраста является актуальным для поиска факторов риска локальных послеоперационных осложнений в виде ишемии кожи и патологического рубца после проведения пластических и реконструктивных операций на лице, что предопределяет выбранную тему перспективной для исследования и практически значимой для терапевтов, анестезиологов, пластических хирургов и врачей отделения восстановительной медицины.

## Глава 2.

# МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Объем и структура материалов исследования

Исследование выполнено в «Центре косметологии и пластической хирургии» г. Екатеринбурга на клинической базе кафедры эстетической медицины (зав. — доктор медицинских наук, профессор Т.Ф. Перетолчина) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России) (ректор — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор С.М. Кутепов).

В соответствии с принципами Хельсинской Декларации, все пациентки дали добровольное согласие на проведение обследования и наблюдение. В процессе достижения поставленной цели и задач исследования нами была разработана программа комплексного предоперационного обследования пациенток с артериальной гипертензией, и проведено динамическое послеоперационное наблюдение в раннем и отдалённом послеоперационном периоде. В ходе выполнения научной программы обследовали 187 человек. Провели рандомизированное проспективное сравнительное исследование за период с 2010 по 2017 год.

Графический дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Для выполнения поставленных в работе цели и задач изучения влияния артериальной гипертензии на клинико-морфологические особенности кожи лица и выявления факторов риска, влияющих на возникновение локальных послеоперационных осложнений в коже, были разработаны критерии включения и исключения для формирования группы исследования и сравнения. Намечен план диагностических мероприятий, состоящий из нескольких этапов, включающий отбор пациенток из числа планирующих проведение пластической

операции на лице. На первом этапе формирования групп исследования и сравнения отбор пациенток проводился на приёме терапевта среди женщин, планирующих однотипную операцию на лице. Всего было селектировано 128 женщин, возраст обследованных составил от 40 до 55 лет (средний возраст —  $51,3 \pm 4,7$  года). Учитывая возрастную классификацию ВОЗ, пациентки были отнесены к группе «среднего возраста». Исследуемую группу составили 76 женщин с АГ 1-2 степени умеренного риска течения или суммарного сердечно-сосудистого риска, по рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) 2014 г., без иных сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и тяжёлых патологий других органов и систем. Группу сравнения составили 52 пациентки без АГ. На завершающем этапе исследования была сформирована тестовая группа (ТГ) с целью проверки достоверности факторов риска и валидации разработанной балльной шкалы рисков. Тестовую группу составили 59 пациенток (средний возраст —  $52,1 \pm 4,8$  года), из них с АГ 1-2 ст. ( $n=30$ ), без АГ ( $n=29$ ).

## **2.2. Этапы и дизайн исследования**

**1 этап.** Отбор пациенток на этапе формирования изучаемых групп проводили среди лиц, обратившихся на прием терапевта по направлению пластического хирурга, в Центре косметологии и пластической хирургии. Предоперационное стандартное обследование, принятое в Центре косметологии и пластической хирургии, включало:

- консультацию терапевта;
- трехкратное измерение АД;
- регистрацию ЭКГ в 12 отведениях;
- УЗДГ сосудов головы и шеи.

Лабораторные методы исследования включали общие анализы крови и мочи, развёрнутую коагулограмму, биохимический анализ крови. После проведенного обследования в группу изучения были селектированы лица с АГ 1-2

ст., при этом исключали пациенток с другими сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы. При формировании группы сравнения учитывали сопоставимый с группой изучения возраст и отсутствие любых заболеваний сердечно-сосудистой системы. Возрастно-половой состав изучаемых групп представлен в таблице 1.

Таблица 1

Распределение пациентов по возрасту и полу в группах исследования и сравнения

Группы пациентов	Пол	Средний возраст, лет (M±m)
Группа исследования с АГ (n=76)	Жен.	52,4±4,6;
Группа сравнения без АГ (n=52)	Жен.	50,2±5,8

Критерии включения пациенток в ГИ:

- наличие артериальной гипертензии 1-2 ст.;
- женский пол;
- возраст пациенток от 40 до 55 лет.

Критерии включения пациенток в ГС:

- отсутствие АГ;
- женский пол;
- возраст пациенток от 40 до 55 лет.

Критерии исключения при отборе пациенток для данного исследования:

- пациентки моложе 40 и старше 55 лет;
- пациентки с диабетом;
- наличием другой патологии сердечно-сосудистой системы;
- с заболеваниями почек;
- пациентки с наследственными дерматозами, выраженным фотостарением, курящие.

По результатам клинико-инструментального обследования, на 1 этапе ГИ была разделена на ГИ 1 и ГИ 2 с целью уточнения влияния степени АГ на артериолы кожи и формирование локальных послеоперационных осложнений. В



ГИ 1 включили 36 женщин с АГ 1 ст., в ГИ 2 — 40 женщин с АГ 2 ст. Распределение пациенток исследуемых групп по степени заболевания АГ представлено в таблице 2.

Таблица 2

Распределение пациенток исследуемых групп по степени заболевания АГ

Количество пациенток	АГ 2 ст. (ГИ 2)	АГ 1 ст. (ГИ 1)	Без АГ (ГС)
N	n=40	n=36	n=52

В соответствии с целью и задачами исследования всем пациенткам сформированных групп было проведено клинико-дерматологическое и инструментальное исследование кожи лица. Клинико-дерматологическое исследование кожи включало сбор анамнеза, общий осмотр кожи, во время которого были отмечены следующие характеристики:

- определение типа светочувствительности кожи с использованием классификации Т. Фитцпатрика (1975 г.);
- определение типа кожи по классификации Л. Бауман (2006 г.) с выделением сухой, жирной, нормальной и комбинированной кожи лица;
- определение тургора тканей методом ротационной складки;
- определение морфотипа старения по классификации Кольгуненко И.И. (1974 г.);
- выявление маркеров старения кожи по классификации R. Glogau (1996 г.): дисхромия и купероз, новообразования.

Результаты клинико-дерматологического исследования фиксировали методом фотографирования по стандартной методике. При анализе фототипа кожи женщин нами было отмечено равномерное распределение всех вариантов в группах исследования и сравнения, что важно для дальнейших выводов о наличии дисхромии кожи у пациенток с АГ.

Инструментальное исследование кожи включало измерение сальности (себуметрию) и увлажненности кожи (уровень гидратации рогового слоя-

корнеометрию), что дает представление о функциональном состоянии кожи и позволяет оценить влияние АГ на выбранные параметры.

**2 этап.** На втором этапе нами было проведено морфологическое исследование удаленного кожного лоскута из околоушной области, полученного при проведении пластической операции. Материал фиксировали в 10%-ом формалине и доставляли для исследования в областное патологоанатомическое бюро.

**3 этап.** На третьем этапе проводили динамическое наблюдение за течением раннего послеоперационного периода у пациенток изучаемых групп с целью выявления возможных локальных осложнений в коже, а именно ишемии. В позднем послеоперационном периоде в течении 3 месяцев оценивали формирование рубца. По результатам наблюдения нами был сделан ретроспективный математический анализ и составлена балльная шкала прогнозирования рисков. Для составления шкалы прогнозирования рисков была принята за основу шкала Joseph A. Caprini [126; 212], использующаяся для выявления риска послеоперационных тромбозов и тромбоземболии. В основу шкалы положен принцип, учитывающий основное заболевание, предрасполагающие факторы, а также интеграцию и кумуляцию факторов риска.

**4 этап.** На четвертом этапе исследования была проведена дополнительная проверка достоверности выбранных факторов риска и валидизация предложенной балльной шкалы для прогнозирования риска возникновения патологического рубца и ишемии. С целью валидизации шкалы рисков была сформирована ТГ с учётом критериев включения и исключения, принятых при селекции пациенток на 1 этапе исследования. ТГ составили 30 пациенток с АГ 1-2 ст. и 29 без АГ (средний возраст пациенток составил  $51,7 \pm 5,1$  года).

## 2.3. Методы исследования

### 2.3.1. Клинико-anamнестическое, лабораторное и инструментальное исследование

Клинико-anamнестическое исследование проводили для уточнения или исключения диагноза патологии сердечно-сосудистой системы, выполнили комплекс клинико-лабораторных исследований для верификации диагноза артериальной гипертензии, в соответствии с классификацией экспертов ВОЗ и Международного общества по артериальной гипертензии (2014 г.), Национальными рекомендациями по диагностике и лечению артериальной гипертензии (2012г.). Диагноз АГ устанавливали согласно единым международным критериям (по ВОЗ-МОГ, 1999 г.) при цифрах артериального давления систолического (АДс) 140 мм рт. ст. или выше и/или артериального давления диастолического (АД) — 90 мм рт. ст., или выше у лиц, которые в данный момент не получали антигипертензивной терапии. Измерение проводилось трехкратно по стандартной методике. В случае приёма гипотензивных препаратов диагноз АГ устанавливался независимо от уровня АГ [21; 28; 81]. При подготовке к пластической операции контроль АД проводили неоднократно, в том числе и для контроля эффективности назначенной антигипертензивной терапии для достижения уровня АД, при котором возможно проведение пластической операции. Клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования, проводимые перед операцией и входящие во внутренний стандарт исследования в клинике, включали общий анализ крови, общий анализ мочи, развёрнутую коагулограмму.

Электрокардиографическое исследование в покое проводили в 12 стандартных отведениях. Запись ЭКГ осуществляли на шестиканальном электрокардиографе 6-NEC-4 со скоростью регистрации 50 мм/сек. Для диагностики ГЛЖ, согласно рекомендациям ВНОК 2007, нами использованы критерии ЭКГ диагностики ГЛЖ: признак Соколова—Лайона (SV1+RV5илиV6) >

38 мм (чувствительность — 22%, специфичность — 100%); Корнелльское произведение  $[(RaVL+SV3+6 \text{ мм для женщин}) \times \text{ширина QRS}] > 2440 \text{ мм} \times \text{мс}$  (чувствительность — 51%, специфичность — 95%) [39; 47]. Согласно клинической классификации Кушаковского М.С. (2003 г.), аритмии делятся по принципу нарушения функции автоматизма, возбудимости, проводимости и комбинированные аритмии. Фиксировались нарушения, относящиеся к функции автоматизма — синусовые тахикардии, брадикардию, аритмию и миграцию источника ритма. Из исследования исключали пациенток с ЖЭС 2, 3 и 4 классов по Лауну.

УЗДГ сосудов головы и шеи проводили на ультразвуковом аппарате Voluson Expert 8 сосудистым датчиком. Для исследования артерий использовали методику дуплексного сканирования в двух плоскостях — продольной и поперечной. Доплерографическое исследование магистральных артерий головы включало: исследование общих артерий (ОСА), внутренних сонных артерий (ВСА), позвоночных артерий (ПА) на экстракраниальном уровне. Для визуализации общей сонной артерии (ОСА) голова пациента была обращена в сторону, противоположную стороне исследования, датчик устанавливали по переднему или заднему краю *m.sternocleidomastoideus* под углом 30-60° к поверхности шеи. Исследование ПА выполняли в положении больного лежа на спине датчиком 4 МГц или 2МГц в сегменте V3. Датчик располагали по заднему краю кивательной мышцы на 2-3 см ниже сосцевидного отростка, направляя ультразвуковой луч к противоположной орбите. Направление кровотока в сегменте V3 из-за наличия изгибов и индивидуальных особенностей хода артерии может быть прямым, обратным и двунаправленным. Для идентификации сигнала ПА выполняли пробу с пережатием гомолатеральной ОСА, если кровоток не уменьшался — сигнал ПА.

При визуальной оценке состояния сосудистого русла оценивали следующие характеристики в В-режиме:

1. Проподимость сосуда (проходим, окклюзирован).
2. Геометрия сосуда и наличие деформаций (изгибы, извитости, петли).

3. Размеры сосуда (норма, гипоплазия, деформация).
4. Подвижность стенки сосуда (нормо-, гиперпульсация, ригидность).
5. Состояние комплекса интим-медиа (плотность, однородность).
6. Толщина комплекса интима-медиа (ТИМ).

При использовании дуплексного режима оценивали количественные параметры формы кривой скорости кровотока:

7. Максимальная систолическая скорость кровотока ( $V_{ps}$ ).
8. Минимальная диастолическая скорость кровотока ( $V_{ed}$ ).
9. Усредненная по времени средняя скорость кровотока ( $TAV$ ).
10. Средней скорости по пиковым значениям ( $TAP$ ).

Рассчитывали индексы:

11. Индекс периферического сопротивления (индекс резистивности):

$$RI = (V_s - V_D) / V_s$$

12. Индекс пульсации:  $PI = (V_s - V_D) / V_{TAMX}$ .

Показатели  $PI$ ,  $RI$  важно использовать вместе, т.к. они отражают разные свойства кровотока в артерии [39; 47; 71]

### 2.3.2. Клинико-дерматологическое исследование

Клиническо-дерматологическое обследование пациенток проводили с помощью анкеты, клинико-дерматологического осмотра и инструментального исследования. Анкета была разработана для проведения настоящего исследования с целью выявления изменений кожи, обусловленных влиянием АГ и включала: оценку типа кожи по классификации Л. Бауман, оценку по шкале Glogau степени гравитационногоптоза, выявление дисхромий (гипо- и гиперпигментацию), определение сосудистых изменений (ангиомы, телеангиоэктазии, купероз) [61]. Фототип кожи определяли по классификации Т. Фитцпатрика [152].

Визуальную оценку и подсчет сосудистых видимых изменений кожи проводили с помощью фотографирования лица пациенток с дальнейшим увеличением изображения ( $1 \times 200$ ). Фотографирование пациенток осуществляли

фотоаппаратом OLYMPUS C-8080 DIGITAL COMPACT CAMERA (Япония), зафиксированным на фотостоле, при постоянной заданной освещенности.

Инструментальное исследование кожи проводили (аппарат CUTOMETER MPA 580 Германия) для выявления влияния АГ на функциональное состояние кожи. При исследовании уровня гидратации (корнеометрия) роговой слой кожи подвергался влиянию электрического поля: происходила фиксация электрического сопротивления тканей, на которое влияет содержание воды (в норме — 30-120 ЕД). Главным элементом гидролипидной пленки на поверхности кожи считается кожное сало, количество состав и плотность которого регулируют сальные железы. Специальный датчик, чувствительный к жирам, измерял толщину гидролипопротеиновой пленки на коже пациента; затем рассчитывали содержание жира на квадратный сантиметр (в норме — 90-220 мкг/см<sup>2</sup>). Данные себуметрии позволяли оценить содержание липидов в коже.

### **2.3.3. Гистологическое исследование кожи**

Гистологическое исследование кожи лица проводили с целью выявления изменений вследствие артериальной гипертензии. Были изучены морфологические и морфометрические характеристики артериол дермы и дерма, выбраны показатели описания качественных и количественных изменений. Прижизненное гистологическое исследование кожи лица у женщин с артериальной гипертензией является трудновыполнимым методом, так как безболезненное взятие материала для исследования возможно только при проведении операции. Кожный материал после взятия фиксировали в 10%-ом растворе нейтрального формалина (Меркулов Г.А., 1969), подвергали обезвоживанию в спиртах восходящей концентрации и парафинизации. Из полученных парафиновых блоков готовили срезы толщиной 5-6 мкм.

Для описания влияния АГ на кожу мы выбрали показатели, значения которых отличались в группе пациенток с АГ в сравнении с ГС, и сформировали комплекс критериев для оценки влияния АГ на артериолы и дерму. С целью

формирования критерийного аппарата было проведено морфометрическое измерение толщины эпидермиса, степени кератинизации рогового слоя эпидермиса, в базальной мембране — границе между эпидермисом и сосочковым слоем дермы; проведено измерение толщины и количества выростов на ед. площади. В дерме определено количество фибробластов и удельный вес волокон коллагена и эластина. Для описания артериол дермы измеряли наружный и внутренний диаметры, толщину стенки артериолы, высчитывали индекс Керногана. Парафиновые срезы подвергали гистологическому исследованию с применением методов окраски гематоксилин-эозином, пикрофуксином по методу Ван-Гизона, фукселином для оценки волокон эластина по методу Вейгерта. Для выявления и определения степени дегенерации коллагеновых волокон дермы использовали окрашивание срезов гематоксилином и пикрофуксином (Вайль С.С., 1947), для выявления и определения степени дегенерации эластических волокон — орсеином (Ромейс Б. 1954) [10]. Микроскопическое исследование и фотографирование гистологических препаратов кожи проводили с помощью микроскопа при увеличении об.  $10^x$ ,  $20^x$ ; ок.  $5^x$ ,  $10^x$  и цифровым аппаратом Leica 750DM. В результате проведенного морфологического и морфометрического исследования нами выделены характеристики, описывающие качественные и количественные изменения.

Количественные характеристики в артериолах дермы:

- наружный диаметр в мкм;
- внутренний диаметр в мкм;
- толщина стенки артериолы дермы в мкм;
- рассчитывали индекс Керногана: соотношение толщины стенки и

наружного диаметра сосудов.

Качественные характеристики артериол дермы:

- внутрисосудистая проходимость (окклюзия) артериолы;
- в стенке сосуда: наличие отёка стенки, проницаемости, дистрофия

волокон стенки.

Количественные изменения в эпидермисе и дерме:

- толщина эпидермиса в мкм;
- толщина рогового слоя эпидермиса в мкм;
- толщина базальной мембраны в мкм;
- складчатость базальной мембраны: количество эпидермальных выростов на единицу площади;
- количество фибробластов в дерме на единицу площади;
- удельный вес волокон коллагена;
- удельный вес волокон эластина;

Качественные изменения в эпидермисе и дерме:

- дистрофия клеток эпидермиса;
- дистрофия волокон коллагена;
- неравномерное распределение волокон эластина.

#### **2.3.4. Проспективное динамическое послеоперационное наблюдение пациенток**

Нарушение микроциркуляции в морфологически измененной коже лица и у женщин с АГ может оказывать влияние на возникновение локальной послеоперационной ишемии кожи и формирование патологического рубца, что нивелирует эстетический результат пластической операции и предопределяет необходимость формирования шкалы учета рисков. В раннем послеоперационном периоде в течение первых 5 дней после операции пациенток наблюдали с целью выявления локальных ишемических нарушений в коже. В течение 3-х месяцев наблюдали за качеством формирования послеоперационного рубца. На основании математического анализа результатов исследования были выявлены нижеперечисленные факторы риска, имеющие тесную корреляционную связь с формированием послеоперационной ишемии кожи и патологического рубца:

- жалобы со стороны ССС;
- ГЛЖ по данным ЭКГ;
- изменения в ОСА по данным УЗДГ;



— изменения в артериолах дермы, по данным морфометрии.

При валидации факторов риска в ГИ и ГС была составлена прогностическая балльная шкала рисков и выявлен уровень баллов, определяющий низкую, среднюю и высокую степень риска реализации локальных послеоперационных осложнений в коже. За основу балльной шкалы принят принцип шкалы Carini, учитывающий как предрасполагающие факторы, связанные с самим пациентом, так и провоцирующие, характеризующие оперативное вмешательство, основное заболевание, а также интеграцию и кумуляцию факторов риска [36]. Разработанная балльная шкала представлена в таблице 3.

Таблица 3

Балльная шкала оценки факторов риска

Факторы риска	Оценка факторов риска в баллах		
	ГС	АГ 1ст.	АГ 2 ст.
В анамнезе нет жалоб со стороны ССС	0	0	0
В анамнезе есть жалобы со стороны ССС	1	2	3
Нет изменения Vps, PI, RI (по УЗДГ)	0	1	1
Есть изменения Vps, PI, RI (по УЗДГ)	2	3	3
Нет ГЛЖ на ЭКГ	0	1	1
Есть ГЛЖ на ЭКГ	2	2	3
Толщина стенки артериолы (по данным морфометрии)	0	0	0
Толщина стенки артериолы (по данным морфометрии)	1	2	3

Прим.: 0 — Отсутствие риска; 1 — низкий допустимый риск; 2 — средний допустимый риск; 3 — высокий допустимый риск.

Разработанная модель балльной шкалы рисков позволяет на основании учета результатов предоперационного исследования пациента отнести больного к стандартной группе «низкого», «среднего» или «высокого риска» и назначить соответствующую профилактику. Такой подход является общепринятым в мировой практике и отвечает современным требованиям доказательной

медицины, регламентирующей применение той или иной методики в определенной ситуации.

#### **2.4. Проверка чувствительности балльной шкалы и степени достоверности факторов риска**

На следующем этапе нашего исследования мы провели дополнительную валидизацию предложенных факторов риска для уточнения достоверности степени их связи с полученными послеоперационными осложнениями и проверили эффективность предложенной балльной шкалы рисков. Целью проверки и подтверждения разработанной балльной системы был вопрос о степени точности прогнозирования и возможности использования предложенной шкалы в практической медицине. В тестовую группу вошли пациентки с 1-2 ст. АГ (n=30) и 29 пациенток без АГ (n=29).

В результате проведенного анализа нами была оценена точность выявления пациентов с повышенным риском формирования послеоперационной ишемии кожи и патологического рубца.

#### **2.5. Статистическая обработка данных**

Для проведения математического анализа использовали пакет прикладных программ SPSS, версия 16 (США).

Все данные были отнесены к одной из трех шкал.

1. Номинальная шкала. Числа, хранимые в базе данных, являлись условным кодом, например, наличие заболеваний в анамнезе (0 — нет; 1 — есть).

2. Порядковая шкала. Числа, хранимые в базе данных, выражали степень развития признака, например, степень развития гипотонической болезни (0 — здоров; 1 — первая стадия и т. д.), функциональный класс стенокардии.

3. Интервальная шкала. Числа, хранимые в базе данных, численно характеризовали физическую и/или биологическую величину в единицах ее измерения, например, возраст в годах, АД в мм. рт. ст., креатинин ммоль/л.

Для данных, представленных в номинальной и порядковой шкалах, приводятся частоты с указанием процентов. Для данных, представленных в интервальной шкале, приводятся среднее  $\pm$  стандартная ошибка среднего, медиана и стандартное отклонение, минимумы и максимумы.

Основными методами статистики были: описательные статистики, сравнение средних величин (t-тест, дисперсионный анализ, тест Манна-Уитни), корреляционный анализ (критерии Пирсона и Кэнделла Pearson, Kendall, Spearman), таблицы сопряженности. Уровень значимости был выбран равным 0,05.

Для представления совместного распределения двух переменных, представленных в номинальной и/или порядковой шкалах, и исследования связи между ними использовали таблицы сопряженности. Для исследования связи между переменными использовали Хи-квадрат тест, в том числе с поправками Йетса на непрерывность, а в случае малых выборок — точный тест Фишера. Также приводили результаты теста отношения правдоподобия и тесты на линейные связи (*англ.* — linear-by-linear association).

Для проверки данных на нормальность использовали одновыборочный тест Колмогорова-Смирнова и Хи-квадрат Пирсона. Для данных с нормальным распределением использовали t-тест и дисперсионный анализ для ответа на вопрос о равенстве средних в группах. Находили коэффициент корреляции Пирсона для оценки силы и тесноты связи между наблюдаемыми величинами и находили его значимость.

Статистическую обработку данных с ненормальным распределением осуществляли с помощью непараметрических методов статистики. U-критерий Манна-Уитни использовали для оценки различий между двумя независимыми выборками (в том числе малыми выборками) по уровню признака, измеренного количественно. В частности, если профили функций распределения не

отличались, тест Манна-Уитни использовали для ответа на вопрос о равенстве медиан в группах. Находили коэффициент корреляции Кэнделла оценки силы и тесноты связи между наблюдаемыми величинами и определяли его значимость. В частности, для данных, представленных в порядковой шкале, находили именно коэффициент корреляции Кэнделла [25].

Чтобы исключить выявление ложных корреляций, находили частные коэффициенты корреляции, оценивали их значимость. Таким образом, исключали косвенное влияние возраста на связь между кардиоваскулярными предикторами и исходами операции.

С целью прогнозирования возможных осложнений нами были найдены шансы и отношения шансов. Термин «шанс» (полностью — «шанс возникновения исхода») трактовали как отношение числа пациентов, манифестировавших данным исходом, к числу не пациентов, манифестировавших данным исходом. Отношение шансов использовали, чтобы сравнивать частоту возникновения исхода в группе, подверженной воздействию негативного фактора, с частотой появления этого исхода в контрольной группе (т.е. не подверженной воздействию этого негативного фактора). Значение отношения шансов приводили с 95%-ыми доверительными интервалами.

Таким образом, выбранные методы математического анализа позволили обработать полученную информацию, а также валидизировать созданную балльную шкалу рисков.

### **Глава 3.**

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КОЖИ ЛИЦА У ПАЦИЕНТОК С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И В ГРУППЕ СРАВНЕНИЯ, ПЛАНИРУЮЩИХ ПРОВЕДЕНИЕ ПЛАСТИЧЕСКОЙ ОПЕРАЦИИ**

В настоящей главе представлены результаты инструментального обследования пациенток с АГ, проведенные для подтверждения поражения сердечно-сосудистого русла. Общеизвестным фактом является наличие ремоделирования и рарефикации сосудов у пациентов с АГ [8; 33; 47; 83-84; 97], что позволяет предполагать аналогичные процессы ремоделирования сосудов в коже. Изменения сосудистого русла, выявленные при УЗДГ исследовании, могут быть сопоставимы с результатами клинико-инструментального исследования кожи лица у пациенток с АГ, полученные данные предположительно могут отражать проявления сосудистых изменений в коже.

### **3.1. Результаты электрокардиографического и ультразвукового доплерографического исследования сосудов головы и шеи у пациенток с артериальной гипертензией и в группе сравнения**

#### **3.1.1. Анализ результатов электрокардиографического исследования пациенток с артериальной гипертензией**

После установления диагноза АГ (Национальные рекомендации ВНОК, 2012 г.) всем пациентам изучаемых групп было проведено обязательное стандартное ЭКГ-исследование, по результатам которого диагностировалась гипертрофия левого желудочка с использованием признака Соколова—Лайона,

дисрегуляции сердечного ритма, аритмии. Результаты анализа ЭКГ-исследования в группах изучения и сравнения представлены в таблице 4.

Таблица 4

## Структура ЭКГ отклонений у пациенток групп изучения и сравнения

Признаки	ГИ (n-76)	ГС (n-52)
I. Выявлены отклонения	56(73,7%)*	13(25,0%)
II. Признаки ГЛЖ	40(52,6%)*	-
III. Дисрегуляция СР	38(50,0%)*	9 (17,3 %)
1. Синусовая аритмия	20(26,3%)*	6(11,5%)
2. Синусовая брадикардия	6(7,9%)	1(1,9%)
3. Синусовая тахикардия	12(15,8%)*	2(3,8%)
IV. Аритмии	16(21,0%)*	5 (9,6 %)
V. Экстрасистолия: в т.ч.	14(18,4%)*	3 (5,8 %)
1. Наджелудочковая экстрасистолия	10(13,6%)*	2(3,8%)
2. Желудочковые экстрасистолии	4(5,3%)	1(1,9%)

Прим.: \*— различия достоверны при  $p < 0,05$ .

При проведении ЭКГ-исследования в группе пациенток с АГ выявили отклонения в 73,7% случаев, что достоверно чаще в сравнении с ГС и является закономерностью. Признаки ГЛЖ у пациенток ГИ диагностированы в 52,6% случаев. По мнению многих исследователей, гипертрофированный миокард является идеальным аритмогенным субстратом [39; 47; 80; 81], что подтверждается данными ЭКГ-исследования.

Анализ случаев дисрегуляции СР позволил выявить изменение ЧСС у 50,0% пациенток в ГИ, что достоверно чаще чем в ГС (17,3% при  $p < 0,05$ ). У пациенток с АГ в 2,5 раза чаще выявлялась синусовая аритмия и достоверно чаще встречалась синусовая тахикардия. Случаи синусовой брадикардии в ГИ наблюдались, но без достоверных отличий с группой сравнения. Аритмии отмечены достоверно чаще у пациенток с АГ (21,0% против 9,6% при  $p < 0,05$ ) и фиксировались у каждой пятой женщины. В структуре диагностики аритмий у пациенток с АГ была выявлена экстрасистолия в 18,4% случаев, что достоверно чаще по сравнению с ГС (5,8% при  $p < 0,05$ ). Наджелудочковая экстрасистолия встречалась достоверно

чаще в ГИ и фиксировалась у 10 человек, что составило 13,6%. Желудочковая экстрасистолия по количеству диагностированных наблюдений не имела степени достоверности и была отмечена у 4 пациенток с АГ, что составило 5,3%.

При анализе ЭКГ исследования у пациенток группы сравнения были выявлены отклонения, преимущественно в виде дисрегуляцией сердечного ритма (17,3% при  $p < 0,05$ ). Представляется закономерным отсутствие у пациенток без АГ случаев ГЛЖ. Экстрасистолия диагностировалась в группе сравнения у 3 пациенток, где у одной пациентки отметили сочетание наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии на фоне синусовой брадикардии.

Таким образом, по результатам анализа ЭКГ-исследования у пациенток с АГ выявлены признаки ГЛЖ и отклонения в проводящей системе сердца. Единичные случаи ЖЭС у пациентов ГИ можно связать с детальной предоперационной селекцией пациентов, при этом по литературным данным известно, что любые микро- и макроскопические изменения сердечной мышцы теоретически могут осложниться экстрасистолией [18; 39; 81].

Результаты сравнительного анализа ЭКГ-исследования у пациенток с АГ 2 ст., АГ 1 ст. и ГС представлены в таблице 5.

Таблица 5

Структура ЭКГ отклонений у пациенток с АГ 2 и 1 ст. и в группе сравнения

Признаки	АГ 2 ст. (n-40)	АГ 1 ст. (n-36)	ГС (n-52)
I. Выявлены отклонения	40(100%)*#	16(44,4%)	13(25,0%)
II. Признаки ГЛЖ	40(100%)*#	0	0
III. Дисрегуляция СР в т.ч.:	28(70,0%)*#	10(27,8%)	9 (17,3 %)
1. Синусовая аритмия	14(35%)*	6(16,6%)	6(11,5%)
2. Брадикардия	4(10,0%)	2(5,5%)	1(1,9%)
3. Тахикардия	10(25%)*#	2(5,5%)	2(3,8%)
IV. Аритмии	12(30,0%)*#	4(8,3%)	5 (9,6 %)
V. Экстрасистолия в т.ч.:	12(30%)*#	2(5,5%)	3 (5,8 %)
1. Наджелудочковая экстрасистолия	8(20%)*	2(5,5%)	2(3,8%)
2. Желудочковая экстрасистолия	4(10%)	-	1(1,9%)

Примечание: # \* — различия достоверны при  $p < 0,05$ ; \* — сравнение АГ 2 с ГС, # — сравнение группы АГ 2 с группой АГ 1.

Гипертрофия левого желудочка является одним из важнейших критериев диагностики поражения органов-мишеней при АГ, что позволило нам на основании ЭКГ-диагностики признаков ГЛЖ разделить ГИ на две подгруппы: без признаков ГЛЖ (ГИ 1 n=36) и с признаками ГЛЖ (ГИ 2 n=40). При анализе данных ЭКГ у всех пациенток в подгруппе с АГ 2 ст., были выявлены характерные для АГ изменения. На фоне диагностированной ГЛЖ определяли дисрегуляцию сердечного ритма в 70% случаев, в том числе в виде синусовой аритмии у 35% с АГ 2 ст., что достоверно превышает случаи выявляемости синусовой аритмии у пациенток с АГ 1ст. и в ГС. Дисрегуляцию сердечного ритма в виде синусовой тахикардии достоверно чаще наблюдали у пациенток с АГ 2 ст. в сравнении с пациентками ГС.

Аритмии в ГИ 2 отмечены достоверно чаще (в 30% случаев при  $p < 0,05$ ) в сравнении как с подгруппой ГИ 1, так и пациентками ГС.

При анализе случаев регистрации экстрасистолии в подгруппе с АГ 2 ст., был выявлен достоверный рост документации экстрасистолий в сравнении с подгруппой с АГ 1 ст. и ГС. Наджелудочковая экстрасистолия встречалась достоверно чаще в сравнении с ГС (20% против 3,8% при  $p < 0,05$ ). Анализ случаев диагностики желудочковой экстрасистолии не выявил достоверных отличий в сравнении с ГС, у пациенток с АГ 2 ст., и были зафиксированы единичные желудочковые экстрасистолии, против 1,9% в ГС. Необходимо подчеркнуть факт отсутствия сложных ЖЭС в изучаемой группе, а именно 2, 3 и 4 классов по Лауну, так как это является противопоказанием к проведению оперативного вмешательства. Полученные результаты сочетания ГЛЖ с ЖЭС в каждом десятом случае полностью согласуются с данными литературы.

Таким образом, пациентки с АГ 2 ст. и наличием ГЛЖ характеризуются дисрегуляцией проводящей системы сердца, преимущественно по гиперсимпатикотоническому типу и экстрасистолической аритмией, наджелудочковой и желудочковой, что отражает факт наличия поражения ССС у изучаемой подгруппы пациентов. В целом анализируемые ЭКГ показатели



пациенток с АГ 2 ст. имели достоверные отличия от показателей пациенток с АГ 1 ст. и пациенток без АГ. Сравнительный анализ данных ЭКГ-исследования пациенток с АГ 1 ст. и пациенток из группы сравнения не выявил достоверных отличий. В ГС дисритмию в незначительном количестве зафиксировали в 9,6% случаев, что не противоречит данным литературы.

**Резюме.** Выявленные при ЭКГ-исследовании отклонения подтверждают наличие у пациенток с АГ 2 ст. поражения сердечной мышцы, в частности, формирование ГЛЖ как аритмогенного субстрата и отклонения в проводящей системе сердца в виде дисрегуляции сердечного ритма и аритмий. ГЛЖ — признак, сопровождающий патогенетический механизм преднагрузки, выражающий участие ремоделированного сосудистого русла в патогенетических звеньях течения АГ [39; 47; 70].

### **3.1.2. Анализ результатов ультразвукового доплерографического исследования сосудов головы и шеи у пациенток с артериальной гипертензией**

В соответствии с задачами исследования выполнено УЗДГ-исследование магистральных артерий головы и шеи. Для подтверждения изменений в сосудистом русле и возможности последующей экстраполяции результатов исследований на системный уровень, у пациенток с АГ был проведён анализ структурно-геометрического строения сосудов, изучены скоростные и индексированные показатели, косвенно дающие представление о характере и интенсивности ремоделирования сосудов. По результатам УЗДГ-исследования общей и внутренней сонной артерии, позвоночной артерий, у пациенток в группах с АГ 1 и 2 ст. были выявлены достоверно значимые отличия в сравнении с пациентками ГС. Полученные данные приведены в таблицах 5 и 6.

Таблица 5

Показатели УЗДГ в группах АГ 2 ст. и сравнения. Левая и правая стороны

Показатели измерения		Сторона			
Сосуд	Показатель	Левая		Правая	
1	2	ГС (n-52)	АГ 2 ст.(n-40)	ГС (n-52)	АГ 2 ст.(n-40)
ОСА	D адв.	6,84±0,10	7,53±0,18	6,76±0,01	7,00±0,22
	D ким	5,56±0,21	6,51±0,23 *	5,49±0,12	6,11±0,15*
	ТИМ	0,68±0,04	0,91±0,03*	0,63±0,02	0,87±0,03*
	ТИМ биф	1,09±0,11	1,19±1,20	0,97±0,07	1,17±0,15
	ТИМ макс	1,09±0,11	1,20±0,13	0,97±0,07	1,19±0,14
	Vps	95,74±5,23	78,92±8,38*	93,21±4,86	79,96±8,53*
	Ved	28,01±0,71	24,28±1,44*	27,22±1,11	24,86±1,28*
	TAP	43,17±1,12	35,95±2,82*	41,90±1,61	36,50±2,28*
	TAV	23,64±0,53	20,22±1,83*	23,52±0,82	21,10±1,38*
	RI	0,62±0,03	0,67±0,04*	0,67±0,03	0,72±0,05*
	PI	1,51±0,15	1,92±1,70*	1,46±0,14	1,68±2,05*
	Vvol	292,22±26,88	261,29±27,16*	295,64±16,21	262,4 ±55,37*
ВСА	D адв.	5,58±0,24	4,90±0,17	5,90±0,33	4,94±0,16
	D ким	3,93±0,06	4,13±0,12	4,10±0,18	4,10±0,23
	ТИМ	0,58±0,04	0,62±0,03	0,55±0,07	0,61±0,03
	Vps	68,05±3,28	64,54±6,95*	63,24±2,91	60,92±5,58*
	Ved	30,98±1,05	29,56±2,12	30,72±1,03	30,84±2,41
	TAP	43,04±1,73	39,92±2,63	41,79±1,77	43,95±3,14
	TAV	29,93±0,95	29,12±1,31	29,18±0,94	28,64±2,68
	RI	0,53±0,04	0,54±0,01	0,48±0,05	0,51±0,01
	PI	0,79±0,07	0,84±0,02	0,72±0,08	0,77±0,02
	Vvol	196,53±9,38	191,86±10,93	187,99±7,65	171,55±9,69
ПА	D адв.	4,13±0,17	3,85±0,01	3,81±0,20	3,21±0,15
	D ким	3,42±0,11	3,50±0,06	2,97±0,14	3,22±0,19
	Vps	45,04±2,54	41,91±3,07	37,15±2,18	36,83±2,08
	Ved	17,68±0,99	16,96±0,82	14,92±0,93	13,62±0,85
	TAP	25,72±1,37	25,01±1,45	22,20±0,93	19,76±1,21
	TAV	15,88±0,48	15,67±0,63	13,15±0,71	12,68±0,84
	RI	0,58±0,02	0,59±0,02	0,60±0,03	0,62±0,03
	PI	1,01±0,07	1,05±0,06	1,05±0,09	0,93±0,01
	Vvol	95,41±5,86	84,89±7,68	67,43±8,62	59,23±5,05

Прим.:\* - различия достоверны при p&lt;0,05.

При анализе группы структурно-геометрических показателей, характеризующих изменение толщины сосудистой стенки и диаметр сосудов, у пациенток с АГ 2 ст. были выявлены достоверные отличия в сравнении с пациентками ГС, что подтверждает наличие структурных изменений сосудистой стенки в связи с артериальной гипертензией. У пациенток с АГ 2 ст. имелось достоверное увеличение толщины комплекса интим-медиа ТИМ и D ким ОСА в местах наибольшего утолщения как слева, так и справа. Увеличение внутрипросветного диаметра общих сонных артерий является закономерным при артериальной гипертензии [18; 52] и компенсирует снижение объемного притока крови к головному мозгу [59; 63].

Вторая группа анализируемых показателей — линейные и объемные скоростные показатели. Было выявлено достоверное уменьшение максимальной систолической ( $V_{ps}$ ), и минимальной диастолической ( $V_{ed}$ ) скоростей в ОСА. Так, слева значение  $V_{ps}$  в группе ГС было равным  $95,74 \pm 5,23$ , в группе с АГ 2 ст. —  $78,92 \pm 8,38$ , что достоверно меньше. Справа значение  $V_{ps}$  в группе ГС было равным  $93,21 \pm 4,86$ , в группе с АГ 2 ст. —  $79,96 \pm 8,53$ , что значимо меньше. Значение  $V_{ed}$  в группе с АГ 2 ст. составило  $24,28 \pm 1,44$ , что достоверно меньше в сравнении с ГС ( $28,01 \pm 0,71$ ). Значение показателя  $V_{ed}$  справа в группе АГ 2 ст. —  $24,86 \pm 1,28$  и значимо меньше чем в ГС, где средний показатель минимальной диастолической скорости составил  $27,22 \pm 1,11$ .  $TAV$  и  $TAP$  — усредненные по времени и пиковым значениям средние скорости кровотока в ОСА слева и справа у пациенток с АГ 2 ст. были достоверно меньше. Снижение показателей объемного кровотока  $V_{vol}$  в ОСА у пациенток с 2 ст. АГ можно объяснить увеличением периферического сопротивления сосудов [18; 39; 71].

Анализ результатов индексированных показателей, характеризующих жесткость и резистивность сосудистого русла, может повышать информативность предыдущих показателей и объективно отображает процессы ремоделирования сосудов. У пациенток с АГ 2 ст.  $RI$  в ОСА слева и справа был достоверно выше, что свидетельствует об увеличении жесткости сосудистой стенки. Значения  $RI$  для

ВСА в подгруппе АГ 2 ст. имели тенденцию к увеличению. Индекс PI в ОСА справа и слева был достоверно увеличен у пациенток с АГ 2 ст., что косвенно отражает состояние повышенного сопротивления кровотоку.

Таким образом, вышеперечисленные показатели, отражающие геометрию сосудов, скоростные показатели кровотока, индексы резистивности и пульсации в ОСА, свидетельствуют о наличии системного ремоделирования сосудистого русла у пациенток с АГ 2 ст.

Оценивая показатели гемодинамики в подгруппе с АГ 1 ст. в сравнении с ГС, были выявлены структурные и функциональные изменения в ОСА у пациенток с АГ 1 ст. Так, анализ группы показателей, характеризующих геометрию сосуда, выявил тенденцию к увеличению D<sub>ким</sub> в ОСА и отмечена тенденция к увеличению толщины комплекса интим-медиа в ОСА. Анализ скоростных показателей кровотока магистральных сосудов в подгруппе с АГ 1 ст. выявил достоверное уменьшение максимальной систолической ( $V_{ps}$ ) скорости и минимальной диастолической скорости ( $V_{ed}$ ) в общей сонной артерии. Скорость объемного кровотока у пациентов с АГ 1 ст. имела тенденцию к уменьшению, то есть при значительной вариабельности индивидуальных значений эти показатели оказались достаточно близки в обеих группах, что закономерно и еще раз подчеркивает отсутствие явно выраженного ремоделирования артерий у пациентов с АГ 1 ст.

Оценивая индексированные показатели, нами выявлено достоверное увеличение средних значений PI в ОСА в группе с АГ 1 ст. Данные представлены в таблице 6.

Таблица 6

Показатели УЗДГ в группах АГ 1 ст. и ГС. Левая и правая стороны

Сосуд	Показатель	Левая сторона		Правая сторона	
		ГС n-52	АГ 1 ст. n-36	ГС n-52	АГ 1 ст. n-36
ОСА	D адв.	6,84±0,10	7,12±0,11	6,76±0,01	7,00±0,22
	D ким	5,56±0,21	5,81±0,23	5,59±0,12	5,98±0,14
	ТИМ	0,68±0,04	0,73±0,03	0,63±0,02	0,64±0,03
	ТИМ биф	1,09±0,11	1,12±1,20	0,97±0,07	1,12±0,11
	ТИМ макс	1,09±0,11	1,16±0,13	0,97±0,07	1,12±0,11
	Vps	95,74±5,23	87,84±5,23*	93,21±4,86	79,96±8,53*
	Ved	28,01±0,71	26,01±0,71*	27,22±1,11	24,86±1,28*
	TAP	43,17±1,12	39,17±1,12*	41,90±1,61	36,50±2,28*
	TAV	23,64±0,53	21,64±0,53	23,52±0,82	21,10±1,38
	RI	0,62±0,03	0,65±0,04	0,67±0,03	0,70±0,04
	PI	1,51±0,15	1,74±0,70*	1,46±0,14	1,63±2,05
Vvol	292,22±26,88	284,29±27,24	295,64±16,21	281,26±15,16	
BCA	D адв.	5,58±0,24	5,17±0,17	5,90±0,33	5,54±0,21
	D ким	4,13±0,12	3,98±0,06	4,10±0,18	4,05±0,18
	ТИМ	0,58±0,04	0,61±0,03	0,55±0,07	0,59±0,05
	Vps	68,05±3,28	66,54±6,95*	61,04±2,76	60,92±5,58
	Ved	30,98±1,05	29,56±2,12	30,84±2,41	30,73±1,03
	TAP	43,04±1,73	39,92±2,63	43,95±3,14	42,15±1,75
	TAV	29,93±0,95	29,32±0,95	28,64±2,68	28,78±1,64
	RI	0,53±0,04	0,54±0,02	0,48±0,05	0,50±0,01
	PI	0,79±0,07	0,81±0,03	0,72±0,08	0,74±0,05
	Vvol	194,26±10,73	191,53±9,38	187,99±7,65	182,36±7,24
ПА	D адв.	4,13±0,17	3,98±0,01	3,81±0,20	3,54±0,17
	D ким	3,42±0,11	3,50±0,06	3,22±0,19	3,11±0,14
	Vps	45,04±2,54	41,04±2,54	37,53±2,08	36,15±2,18
	Ved	17,68±0,99	16,68±0,99	14,92±0,93	14,64±0,85
	TAP	25,72±1,37	24,12±1,37	22,20±0,93	21,45±1,17
	TAV	15,88±0,48	15,48±0,48	13,15±0,71	12,98±0,76
	RI	0,58±0,02	0,59±0,02	0,60±0,03	0,61±0,03
	PI	1,01±0,07	1,03±0,06	1,05±0,09	0,98±0,03
	Vvol	74,79±7,48	71,41±5,86	72,43±6,75	67,43±8,62

Прим.: \* — различия достоверны при  $p < 0,05$ .

Анализ показателей УЗДГ, имевших наиболее значимое отличие у пациенток сравниваемых подгрупп, наглядно представлен на рисунках 1-3.

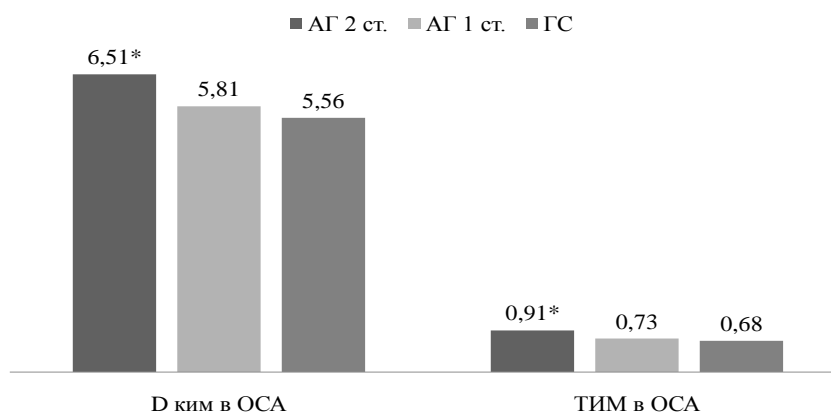


Рис. 1. Сравнительный анализ диаметров сосудов общих сонных артерий и толщины комплекса интим-медиа с левой стороны в сравниваемых группах.

(\* — различия достоверны при  $p < 0,05$ )

Ремоделирование сосудов, по данным литературы, начинается как адаптивный процесс в ответ на изменение условий гемодинамики, но длительно существующая адаптация сменяется структурными повреждениями, что проявляется нарушениями проводящей функции сосудистой стенки [18; 39]. Известно, что повышение систолического артериального давления приводит к структурно-функциональным изменениям общих сонных артерий, заключающимся в расширении диаметра просвета и снижении упругоэластических свойств сосудистой стенки [18; 63; 65; 71]. Увеличение внутрипросветного диаметра общих сонных артерий является закономерным при артериальной гипертензии и предотвращает снижение объемного притока крови к головному мозгу. Изменение параметров ремоделирования общих сонных артерий у больных артериальной гипертензией 1-2-й степени, имеющих различные типы центральной гемодинамики, неоднозначны. Так, при гиперкинетическом типе наблюдается наибольшая толщина комплекса интим-медиа, а гипокINETический тип характеризуется расширением внутрипросветного диаметра общих сонных артерий [47; 63]. В изучаемой нами группе пациенток мы

наблюдали как увеличение, так и сужение внутреннего диаметра в ОСА, что можно объяснить разной формой и стадией АГ. По данным литературы, после процесса увеличения внутреннего диаметра ОСА, при прогрессировании болезни начинается процесс сужения просвета, что коррелирует с увеличением ТИМ и индексом жесткости сосудистой стенки. Этим патогенетическим механизмом можно объяснить наличие в подгруппе с АГ 2 ст. пациенток как с увеличением диаметра ОСА, так и его сужением. Так же сужение диаметра ОСА у части пациенток может обуславливаться внутренним концентрическим вариантом ремоделирования общей сонной артерии. Увеличение ТИМ было однонаправленным и наблюдалось у всех пациенток с АГ 2 ст. В подгруппе с АГ 1 ст. была тенденция к увеличению ТИМ.

Анализ линейных скоростей в общей сонной артерии (ОСА) выявил достоверное уменьшение максимальной систолической скорости у пациенток с АГ 2 и 1 ст. и достоверное уменьшение минимальной диастолической и усредненных скоростей у пациенток с АГ 2 ст. (рис. 2).

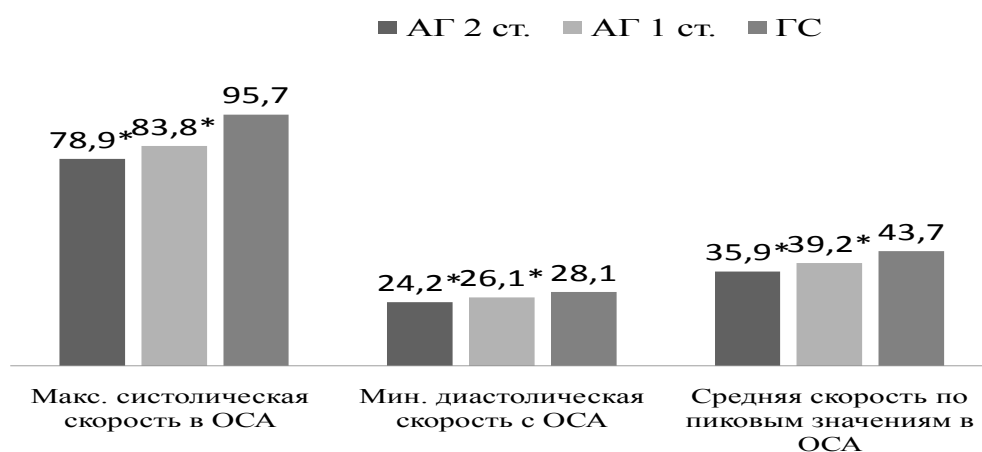


Рис. 2. Количественные характеристики максимальной систолической, минимальной диастолической скоростей, средней скорости по пиковым значениям в левой стороне у пациенток с АГ 1 и 2 ст., и в ГС

(\* — различия достоверны при  $p < 0,05$ )

У пациенток с АГ 2 ст. выявили увеличение индексированных показателей в ОСА (рис. 3).

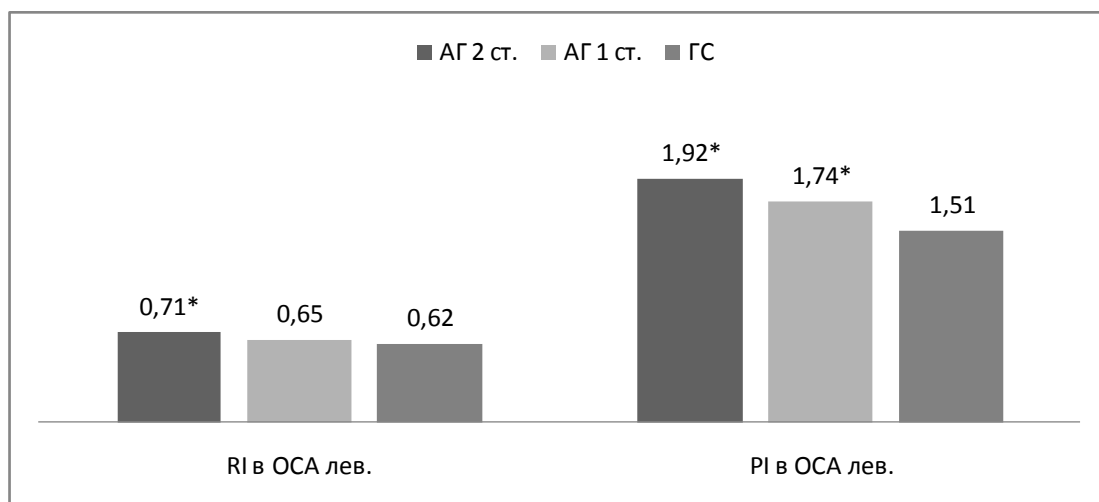


Рис. 3. Индексированные характеристики кровотока RI и PI в левой стороне ОСА у пациенток исследуемых групп (\* — различия достоверны при  $p < 0,05$ )

Как видно из диаграммы, у пациенток с АГ 2 ст. достоверно увеличены индексы жесткости и резистивности в ОСА. Индекс резистентности RI в ОСА выше на 8,01%; PI — на 40,1% аналогичных показателей группы сравнения, что является значимым. По данным литературы, ТИМ и жесткость сосудистой стенки тесно коррелируют между собой [51; 52; 71]. Основными факторами, определяющими уровень системного артериального давления, являются общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) и сердечный выброс (СВ) или минутный объем кровотока (МОК). В зависимости от механизма повышения АД выделяют различные формы артериальной гипертензии: обусловленные увеличением ОПСС или СВ, повышением обеих величин или нарушением нормального соотношения между ними [47; 81]. В результате на каком-то этапе, независимо от первичных патогенетических механизмов, начинают выделять 2 основных фактора — увеличение сопротивления и жесткости сосудов в сочетании с увеличением диаметра ОСА и ГЛЖ, которые ведут к изменению линейных и объемных скоростей.



Таким образом, у пациенток с АГ 2 ст. происходит деформация артериального русла, заключающаяся в структурно-функциональном ремоделировании общей сонной артерии, в виде изменения просвета и увеличения диаметра сосуда, увеличения толщины комплекса интима-медиа, утолщения стенок. Скоростные показатели кровотока у пациенток с АГ 2 ст. характеризуются уменьшением линейных, средних и объемных показателей в ОСА при увеличении индексов RI и PI за счет увеличения тонуса и ригидности сосудов.

У пациенток с АГ 1 ст., при отсутствии значимых изменений всего профиля показателей, имелась тенденция к утолщению Джим, ТИМ, достоверное уменьшение  $V_{ps}$ , изменение индекса PI в ОСА.

В ГС не выявлено значимых изменений при УЗДГ исследовании, диагностированные дисрегуляции СР при ЭКГ-исследовании, можно объяснить проявлением вегетососудистой дистонии, дисплазии соединительной ткани, изменением функции щитовидной железы.

### **3.2. Результаты клиническо-дерматологического исследования кожи лица пациенток с артериальной гипертензией**

В соответствии с поставленной задачей выявить клинические маркеры изменений кожи лица, характерные для пациенток с АГ, был проведен клиничко-дерматологический осмотр пациенток ГИ и ГС. Результаты представлены в таблице 7, где основными клиническими проявлениями нарушения ангиоархитектоники и гемодинамики в коже пациенток с АГ отмечены усиление сосудистого рисунка (купероз) и гиперпигментация кожи.

Маркеры АГ кожи лица, по данным клинического исследования у пациенток групп исследования и сравнения

Показатели	АГ 2 ст. n =40	АГ 1 ст. n=36	ГС n = 52
Купероз	34(85%)*	21(58,3%)#	14(26,9%)
Дисхромии в том числе:	32(80%)*	19(52,8%)	21(40,4%)
Гиперпигментация	32 (80%)*	19(52,8%)	21 (40,4%)
Гипопигментация	16 (40%)	12(33,3%)	17 (32,7%)
Тургор кожи нормальный	4 (10%)	6(16,6%)	11(21,1%)
Доброкач. эпители. Новообразования	18(45%)	17(47,2%)	24 (46,2%)

Прим.: \*,# — различия достоверны при  $p < 0,001$ , # — сравнение АГ 1 ст. с ГС, \* — сравнение АГ 2 ст. с ГС.

Купероз в виде усиленного сосудистого рисунка и звездчатых ангиом был самым ярким фенотипическим признаком проявления АГ при проведении клинического осмотра у пациенток с АГ 2 ст. и АГ 1 ст., в сравнении с ГС (85% и 58,3% против 26,9% при  $p < 0,001$ ). Купероз выявлен у большинства женщин с АГ 2 ст., у каждой второй пациентки с АГ 1 ст., и только у 1 из 4 пациенток в группе сравнения. По данным литературы, купероз является клиническим проявлением вегетососудистого невроза [38; 67], который характерен в том числе для пациентов с АГ. Применяв метод математического анализа, а именно вычисление коэффициента корреляции Кэнделла ( $r$ ), была выявлена теснота связи фактора АГ с куперозом:  $r = 0.328$ ,  $p\text{-value} = 0.006$ , т.е. величины коррелированы. Этот факт даёт нам основание выделить купероз, как клинический маркер проявления АГ.

Вторым ярким проявлением АГ на коже лица у пациенток с АГ 2 ст. в сравнении с ГС, было достоверное увеличение количества выявленных нарушений пигментации — дисхромий в виде гиперпигментации (80% против 40,4% при  $p < 0,001$ ). Наблюдалась тенденция к увеличению гипопигментации у пациенток с АГ 2 ст. в сравнении с ГС. Результаты выявленных нарушений

пигментации побудили нас проанализировать фототип кожи пациенток ГИ и ГС с применением классификации Т. Фитцпатрика [152]. Полученные данные приведены в таблице 8.

Таблица 8

## Распределение женщин по типу фоточувствительности кожи

Тип фоточувствительности кожи	АГ 2ст. n=40	АГ 1ст. n=36	ГС n=52
I фототип	11(27,5 %)	8(22,2%)	13 (25 %)
II фототип	17(42,5 %)	17(47,2%)	23 (44,8 %)
III фототип	12(30,0 %)	11(30,5%)	15 (28,8 %)
IV фототип	-	-	1 (1,9 %)

Как видно из таблицы 8, около 70% пациенток с АГ 1-2 ст. являются представителями 1 и 2 фототипов кожи, что не предполагает предрасположенности к появлению гиперпигментации. Не выявлено межгруппового отличия при анализе встречаемости фототипов в ГИ и ГС. На фоне равномерного распределения пациенток по фототипам, обусловленным генетически, пигментация в группе с АГ 2 ст. регистрировалась в 2 раза чаще. Применив математический метод вычисления коэффициента корреляции Кэнделла (r), была выявлена теснота связи фактора АГ с гиперпигментацией:  $r = 0.381$ ,  $p\text{-value} = 0.05$ , т.е. величины коррелированы, что даёт основание считать гиперпигментацию клиническим маркером проявления АГ на коже лица.

Не выявлено достоверно значимых отличий в таких показателях, как доброкачественные эпителиальные новообразования, тургор кожи.

Клинические примеры купероза и гиперпигментации у пациенток с АГ 1-2 ст. представлены на рисунках 5-6, видны сосудистые изменения кожи в сочетании с периваскулярной локализацией пигмента.



Рис. 5. А — капиллярная сеть; Б — пигментация у пациентки с АГ 2 ст.

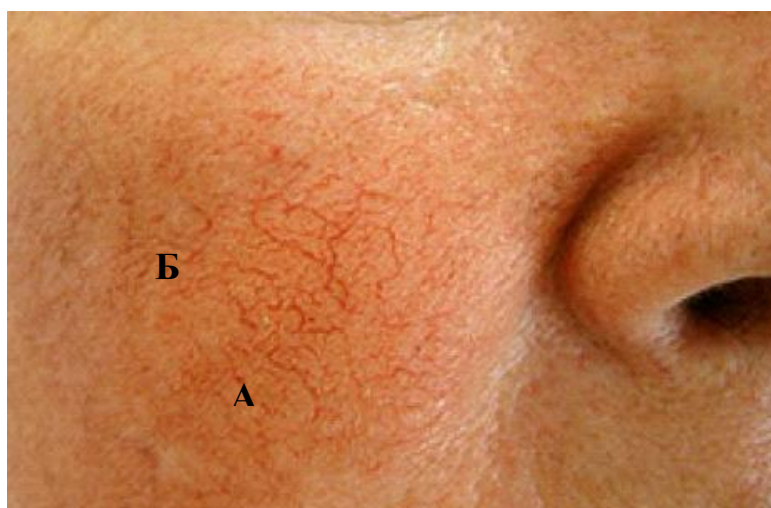


Рис. 6. А — телеангиоэктазии; Б — пигментация у пациентки с АГ 1 ст.

Из представленных рисунков 5-6 видно, что выраженность сосудистого рисунка и гиперпигментация наблюдается как у пациенток с АГ 2 ст., так и у с пациенток с АГ 1 ст.

По результатам клинико-anamnestического исследования был выявлен характерный для АГ тип кожи, фенотипический морфотип. Результаты представлены в таблицах 9-10.

Распределение по типу кожи лица пациенток ГИ и ГС

Тип кожи:	ГИ 2 n=40	ГИ 1 n=36	ГС n=52
Нормальная	0%*	3(8,3%)	7 (13,4%)
Сухая	14(35,0%)	11(30,6%)	16 (30,8%)
Жирная	6(15,0%)*	3(8,3%)	3 (5,8%)
Комбинированная	20(50,0%)	19(52,8%)	26 (50,0%)

Прим.: \* — различия достоверны при  $p < 0,05$ .

Анализ результатов анамнестического исследования показал отсутствие нормального типа кожи у пациенток с АГ 2 ст. Достоверно чаще у пациенток с АГ 2 ст. в сравнении с ГС выявлена жирная кожа (15% против 5,8% при  $p < 0,05$ ), что может быть следствием усиления функции сальных желез кожи. Не выявлено достоверных отличий при диагностике случаев сухого и комбинированного типа кожи лица у пациенток в ГИ и ГС.

Результаты оценки морфотипа лица [61] пациенток в ГИ и ГС представлены в таблице 10.

Таблица 10

Распределение пациенток ГИ и ГС по морфотипам лица

Морфотипы	ГИ 2 n=40	ГИ 1 n=36	ГС n=52
Мимический тип	8(20,0 %)	9(25,0%)	14 (26,9 %)
Мелкоморщинистый тип	2(5,0 %)*	6(16,7%)	16 (30,7 %)
Деформационный тип	18(45,0%)*	12(33,3%)	8 (15,4 %)
Комбинированный тип	12(30,0 %)	9(25,0%)	14 (26,9 %)
Мускульный тип	-	-	-

Прим.: \* — различия достоверны при  $p < 0,05$ .

При анализе морфотипов лица у пациенток с АГ 2 ст. в сравнении с ГС, было выявлено достоверное преобладание деформационного типа (46,6% случаев против 15,4% при  $p < 0,05$ ). Деформационный морфотип лица у пациенток с АГ 2 ст. характеризовался преобладанием отечности тканей лица, перераспределением подкожно-жировой клетчатки в нижней трети лица. Достоверно реже был отмечен мелкоморщинистый тип (5,3% против 30,7%, при  $p < 0,05$ ), что

предположительно может быть следствием эластоза дермы у пациенток с АГ. Комбинированный и «усталый» морфотипы не имели значимого отличия по встречаемости в сравниваемых группах. Мышечного типа выявлено не было в связи с отсутствием пациенток азиатского фенотипа.

**Резюме.** У пациенток с АГ по результатам клинико-дерматологического осмотра и математического анализа полученных данных, анамнестического исследования были выявлены клинические маркеры кожных проявлений АГ в виде купероза кожи лица, гиперпигментации, отсутствия нормального типа кожи, преобладания деформационного морфотипа.

### 3.3. Сравнительный анализ результатов инструментального исследования кожи лица у пациенток с артериальной гипертензией

Результаты инструментального измерения корнеометрии и себуметрии кожи лица у пациенток ГИ и ГС представлены в таблице 11.

Таблица 11

#### Результаты измерения корнеометрии и себуметрии

Показатели	ГИ 2 n=40	ГИ 1 n=36	ГС n =52
Корнеометрия усл. ед.	32,6±9,6*	34,5±9,8	37,2 ±10,3
Себуметрия усл. ед.	28,2±6,3*#	24,8±5,9	23,1±5,8

Прим.: # \* — различия достоверны при  $p < 0,05$ ; \* — сравнение ГИ 2 с ГС, # — сравнение группы ГИ 2 с группой ГИ 1.

Сравнительный анализ показателя гидратации (корнеометрии) кожи в подгруппе с АГ 2 ст. и ГС, выявил достоверное уменьшение увлажнённости кожи у пациенток с АГ 2 ст. Наблюдалась тенденция к уменьшению гидратации у пациенток с АГ 2 ст. в сравнении с показателями пациенток с АГ 1 ст.

При анализе результатов себуметрии у пациенток группы с АГ 2 ст. в сравнении с АГ 1 ст. и ГС было зафиксировано достоверное увеличение содержания себума. Данные инструментального исследования не противоречат результатам клинико-дерматологического осмотра и подтверждают выводы о

повышенном содержании кожного сала и снижении гидратации поверхностного слоя кожи.

Таким образом, при клинико-дерматологическом осмотре для пациенток с АГ 2 ст. было характерно отсутствие нормального типа кожи, преобладание деформационного морфотипа и достоверно реже отмеченный мелкоморщинистый морфотип. Клиническими маркерами поражения кожи при АГ можно считать купероз и гиперпигментацию. Инструментальное исследование кожи у пациенток с АГ 2 ст. зафиксировало достоверное увеличение содержания липидов в поверхностных слоях эпидермиса и уменьшение гидратации поверхностного слоя. В работе Lever W. F. отмечает, что при хронической сердечной недостаточности и АГ имеет значение дисфункция эндотелия сосудов, нарушение баланса взаимоотношений между вазоконстрикторными и вазодилаторными факторами, которые секретируются эндотелием сосудистой стенки, что формирует неадекватность кровоснабжения кожи [170]. Дисфункция эндотелия сосудов кожи и дисбаланс вазоконстрикции клинически может проявляться куперозом кожи, что перекликается с результатами наших исследований и максимально выражено в группе пациенток с АГ 2 ст., доказывая необходимость дальнейшего морфологического исследования кожи.

Результаты проведённого ЭКГ и УЗДГ исследования пациенток с АГ подтверждают факт поражения сердца и сосудов у пациенток изучаемых групп. Так, у пациенток с АГ 2 ст. выявлены ЭКГ признаки ГЛЖ, дисрегуляции СР, аритмии. УЗДГ-исследование сосудов головы и шеи выявило структурные изменения в ОСА, утолщение КИМ. Функциональные изменения скоростных показателей кровотока: уменьшение линейных и уменьшение объемных скоростей кровотока в общих, внутренних сонных и позвоночных артериях. Достоверно значимые изменения индексированных показателей: индекса резистентности RI и индекса пульсации PI в ОСА.

При сравнении показателей в группах с АГ 1 ст. и ГС выявлено достоверное уменьшение средних значений показателя  $V_{ps}$  в ОСА и ВСА, так же наблюдалось достоверное увеличение индекса PI в ОСА. Показатели  $D_{ким}$ ,  $V_{ed}$ ,  $V_{vol}$ , RI имели тенденцию к отличию, но не были статистически значимыми.

## **Глава 4.**

# **МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ И МОРФОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОЖИ ЛИЦА В ОКОЛОУШНОЙ ОБЛАСТИ У ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

В настоящей главе представлены результаты морфологического и морфометрического исследования дермы и её артериол у пациенток с артериальной гипертензией 1-2 ст. В связи с отсутствием в литературных источниках данных о количественных и качественных характеристиках артериол дермы при АГ, является актуальным выполнение прижизненного морфологического исследования, с последующим анализом полученных данных и выделением комплекса количественных и качественных характеристик артериол и дермы у пациенток с АГ 1-2 ст. Для проведения последующего сравнительного анализа с данными пациенток с АГ, нами было проведено морфологическое и морфометрическое исследование биоптатов кожи лица у 52 практически здоровых женщин, составивших группу сравнения.

### **4.1. Морфологические и морфометрические характеристики артериол и кожи лица у пациенток из группы сравнения**

На основе проведённого нами морфологического и морфометрического исследования кожи у пациенток ГС, был проведён сравнительный анализ с доступными в литературе данными морфометрии кожи пациенток молодого возраста, где количественные морфометрические данные найдены только для артериол кожи [99; 108]. Результаты представлены в таблице 12.



Морфометрия кожи лица у пациенток ГС и женщин 20-25 лет

Показатели кожи лица в области щеки	Женщины 20-25 лет	Группа сравнения n-52
Эпидермис		
Толщина (мкм)	Нет данных	53,98±5,26
Толщина рогового слоя (мкм)	Нет данных	13,04±1,29
Базальная мембрана		
Толщина (мкм)	Нет данных	8,87±0,78
Извитость (мкм)	Нет данных	35,61±2,98
Дерма		
Фибробласты (%)	Нет данных	0,30±0,02
Эластические волокна (%)	Нет данных	13,46±1,15
Коллагеновые волокна (%)	Нет данных	53,88±5,15
Артериолы дермы		
Наружный диаметр (мкм)	20-25	23,23±2,45
Внутренний диаметр (мкм)	Нет данных	12,62±1,37
Толщина стенки артериолы (мкм)	5-6	5,44±0,47
Индекс Керногана	Нет данных	0,42±0,04

В нашем исследовании у женщин ГС средние значения толщины эпидермиса в коже лица составили 53,98±5,26 мкм и его рогового слоя — 13,04±1,29 мкм. Базальный слой эпидермиса был представлен преимущественно кубическим и цилиндрическим эпителием, с включениями меланоцитов-одиночных светлых клеток с темными ядрами. Шиповидный слой несколько истончен, тогда как зернистый и роговой — широкие, местами с признаками гипер- и парокератоза (рис. 7, 8) с островками пигментной нагруженности (рис. 9). К наиболее ярким качественным изменениям в эпидермисе в группе практически здоровых пациенток можно отнести гиперплазию сальной железы с очагом некробиоза и воспалительной инфильтрацией в железе, что может быть проявлением позднего акне (рис. 14) (наблюдение № 48).

В целом эпидермис здоровых женщин среднего возраста не имел значимых качественных и количественных отличий от молодых пациентов, по данным литературы [60; 108; 169; 170].

Толщина базальной мембраны составила  $8,87 \pm 0,78$  мкм и количество эпидермальных выростов — извитость базальной мембраны — 35,61 на ед. площади, отмечалась (рис. 10, 11) некоторая уплощенность сосочкового слоя базальной мембраны. В качестве клинического примера можно привести наблюдение № 50 (Н-на Н.Б., 46 лет) и № 48 (А-р А.Н., 54 года). На рисунке видно, что базальная мембрана и эпидермис с увеличенной складчатостью и имеют разную высоту сосочкового слоя (рис. 12, 13).

Морфометрия дермы у пациенток ГС выявила удельный вес фибробластов составивший 0,30%, коллагеновых волокон — 53,88%, эластиновых волокон — 13,46%, с равномерным распределением в дерме. К качественным изменениям в дерме можно отнести явления дистрофии коллагеновых волокон: в них местами наблюдались кристаллические отложения, утолщения и фрагментация волокон (рис. 15). Следует отметить, что случаи дистрофии волокон коллагена ограничиваются небольшими участками. Зафиксированы единичные случаи выявления признаков гиперэластоза, чаще — в субэпидермальных отделах дермы (рис. 16), где видны клубки эластических волокон с явлениями дистрофии, фрагментации, извитости и истончения волокон (рис. 17). Обращает внимание внедрение брэдитрофного подкожно-жирового слоя в сетчатый слой дермы, окружая потовые железы и волосяные фолликулы, что сдавливает и ухудшает трофику придатков кожи (рис. 18).

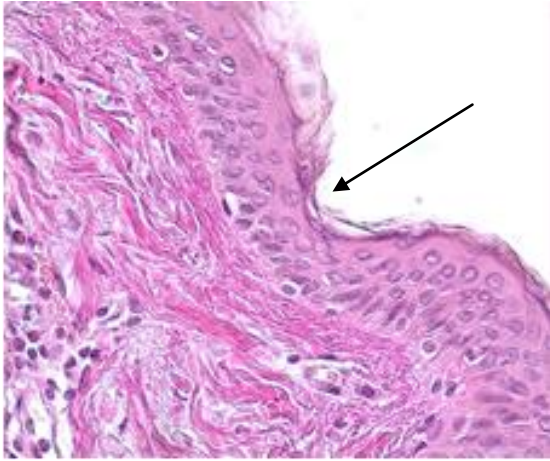


Рис. 7. Атрофия эпидермиса преимущественно за счет шиповидного слоя, паракератоз. Окраска гематоксилином и эозином; ув.  $\times 400$  (собственный материал)

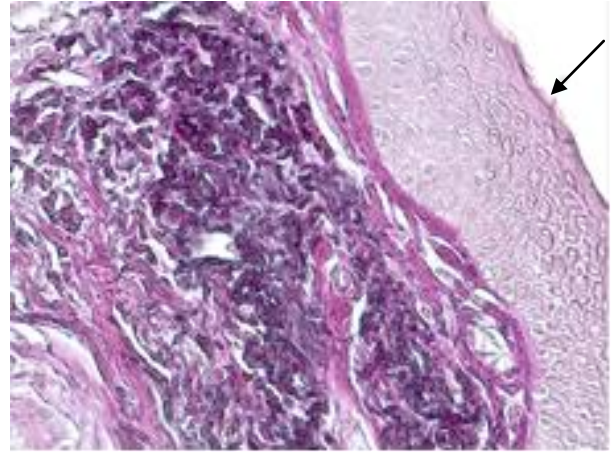


Рис. 8. Зернистый и роговой слой эпидермиса с признаками паракератоза. Окраска по Вейгерту; ув.  $\times 400$  (собственный материал)

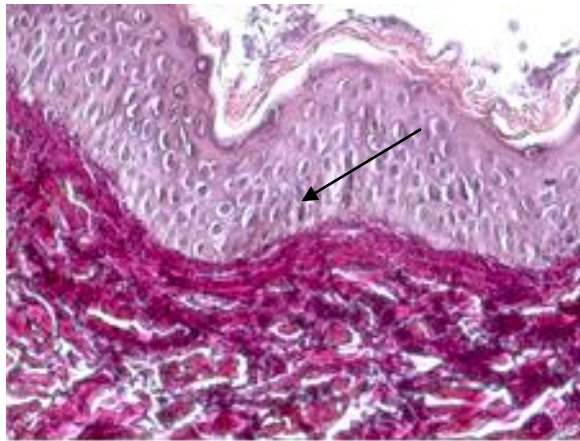


Рис. 9. Островки пигментной нагрузки в базальном слое и прилегающих клетках эпидермиса. Окраска по Вейгерту; ув.  $\times 400$  (собственный материал)

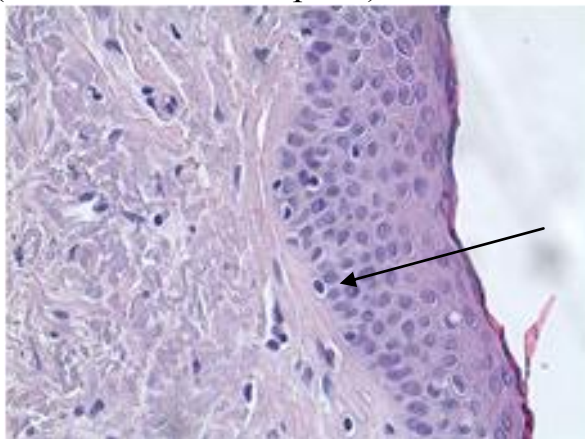


Рис. 10. Уплотненность базальной мембраны и сосочкового слоя. Окраска гематоксилином и эозином; ув.  $\times 400$  (собственный материал)

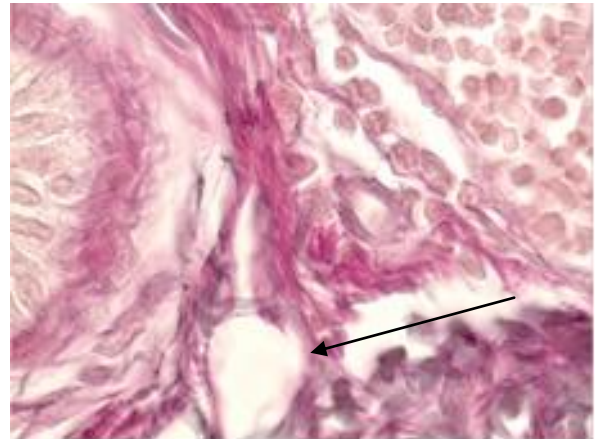


Рис. 11. Базальная мембрана с признаками отека. Окраска по Вейгерту; ув.  $\times 1000$  (собственный материал)

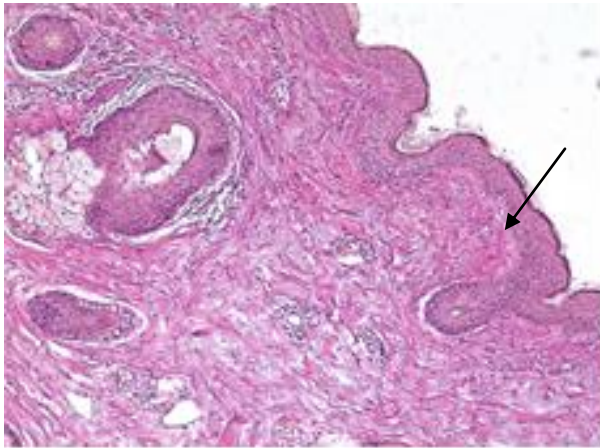


Рис. 12. Неравномерность толщины базальной мембраны в сочетании с различной толщиной эпидермиса и нерегулярности сосочкового слоя. Окраска гематоксилином и эозином; ув.  $\times 100$  (собственный материал)

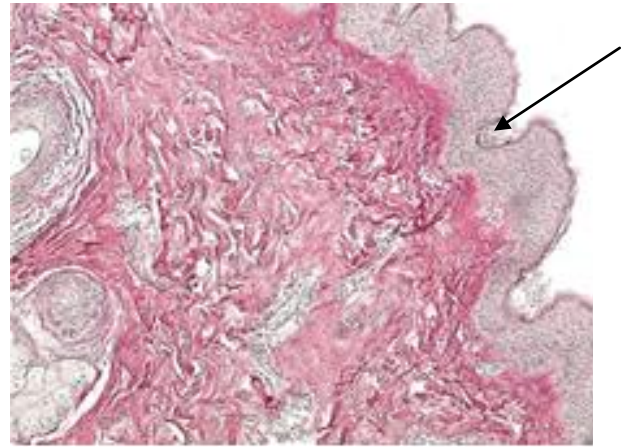


Рис. 13. Эпидермис с увеличенной складчатостью имеет разную высоту сосочкового слоя. Окраска по Ван Гизону; ув.  $\times 100$  (собственный материал)

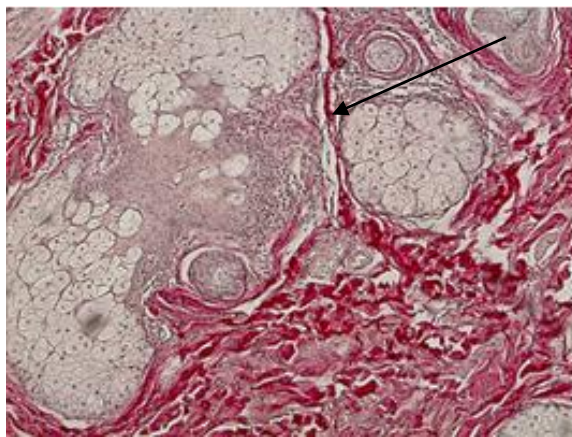


Рис. 14. Гиперплазия слюнной железы с признаками некробиоза и воспалительной инфильтрации в ней. Окраска по Ван Гизону; ув.  $\times 100$  (собственный материал)

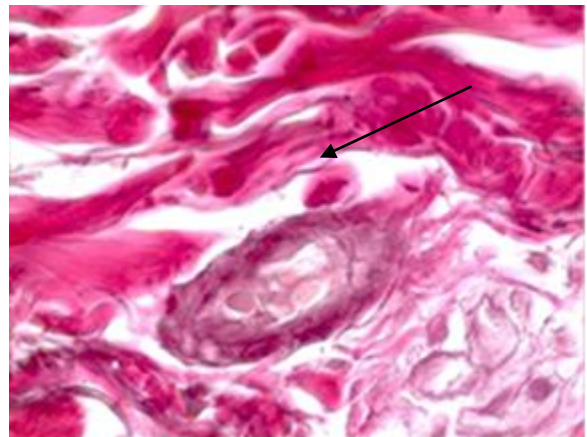


Рис. 15. Фрагментация и дистрофия коллагеновых волокон, кристаллические отложения в них. Окраска по Вейгерту; ув.  $\times 1000$  (собственный материал)

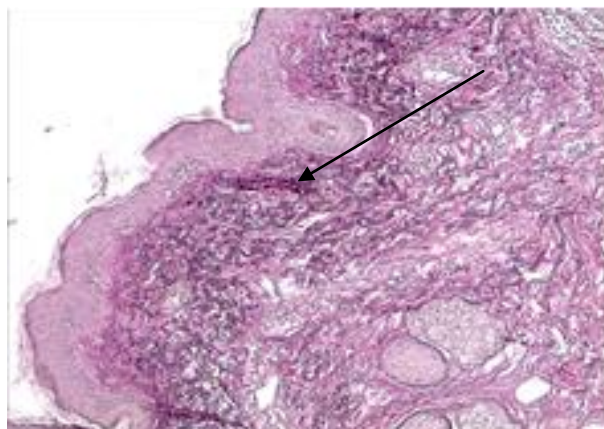


Рис. 16. Обилие эластических волокон в верхних отделах дермы. Окраска по Вейгерту; ув.  $\times 100$  (собственный материал)

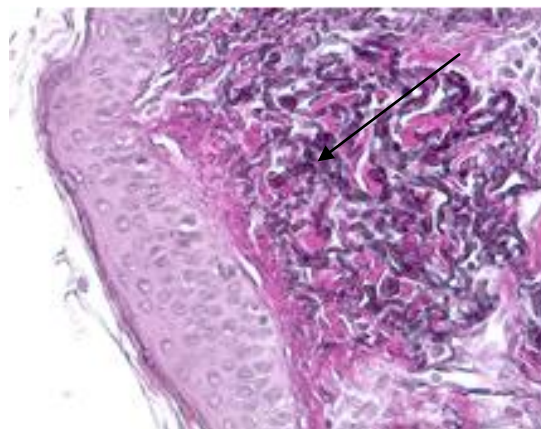


Рис. 17. Скопление эластических волокон с признаками фрагментации, извитости, истончения. Окраска по Вейгерту; ув.  $\times 400$  (собственный материал)

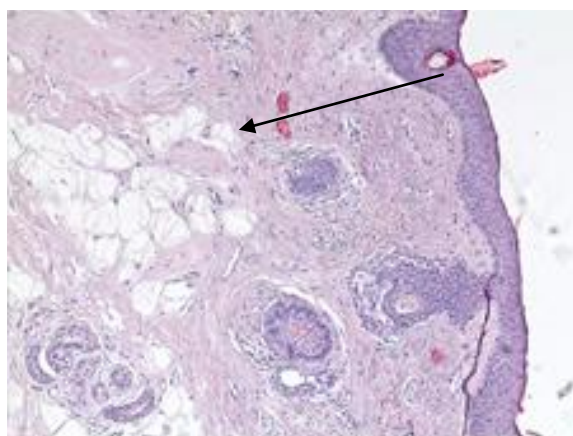


Рис. 18. Внедрение подкожно-жировой клетчатки в сетчатый слой дермы. Окраска гематоксилином и эозином; ув.  $\times 100$  (собственный материал)

По результатам морфометрического исследования артериол дермы у пациенток ГС средние значения наружного диаметра артериол составили 23,23 мкм, внутреннего диаметра — 12,62 мкм, толщины стенки артериол дермы — 5,44 мкм. Средние значения показателей толщины стенки и внутреннего диаметра артериол совпадают с данными литературы для лиц молодого возраста, что говорит о сохранении этих значений у здоровых пациенток среднего возраста. Индекс Керногана 0,42 был впервые определен для артериол дермы у здоровых пациенток среднего возраста с целью последующего сравнения с данными

пациенток с АГ для выявления влияния артериальной гипертензии на артериолы демы.

Качественные изменения артериол у пациенток ГС представлены отдельными случаями перикалибровки мелких сосудов, когда сосуды малого диаметра приобретают признаки более крупных, с пролиферацией собственных клеточных элементов (рис. 22). Клинико-морфологический пример (рис. 19) острого микроциркуляторного расстройства с нарушением проницаемости, как вероятная реакция на травму представлен иллюстрацией с расширением лимфатических щелей отечной жидкостью (рис. 20), эндотелий стенки артериол местами слущен, в периваскулярных отделах явления отека. Указанные изменения наблюдали не только периваскулярно, но и в дерме (рис. 21). Качественные изменения в сосудистых клубочках разного типа— артериоллярных и прекапиллярных, представлены гиперплазией эластических волокон (рис. 23), умеренным эластозом сосудистой стенки. Клинико-морфологическая иллюстрация изменений в сосудистой стенке представлена на рисунке 24, где видны одиночные огромные округлые со светлой цитоплазмой клетки с отчетливым мелким гиперхромным ядрышком, неясными контурами ядра эндотелиального происхождения, одна из них замещает почти всю стенку артериолы; в левом верхнем углу — гигантский симпласт с зернистой цитоплазмой, возможно, выполняющий фагоцитарную функцию.

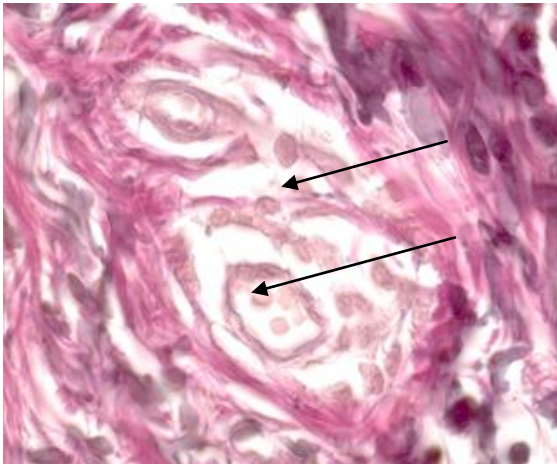


Рис 19. Отек периваскулярных отделов дермы (А). Эндотелиоциты в значительной мере слущены (Б). Окраска по Вейгерту; ув.  $\times 1000$  (собственный материал)

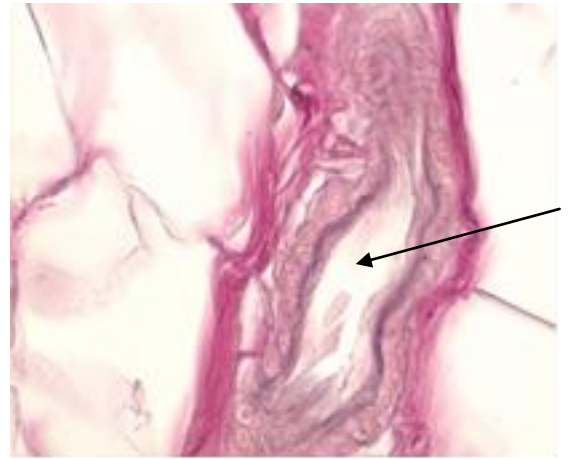


Рис. 20. Расширение лимфатических щелей отечной жидкостью в периартериолярных отделах дермы (указано стрелкой). Окраска по Вейгерту; ув.  $\times 1000$  (собственный материал)

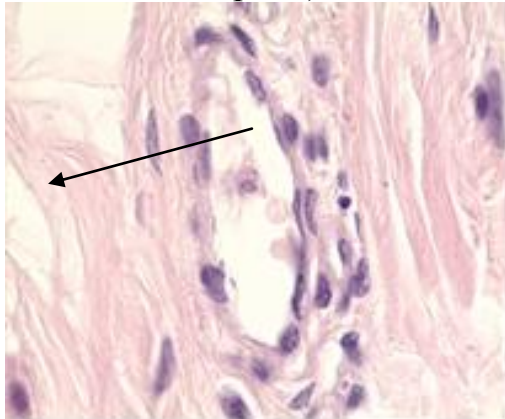


Рис. 21. Разволокнение, дистрофия волокон в сетчатом слое дермы (указано стрелкой). Окраска по Вейгерту; ув.  $\times 1000$  (собственный материал)

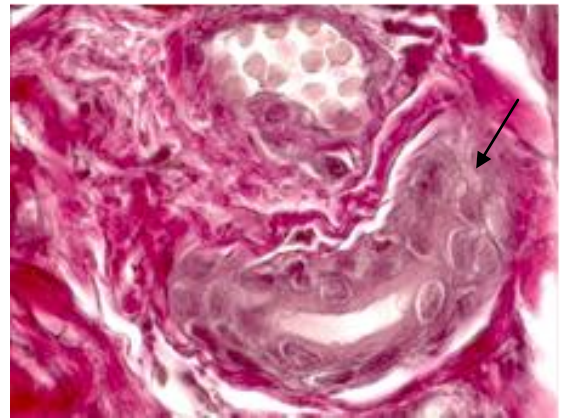


Рис. 22. Перекалибровка и пролиферация собственных клеточных элементов стенки артериолы. Окраска по Вейгерту; ув.  $\times 1000$  (собственный материал)

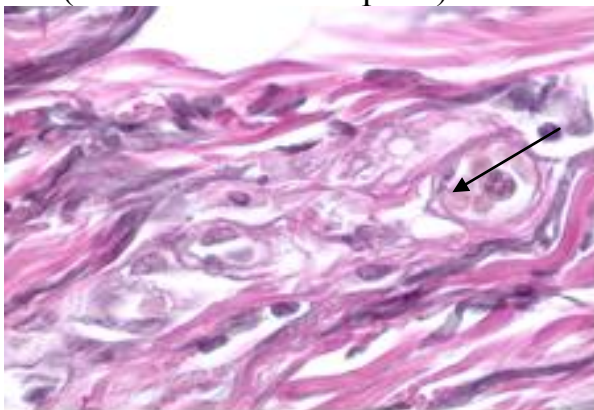


Рис. 23. Сосудистые клубочки прекапиллярного типа. Гиперэластоз сосудистой стенки (указано стрелкой). Окраска по Вейгерту; ув.  $\times 1000$  (собственный материал)

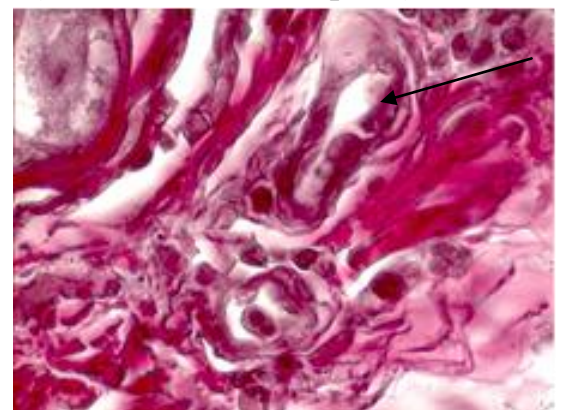


Рис. 24. Внедрение увеличенного эндотелиоцита в стенку артериолы (указано стрелкой). Окраска по Вейгерту; ув.  $\times 1000$  (собственный материал)

Таким образом, анализ результатов морфометрического исследования биоптатов кожи околоушной области у практически здоровых женщин среднего возраста выявил количественные показатели, характеризующие толщину эпидермиса  $53,98 \pm 5,26$  мкм и его рогового слоя —  $13,04 \pm 1,29$  мкм, базальной мембраны —  $8,87 \pm 0,78$  мкм и ее извитости —  $35,61 \pm 2,98$  мкм. В дерме на  $1 \text{ мм}^2$  определено процентное содержание фибробластов —  $0,30 \pm 0,02\%$ , эластических волокон —  $13,46 \pm 1,15\%$  и коллагеновых волокон —  $53,88 \pm 5,15\%$ . В сосудах дермы величина наружного диаметра артериолы составила  $23,23 \pm 2,45$  мкм, внутреннего диаметра —  $12,62 \pm 1,37$  мкм, толщина стенки —  $5,44 \pm 0,47$  мкм, индекс Керногана —  $0,42 \pm 0,04$ .

Полученные нами вышеперечисленные показатели сделали возможным последующий сравнительный анализ. Качественные показатели, отражающие явления дистрофии, были умеренные, очаговые и неравномерно выраженные: дистрофия волокнистых элементов дермы-коллагена и эластина представлена мелкими очагами деструкции и пролиферации клеток соединительнотканного ряда. Такие признаки в микроциркуляторном русле, как эластоз стенок артериол, образование клубочковых структур, перекалибровка артериол, были единичными. Отек стенки артериол и дермы связан с травмой и до определенной степени может быть отнесен к компенсаторно-адаптационным.

#### **4.2. Морфологические и морфометрические характеристики кожи лица и артериол у пациенток с артериальной гипертензией**

В настоящее время предложена теория «МЦР как орган-мишень АГ» [49-52; 58; 66; 73; 82-83; 166; 172-174; 204; 213]. Изучение МЦР при АГ привело к формированию концепции эндотелиальной дисфункции и описанию цепи событий: нарушение регуляции сосудистого тонуса — ремоделирование — редификация, сопровождающих перестройку МЦР. Однако нельзя назвать проблему МЦ в коже при АГ решенной с отсутствием количественных данных об артериолах дермы [172-173]. Для выявления влияния АГ на артериолы и дерму



была проведена морфометрия биоптатов кожи пациенток с АГ, результаты представлены в таблице 13.

Таблица 13

Результаты морфометрического исследования артериол и кожи лица пациенток

## ГИ

Показатель	ГИ
Эпидермис	
Толщина эпидермиса (мкм)	56,85±6,13
Толщина рогового слоя (мкм)	10,75±1,42
Базальная мембрана	
Толщина базальной мембраны (мкм)	14,58±1,14
Извитость (мкм)	28,42±3,11
Дерма	
Фибробласты в дерме (%)	0,34±0,03
Эластические волокна дермы (%)	16,12±1,62
Коллагеновые волокна дермы (%)	55,08±5,97
Артериолы	
Наружный диаметр артериол (мкм)	28,71±3,11
Внутренний диаметр артериол (мкм)	16,22±1,58
Толщина стенки артериолы (мкм)	7,91±0,65
Индекс Керногана	0,49±0,05

Толщина эпидермиса в группе исследования составила 56,85±6,13 мкм и 10,75±1,42 мкм — толщина его рогового слоя. Толщина базальной мембраны — 14,58\*±1,14 мкм, а ее извитость составила 28,42\*±3,11 на мкм. Качественные изменения в эпидермисе выражались признаками атрофии, главным образом за счет шиповидного слоя (рис. 25), утолщением зернистого слоя — гипергранулезом с явлениями гиперкератоза в роговом слое и паракератозом (рис. 26). На рисунке 27 (наблюдение № 36) видны участки, где эпителий имеет фестончатый вид. У этой же пациентки отмечены гиперплазия и дисплазия сальных желез (рис. 28).

Для пациенток с АГ характерно утолщение и уплощение базальной мембраны с уменьшением количества сосочковых выростов. Так в клинико-морфологическом примере на рисунке 29А базальная мембрана широкая,

выпрямлена, отчетливо дифференцируется, на рисунке 29 Б границы менее четкие.

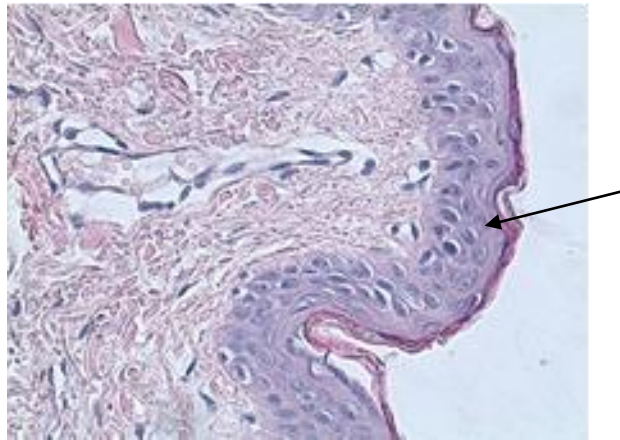


Рис. 25. Атрофия эпидермиса преимущественно за счет шиповидного слоя, гиперкератоз. Окраска гематоксилином и эозином; ув.  $\times 400$  (собственный материал)

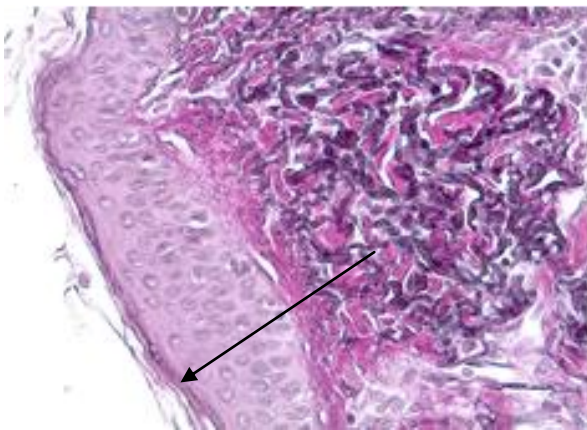


Рис 26 А. Гипер- и паракератоз: атрофия шиповидного. Окраска гематоксилином и эозином; ув.  $\times 400$  (собственный материал)

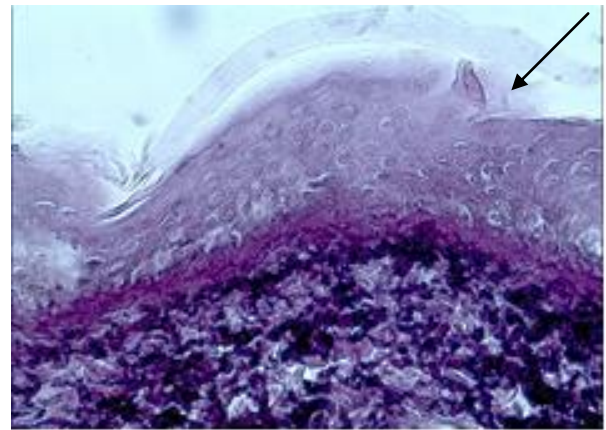


Рис. 26 Б. Гипер- и паракератоз: отторжение рогового слоя. Окраска по Вейгерту; ув.  $\times 400$  (собственный материал)

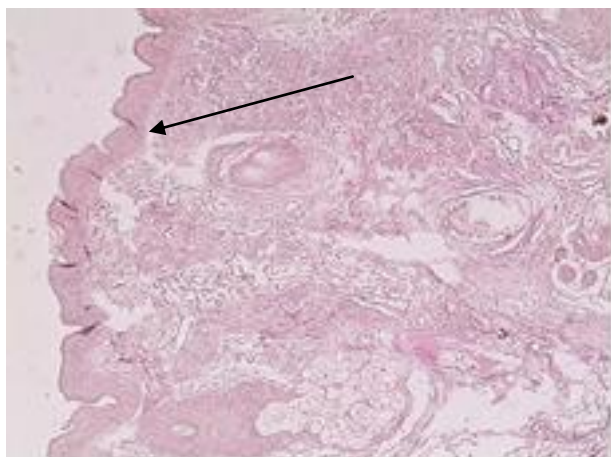


Рис. 27. Фестончатый вид эпителия. Окраска гематоксилином и эозином; ув.  $\times 100$  (собственный материал)

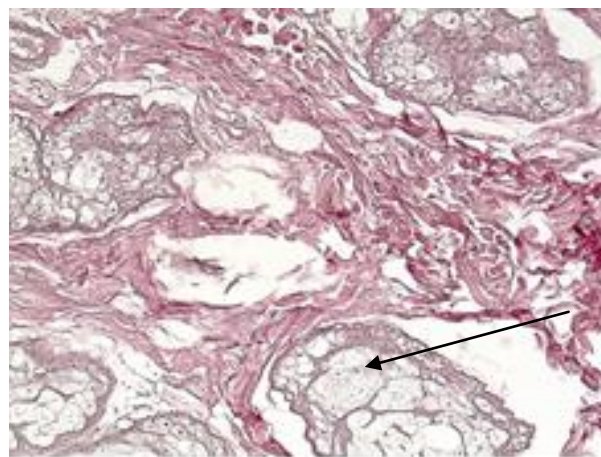


Рис. 28. Гиперплазия слюнных желез с элементами дисплазии. Окраска по Вейгерту; ув.  $\times 100$  (собственный материал)

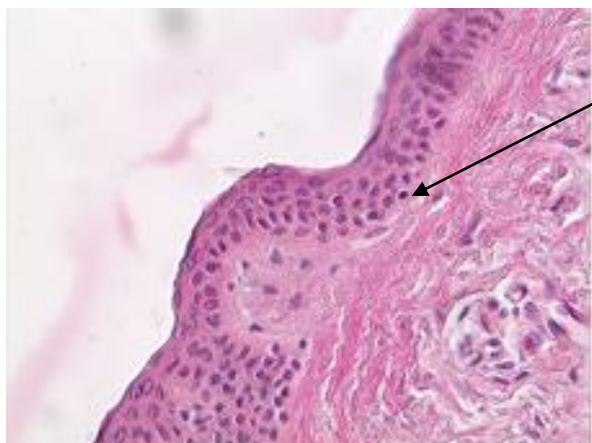


Рис. 29 А. Базальная мембрана эпидермиса при артериальной гипертензии. Расширение, выпрямленность базальной мембраны в сочетании с сглаженностью сосочкового слоя дермы; ув.  $\times 400$  (собственный материал)

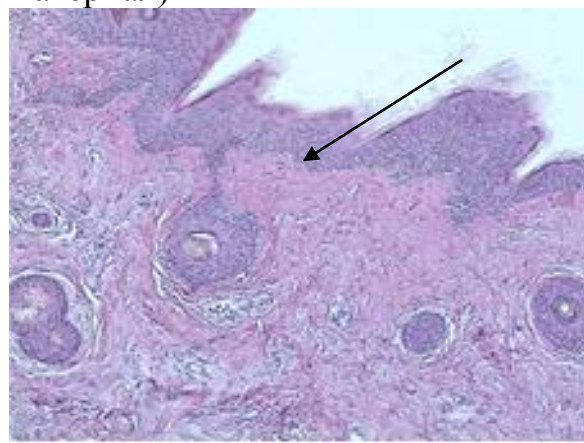


Рис. 29 Б. Базальная мембрана эпидермиса при артериальной гипертензии. Нечеткость границ базальной мембраны. Окраска гематоксилином и эозином; ув.  $\times 100$  (собственный материал)

Из количественных показателей, характеризующих состояние дермы пациенток с АГ, выявили удельный вес эластических волокон составивший  $16,12 \pm 1,62\%$ , удельный вес коллагеновых волокон —  $55,08 \pm 5,97\%$ , фибробластов —  $0,34 \pm 0,03\%$ .

Выявленные качественные изменения в дерме свидетельствуют о явлениях дистрофии и фрагментации волокон коллагена и эластина. Клинико-морфологическая иллюстрация явления гиперэластоза — увеличения содержания

волокон эластина, и его неравномерного распределения в сосочковом и верхних слоях сетчатого слоя дермы, имеющего как диффузный, так и очаговый характер представлена (рис. 30 А, Б).

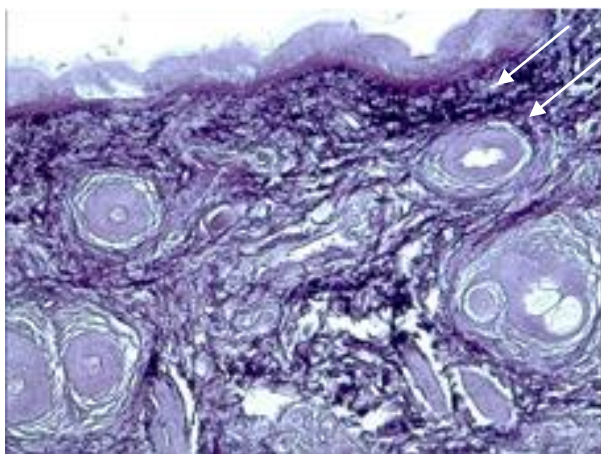


Рис. 30 А. Гиперэластоз дермы при артериальной гипертензии. Диффузное разрастание эластических волокон; ув.  $\times 400$  (собственный материал)

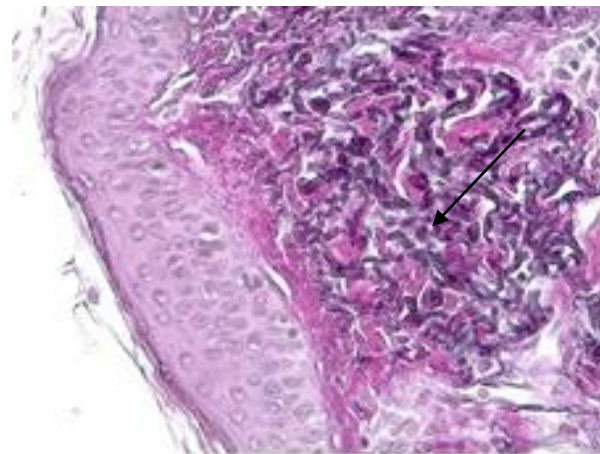


Рис. 30 Б. Гиперэластоз дермы при артериальной гипертензии. Очаговое разрастание эластических волокон с явлением фрагментации и комковатостью. Окраска по Вейгерту; ув.  $\times 100$  (собственный материал)

Наиболее значительные и разнообразные изменения наблюдались в микроциркуляторном русле, особенно в сосудах артериального типа сетчатого слоя дермы. В количественном выражении средние значения наружного диаметра артериол кожи составили  $28,71 \pm 3,11$  мкм, средние значения внутреннего диаметра —  $16,22 \pm 1,58$  мкм и толщины стенки артериол —  $7,91 \pm 0,65$  мкм. Следует отметить широкий диапазон и разнонаправленность изменений в сосудах дермы, что сопровождает процессы ремоделирования и rareфикации, характеризуется сужением, а местами расширением наружного и внутреннего диаметров, утолщением сосудистой стенки наряду с участками ее растянутости и истончения. В связи с этим индекс Керногана изменялся в широких пределах (диапазон изменения от 0,3 до 1,0). В артериолах дермы индекс Керногана составил  $0,49 \pm 0,05$ .

Качественные изменения в артериолах были расценены в зависимости от локализации и отнесены к внутрисосудистым нарушениям, изменениям стенки сосуда и внесосудистым изменениям. Так, качественные изменения стенки

артериол выражались, прежде всего, нарушениями тонуса — спазмом (рис. 31) и дилатацией (рис. 32). О нарушениях тонуса на рисунке 31 свидетельствуют усиление складчатости интимы, перемещение ядер эндотелия на вершины складок. Также были наблюдения изменения просвета при относительно неизменной толщине стенки артериол, в таких сосудах индекс Керногана может изменяться в широких пределах (диапазон изменения от 0,3 до 1,0).

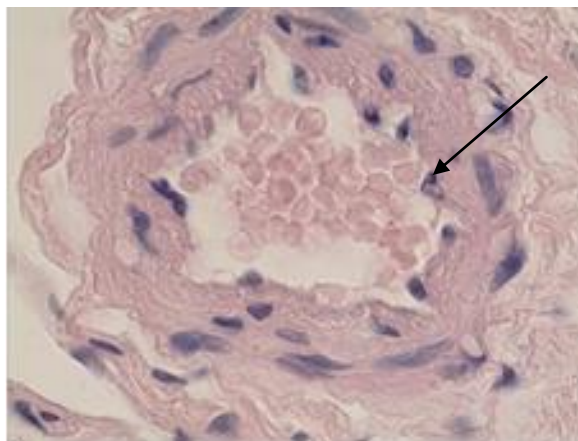


Рис. 31. Мелкая артерия с признаками спазма: складчатость интимы, перемещение ядер эндотелия на вершины складок. Окраска гематоксилином и эозином; ув.  $\times 1000$  (собственный материал)

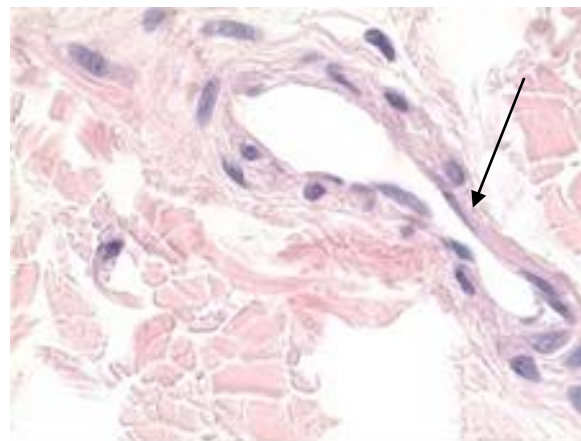


Рис. 32. Дистония артериолы. Окраска гематоксилином и эозином; ув.  $\times 1000$  (собственный материал)

В сосудистой стенке у пациенток с АГ качественные изменения представлены преимущественно продуктивными склеротическими и гидропическими изменениями (рис. 33), где пролиферация собственных клеточных и волокнистых элементов стенки артериолы может сочетаться с выраженными гидропическими изменениями в них. Клиническая иллюстрация фиброза стенок артериол на рисунке 34. Гидропические изменения в стенках артериол у пациенток с АГ 2 ст. сопровождаются вакуолизацией, набуханием клеточных и волокнистых элементов, гомогенизацией, плазматическим пропитыванием, некрозом средней оболочки артериол, деструкцией эластического каркаса, морфологическая иллюстрация (рис. 37-40). Градиент диффузии жидкости, направленный из крови в периваскулярную ткань, проявлялся увеличением вязкости крови, стазами (рис. 36), отеком, разрыхлением стенок

артериол. На рисунке 35 представлены сосуды, в которых гидропические и склеротические явления сочетаются, что также свидетельствует о нарушениях тонуса. Исходом таких повреждений стенок артериол могут быть отложения в них белковых масс в результате плазматического пропитывания, что нередко сопровождающиеся стенозом и последующей облитерацией просвета артериол (рис. 39-40).

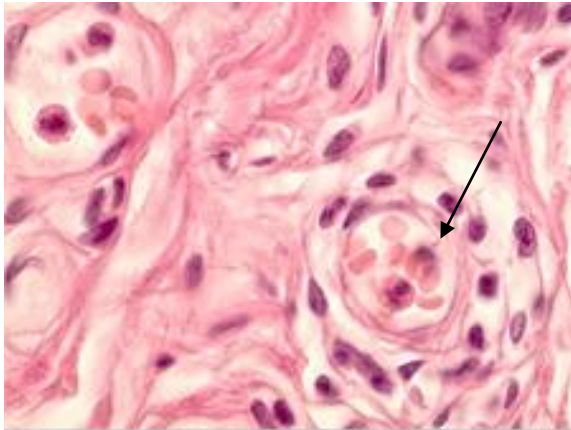


Рис. 33. Проплиферация собственных клеточных элементов стенки артериолы с признаками гидропии. Окраска гематоксилином и эозином; ув.  $\times 1000$  (собственный материал)

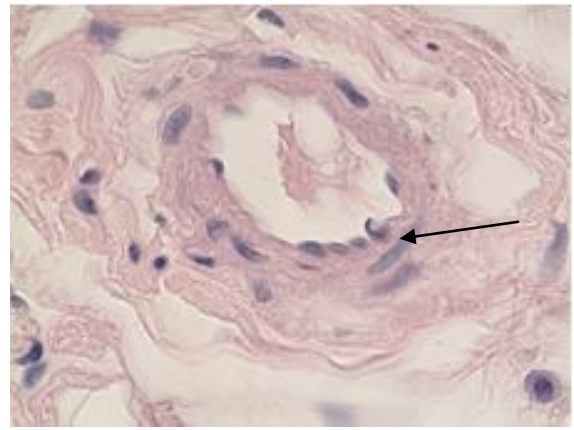


Рис. 34. Фиброз стенки артериолы, зияние просвета. Окраска гематоксилином и эозином; ув.  $\times 1000$  (собственный материал)

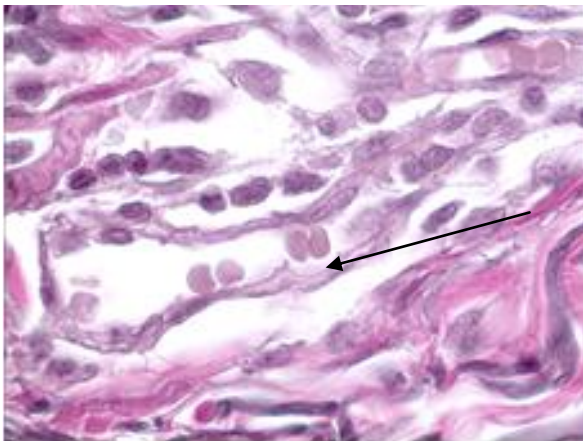


Рис. 35. Дистония артериолы. Окраска по Вейгерту; ув.  $\times 1000$  (собственный материал)

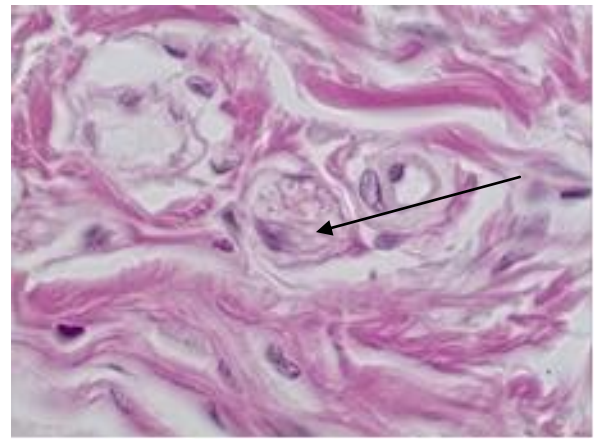


Рис. 36. Отек, разрыхление, разволокнение стенок артериол. Окраска по Вейгерту; ув.  $\times 1000$  (собственный материал)

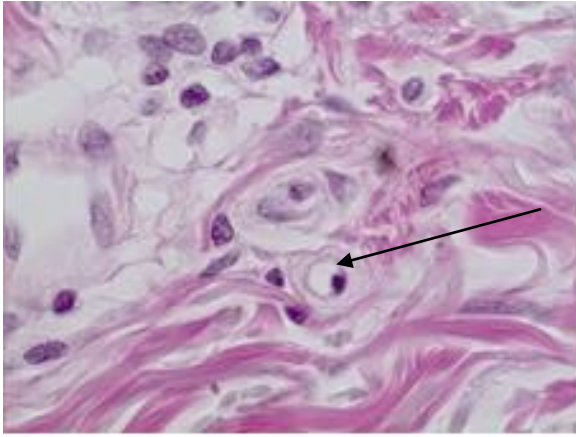


Рис. 37. Гидропические изменения, вакуолизация стенок артериолы. Окраска гематоксилином и эозином; ув.  $\times 1000$  (собственный материал)

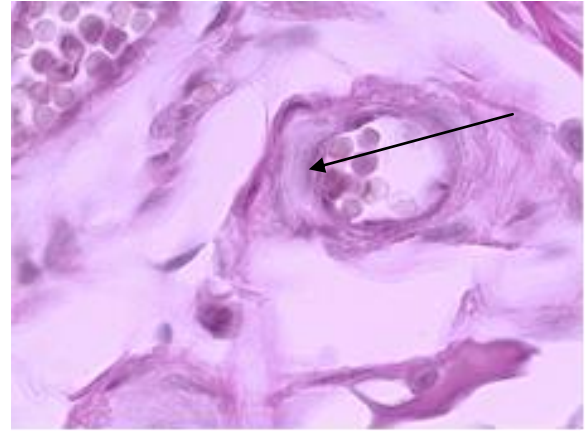


Рис. 38. Гомогенизация, набухание стенки артериолы. Окраска по Вейгерту; ув.  $\times 1000$  (собственный материал)

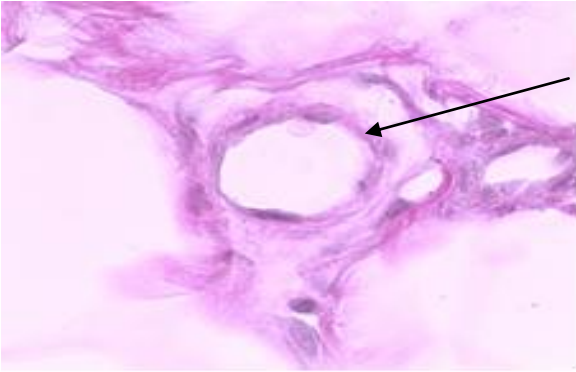


Рис. 39. Некроз средней оболочки артериолы. Окраска по Вейгерту; ув.  $\times 1000$  (собственный материал)

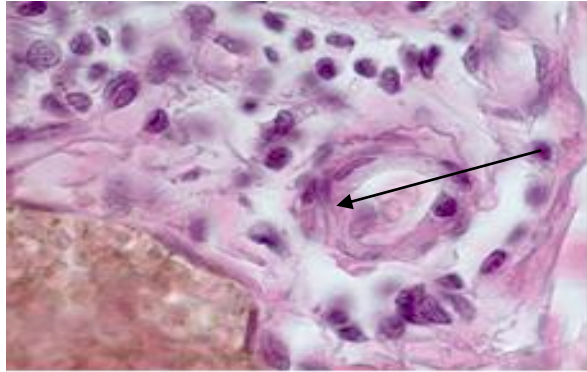


Рис. 40. Деструкция эластичных волокон в стенке артериолы. Окраска гематоксилином и эозином; ув.  $\times 1000$  (собственный материал)

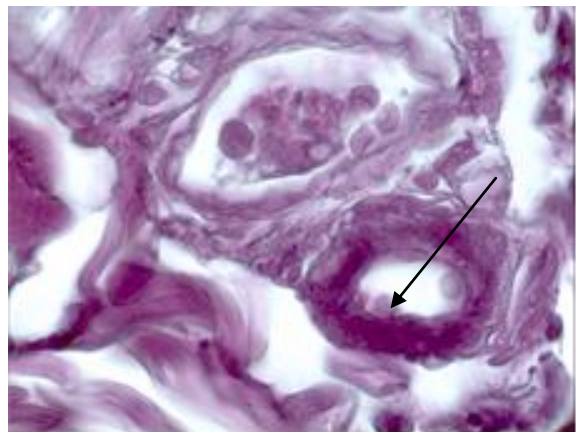


Рис. 41. Отложение белковых масс в стенку артериолы. Окраска по Вейгерту; ув.  $\times 1000$  (собственный материал)

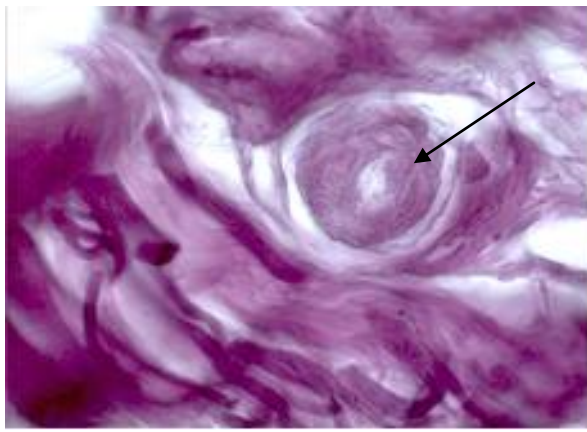


Рис. 42. Стеноз просвета артериолы в результате набухания и плазматического пропитывания ее стенки. Окраска по Вейгерту; ув.  $\times 1000$  (собственный материал)

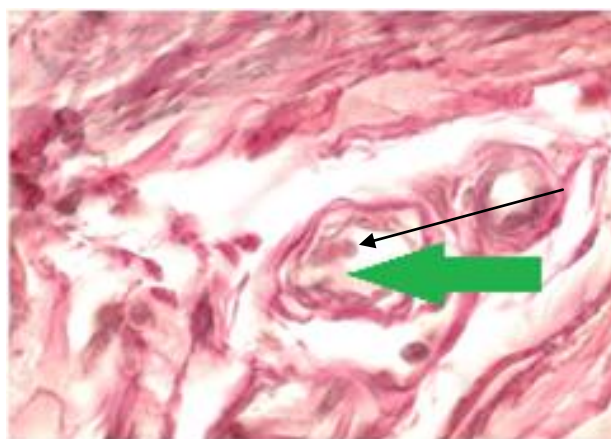


Рис. 43. Отторжение эндотелиоцита с образованием смешанного тромба. Окраска по Вейгерту; ув.  $\times 1000$  (собственный материал)

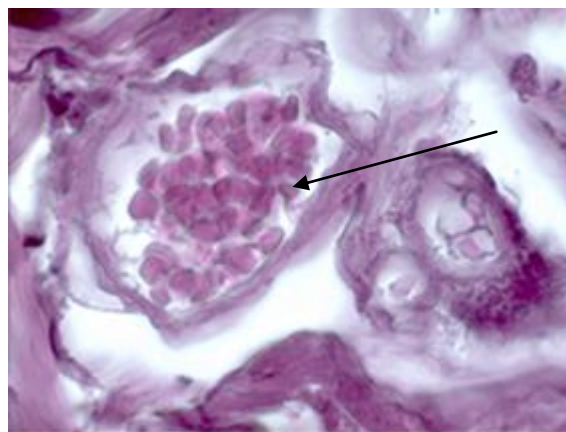


Рис. 44. Сосудистый стаз. Окраска по Вейгерту; ув.  $\times 1000$  (собственный материал)

Внутрисосудистые изменения в артериолах дермы у пациенток с АГ представлены окклюзией в следствие спазма, образования тромбов, стаза кровотока, отложения белковых масс, разрастания эндотелия. В динамике развития обнаруженных изменений существенная роль принадлежит эндотелию, его реактивности. Особое место в регуляции кровенаполнения сосудов принадлежит участкам артериальных разветвлений и устьям анастомозов. В механизмах сфинктерной, замыкательной функции помимо циркулярных миоцитов принимают участие ядра и цитоплазмы эндотелиальных клеток (рис. 45). Известна роль эндотелия в обмене веществ между тканью и кровью, его участие в общем адаптационном синдроме, в стресс-реакциях организма, когда возникает необходимость мобилизации энергетических и пластических ресурсов. Случивание эндотелия сопровождается эксудацией жидкости в ткань (рис. 47). Обнажение субэндотелиальной мембраны способствует выходу в кровотока веществ, повышающих свертываемость крови и приводящих к тромбообразованию — филогенетически закрепленный способ с кротечениями. Клинико-морфологическая иллюстрация сужения просвета артериол, отражающая процесс rareфикации представлена (рис. 46,48), где видно почти полное выключение артериолы с пролиферацией клеток эндотелия и окклюзией просвета сосуда.



Помимо признаков, затрудняющих транспортную и обменную функции микроциркуляторного русла кожи, в изученных наблюдениях представлены адаптационно-компенсаторные изменения. Так, артериола диаметром 50-60 мкм (рис. 49) имеет мышечный слой более одного ряда, что отражает процесс ремоделирования. К процессу адаптации и компенсации недостаточного кровоснабжения относятся часто встречающиеся формирования клубочковых структур. У пациенток с АГ 2 ст. встречали выраженную лимфо-гистиоцитарную инфильтрацию, что свидетельствовало об активном формировании сосудистого клубочка, а в последствии — преобладании уже склеротических изменений.

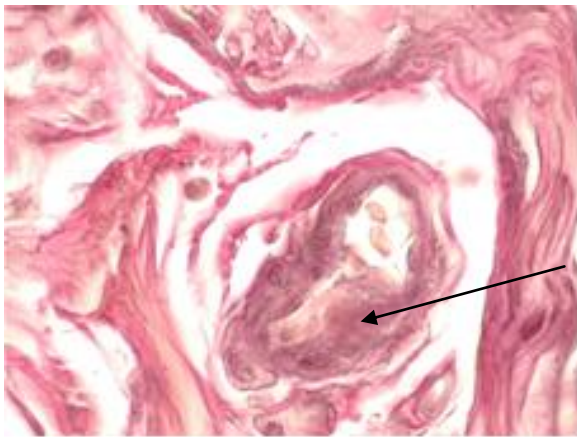


Рис. 45. Набухание эндотелиоцитов в области разветвления артериол. Окраска по Вейгерту; ув.  $\times 1000$  (собственный материал)

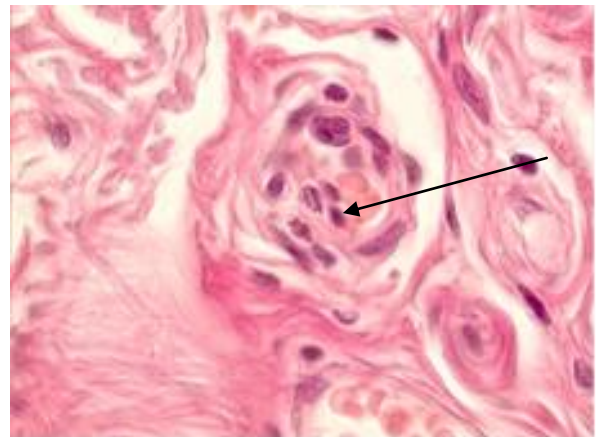


Рис. 46. Суженность просвета артериол вплоть до облитерации. Окраска гематоксилином и эозином; ув.  $\times 1000$  (собственный материал)

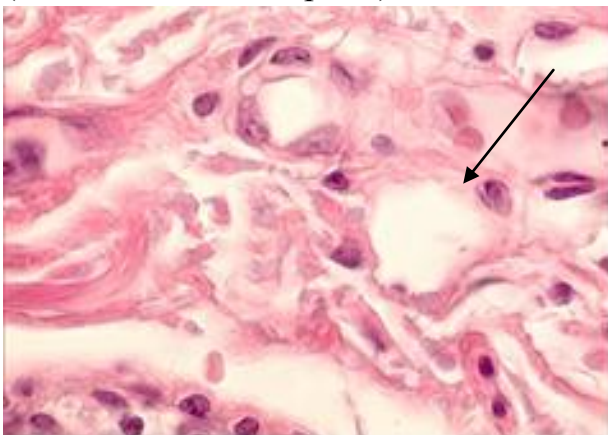


Рис. 47. Эксудация жидкости в ткань, слущивание эндотелия. Окраска гематоксилином и эозином; ув.  $\times 1000$  (собственный материал)

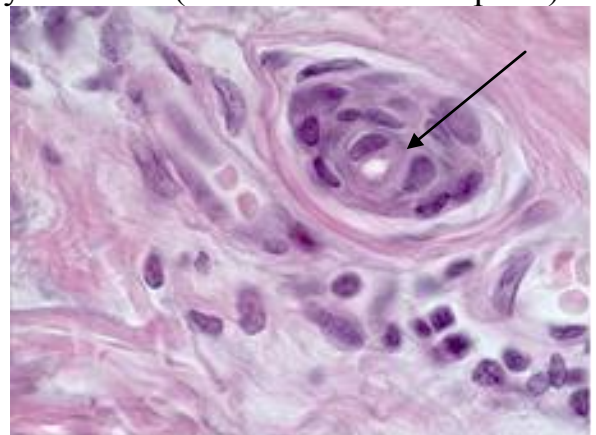


Рис. 48. Проплиферация эндотелия с субтотальной окклюзией просвета артериолы. Окраска гематоксилином и эозином; ув.  $\times 1000$  (собственный материал)

Внесосудистые или периваскулярные изменения, обнаруженные у пациенток с АГ, были представлены отёком и инфильтрацией. В клиническом примере (рис. 50) отёк распространяется на периваскулярные отделы, лимфатические щели расширены, переполнены отечной жидкостью (рис. 51). Помимо признаков лимфостаза и отека в периваскулярной ткани обращают на себя внимание лимфо-гистиоцитарные инфильтраты (рис. 52).

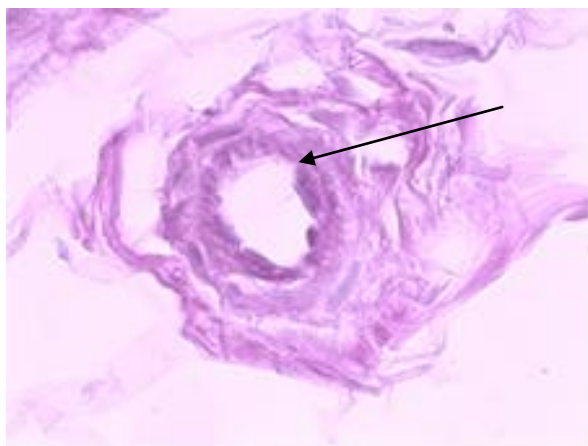


Рис. 49. Ремоделирование артериолы, гиперплазия мышечного слоя. Окраска по Вейгерту; ув.  $\times 1000$  (собственный материал).

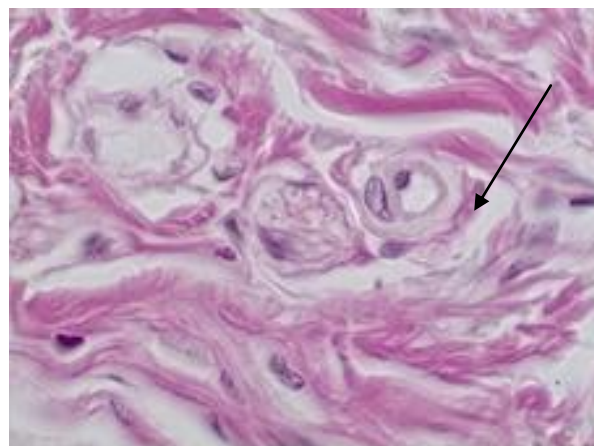


Рис. 50. Периваскулярный отек. Окраска гематоксилином и эозином; ув.  $\times 1000$  (собственный материал).

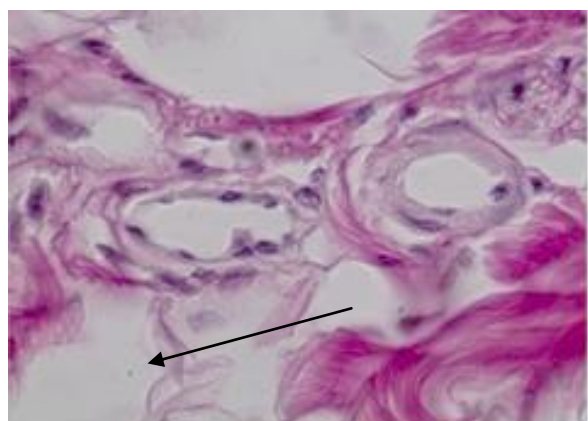


Рис. 51. Расширение лимфатических щелей отечной жидкостью. Окраска гематоксилином и эозином; ув.  $\times 1000$  (собственный материал).

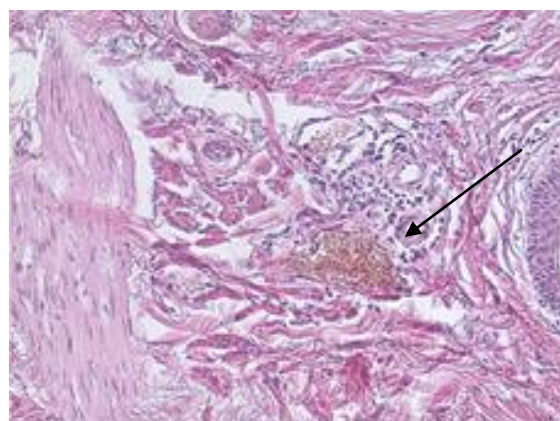


Рис. 52. Продуктивная, лимфо-гистиоцитарная инфильтрация в сетчатом слое дермы: периваскулярная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином; ув.  $\times 100$  (собственный материал).

Таким образом, качественные патологические изменения в артериолах, отражающие процессы ремоделирования и редификации сосудистого русла выявлены в 100% случаев у пациенток с АГ 1-2 ст. Выделены изменения сосудистой стенки, изменения с локализацией внутри- и внесосудистой. Зафиксированные изменения сосудистой стенки артериол мы разделили на изменения, связанные с изменением тонуса сосудов и различного вида дистрофические изменения стенки сосудов а так же перекалибровку артериол — гиперплазию мышечного слоя. Внутрисосудистые изменения вызваны нарушением кровотока вследствие образования тромбов, окклюзией просвета в результате пролиферации эндотелия, стазов, отека и плазматического пропитывания сосудистой стенки. Внесосудистые изменения нами были обнаружены только у пациенток с АГ 2 ст., что можно считать отличительным признаком от пациенток с АГ 1 ст., и были связаны с периваскулярным отеком и инфильтрацией. Важным моментом для понимания реализации механизма влияния АГ на кожу явились измененные реакции эндотелия, его подвижность, вариабельность ориентировки ядер относительно стенки сосудов, склонность к десквамации, приводящая к нарушению проницаемости стенок артериол. Исходом этих состояний являются дистрофические изменения клеточных и волокнистых элементов, особенно средней оболочки вплоть до ее некроза, плазматическое пропитывание с отложением в ней белковых масс с утолщением стенок и сужением просвета; реже — его паретическим расширением. Окклюзия артериол происходит также за счет пролиферации эндотелиальных клеток. К адаптационно-компенсаторным процессам относится перекалибровка артериол, образование клубочковых структур. Повреждающие факторы, наслаиваясь на патологические процессы, ухудшают трофику тканей и влияют на процесс формирования патологического рубца, ухудшая качество жизни пациенток.

### 4.3. Сравнительный анализ результатов морфологического исследования кожи и артериол у пациенток групп исследования и сравнения

В данном разделе проведен сравнительный анализ данных морфометрии артериол и дермы у пациенток с АГ 1 и 2 ст. заболевания в сравнении с женщинами без АГ, с целью детализации изменений в коже, сопровождающих течение АГ. Результаты сравнительного анализа морфометрии артериол в ГИ и ГС представлены в таблице 14.

Таблица 14

Анализ морфометрических показателей артериол дермы у пациенток исследуемых групп

Показатель	АГ 2 ст.	АГ 1 ст.	ГС
Наружный диаметр (мкм)	28,71*#±3,11	24,42±2,91&	23,23±2,45
Внутренний диаметр (мкм)	16,22*#±1,58	14,53±1,73	12,62±1,37
Толщина стенки (мкм)	7,91*#±0,65	6,11±0,55&	5,44±0,47
Индекс Керногана	0,49*#±0,05	0,45±0,05	0,42±0,04

Прим.: \*#& — различия достоверны при  $p \leq 0,05$ . \* — сравнение группы АГ 2 ст. с ГС, # — сравнение группы АГ 2 ст. с АГ 1 ст., & — сравнение группы АГ 1 ст. с ГС.

Анализ результатов морфометрии артериол дермы у пациенток с АГ 2 ст. в сравнении с АГ 1 ст. и ГС выявил достоверное увеличение средних значений всех показателей геометрии сосуда: наружного и внутреннего диаметров, толщины стенки артериолы, что, соответственно, привело к увеличению индекса Керногана и подтверждает достоверность полученных отличий. Полученные данные демонстрируют процесс ремоделирования артериол при АГ 2 ст. Одним из факторов, приводящих к утолщению стенки артериол, была гиперплазия мышечного слоя и адвентиции (рис. 28, 29). У пациенток с АГ 2 отмечено уменьшение функционирующего числа артериол дермы, возникающее в результате пролиферации эндотелия, гипертрофии гладкомышечных клеток, дегенеративных изменений стенки сосуда и микротромбозов (рис. 32, 33, 41, 42), что отражает процесс rareфикации МЦР и сопровождается АГ 2 ст. Выявление

микротромбозов в артериолах перекликается с данными работы Ройтберг Г.Е. (2007 г.), доказавшей связь повреждений эндотелия со снижением его антитромботической функции у пациентов с АГ. В группе пациенток с АГ 2 ст. явления отека в стенках артериол выражались в большей представленности клеточного материала на 13,3%, что затрудняет транспортную функцию артериол и отражает процессы декомпенсации.

В подгруппе с АГ 1 ст. в сравнении с ГС, зафиксировано достоверное увеличение средних значений толщины стенки артериол, и наружного диаметра, остальные показатели при отсутствии достоверной значимости имели тенденцию к увеличению.

Графические результаты проведенного анализа показателей структурно-геометрического ремоделирования артериол внутри групп пациенток с АГ 1-2 ст. и в ГС представлены на рисунке 53.

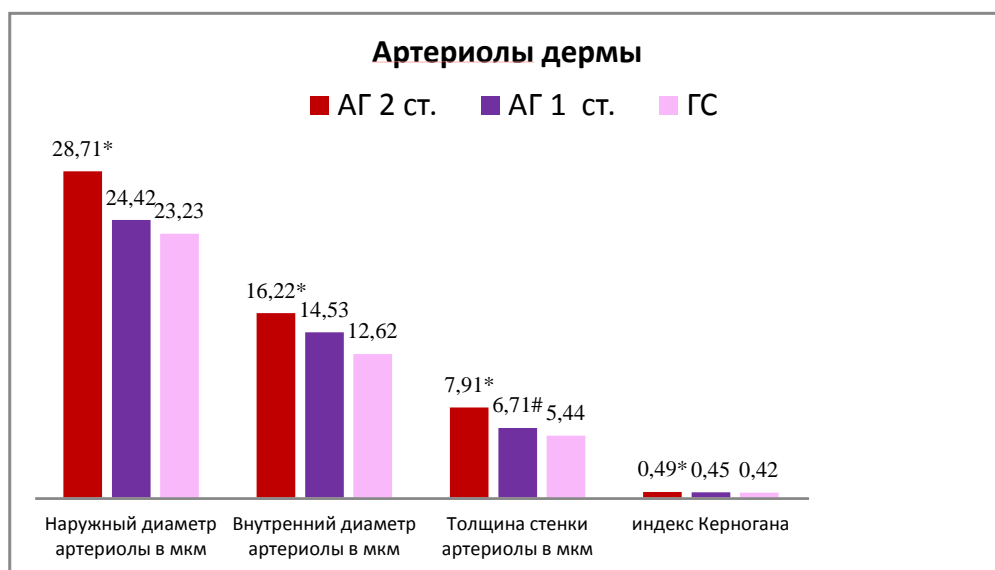


Рис. 53. Морфометрические показатели артериол дермы у пациенток с АГ 2 ст., АГ 1 ст. и группы сравнения

Вышеперечисленные процессы иллюстрированы клинико-морфологическим примером на рисунке 54, где представлена артериола

пациентки с АГ 2 ст. с признаками эластоза стенки, спазма и сужения просвета. На рисунке 55 представлена артериола без признаков патологии стенки, с отсутствием внутри- и внесосудистых изменений у пациентки ГС.

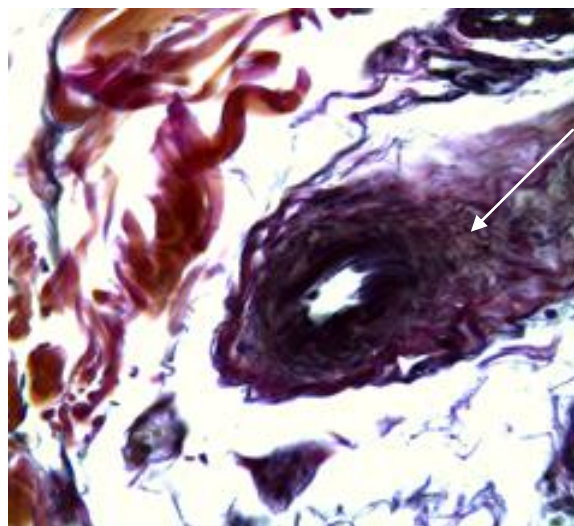


Рис. 54. Артериола пациентки с АГ 2 ст.

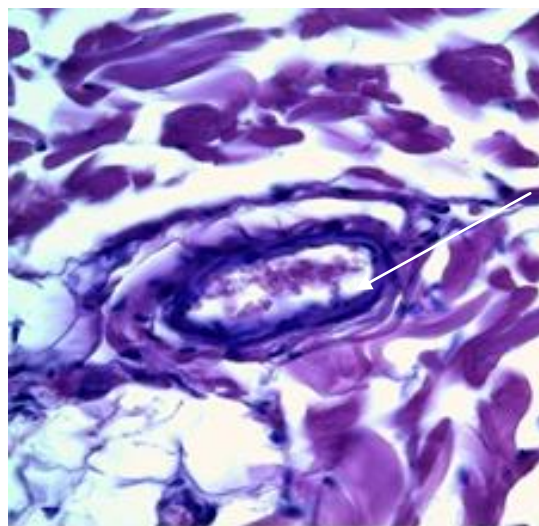


Рис. 55. Артериола пациентки без АГ

Результаты морфометрического исследования эпидермиса и дермы у пациенток исследуемых групп, представлены в таблице 15.

Таблица 15

Морфометрические показатели эпидермиса и дермы у пациенток исследуемых групп

Показатель	АГ 2 ст.	АГ 1 ст.	ГС
<b>Эпидермис</b>			
Толщина (мкм)	57,84±6,15 *	54,85±5,13	53,98±5,26
Толщина рогового слоя (мкм)	10,82±1,63*#	12,75±1,22	13,04±1,29
<b>Базальная мембрана</b>			
Толщина (мкм)	14,75*#±1,18	10,14±0,94&	8,87±0,78
Извитость (мкм)	27,21*#±3,11	32,15±3,06&	35,61±2,98
<b>Дерма</b>			
Фибробласты (%)	0,33±0,03	0,32±0,73	0,32±0,12
Эластические волокна (%)	17,14±1,47*#	14,73±1,62&	13,46±1,15
Коллагеновые волокна (%)	55,31±5,19	54,03±5,97	53,88±5,15

Прим.: \* #& — различия достоверны при  $p \leq 0,05$ . \* — сравнение группы АГ 2 ст. с ГС, # — сравнение группы АГ 2 ст. с АГ 1 ст., & — сравнение группы АГ 1 ст. с ГС.

Средние значения толщины эпидермиса и его рогового слоя у пациенток с АГ 2 ст. при значительной вариабельности индивидуальных показателей имели достоверные отличия в сравнении с ГС. Толщина эпидермиса в целом на 7,3% больше, чем в ГС, а толщина рогового слоя эпидермиса при АГ 2 ст. на 15,1% меньше ГИ 1, и на 20,5% меньше ГС.

При сравнении средних значений толщины базальной мембраны в группе пациенток с АГ 2 ст. было выявлено её достоверное утолщение в сравнении с АГ 1 ст. и ГС. Извитость базальной мембраны (количество сосочковых выростов на ед. площади) в группе пациенток с АГ 2 ст. была достоверно меньше на 13,4% в сравнении с АГ 1 ст., и в сравнении с ГС на 23,6%. Таким образом наблюдался процесс увеличения толщины базальной мембраны приводящий к ее сглаженности, что ведёт к уменьшению сосочковых выростов и артериол в сосочковом слое дермы (рис. 48).

Полученные данные о состоянии дермы свидетельствовали, что в группе пациенток с АГ 2 ст. имелось достоверное увеличение среднего количества эластических волокон на 14,06% в сравнении с АГ 1 ст., и на 21,4% в сравнении с ГС. Характерно неравномерное распределение волокон эластина в субэпидермальных отделах дермы у пациенток с АГ 2 ст., что наглядно видно на рисунке 47. Анализ средних значений удельного веса коллагеновых волокон выявил их преобладание над эластиновыми в обеих группах (больше половины), что соответствует норме. Не выявлено межгрупповых отличий в содержании фибробластов и удельного веса волокон коллагена, так как данные показатели в большей степени зависят от возраста пациентов.

Качественные изменения кожи у пациенток с АГ 2 ст. выражались в большей атрофии шиповатого слоя эпидермиса. В дерме у пациенток с АГ 2 ст. наблюдали выраженную дистрофию коллагеновых и эластиновых волокон, неравномерное распределение эластина с локализацией под базальной мембраной. Большее содержание макрофагов, тканевых базофилов и лимфоидных элементов в дерме отражает высокую реактивность пациенток с АГ 2 ст. на травму и

является проявлением процессов периваскулярного воспаления в цепи нарушения микроциркуляции.

Анализ средних величин в подгруппе с АГ 1 ст. в сравнении с ГС выявил достоверное утолщение базальной мембраны и её сглаженность, а так же достоверное увеличение удельного веса волокон эластина.

Выявленная сглаженность базальной мембраны у пациенток с АГ способствует большей травматизации кожи и смещению эпидермиса относительно дермы при проведении пластических операций и оказывает влияние на регенерацию в послеоперационном периоде. Увеличение средних значений удельного веса эластических волокон в дерме (эластоз) у пациенток с АГ 1-2 ст. может быть обусловлен, по данным исследования О.О. Хижняк 2004 г., как снижением активности фермента эластазы у лиц с АГ, так и гипоксией тканей.

Артериолы дермы у пациенток с АГ в изученном возрастном периоде имеют самые значимые и многообразные отличия, что зависит от остроты, стадии процессов, отражает явления адаптации, компенсации и декомпенсации. В группе с АГ 2 ст. мы встречали как продуктивно измененные артериолы с узкими просветами и утолщенными стенками, так и склерозированные артериолы с зияющим просветом. Просвет артериол часто сужен или заполнен гипертрофированным эндотелиальным слоем. Такие парадоксы, когда стенки артериол могут быть истончены, а просветы расширены, описаны при изучении МЦ в органах-мишенях при АГ [97]. При гипоксии «голодающие» ткани кожи вызывают к центральным механизмам регуляции артериального давления, чтобы компенсировать недостатки местного кровообращения [59; 73; 113], что ведёт к нарушению тонуса сосудов, а результатом может быть процесс атрофии стенок с их атонией, склерозом. В группе с артериальной гипертензией 2 ст. в сравнении с АГ 1 ст., патологические изменения артериол, такие как десквамация эндотелиоцитов, мукоидное набухание, гомогенизация, признаки деструкции стенки более выражены. Таким образом исследования показали, что эластические волокна в субэпидермальных отделах более чувствительны к гипоксии, чем



коллагеновые, что может служить определенным маркером изменений в дерме при АГ.

Заключая всё вышесказанное, можно отметить качественные и количественные особенности дермы и её артериол у пациенток с АГ. В группе с АГ 2 ст. у всех пациенток нами были обнаружены внутрисосудистые и внесосудистые изменения, выявлена патология сосудистой стенки. Качественные изменения артериол обуславливают достоверность увеличения индексированного показателя — индекса Керногана, и отображают процессы ремоделирования и редификации артериол. Внесосудистые изменения в дерме сопряжены с АГ 2 ст. и характеризуются значимым увеличением количества эластических волокон, утолщением и сглаженностью базальной мембраны, дистрофией волокон, периваскулярным воспалением. В группе пациенток с АГ 1 ст. выявили количественное утолщение стенок артериол и увеличение средних значений наружного диаметра. Наблюдались качественные внутрисосудистые изменения. Морфометрия эпидермиса и дермы выявила достоверное увеличение средних значений толщины базальной мембраны, её сглаженность, увеличение удельного веса эластиновых волокон.

**Резюме.** Нами было выявлено влияние АГ на артериолы кожи и дерму. Сформирован комплекс морфологических и морфометрических показателей, отражающий влияние АГ на артериолы и дерму. Детализированы количественные и качественные признаки, характерные для 1 и 2 степени АГ.

## Глава 5.

# РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННОГО ДИНАМИЧЕСКОГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО НАБЛЮДЕНИЯ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ФАКТОРОВ РИСКА ЛОКАЛЬНЫХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ, РАЗРАБОТКА И ВАЛИДИЗАЦИЯ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ШКАЛЫ РИСКОВ

Целью нашего исследования явилось установление влияния АГ на клинкоморфологические особенности кожи и на основе комплексного клинкоинструментального исследования пациенток и анализа динамического послеоперационного наблюдения выявление взаимосвязи признаков поражения сердечно-сосудистой системы и риска реализации послеоперационных осложнений в виде ишемии кожи и формирования патологического рубца. Выявленные факторы риска легли в основу создания балльной шкалы прогнозирования перечисленных послеоперационных осложнений. Имеет научно-практическую ценность возможность прогнозирования риска формирования патологического рубца, приводящего к снижению эстетического результата и к снижению качества жизни пациенток. Послеоперационная ишемия кожи удлиняет восстановительный период и способствует формированию патологического рубца. Установленные изменения микроциркуляции в артериолах кожи у лиц с АГ предрасполагают к ухудшению трофики тканей. Нарушение микроциркуляции способствует развитию послеоперационной ишемии лоскута кожи и некроза его дистальных концов [2; 75; 184]. В настоящее время высок интерес к исследованиям, направленным на изучение патофизиологических механизмов адаптации сосудистой системы и реакции на травму и ишемию тканей [89; 92-96; 134; 160].

Для выявления факторов риска развития послеоперационных осложнений у пациенток изучаемых групп были проанализированы анамнестические, клинкоинструментальные данные, полученные на этапе подготовки к операции, а также

результаты морфологического исследования кожи, полученной в ходе выполнения операции на лице. Выявленные в процессе динамического послеоперационного наблюдения локальные осложнения фиксировались и путём математического анализа определялись факторы риска тесно связанные с полученными послеоперационными осложнениями. Таким образом был сформирован комплекс данных, которые легли в основу построения балльной шкалы рисков. Балльная шкала была валидизирована на всём объёме первично набранных пациенток групп исследования и сравнения.

Для проверки чувствительности балльной шкалы была проведена дополнительная проверка выявленных факторов риска и валидизация балльной шкалы в тестовой группе пациенток с АГ (n-30) и без АГ (n-29) с целью уточнения возможности использования ее в практической медицине.

### **5.1. Результаты динамического послеоперационного наблюдения и выявление факторов риска в развитии послеоперационной ишемии кожи**

Нарушение МЦ, обусловленное рядом причин, существенно повышает риск формирования ишемических краевых некрозов кожи при подтяжке мягких тканей лица [2]. Ишемия кожи, возникающая во время или после проведения пластической операции, ведет к удлинению реабилитационного периода и является основой для формирования патологического рубца. В результате динамического послеоперационного наблюдения, в подгруппе с АГ 2 ст. послеоперационная ишемия кожи нами зафиксирована в 15% случаев, в подгруппе с АГ 1 ст. — в 5,56% случаев, что не отличалось от ГС, где ишемия кожи была у 5,77% женщин, что не противоречит данным литературы [2,5,17]. Результаты представлены в таблице 16.

## Выявленная послеоперационная ишемия кожи в ГИ и ГС

	АГ 2 ст. n-40	АГ 1 ст. n-36	ГС n-52
Ишемия кожи	15% * #	5,56%	5,77%
Без ишемии кожи	85%	94,44%	94,23%

Прим.: # \* — различия достоверны при  $p < 0,05$ ; \* — сравнение АГ 2 с ГС, # — сравнение группы АГ 2 с группой АГ 1.

Для подтверждения влияния АГ на частоту возникновения ишемии было найдено отношение шансов развития ишемии в группах исследования и сравнения. Отношение шансов (OR, odds ratio) — это широко используемый статистический показатель, позволяющий сравнивать частоту возникновения заболевания в группе, подверженной воздействию негативного фактора, с частотой возникновения этого заболевания в группе сравнения, не подверженной воздействию негативного фактора. Отношение шансов является ретроспективным сравнением влияния данного фактора риска на две группы пациентов: шанс развития ишемии в группе без АГ = 0.115; шанс развития ишемии в группе с АГ = 0.286; отношение шансов развития ишемии в группах с АГ и без АГ = 2.476; доверительный интервал [1.02; 3.92]. Поскольку левая граница (при  $p \leq 95$ ) доверительного интервала больше 1, следовательно, фактор АГ значимо повышает риск развития ишемии. Таким образом, можно сделать вывод, что наличие АГ у пациентки относит ее в группу риска возникновения послеоперационной ишемии кожи.

При математическом анализе о тесноте связи ишемии с данными ЭГК нами были проанализированы возможные корреляционные связи между ишемией, дисфункцией и дисрегуляцией сердечного ритма, которые имели достоверные отличия у пациенток изучаемой группы, но не выявлены факторы связи с достоверной корреляцией. Корреляционный анализ показал достоверность связи ишемии и ГЛЖ, что можно объяснить ремоделированием сосудистого русла, сопровождающего ГЛЖ. Для подтверждения риска ишемии при наличии у пациентки ГЛЖ нами было найдено отношение шансов развития ишемии в группах с ГЛЖ и без ГЛЖ: шанс развития ишемии в группе без ГЛЖ = 0.122;

шанс развития ишемии в группе с ГЛЖ = 0.667; отношение шансов развития ишемии в группах с ГЛЖ и без ГЛЖ = 5.467; стандартное отклонение = 1.559; доверительный интервал [3.898; 7.036]. Поскольку левая граница (при  $p \leq 0,95$ ) доверительного интервала больше 1, то фактор ГЛЖ значительно повышает риск развития ишемии.

По результатам УЗДГ-исследования, где в изучаемой группе выявили достоверные отличия по геометрии сосудов, скоростным и индексированным показателям, был проведен корреляционный анализ для определения связи ишемии кожи и результатов УЗДГ-исследований в ОСА, ВСА и ПА.

Достоверной корреляционной связи ишемии кожи с такими показателями как: ТИМ, внутренний диаметр сосудов, по результатам анализа не выявлено.

В результате анализа линейных и объемных скоростных показателей, была выявлена достоверная корреляционная связь ишемии кожи с уменьшением пиковой систолической ( $V_{ps}$ , см/с) в ОСА. Процесс поиска коэффициента корреляции Кэнделла для пиковой систолической скорости кровотока в различных сосудах пациенток с АГ представлен в таблице 17.

Таблица 17

Коэффициенты корреляции Кэнделла пиковой систолической скорости кровотока в различных сосудах пациенток с АГ

		$V_{ps}(ОСА)$	$V_{ps}(ВСА)$	$V_{ps}(ПА)$	Ишемия
$V_{ps}$ ОСА	Correlation Coefficient	1,000	0,218	0,237	0,248*
	p-value		0,015	0,009	0,002
$V_{ps}$ ВСА	Correlation Coefficient	0,218	1,000	0,324	0,013
	p-value	0,015		0,024	0,002
$V_{ps}$ ПА	Correlation Coefficient	0,237	0,324	1,000	0,040
	p-value	0,009	0,024		0,001
Ишемия	Correlation Coefficient	0,248*	0,013	0,040	1,000
	p-value	0,002	0,002	0,001	

Прим.: \* — высокая степень достоверности.

Для поиска тесноты связи данного фактора при наличии АГ с риском развития ишемии применили непараметрические методы корреляционного

анализа и протестировали нулевую гипотезу, состоящую в том, что коэффициент корреляции Кэнделла статистически незначимо отличается от нуля. По результатам математического анализа данных, полученных в таблице 17, мы можем сделать следующие выводы: поскольку для всех показателей  $p < 0.05$ , нулевую гипотезу отвергаем как противоречащую экспериментальным данным в пользу альтернативной. Таким образом, факторы связи ишемии кожи с уменьшением показателя Vps в общей сонной, внутренней сонной и позвоночной артерии достоверно коррелированы. Однако величины коэффициентов корреляции Кэнделла довольно малы для показателей ВСА и ПА, что свидетельствует о достаточно слабых связях данных показателей с возможностью появления ишемии у данной группы пациенток и достоверных для показателей ОСА, что делает их значимыми для прогнозирования ишемии.

Проведенный корреляционный анализ результатов ЭКГ и УЗДГ-исследования представлен в таблице 18.

Таблица 18

Коэффициенты корреляции Кэнделла для факторов риска по данным ЭКГ и УЗДГ исследования пациенток с АГ и ишемией кожи

		АГ	аритмия	ГЛЖ	Vps	Vvol	PI	RI
Ишемия	CorrelationCoefficient	0,431*	0,030	0,304*	0,248*	0,168	0,216	0,181
	P-value	0,001	0,824	0,002	0,002	0,004	0,004	0,005

Прим.: \* — высокая степень достоверности.

Из полученных данных можно сделать вывод о достоверности связи ишемии кожи с факторами АГ, ГЛЖ, уменьшением Vps в ОСА, что позволяет отнести эти показатели к факторам риска по возможной реализации послеоперационного осложнения в виде ишемии кожи.

При анализе тесноты связи ишемии с данными морфометрии артериол мы анализировали показатели внутреннего диаметра артериол, наружного диаметра и толщины стенки артериол, индекса Керногана. Особенно значимо, что изменения артериол кожи в той или иной степени выраженности наблюдали у 100%

пациенток изучаемой подгруппы с АГ 2 ст. При сопоставлении данных клинического и морфологического исследования выяснилось, что максимальные изменения были у пациенток с АГ 2 ст. Также достоверно значимым было увеличение в дерме волокон эластина. Непараметрические методы корреляционного анализа показали, что только утолщение стенки артериол достоверно коррелирует с риском развития ишемии при наличии АГ. Утолщение стенки артериол является предиктором ишемии операции ( $r = 0.439$ ,  $p\text{-value} = 0.002$ ). Важно отметить, что частный коэффициент корреляции «степени утолщения стенки артериол» и «риска развития ишемии» при исключенном влиянии фактора АГ значимо отличается от нуля ( $r = 0.413$ ,  $p\text{-value} = 0.012$ ). Из достоверно отличающихся показателей дермы Критерий Хи-квадрат Пирсона выявил наличие связи между эластозом дермы и риском развития ишемии ( $p=0.021$ ), но теснота связи невысока, поэтому мы не включили ее в балльную шкалу рисков.

При корреляционном анализе связи фактора АГ с данными ЭКГ и морфометрии выявили, что АГ коррелирована со степенью утолщения стенки артериол дермы и ГЛЖ. Этот результат дает основание сделать вывод о том, что пациентки имели стойкие морфологические изменения, вызванные АГ. При этом между собой признаки «степень утолщения стенки артериол» и «риск развития ГЛЖ» также коррелированы ( $r = 0.408$ ,  $p\text{-value} = 0.015$ ). Это подтверждает, что именно развитие АГ приводит к одновременному поражению и сердца, и артериол, при этом ГЛЖ непосредственно коррелирована с утолщением стенки артериол сетчатого слоя дермы. Важно отметить, что частный коэффициент корреляции «степени утолщения стенки артериол» и «риска развития ишемии» при исключенном влиянии фактора АГ значимо отличается от нуля ( $r = 0.439$ ,  $p\text{-value} = 0.012$ ). Это означает, что пациенты с одинаковой степенью развития АГ, при достоверно значимом утолщении стенки артериол, более подвержены риску развития ишемии. Таким образом, в результате математического анализа доказано, что степень утолщения стенки артериол является предиктором развития ишемии лоскута.

## 5.2. Результаты динамического послеоперационного наблюдения и выявление факторов риска развития патологического рубца

Процесс формирования патологического рубца сопровождается парестезиями, нарушается процесс восстановления чувствительности в этой области и девальвируется эстетический результат, что в итоге снижает качество жизни [5; 14; 29]. В результате динамического наблюдения было выявлено, что из 15% пациенток с АГ 2 ст. с ишемией кожи процесс восстановления у 10% завершился формированием патологического рубца. В группе с АГ 1 ст. и ГС ишемия имела обратимые последствия. Данные представлены в таблице 19.

Таблица 19

Формирование патологического рубца у пациенток с ишемией кожи

	АГ 2 ст n-40	АГ 1 ст n-36	ГС n-52
Ишемия кожи	15% * #	5,56%	5,77%
Патологический рубец	10% * #	0%	0%

Прим.: # \* — различия достоверны при  $p < 0,05$ ; \* — сравнение АГ 2 с ГС, # — сравнение группы АГ 2 с группой АГ 1.

Для ответа на вопрос о тесноте связи фактора АГ с риском появления рубца был проведен математический анализ с показателями ЭКГ, УЗДГ, морфометрии.

Анализируя результаты ЭКГ-обследования, непараметрические методы корреляционного анализа показали, что ГЛЖ коррелирована с риском появления рубца. Частный коэффициент корреляции «ГЛЖ» и «риск развития рубца» значимо отличается от нуля ( $r = 0.413$ ,  $p\text{-value} = 0.002$ ), что дает нам право сделать важный вывод: пациентки даже одинакового возраста, имеющие ГЛЖ, более подвержены риску образования рубца. Таким образом, ГЛЖ является независимым от возраста предиктором образования патологического послеоперационного рубца (табл. 20).



Таблица 20

Коэффициенты корреляции Кэнделла и их p-value, по связи фактора ГЛЖ и патологического рубца

		ГЛЖ	Рубец
ГЛЖ	Correlation Coefficient	1,000	0,413**
	P-value	.	0,002
Рубец	Correlation Coefficient	0,413**	1,000
	P-value	0,002	.

Прим.: \*\* — высокая степень достоверности.

Анализируя данную таблицу, мы видим, что ГЛЖ коррелирована с формированием патологического рубца у пациенток с АГ ( $r = 0,413$ ,  $p\text{-value} = 0,002$ ). Таким образом, если ГЛЖ коррелирована при исключенном влиянии возраста с риском образования рубца, то АГ, начиная со 2-ой стадии, независимо от возраста является предиктором образования патологического рубца.

При корреляционном анализе связи фактора аритмии с вероятностью развития патологического рубца достоверности не выявлено (табл. 21). Анализируя данные тесноты связи факторов патологического рубца с данными УЗДГ-исследования в ОСА, ВСА и ПА, можно сделать вывод, что наибольший шанс формирования патологического рубца у пациенток с АГ, имеющих повышенные индексированные показатели PI и RI в ОСА, что свидетельствует о периферических изменениях в сосудах. Результаты представлены в таблице 21. Математический корреляционный анализ позволяет сделать вывод, что при наличии АГ наибольший шанс развития патологического рубца будет у пациенток с ГЛЖ, при увеличении индексированных показателей в ОСА.

Таблица 21

Коэффициенты корреляции Кэнделла для факторов риска, по данным ЭКГ и УЗДГ-исследования пациенток с АГ и патологическим рубцом

Осложнение		АГ	аритмия	ГЛЖ	Vps	Vvol	PI	RI
Патологический Рубец	Correlation Coefficient	0,363*	0,231	0,413**	0,267	0,229	0,398*	0,318*
	P-value	0,032	0,087	0,002	0,003	0,003	0,001	0,051

При математическом анализе тесноты связи патологического рубца с морфометрическими характеристиками артериол дермы у пациенток группы исследования и сравнения, была выявлена высокая степень достоверности связи патологического рубца с показателем толщины стенок артериол дермы. Результаты представлены в таблице 22.

Таблица 22

Коэффициенты корреляции Кэнделла ( p-value) факторов риска по данным морфометрии с патологическим рубцом

Осложнение		Внутренний диаметр артериолы	Наружный диаметр артериолы	Стенка артериолы
Патологический рубец	Correlation Coefficient	0,273	0,184	0,408*
	p-value	0,035	0,027	0,023

Прим.: \* — высокая степень достоверности.

Анализируя данные таблицы 22, можно сделать вывод, что увеличение наружного и внутреннего диаметров имеют низкую степень корреляции с риском развития рубца, высокая степень корреляции рубца отмечена с утолщением стенки артериол. Таким образом, толщина стенки артериолы является предиктором патологического рубца ( $r = 0,408$ ,  $p\text{-value} = 0,023$ ). Факторами риска с высокой степенью достоверности являются АГ, ГЛЖ, Vps, RI, PI.

### 5.3. Разработка прогностической шкалы

Для разработки бальной прогностической шкалы рисков реализации послеоперационных осложнений в виде ишемии кожи и формирования патологического рубца нами была применена методика расчетов с составлением оценочно-прогностической бальной шкалы рисков, проведен ретроспективный математический анализ с ранее выявленными наиболее значимыми факторами риска. При проведении математического анализа качественные характеристики

были переведены в количественные. Для этого был применен метод шкалирования, что показано в таблице 23. В результате полученной балльной шкалы группы пациенток с АГ 1 и 2 ст. и пациенток без АГ были разбиты на подгруппы с низким, средним и высоким уровнем риска развития послеоперационных осложнений. Выявление у пациентки высокой вероятности риска послеоперационной ишемии кожи и патологического рубца по установленному суммарному уровню баллов 9-12, позволит врачу назначить комплекс профилактических и реабилитационных мероприятий.

Таблица 23

Прогнозирование рисков возникновения послеоперационных осложнений в группах с АГ 1, 2 ст. и в ГС

Факторы риска	Оценка факторов риска в баллах		
	ГС	АГ 1 ст.	АГ 2 ст.
В анамнезе нет жалоб со стороны ССС	0	0	0
В анамнезе есть жалобы со стороны ССС	1	2	3
Нет изменения Vps, PI, RI в ОСА (по УЗДГ)	0	1	1
Есть изменения Vps, PI, RI в ОСА (по УЗДГ)	2	3	3
Нет ГЛЖ на ЭКГ	0	1	1
Есть ГЛЖ на ЭКГ	2	2	3
Толщина стенки артериолы (по данным морфометрии)	0	0	0
Толщина стенки артериолы (по данным морфометрии)	1	2	3

Прим.: 0 — отсутствие риска; 1 — низкий допустимый риск; 2 — средний допустимый риск; 3 — высокий допустимый риск.

Результаты распределения пациенток исследуемой и сравниваемой группы по разработанной нами балльной шкале рисков, включая все критерии, представлены в таблице 24. Из анализа представленной таблицы видно, что 92,5% женщин с АГ 2 ст. предъявляли жалобы на периодически возникающие головные боли, кроме того, у 85,0% были изменения на ЭКГ и у 70,0% — изменения на УЗДГ. Все 100% пациенток с АГ 2 ст. имели изменения в артериолах кожи по результатам морфологического исследования. Пациентки с АГ 1 ст. в 69,5%

случаев жаловались на головные боли, у 63,9 % были изменения на ЭКГ, но не было признаков ГЛЖ, и у половины из них были изменения на УЗДГ.

В группе сравнения жалобы были у 9,6% пациенток, отклонения на ЭКГ регистрировались у 29,0% пациенток, отсутствовала ГЛЖ в 100% случаев, изменения на УЗДГ фиксировались у 25,0%.

Таблица 24

Распределение пациенток групп исследования и сравнения по факторам риска для подсчета баллов

Критерии риска	Группы		
	ГС n-52	АГ 1 ст. n-36	АГ 2 ст. n-40
В анамнезе есть жалобы со стороны ССС	5(9,6%)	25(69,5%)	37 (92,5%)*
Есть изменения в ОСА (по УЗДГ)	13(25,0%)	19(52,8%)	28(70%)*
Есть ГЛЖ на ЭКГ	0	0	40(100%)*
Есть изменения в артериолах (по данным морфометрии)	17(32,7%)	36(100%)	40 (100%)*

Примечание: \* — различия достоверны при  $p < 0,05$ ; \* — сравнение АГ 2 с ГС.

На следующем этапе в зависимости от количества набранных баллов были сформированы группы пациенток с низким, средним и высоким уровнем рисков осложнений. В группе высокого риска было 35 пациенток, набравших в совокупности от 9 до 12 баллов: 10 пациенток с АГ 1 ст. (27,6%) и 30 пациенток с АГ 2 ст. (85,0%). Пациенток из группы сравнения не было. Самый высокий риск наблюдали у пациенток с АГ2 ст. — 85%. Следует отметить, что пациентки с АГ 2 ст. имеют всегда высокий или средний риск развития ишемии кожи и патологического рубца. Пациентки с АГ 1 ст. в 75% случаев имеют высокий и средний риск.

В группе со средним уровнем риска осложнений было 37 пациенток, набравших от 6 до 8 баллов, из них 15 человек из группы сравнения (28,8%), что может объясняться наличием жалоб на головные боли, морфологическими изменениями в артериолах, обусловленными дисплазией соединительной ткани, а

так же снижением  $V_{ps}$  в ОСА. Также в группе среднего риска было 17 пациенток с АГ 1 ст., что составило 47,4%, и 10 пациенток с АГ 2 ст. (15,0%).

В группе низкого риска, набравших от 0 до 5 баллов, было 46 человек, из них 37 пациенток — без АГ, 9 человек — с АГ 1 ст., не было пациенток с АГ 2 ст. Результаты распределения по группам риска представлены в таблице 25.

Таблица 25

Распределение по группам риска пациенток групп исследования и сравнения

Группа риска	ГС n=52	ГИ 1 ст. n=36	ГИ 2 ст. n=40
Низкий допустимый риск 0-5 баллов	37 (71 %)	9 (25,0 %) #	0*
Средний допустимый риск 6-9 баллов	15 (28,8 %)	17 (47,4 %) #	10 (15,0 %) *
Высокий допустимый риск 9-12 баллов	0	10 (27,6 %) #	30 (85,0 %) *

Примечание: # \* — различия достоверны при  $p < 0,05$ ; \* — сравнение АГ 2 с ГС, # — сравнение группы АГ 2 с группой АГ 1.

Таким образом, пациентки высокого риска характеризуются наличием АГ, жалобами со стороны ССС, наличием изменений артериол дермы, наличием ГЛЖ по данным ЭКГ, изменениями в ОСА по данным УЗДГ, включающими уменьшение линейных и объемных скоростей и увеличение индексированных показателей, характеризующих увеличение жесткости сосудистой стенки.

Согласно «Рекомендациям по оценке сердечно-сосудистого риска перед операциями и ведению пациентов при некардиальных операциях», разработанным рабочей группой Европейского общества кардиологов (ESC) при поддержке Европейского общества анестезиологов (ESA) [36; 79; 114], операции на голове и шее относятся к группе среднего риска. В них подчеркивается, что результаты кардиологического обследования, позволяющего надежно предсказать риск осложнений, необходимо учитывать при решении вопроса о целесообразности хирургического вмешательства.

Таким образом, на основании ретроспективного анализа комплексной клиничко-морфологической оценки и послеоперационного наблюдения пациенток

с АГ, используя шкалу Caprini [126], модифицированную для нашей группы пациенток, нами была составлена балльная шкала оценки рисков развития послеоперационных осложнений в коже при проведении пластических операций. Показано, что критическим уровнем, значительно увеличивающим риск развития осложнений на фоне артериальной гипертензии, стала величина в 9 и более баллов. В то же время у пациентов с меньшим количеством баллов ишемия лоскута развивалась достоверно реже. На основании этого можно заключить, что наличие у пациентки 9 баллов по шкале можно считать достаточным для причисления ее к группе высокого риска. Таким образом, сформированная шкала позволяет прогнозировать риск возникновения осложнений в коже до проведения пластической операции. Рекомендации призваны помочь врачам в их повседневной практике, однако окончательное решение относительно объема хирургического вмешательства для каждой конкретной пациентки должно приниматься врачом в соответствии с результатами, полученными в ходе предоперационного исследования.

#### **5.4. Проверка достоверности факторов риска и валидизация балльной шкалы**

Полученная модель балльной шкалы рисков нами была проверена на тестовой выборке пациенток (n=59), где пациентки с АГ 2 ст. (n=22), АГ 1 ст. (n=8), и без АГ (n=29). На пациентах выбранной группы проверили влияние факторов, предрасполагающих к возникновению послеоперационной ишемии и рубца кожи. Представлено проведение дополнительной валидизации как выбранных факторов риска, так и балльной шкалы рисков.

##### **5.4.1. Проверка достоверности связи факторов риска с ишемией кожи**

Нами была проведена дополнительная проверка связи ранее выбранных факторов риска с полученными послеоперационными осложнениями в виде

ишемии кожи. Для проверки достоверности влияния АГ на развитие послеоперационной ишемии кожи найдено отношение шансов развития ишемии в группах с АГ = 1, 2 стадия и без АГ (табл. 26).

Таблица 26

Таблица сопряженности: Ишемия — АГ

		Ишемия		Итого
		Нет	Есть	
ГЛЖ	Нет	26	3	29
	Есть	22	8	30
Итого		48	11	59

Шанс развития ишемии в группе без АГ =  $3/26 = 0.1154$ ; шанс развития ишемии в группе с ГЛЖ =  $22/8 = 0.3636$ ; отношение шансов развития ишемии в группах с АГ и без АГ —  $8/22 * 26/3 = 3.1515$ ; стандартное отклонение =  $1.96 * (1/26 + 1/3 + 1/22 + 1/8)^{0.5} = 1.96 * 0.7364 = 1.4433$ ; нижняя граница 95% доверительного интервала  $3.1515 - 1.4433 = 1.7082$ ; верхняя граница 95% доверительного интервала  $3.1515 + 1.4433 = 4.5948$ ; доверительный интервал [1.7082, 4.5948]. Поскольку левая граница 95% доверительного интервала больше 1, то фактор АГ значимо повышает риск развития ишемии.

В таблице 27 представлены результаты анализа корреляционной связи послеоперационной ишемии кожи с такими факторами риска, как ГЛЖ и утолщение стенки артериол, снижение  $V_{ps}$ , повышение индексов PI и RI в ОСА, по данным УЗДГ. Наличие АГ и жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы имеет достоверную связь с ишемией кожи и может относиться к факторам риска. Нами доказана связь наличия в анамнезе жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы, с другими факторами риска и развитием послеоперационных осложнений. Выявлена значимая корреляция АГ с утолщением стенок артериол кожи, что доказывает наличие влияния АГ артериолы дермы.

Коэффициенты корреляции Кэнделла и p-value в анализе корреляционных связей ишемии с факторами риска

Осложнения		АГ	Жалобы	ГЛЖ	Vps	PI	RI	Стенка артериолы
Ишемия	Коэффициент	0,339	0,364	0,494**	0,577*	0,566*	0,452*	0,426*
	p-value	0,068	0,050	0,008	0,020	0,015	0,015	0,022

Прим.: \* — высокая степень достоверности.

ГЛЖ достоверно коррелирована с риском развития ишемии кожи (табл. 27), что подтверждает значимость этого показателя и позволяет считать, что ГЛЖ является предиктором послеоперационной ишемии ( $r = 0.494$ ,  $p\text{-value} = 0.008$ ). Утолщение стенки артериол дермы так же является предиктором послеоперационной ишемии кожи ( $r = 0.426$ ,  $p\text{-value} = 0.022$ ). При исследовании связи факторов риска, по данным УЗДГ, в ОСА корреляционный анализ показал, что Vps, RI, PI коррелированы с риском развития ишемии (табл. 27). Снижение показателя «Vps» и повышение индексов «RI» и «PI» являются предикторами ишемии кожи после операции. Так, снижение Vps является предиктором ишемии ( $r = 0.577$ ,  $p\text{-value} = 0.002$ ). Аналогично RI является предиктором ишемии ( $r = 0,452$ ,  $p\text{-value} < 0.001$ ). PI является предиктором послеоперационной ишемии кожи ( $r = 0.566$ ,  $p\text{-value} = 0.002$ ). Таким образом, можно сделать вывод о достоверности связи ишемии кожи с выбранными факторами риска.

Для более детального анализа связи между ГЛЖ и утолщением стенки артериол с риском развития ишемии кожи использовали аппарат таблиц сопряженности. В таблице 28 представлена двухфакторная классификация пациентов по признакам «ГЛЖ» и «Ишемия» и по признакам «Стенка артериол» и «Ишемия». Как видно из таблицы 28, пациентки с ГЛЖ демонстрируют большую частоту развития ишемии, и пациентки с утолщенной стенкой артериолы демонстрируют большую частоту развития ишемии.



Реализация ишемии кожи у пациенток с АГ и факторами риска ГЛЖ и  
толщина стенки артериолы дермы

Ишемия кожи	АГ с ГЛЖ n=14	АГ без ГЛЖ n=16	Утолщена стенка артериол n=20	Не утолщена стенка артериол n= 10
Есть	7(50,0%)*	1(6,2%)	8(40%)#	0(%)
Нет	7(50,0%)	15(93,8%)	12(60%)	10(100%)

Прим.: # \* — различия достоверны при  $p < 0,05$ ; \* — сравнение АГ с ГЛЖ и АГ без ГЛЖ, # — сравнение группы с утолщением стенки артериол и без утолщения.

С целью проверки статистической значимости влияния факторов «ГЛЖ» и «Стенка артериол» на риск развития ишемии нами проведен математический анализ с использованием четырех тестов, результаты которых представлены в таблице 29.

Таблица 29

Значимость влияния факторов «ГЛЖ» и «Стенка артериолы» на риск  
развития ишемии кожи

Название теста	p-value < 0,05	
	ГЛЖ	Стенка артериол
Pearson Chi-Square	0,007	0,020
Likelihood Ratio	0,005	0,005
Linear-by-Linear Association	0,008	0,022
Fisher's Exact Test	0,012	0,029

Результаты контроля гипотезы о влиянии «ГЛЖ» и «Стенка артериолы» на частоту возникновения ишемии, протестированные в таблице 29, показали, что критерий Хи-квадрат Пирсона, точный тест Фишера и два других теста подтверждают статистически значимое влияние факторов «ГЛЖ» и «Стенка артериолы» на частоту возникновения ишемии.

С целью детального анализа связи между «Vps», «RI» и «PI» с риском развития ишемии кожи был использован аппарат таблиц сопряженности с

применением двухфакторной классификации пациентов по признакам «Vps» и «Ишемия», «RI» и «Ишемия», «PI» и «Ишемия», что позволило подтвердить большую вероятность развития ишемии кожи у пациенток с вышеперечисленными отклонениями. Следующим шагом с целью проверки статистической значимости влияния факторов «Vps», «RI» и «PI» на риск развития ишемии кожи нами проведен математический анализ с использованием четырех тестов, результаты которых представлены в таблице 30.

Таблица 30

Значимость влияния факторов «Vps», «RI» и «PI» на риск развития ишемии кожи

Название теста	p-value		
	Vps	RI	PI
Pearson Chi-Square	0,018	0,013	0,013
Likelihood Ratio	0,018	0,010	0,010
Linear-by-Linear Association	0,020	0,015	0,015
Fisher's Exact Test	0,034	0,035	0,035

Представленный в таблице 30 математический анализ подтверждает достоверность факторов риска с ишемией кожи. Таким образом, можно сделать вывод, что показатели, принятые нами за факторы риска, являются предикторами риска развития послеоперационной ишемии кожи, имеют достоверную степень связи с послеоперационной ишемией кожи.

#### **5.4.2. Проверка достоверности связи факторов риска с патологическим рубцом**

Мы провели дополнительную проверку связи ранее выбранных факторов риска с полученными послеоперационными осложнениями в виде патологического рубца. Для проверки достоверности влияния факторов риска провели корреляционный анализ. Коэффициент корреляции Кэндела показал, что ГЛЖ является предиктором патологического рубца ( $r = 0.641$ ,  $p\text{-value} = 0.001$ ). Утолщение стенки артериол является предиктором патологического рубца ( $r =$

0.500, p-value = 0.007). Результаты математического анализа представлены в таблице 31.

Таблица 31

Коэффициенты корреляции Кэнделла и p-value в анализе корреляционных связей формирования патологического рубца с факторами риска

Осложнение		АГ	Жалобы	ГЛЖ	Vps	PI	RI	Стенка артериолы
Рубец	Коэффициент	0,433*	0,426*	0,614**	0,722**	0,566**	0,514**	0,500**
	p-value	0,020	0,022	0,001	0,004	0,002	0,002	0,007

Прим.: \* — высокая степень достоверности.

Анализируя связь факторов риска, по данным УЗДГ в ОСА, можно сделать вывод, что Vps, RI, PI коррелированы с риском развития рубца. Снижение «Vps» и повышение «RI» и «PI» являются предикторами ишемии и формирования патологического рубца. Так, Vps является предиктором рубца ( $r = 0.722$ , p-value < 0.001) и предиктором ишемии ( $r = 0.577$ , p-value = 0.002). Аналогично RI является предиктором рубца ( $r = 0.566$ , p-value = 0.002) и предиктором ишемии ( $r = 0.707$ , p-value < 0.004). PI является предиктором патологического рубца ( $r = 0.566$ , p-value = 0.002).

Дополнительная проверка связи факторов риска с образованием патологического рубца, выполненная с применением двухфакторной классификации пациентов по признакам «Vps» и «Рубец», «RI» и «Рубец», «PI» и «Рубец», «ГЛЖ», «стенка артериолы» и «рубца», подтвердила достоверную связь перечисленных показателей с образованием рубца. Следующим шагом для ответа на вопрос о статистической значимости влияния факторов «Vps», «RI», «PI», «ГЛЖ», «стенка артериолы» на риск развития рубца приводим таблицу с результатами четырех тестов (табл. 32).

Значимость влияния факторов «Vps», «RI», «PI», «ГЛЖ»,  
«стенка артериолы» на риск развития рубца

Название теста	p-value				
	Vps	RI	PI	ГЛЖ	Стенка артериол
Pearson Chi-Square	<0,001	0,002	0,002	0,001	0,006
Likelihood Ratio	<0,001	0,001	0,001	0,003	0,001
Linear-by-Linear Association	<0,001	0,002	0,002	0,001	0,007
Fisher's Exact Test	<0,001	0,005	0,005	0,001	0,011

Как следует из таблицы 32, критерий Хи-квадрат Пирсона, точный тест Фишера и два других теста показывают статистически значимое влияние факторов вышеперечисленных факторов на частоту образования патологического рубца.

Таким образом, можно сделать вывод, что выбранные факторы риска: «Vps», «RI», «PI» в ОСА, ГЛЖ и увеличение средних значений толщины стенки артериолы имеют достоверную корреляционную связь с формированием патологического рубца.

#### 5.4.3. Валидизация балльной шкалы рисков

В результате послеоперационного наблюдения в тестовой группе из 59 пациенток ишемию выявили у 11(18,6%) человек, патологический рубец — у 10(16,9%) человек. После подсчета полученных баллов у пациенток с осложнениями можно сделать вывод, что эффективность полученной в результате анализа балльной шкалы риска составила 78%. Разработанный метод позволяет с вероятностью 78% определить принадлежность анализируемого случая у пациенток с АГ к группе высокого риска формирования послеоперационной ишемии кожи и патологического рубца. Полученная модель была проверена на тестовой выборке n=59. Используя балльную шкалу рисков, мы оценили лица из

тестовой выборки, получившие осложнения. Результаты представлены в таблице 33.

Таблица 33

## Дискриминантный анализ пациенток с осложнениями из ТГ

Реализованные осложнения у лиц с АГ	Процент распознавания	Прогнозируемый риск	
		Есть	Нет
Ишемия есть	11 (81,8%)	9	2
Рубец есть	10 ( 80% )	8	2
Всего	14 (78,6%)	11	3

В итоге проведенного анализа по 6 показателям, оцененным как факторы риска, нами было установлено, что точность для пациентов с АГ по осложнению «ишемия» составила 81,1%, по осложнению «патологический рубец» — 80%. Точность балльной шкалы равна 78,6%. На основании полученных данных можно использовать скрининговый вариант балльной шкалы без морфологического исследования артериол кожи, что информативно для пациенток с АГ. Для пациенток без АГ модель балльной шкалы без морфометрии артериол не информативна.

Таким образом, можно сделать вывод, что предложенная нами модель балльной шкалы риска может использоваться для выявления пациенток с высоким риском развития послеоперационных осложнений, что позволит начать раннюю профилактику ишемии кожи и патологического послеоперационного рубца.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка влияния артериальной гипертензии на клинико-морфологические характеристики кожи лица имеет несомненную актуальность и предопределена высокой распространенностью АГ. Более 30% взрослого населения РФ имеют повышенный уровень АД по данным разных источников [8; 28; 39; 81], что предполагает соответствующий удельный вес женщин с АГ, обращающихся к пластическим хирургам. Известно, что патогенетические механизмы развития АГ характеризуются вовлечением различных органов и систем, в связи с чем необходимо изучение степени влияния АГ на морфо-функциональные особенности артериол кожи [6; 73; 75; 177; 179; 181]. Следует подчеркнуть, что в доступной нам литературе данные о морфометрии артериол дермы у женщин с АГ носят фрагментарный характер и требуют уточнения [108; 174; 194].

Во время проведения пластической операции на лице хирург определяет объем вмешательства и производит отслоение кожи от СМАС, при этом повреждаются питающие перфорантные сосуды, что резко нарушает трофику кожи и может привести к ее ишемии, некрозу и формированию патологического рубца, снижающего качество жизни пациента [2; 75; 78; 92]. Актуальность изучения морфологических характеристик артериол дермы при АГ обусловлена возможным влиянием измененных артериол на процесс восстановления кожи после проведения пластических операций и качество послеоперационного рубца, частично определяя эстетический результат проведенной операции. В отечественной и зарубежной литературе существуют исследования целью которых является поиск причин возникновения послеоперационной ишемии кожи и формирования патологического рубца, однако мнения исследователей противоречивы, не выделено участие АГ 1-2 ст., как фактора риска [2; 75; 90-954 138; 166; 178; 179]. Недостаточно изученным до настоящего времени остаётся вопрос патогенетической взаимосвязи между изменениями в артериолах дермы и ремоделированием сердечно-сосудистой системы (ССС) при АГ. Вместе с тем,

изучение этих вопросов имеет несомненный научный и практический интерес, так как позволяет установить патогенетические механизмы, лежащие в основе нарушения микроциркуляции в коже. Необходимо для пластических хирургов выделить простых и точных показателей ремоделирования ССС, участвующих в развитии послеоперационной ишемии кожи. Перспективным представляется создание балльной шкалы прогнозирования рисков, что позволит хирургу до операции отнести пациентку в группу высокого риска, даст возможность определить объем предстоящей операции и составить программу профилактики и реабилитации перечисленных послеоперационных осложнений в коже.

Учитывая актуальность проблемы, вышеизложенные факты, целью нашего исследования явилось изучение влияния АГ 1-2 ст. на клинко-морфологические особенности кожи лица и артериол дермы у женщин среднего возраста; выявление факторов риска и создание балльной шкалы рисков развития послеоперационной ишемии кожи и формирования патологического рубца у женщин с АГ.

Принимая во внимание поставленные цели и задачи, на консультативном приеме терапевта нами были селектированы пациентки с АГ 1-2 степени. В ходе исследования выполнен стандартный объем предоперационного обследования и дополнительный объем в виде УЗДГ сосудов головы и шеи, клинко-дерматологический осмотр, морфологическое исследование кожи, удаленной во время проведения пластической операции. Безусловно, состояние сосудов кожи выполняет роль «информативного окна» в сердечно-сосудистую систему организма; нами проведена экстраполяция результатов морфологического исследования сосудов кожи с результатами ЭКГ, УЗДГ-исследования сосудов головы и шеи, клинко-инструментальным исследованием кожи. Всего при выполнении проспективного сравнительного исследования нами обследовано 187 человек: 106 женщин с АГ 1-2 ст., 81 женщина с нормальным уровнем АД. На первом на первом этапе исследования по результатам проведенного предоперационного обследования, которое включало консультацию терапевта, измерение АД, сбор анамнеза, ЭКГ, общеклинических исследований, были

сформированы группы изучения: 76 женщин с АГ 1-2 ст. и группа сравнения из 52 женщин без АГ. На основании результатов ЭКГ-исследования ГИ разделили на 2 подгруппы по признаку наличия или отсутствия ГЛЖ, в том числе с АГ 1 ст. (n-36) и АГ 2 ст. (n-40). Стоит подчеркнуть, что кроме диагностики ГЛЖ были проанализированы дисфункции и дисрегуляции проводящей системы сердца, что доказывало системность поражения ССС в данной подгруппе. В подгруппе пациенток с АГ 1 ст. дисрегуляции СР фиксировали значимо реже, чем в подгруппе с АГ 2 ст., но больше, чем в группе ГС. Выявили, что в подгруппе с АГ 2 ст. дисритмии, преимущественно по гиперсимпатикотоническому типу, фиксировали наджелудочковые экстрасистолии и желудочковые аритмии. Таким образом, у пациенток с АГ закономерно выявили большее количество отклонений на ЭКГ, что доказывает системное поражение сердечно-сосудистой системы.

Для подтверждения изменений сосудистого русла и диагностического поиска причин формирования послеоперационных осложнений пациенткам сформированных групп было проведено дополнительное УЗДГ-исследование сосудов головы и шеи. Зафиксировано достоверное изменение средних значений линейных скоростей в ОСА у пациенток в подгруппах с АГ 2 ст. и АГ 1 ст. Были выявлены как гипокинетический так и гиперкинетический тип изменения гемодинамики в ГИ 2 ст. Показатели деформации артериального русла в виде сужения просвета сосудов за счет утолщения их стенок достоверно значимы в подгруппе пациенток с АГ 2 ст., где утолщение КИМ ведет к изменению внутреннего диаметра ОСА. Индексы резистентности, по которым можно судить о жесткости и эластичности сосудов, значимо были повышены в подгруппе с АГ 2 ст. Также в подгруппе с АГ 2 ст., при сравнении с пациентками АГ 1 ст. и ГС, значимо отличались показатели PI, RI в ОСА. Снижение эластичности сосудов способствует возрастанию систолического артериального давления (САД) и пульсового артериального давления (ПАД), а также снижению диастолического артериального давления (ДАД). Повышенное ПАД — показатель физиологического состояния артерий, которое не всегда совпадает с календарным возрастом пациентки, а также отражает увеличение жесткости магистральных



артерий и ассоциируется с увеличением амплитуды волны отражения [39]. Установлено, что жесткость аорты и сонной артерии соотносится со значением КИМ общей сонной артерии.

Таким образом, по результатам УЗДГ-исследования сосудов головы и шеи, был подтвержден факт системного поражения сосудистого русла в изучаемой группе у женщин с АГ. Изменение средних показателей линейных и объемных скоростей, повышение индексов RI и PI, утолщение КИМ было характерно для женщин с АГ 2 ст. По результатам ЭКГ и УЗДГ -исследования нами были выявлены отклонения у пациенток группы изучения, имеющие значение для прогнозирования риска развития послеоперационных осложнений. На основе полученных результатов дополнительного исследования был расширен протокол предоперационного исследования пациенток с АГ, который в дальнейшем использовали и включили в рекомендуемый объем исследования при подготовке к операции.

Важнейшим практическим результатом работы пластического хирурга является ожидаемый эстетический результат, зависящий в том числе и от особенностей кожи, что определяет значимость выделения признаков фенотипического портрета пациента с АГ. В ходе проведения работы были выявлены клинические маркеры проявления АГ на коже лица, проведена экстраполяция результатов клинко-инструментального исследования кожи с результатами исследования сердечно-сосудистой системы у женщин с АГ. По результатам клинко-дерматологического и инструментального исследований у пациенток с АГ в 85% случаев выявили купероз в виде усиленного сосудистого рисунка, звездчатых ангиом и гиперпигментации, что является проявлением нарушенной микроциркуляции в коже. Купероз у женщин с АГ встречали в 2 раза чаще. Также получено достоверное увеличение нарушений пигментации: гипер-, гипопигментации и сочетания гипер- и гипопигментации в группе с АГ по сравнению с группой без АГ. Математический анализ, а именно коэффициент корреляции Кэнделла, подтвердил достоверность тесной связи АГ с куперозом ( $r = 0.328$  при  $p\text{-value} \leq 0,05$ ) и нарушениями пигментации: гиперпигментацией ( $r =$

0.381,  $p\text{-value} \leq 0,05$ ), гипопигментацией ( $r = 0.315$ ,  $p\text{-value} \leq 0,05$ ). Инструментальное исследование зафиксировало показатели увлажненности и сальности кожи, что позволяло оценить функциональные особенности кожи у пациенток с АГ. Выявили, что у женщин в подгруппе с АГ 2 ст. выше показатели сальности на 22,1%, при уменьшении увлажненности кожи — на 12,4%, что служит маркером нарушения функции сальных желез и снижения выработки гликозаминогликанов в дерме.

Для пациенток с АГ было характерно преобладание деформационного фенотипа старения на 31,2% ( $p=0,001$ ), достоверно реже с сравнении с ГС выявлялся мелкоморщинистый фенотип на 25,4% ( $p=0,001$ ).

Таким образом, нами были описаны фенотипические особенности, характерные для пациенток с АГ с измененными артериолами дермы, и установлены клинические характеристики кожи лица у женщин с артериальной гипертензией, что представляет практическую значимость для пластических хирургов на этапе предоперационной консультации пациенток. Фенотипический портрет женщин с АГ характеризуется наличием купероза и нарушением пигментации, деформационным типом старения, отсутствием нормального типа кожи, что подтверждается в инструментальном исследовании достоверным уменьшением показателя увлажненности и увеличением показателя сальности кожи. Выделение фенотипических особенностей женщин с АГ в комплексе с инструментальными данными позволит хирургу на дооперационном этапе определить у пациентки группу риска и выбрать предполагаемый объем операции.

Традиционно, по данным литературы [33; 35; 105; 140; 159; 174], прижизненное состояние артериол при АГ оценивалось косвенно инструментальными методами, что не давало полного представления о количественных и качественных изменениях в микроциркуляторном русле. Морфологическое исследование является трудновыполнимым методом, так как связано с травмой, и по этой причине отсутствуют прижизненные количественные морфометрические характеристики как возрастной кожи, так и

кожи у женщин с АГ. Показатели для оценки влияния АГ на артериолы и дерму были выбраны после проведения гистологического исследования биоптатов, полученных из околоушной области во время проведения операции. Сформированный комплекс количественных и качественных морфологических показателей позволил оценить влияние АГ 1-2 ст. на артериолы дермы. Выявленные отличия классифицированы как внутрисосудистые изменения, изменения в стенках артериол и внесосудистые изменения в эпидермисе и дерме.

Описывая количественные изменения артериол при АГ 2 ст., необходимо подчеркнуть однонаправленность процесса увеличения наружного диаметра артериол на 18,7%, увеличения внутреннего диаметра артериол на 22,1%, увеличения толщины стенки артериол на 29,4%, что влечёт увеличение индекса Керногана на 14,2%. Методом математического анализа была доказана связь АГ с утолщением стенки артериол дермы, сопряженность ГЛЖ с утолщением стенки артериол и увеличением внутреннего и наружного диаметров. Качественные и количественные морфометрические показатели артериол дермы у пациенток с АГ 2 ст. достоверно отличаются от таковых при АГ 1 ст.

Результаты морфологического исследования, представленные в нашей работе, впервые доказывают факт утолщения стенки артериол кожи при АГ 1 ст. в сравнении с ГС. Важно отметить наличие у 100% пациенток с АГ 1 ст. качественных морфологических изменений в артериолах и в коже.

При описании качественных внутрисосудистых изменений в артериолах дермы необходимо подчеркнуть, что несмотря на увеличение внутреннего диаметра, выявлены отклонения в виде неравномерности просветов артериол — спазмов и эктазий, тромбов, окклюзии связанной с разрастанием эндотелия, что ведёт к rareфикации сосудов и снижает трофику тканей. Таким образом, просветы артериол были и расширены и сужены в виде дистонии с преобладанием спазма, что патогномично гипертензионному синдрому [97; 98].

При исследовании качественных изменений стенок артериол были отмечены деструктивные патологические изменения, такие как: десквамация эндотелиоцитов, мукоидное набухание, гомогенизация, дистрофические

изменения клеточных и волокнистых элементов стенок артериол, плазматическое пропитывание с отложением белковых масс, вплоть до некроза, склероз, утолщение стенки, явления дистонии с преобладанием стеноза. Об измененных реакциях эндотелия, его подвижности свидетельствует вариабельность ориентировки ядер относительно стенки сосудов. Склонность к десквамации приводит к нарушению проницаемости, тромбообразованию. Компенсаторно-адаптационные процессы в виде перекалибровки артериол кожи (артерии менее 100 мкм в диаметре имеют среднюю мышечную оболочку более одного слоя), и образование клубочковых структур, направлено на восстановление гомеостаза тканей.

Представляют научный интерес впервые выявленные у пациенток с АГ 2 ст. внесосудистые морфологические изменения в коже при АГ в виде околосоудистого воспаления, изменений эпидермиса и дермы. В связи с нарушением трофики происходит утолщение эпидермиса и его рогового слоя, толщина базальной мембраны у пациенток с АГ 2 ст. больше на 39,8% в сравнении с группой без АГ и объясняет уменьшение количества эпидермальных выростов — сглаженности базальной мембраны, а также может являться причиной большей травматизации кожи при проведении операции. Полученные данные о состоянии дермы свидетельствуют, что в группе пациенток с артериальной гипертензией отмечено достоверное увеличение количества эластических волокон на 19,8%, также выявлено их неравномерное распределение, особенно в субэпидермальных отделах дермы, что доказывает явления гипоксии и воспаления. Коллагеновые волокна преобладали над эластиновыми в обеих группах, что отвечало нормальным показателям, имелось незначительное увеличение коллагеновых волокон у женщин с АГ. Таким образом, можно сделать вывод, что эластические волокна в субэпидермальных отделах дермы более чувствительны к гипоксии, чем коллагеновые, что может служить определенным маркером нарушения микроциркуляции при АГ.

Качественные изменения в эпидермисе у пациенток с АГ проявились большей атрофией, главным образом за счет клеток шиповатого слоя,

неравномерностью накопления меланина, что клинически проявлялось нарушением пигментации. В дерме в сосочковом и верхних слоях сетчатого слоя выявили гиперэластоз, имеющий как диффузный, так и очаговый характер. Комковатость, фрагментация коллагеновых волокон указывают на выраженные дистрофические нарушения.

Таким образом, представленные результаты и анализ морфологического и морфометрического исследований позволили нам предложить комплекс качественных и количественных критериев измененного сосудистого русла кожи, и как результат сосудистых изменений — внесосудистые изменения эпидермиса и дермы. При сопоставлении результатов клинико-инструментального и морфологического исследований были получены новые научные данные о корреляции АГ и ГЛЖ со степенью утолщения стенки артериол и эластозом дермы. Этот результат доказывает, что пациенты имели стойкие морфологические изменения в коже, вызванные АГ. В артериолах дермы на фоне спазма и утолщения стенки наблюдали окклюзию артериол, что может происходить за счет отека, микротромбообразования, гипертрофии мышечного слоя стенок, пролиферации эндотелиальных клеток как реакции на повреждение, что, в конечном счете, отражается на структурно-функциональных характеристиках дермы, эпидермиса, придатков кожи в виде дистрофии.

В процессе выполнения поставленных задач было проведено раннее и позднее через 3 месяца послеоперационное наблюдение всех пациенток с целью выявления послеоперационных осложнений в коже.

Из 128 наблюдений пациенток группы исследования и сравнения отметили 8 (6,2%) случаев ишемии кожного лоскута, из них 5,5% — пациентки из ГС, 5,7% — пациентки из ГИ с АГ 1 ст., и 15% — пациентки из подгруппы с АГ 2 ст. Послеоперационная ишемия у пациенток ГС и АГ 1 ст. разрешилась полноценным восстановлением кожи. В подгруппе с АГ 2 ст. ишемия разрешилась у 10% из 15% формированием патологического рубца. Для изучения влияния АГ на частоту возникновения ишемии проанализировали данные анамнеза и результаты ЭКГ и УЗДГ-исследования головы и шеи, результаты

морфометрии артериол сетчатого слоя дермы. Впервые выявлена ассоциация послеоперационных осложнений кожи с данными клинико-инструментального и морфометрического исследований. Методом математического анализа найдены факторы риска, связанные с их возникновением, что в результате позволило создать балльную шкалу оценки риска возникновения послеоперационных осложнений. Установлено, что факт наличия АГ значительно повышает риск развития ишемии. При выявлении связи возникновения риска ишемии с наличием у пациенток изменений на ЭКГ мы выяснили, что отношение шансов развития ишемии в подгруппах с ГЛЖ и без ГЛЖ = 5.467, что доказывает значимость фактора ГЛЖ в повышении риска развития ишемии. По результатам УЗДГ-исследования корреляционный анализ показал, что показатели уменьшения  $V_{ps}$ , увеличение индексов PI и RI в ОСА достоверно коррелированы с риском возникновения ишемии кожи, и могут быть приняты за факторы риска.

Результаты нашего исследования также демонстрируют связь морфологических изменений в коже с возникновением послеоперационной ишемии кожи; выявлена связь эластоза дермы с развитием ишемии. Установлено, что утолщение стенки артериол достоверно коррелирует с риском развития ишемии при наличии АГ. Утолщение стенки артериол является предиктором послеоперационной ишемии кожи. Важно отметить, что частный коэффициент корреляции «степени утолщения стенки артериол» и «риска развития ишемии» при исключенном влиянии фактора АГ значительно отличается от нуля, и пациенты с одинаковой степенью развития АГ, но имеющие более утолщенную стенку артериол, больше подвержены риску развития ишемии. Таким образом, степень утолщения стенки артериол является предиктором развития ишемии лоскута.

Выявленные случаи ишемии кожи и формирования патологического рубца в малом процентном соотношении обусловлены гипотензивной терапией и проводимой послеоперационной профилактикой. Несмотря на проводимое лечение, у 4 (10,0%) пациенток с АГ 2 ст. отмечали формирование патологического послеоперационного рубца.

Полученные данные послужили основанием для создания балльной шкалы рисков реализации послеоперационных осложнений. Методом математического анализа выявили, что ГЛЖ коррелирована с риском появления рубца и является независимым от возраста предиктором образования рубца; обнаружили корреляционную взаимосвязь RI и PI с патологическим рубцом. Выявили положительную взаимосвязь утолщения стенки артериол, увеличения наружного и внутреннего диаметров с риском развития патологического рубца.

Таким образом, анализируя полученные данные и индивидуальное накопление факторов риска, математическим путем нами была сформирована балльная шкала оценки рисков реализации послеоперационных осложнений у пациенток с АГ. С целью определения наиболее значимых факторов риска применили методику расчетов с составлением оценочно-прогностической балльной шкалы, и рассчитали суммарный уровень баллов, по которому пациенток можно было разделить на группы низкого, среднего и высокого риска. Выяснили, что для пациенток с АГ и высоким риском характерны жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы, ГЛЖ, увеличение RI, уменьшение Vps в ОСА, максимальные изменения в артериолах дермы, эластоз дермы. При планировании пластической операции у пациенток с АГ 2 ст. с изменениями сосудов по УЗДГ и изменениями в ЭКГ риск реализации осложнений на 54,4% выше, чем у пациенток с 1 ст. АГ, и на 85% выше по сравнению с группой сравнения. В ГС пациенты определённые в среднюю группу риска, имели жалобы на головные боли и утолщение стенок артериол дермы, связанное не с АГ.

С целью проверки достоверности выявленных факторов риска и чувствительности разработанной балльной шкалы провели исследование на тестовой группе из 59 пациенток (средний возраст —  $52,1 \pm 4,8$  года), из них n-30 — с АГ 1-2 ст. и n-29 — без АГ. В результате послеоперационного наблюдения в тестовой группе из 59 пациенток ишемию определили у 11 человек, патологический рубец — у 10 человек. Нами отмечено соответствие достоверности факторов риска с выявленными послеоперационными осложнениями. После подсчета полученных баллов у пациенток с осложнениями

можно сделать вывод, что эффективность полученной в результате анализа балльной шкалы риска составила 78%. Разработанный метод позволяет с вероятностью 78% определить принадлежность анализируемого случая пациенток с АГ к группе высокого риска формирования послеоперационной ишемии кожи и патологического рубца.

Нами установлено, что точность прогноза для пациентов с АГ по осложнению «ишемия» составила 81,1%, по осложнению «патологический рубец» — 80%. Точность балльной шкалы равна 78,6%, у пациенток с АГ — 81,8%, пациенток группы сравнения — 78,6%. На основании проведенной валидации шкалы можно дать рекомендации по использованию скринингового варианта балльной шкалы без морфологического исследования артериол кожи, что информативно для пациенток с АГ. Для пациенток без АГ модель балльной шкалы без морфометрии артериол не информативна.

Предложенная нами модель балльной шкалы риска может использоваться для выявления у пациенток с АГ высокого риска развития послеоперационных осложнений. Это позволит начать раннюю профилактику ишемии кожи и патологического послеоперационного рубца. Пациенткам с АГ, независимо от степени заболевания, требуется детализированное и углубленное предоперационное обследование. Данные, полученные в работе, могут использоваться в качестве критериев прогноза и оценки рисков у пациенток с артериальной гипертензией, планирующих проведение пластических операций. Выявление высокого риска развития у пациентки с АГ послеоперационной ишемии кожи и патологического рубца позволит врачу скорректировать объем оперативного вмешательства и назначить меры профилактики.



## ВЫВОДЫ

1. АГ вызывает количественные морфологические изменения артериол дермы: достоверное увеличение диаметров артериол на 20,1 %, толщины стенки артериол — на 31,2 %, увеличение индекса Керногана; качественные изменения в виде окклюзии артериол вследствие отёка, спазма, эластоза и ремоделирования сосудистой стенки артериол. ГЛЖ коррелирует с утолщением стенки артериол кожи ( $r=0,387$ ).

2. Качественные и количественные морфометрические показатели артериол дермы у пациенток с АГ 2 достоверно отличаются от таковых при АГ 1. Происходит увеличение удельного веса эластиновых волокон дермы на 16,5%, утолщение базальной мембраны — на 60,83%, качественные изменения в виде атрофии эпидермиса, дистрофии волокон коллагена и эластина. Пациенты с АГ 2 ст. имеют высокую степень корреляции с формированием купероза ( $r = 0.328$ ), гиперпигментации ( $r = 0.315$ ), гипопигментации ( $r = 0.381$ ).

3. Выявлена взаимосвязь формирования локальной послеоперационной ишемии в коже с утолщением стенки артериол кожи ( $r = 0,431$ ) и ГЛЖ ( $r = 0.439$ ). Факторами риска формирования патологического рубца в коже являются ГЛЖ ( $r=0.413$ ), утолщение стенки артериол ( $r = 0,43$ ), увеличение индекса пульсации PI ( $r = 0,384$ ), резистентного сопротивления RI ( $r=0,317$ ) и уменьшения максимальной систолической скорости Vps в ОСА ( $r = 0,221$ ).

4. Шкала прогнозирования рисков формирования локальных послеоперационных осложнений в коже у лиц с АГ включает комплекс анамнестических, клинико-инструментальных, морфометрических данных и основана на доказанной связи реализованных осложнений в послеоперационном периоде с данными анамнеза, ГЛЖ, Vps, PI, RI в ОСА, утолщением стенки артериол дермы.

5. Прогностическая значимость и чувствительность шкалы риска для пациенток с АГ составила 78,6%. Точность по осложнению ишемия 81,1%. Точность по осложнению патологический рубец составила 80%. Фактор АГ значимо повышает риск развития ишемии и рубца. ГЛЖ является независимым от возраста предиктором образования рубца. Непараметрические методы корреляционного анализа показали, что ГЛЖ в сочетании с утолщением стенки артериол коррелированы и являются предикторами риска развития ишемии.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Фенотипическая характеристика пациенток с АГ и выявление купероза свидетельствуют о процессах ремоделирования и рарефикации в микроциркуляторном русле.

2. Для оценки клинико-функционального состояния сердечно-сосудистой системы пациенткам с артериальной гипертензией, планирующим проведение пластических операций на лице, независимо от степени заболевания, необходимо проведение комплексного общеклинического обследования, включающего УЗДГ-исследование сосудов головы и шеи.

3. Определение группы риска для пациенток с АГ и своевременная коррекция состояния сердечно-сосудистой системы дают возможность профилактировать реализацию некардиальных осложнений у пациенток с артериальной гипертензией.

4. Наличие ГЛЖ, уменьшение  $V_{ps}$  и повышение индекса  $RI$  в ОСА, утолщение стенок артериол кожи требуют ведения пациенток с АГ 2 ст. как группы высокого риска по реализации локальных осложнений в коже.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамович, С. Г. Особенности реактивности кожи к ультрафиолетовому излучению у здоровых и больных гипертонической болезнью людей / С. Г. Абрамович // Физиотерапия, бальнеология, реабилитация. — 2004. — № 3. — С. 6—8.
2. Адамян, Р. Т. Профилактика ишемических осложнений и некрозов после обширной диссекции мягких тканей лица при эстетической подтяжке / Р. Т. Адамян, Н. О. Миланов // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. — 2008. — № 4. — С. 12—17.
3. Активатор плазминогена урокиназного типа и его ингибитор 1 типа в диагностике развития осложнений ишемической болезни сердца / С. Е. Северин, А. Л. Сыркин, Е. М. Пальцева [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. — 2010. — № 6. — С. 51—55.
4. Александрова, О. М. Состояние кровотока в сосудах микроциркуляторного русла у больных гипертонической болезнью / О. М. Александрова // Вестник новых медицинских технологий. — 2008. — № 1. — С. 147—149.
5. Белоусова, А. Рубцы как глобальная проблема пластической хирургии / А. Белоусова // Анналы пластической реконструктивной и эстетической хирургии. — 2004. — № 4. — С. 41—42.
6. Бойцов, С. А. Сосуды как плацдарм и мишень артериальной гипертонии / С. А. Бойцов // Consilium Medicum. — 2006. — Т. 1, № 3. — С. 214—217.
7. Болховитинова, Л. А. Келоидные рубцы / Л. А. Болховитинова, М. Н. Павлова. — Москва : Медицина, 1977. — 136 с.
8. Борисова, Н. А. Структурно-функциональное состояние сосудов у лиц старше 60 лет при гипертонии 1-2 степени и медикаментозная коррекция сосудистого ремоделирования : автореферат диссертации ... кандидата

медицинских наук : 14.01.05 / Борисова Наталья Александровна. — Пенза, 2010. — 22 с.

9. Борхунова, Е. Н. Келоидные рубцы: морфологическая характеристика и особенности патогенеза / Е. Н. Борхунова, В. В. Шафранов, А. В. Таганов // Пластическая хирургия и косметология. — 2011. — № 3. — С. 500—512.

10. Быков, В. Л. Цитология и общая гистология (функциональная морфология клеток и тканей человека) / В. Л. Быков. — Санкт-Петербург : СОТИС, 1998. — 518 с.

11. Васькина, Е. А. Эндотелиальная дисфункция и окислительный стресс при артериальной гипертензии / Е. А. Васькина, А. А. Демин. — Новосибирск : Сибмедиздат, 2003. — 92 с.

12. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение / под ред. А. М. Вейна. — Москва : МИА, 2000. — 752 с.

13. Владимиров, В. И. Применение препарата галадерм для профилактики патологического рубцеобразования / В. И. Владимиров, О. В. Владимирова, П. М. Лаврешин // *Klin. Dermatol. Venerol.* — 2009. — № 4. — С. 74.

14. Владимирова, О. В. Комплексный подход к первичной и вторичной профилактике посттравматических рубцов : автореферат диссертации ... кандидата медицинских наук / Владимирова Оксана Владимировна. — Ставрополь, 2011. — 20 с.

15. Владимирова, О. В. Опыт применения геля Контрактубекс в комбинации с ферментом с целью профилактики избыточного рубцеобразования в раннем периоде ранозаживления / О. В. Владимирова // Материалы 1 конференции Общества пластических, реконструктивных и эстетических хирургов Ростовской области. — Ростов-на-Дону, 2008. — С. 17—27.

16. Возможный механизм образования нитрита и нетиолатных нитрозосоединений в плазме крови при воспалительных процессах / В. Ю. Титов, В. С. Болдырихин, А. В. Иванова, А. Н. Осипов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2014. — Т. 157, № 4. — С. 479—482.

17. [Вторичная ишемия в микрососудистых лоскутах и возможные пути ее профилактики и коррекции](#) / В. Ф. Байтингер, К. В. Селянинов, А. В. Байтингер, О. С. Курочкина, С. В. Малиновский // [Вопросы реконструктивной и пластической хирургии](#). — 2015. — Т. 18. № 3 (54). — С. 39—47.
18. Высокое систолическое давление: акцент на эластические свойства артерий / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская, М. А. Маркова, С. В. Виллевалде // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2006. — № 6. — С. 10—16.
19. Гетлинг, З. М. Ультроструктурное исследование дермы / З. М. Гетлинг // Эстетическая медицина. — Т. 1, № 4. — 2002. — С. 316—317.
20. Гирина, М. Б. Перспективы изучения тканевого кровотока методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии / М. Б. Гирина // Методы исследования микроциркуляции в клинике : материалы научно-практической конференции. — Санкт-Петербург, 2002. — С. 28—40.
21. Гогин, Е. Е. Артериальная гипертензия и гипертоническая болезнь (диагноз синдромный и диагноз нозологический) / Е. Е. Гогин // Терапевтический архив. — 2010. — № 4. — С. 5—10.
22. Гогин, Е. Микроциркуляция при ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии / Е. Е. Гогин // Терапевтический архив. — 2006. — № 4. — С. 5—9.
23. Горохова, С. Сердечно-сосудистые заболевания в старших возрастных группах / С. Горохова // Кардиология : национальное руководство для врачей / под ред. Ю. Н. Беленкова, Р. Г. Оганова. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2007. — С. 67—69.
24. Грищенко, С. В. [Мониторинг состояния тканей щечно-скуловой области после липофилинга на этапах реабилитации](#) / С. В. Грищенко, А. Г. Надточий, О. А. Малицкая // [Вестник восстановительной медицины](#). — 2015. — № 2 (66). — С. 7—13.
25. Гублер, Е. В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях / Е. В. Гублер, А. А. Генкин. — Ленинград : Медицина, 1973. — 196 с.

26. Гуллер, А. Е. Клинический тип и гистологическая структура кожных рубцов как прогностические факторы исхода лечения / А. Е. Гуллер, А. Б. Шехтер / *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*. — 2007. — № 4. — С. 19—31.

27. Дарбанова, Е. Коррекция рубцов постакне с помощью аблятивного фракционного фототермолиза на СО<sub>2</sub>-лазере и газожидкостной системы обработки кожи / Е. Дарбанова, О. Комарская // *Эстетическая медицина*. — 2017. — № 2. — С. 203—210.

28. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: рекомендации Российского медицинского общества по АГ и Всероссийского научного общества кардиологов / В. И. Подзолков [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2008. — Т. 7, № 6. — С. 1—32. — (Прил. 2).

29. Дифференциальная диагностика келоидных и гипертрофических рубцов, основанная на различиях в кожной чувствительности / В. В. Шафранов [и др.] // *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2011. — № 4. — С. 53—55.

30. Драпкина, О. Особенности артериальной гипертензии у пожилых пациентов / О. М. Драпкина // *Российский медицинский журнал*. — 2010. — № 22. — С. 1384—1388.

31. Дуванский, В. Особенности регионарной микроциркуляции у больных хронической венозной недостаточностью / В. А. Дуванский, Г. А. Азизов // *Лазерная медицина*. — 2011. — № 1. — С. 12—15.

32. Есть ли связь уровня мочевой кислоты с доклиническим поражением органов мишеней у больных гипертонической болезнью среднего и высокого риска? / В. А. Дмитриев, Е. В. Ощепкова, В. Н. Титов [и др.] // *Терапевтический архив*. — 2013. — № 9. — С. 52—57.

33. [Жесткость сосудистой стенки и функциональное состояние сосудов микроциркуляторного русла кожи у лиц средней возрастной группы с артериальной гипертензией](#) / Е. В. Мордвинова, Е. В. Ощепкова, А. А. Федорович, А. Н. Рогоза // [Регионарное кровообращение и микроциркуляция](#). — 2014. — Т. 13, № 4. — С. 18—27.

34. Изменение кожной чувствительности у пациентов с келоидными и гипертрофическими рубцами в процессе лечения / В. В. Шафранов, А. В. Таганов, В. В. Гладко, Г. А. Флакс, В. В. Мордовцева // Военно-медицинский журнал. — 2010. — № 12. — С. 60.

35. Изменения в функционировании микроциркуляторной системы человека в процессе старения / И. В. Тихонова, А. В. Танканаг, Н. И. Косякова, Н. К. Чемерис // Клиническая физиология кровообращения. — 2005. — № 4. — С. 53—58.

36. Клиническая оценка шкалы «caprini» для индивидуального прогнозирования риска развития послеоперационных венозных тромбозов у хирургических пациентов / В. Е. Баринов, К. В. Лобастов, В. В. Бояринцев, И. В. Счастливец // Фундаментальные исследования. — 2013. — № 12, Ч. 1. — С. 11—16.

37. [Клинический опыт применения электродного фармафореза в лечении и профилактике рубцовых поражений кожи](#) / А. Г. Стенько, А. А. Шматова, Е. В. Щукина, О. И. Шугина, О. В. Жукова, С. Г. Течиева // [Клиническая дерматология и венерология](#). — 2014. — Т. 12, № 1. — С. 63—67.

38. Ключарева, С. Нарушение микрогемодинамики кожи лица у больных розацеа / С. В. Ключарева, А. А. Дубровина // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. — 2011. — № 5. — С. 6—9.

39. Кобалава, Ж. Д. Артериальная гипертония 2000 / Ж. Д. Кобалава Ю. В. Котовская / под ред. члена-корр. РАМН, проф. В. С. Моисеева. — Москва, 2001. — 208 с.

40. Коркушко, О. В. Возрастные изменения реологических свойств крови и состояния эндотелиальной функции микроциркуляторного сосудистого русла / О. В. Коркушко, Г. В. Дужак // Проблемы старения и долголетия. — 2011. — Т. 20, № 1. — С. 35—52.

41. Корчагина, Е. А. Неинвазивные методы исследования в оценке возрастных особенностей тканей челюстно-лицевой области : автореферат



диссертации ... кандидата медицинских наук : 14.00.21 / Корчагина Елена Анатольевна. — Москва, 2009. — 23 с.

42. Костогрыз, В. Б. Особенности метаболизма оксида азота у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии с имплантированным электрокардиостимулятором: возможности медикаментозной коррекции блокаторами бета-адренорецепторов / В. Б. Костогрыз, Т. В. Туровская // Укр. Мед. Часопис. — 2010. — Т. 79, № 5. — С. 81—84.

43. Кочубей, В. В. Послеоперационные осложнения при реконструкции груди с использованием ацеллюлярного дермального матрикса / В. В. Кочубей // [Кубанский научный медицинский вестник](#). — 2015. — № 2 (151). — С. 84—88.

44. Кушлинский, Н. Е. Значение половых стероидов и ангиогенных факторов роста в профилактике осложнений рубцевания после косметических операций / Н. Е. Кушлинский, Е. Н. Малыгин, Т. Г. Тенчурина // Известия Высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Актуальные проблемы современной медицины. — 2006. — С. 83—87.

45. Лазерная доплеровская флуометрия микроциркуляции крови / под ред. А. И. Крупаткина, В. В. Сидорова. — Москва : Медицина. — 2005. — 125 с.

46. Ланкин, В. З. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: proetcontra / В. З. Ланкин, А. К. Тихазе, Ю. Н. Беленков // Кардиология. — 2004. — № 2. — С. 72—81.

47. Маколкин, В. И. Гипертоническая болезнь / В. И. Маколкин, В. И. Подзолков. — Москва : Русский Врач, 2000. — 96 с.

48. Маколкин, В. И. Микроциркуляция в кардиологии / под ред. В. И. Маколкина. — Москва : Визарт, 2004. — 135 с.

49. Маколкин, В. И. Микроциркуляция и поражение органов-мишеней при артериальной гипертонии / В. И. Маколкин // Кардиология. — 2006. — № 2. — С. 83—85.

50. Малая, Л. Т. Микроциркуляция в кардиологии / Л. Т. Малая, И. Ю. Микляев, П. Г. Кравчун. — Харьков : Высшая школа, 1977. — 232 с.

51. Малая, Л. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы / Л. Т. Малая, А. Н. Корж, Л. Б. Балковая. — Харьков : Торсинг, 2000. — 432 с.
52. Мартьянова, Е. В. Особенности эндотелиальной функции у больных с сосудистыми когнитивными расстройствами при артериальной гипертензии : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.00.15 / Мартьянова Елена Владимировна. — Новосибирск, 2007. — 132 с.
53. Марченко, Ж. С. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в патогенезе ревматоидного артрита / Ж. С. Марченко, Г. В. Лукина // Научно-практическая ревматология. — 2005. — № 1. — С. 57—60.
54. Методы оптимизации лечения и профилактики рубцов. (Обзор литературы) / В. И. Шаробаро, О. П. Романец, М. И. Гречишников, А. А. Баева // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. — 2015. — № 9. — С. 85—90.
55. Микроциркуляторная эндотелийзависимая сосудистая реактивность и основные факторы риска / К. Ю. Николаев, И. М. Гичева, Г. И. Лифшиц, А. А. Николаева // Бюллетень Сибирского отделения РАМН. — 2006. — № 4. — С. 63—66.
56. Микроциркуляция у больных артериальной гипертензией пожилого и старческого возрастов / Г. Г. Ефремушкин, Е. А. Денисова, С. А. Шацкевич, А. А. Молчанова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2009. — № 2. — С. 20—27.
57. Миланов, Н. О. Клиническое применение фибринового клея для фиксации свободной кожи на микрохирургические мышечные аутооттрансплантаты / Н. О. Миланов, Р. Т. Адамян, А. Л. Истранов / Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. — 2004. — № 4. — С. 107—108.
58. Молчанова, А. А. Микроциркуляция у больных артериальной гипертензией в сочетании с ИБС пожилого и старческого возраста и влияние на нее физических нагрузок : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.00.05 / Молчанова Анна Александровна. — 2011. — 121 с.

59. Морман, Д. Физиология сердечно-сосудистой системы : пер. с англ. / Д. Морман, Л. Хеллер ; под ред. Р. В. Болдырева. — Санкт-Петербург : Питер, 2000. — 256 с.

60. Морозов, М. В. Морфофункциональное состояние микроциркуляции в коже различных топографо-анатомических областей тела человека : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.00.02 / Морозов Михаил Васильевич. — Москва, 2008. — 241 с.

61. Морфотипы старения лица у женщин. Деформационный тип / Е. И. Губанова, М. Ю. Родина, Е. А. Чайковская Ю. Ю. Дьяченко // Инъекционные методы в косметологии. — 2010. — № 2. — С. 16—20.

62. Нельга, И. О. **Рубцовые изменения кожи: методы лечения и профилактики** / И. О. Нельга, Я. А. Петинати, С Ткаченко // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. — 2014. — № 1. — С. 19—23.

63. Неспецифическое воспаление и структурные изменения артерий у мужчин с гипертонической болезнью среднего и высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений / В. А. Дмитриев, Е. В. Ощепкова, В. Н. Титов [и др.] // Терапевтический архив. — 2012. — № 9. — 53—57.

64. Орасмяэ, Т. Улучшение микроциркуляции кожи как часть эстетической коррекции внешних проявлений старения / Т. Орасмяэ, Е. Глаголева // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. — 2011.—№ 3. — С. 43—47.

65. Оценка влияния артериальной гипертонии, гиперлипидемии на формирование нефропатии при ишемической болезни сердца [Электронный ресурс] / О. Н. Сигитова, А. Р. Богданова, Е. В. Архипов, Э. И. Саубанова // Практическая медицина. — 2012. — Т. 2, № 8. — С. 157. — Режим доступа : Научная библиотека КиберЛенинка: <http://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-vliyaniya-arterialnoy-gipertonii-giperlipidemii-na-formirovanie-nefropatii-pri-ishemicheskoy-bolezni-serdtsa#ixzz4ct16mgJx>.

66. Оценка состояния микроциркуляции при нарушениях мозгового кровообращения по данным лазерной доплеровской флоуметрии и

гемореологическим показателям / И. А. Тихомирова, С. Г. Михайлова, С. В. Лыченко, А. О. Ослякова // Физиология человека. — 2012. — № 1. — С. 69—76.

67. Панкина, Е. С. Нарушения микроциркуляции кожи лица при розацеа и методы их коррекции : автореферат диссертации ... кандидата медицинских наук : 14.00.11 / Панкина Елена Сергеевна. — Санкт-Петербург, 2008. - 20 с.

68. Парамонов, Б. А. Применение препаратов серии Ферменкола для профилактики и коррекции рубцов кожи : методические рекомендации. — Санкт-Петербург, 2007. — 23 с.

69. Парамонов, Б. А. Применение ферментов при лечении больных с гипертрофическими рубцами / Б. А. Парамонов, И. И. Турковский, С. В. Бондарев // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. — 2007. — Т. 166, № 4. — С 84—85.

70. Патопфизиология гемореологии и микроциркуляции : методическая разработка для самостоятельной работы студентов лечебного, педиатрического и стоматологического факультета / под ред. проф. Г. В. Порядина. — Москва : РНИМУ, 2011. — 80 с.

71. Пертосов, С. Л. Структурно-функциональные изменения артерий у мужчин с артериальной гипертонией и нарушением жирового обмена в возрастном аспекте // Российский кардиологический журнал. — 2012, № 6 (98). — С. 29—33.

72. Пластические операции на лице и шее после ожогов / В. И. Шаробаро [и др.] // Клиническая практика. — 2013. — № 4 (16). — С. 17—21.

73. Подзолков, В. И. Нарушения микроциркуляции при артериальной гипертензии: причина, следствие или еще один «порочный круг»? / В. И. Подзолков, В. А. Булатов // Сердце. — 2005. — № 3. — С. 132—137.

74. Поленов, С. А. Основы микроциркуляции / С. А. Поленов // Региональное кровообращение и микроциркуляция. — 2008. — № 1. — С. 5—19.

75. [Причины капиллярной гипоперфузии в микрососудистых лоскутах после их реперфузии \(экспериментальное исследование\)](#) / В. Ф. Байтингер, К. В. Селянинов, О. С. Курочкина, А. Н. Дзюман // [Вопросы реконструктивной и пластической хирургии](#). — 2016. — Т. 19, № 4. — С. 26—36.

76. Радьков, О. В. Состояние микроциркуляции и функции эндотелия у беременных с хронической артериальной гипертензией в зависимости от I/D-полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента / О. В. Радьков, М. Н. Калинин, В. В. Заварин // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2010. — Т. 9, № 4. — С. 44—48.
77. Ранние пластические операции при лечении последствий ожогов / В. И. Шаробаро [и др.] // Хирург. — 2011. — № 8. — С. 23—26.
78. Реабилитация после эстетических операций на лице / В. И. Шаробаро [и др.] // Проблемы биологии и медицины. — 2014. — № 4. — С. 286.
79. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозмболических осложнений / В. С. Савельев, Е. И. Чазов, Е. И. Гусев, А. И. Кириенко [и др.] // Флебология. — 2010. — № 1(2). — С. 5—6.
80. Российские национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). — Москва, 2007. — 76 с.
81. Руководство по артериальной гипертензии / под ред. Е. И. Чазова, И. Е. Чазовой. — Москва : Медиа Медика, 2005. — 734 с.
82. Селезнев, С. А. Основные исторические этапы научной разработки проблемы микроциркуляции / С. А. Селезнев, Н. Н. Петрищев // Патофизиология микроциркуляции и гемостаза / под ред. проф. Н. Н. Петрищева. — Санкт-Петербург, 1998. — С. 16—20.
83. Сиротин, Б. З. Микроциркуляция при сердечно-сосудистых заболеваниях / Б. З. Сиротин, К. В. Жмеренецкий. — Хабаровск : Изд-во ДВГМУ, 2008. — 150 с.
84. Систолическое артериальное давление: биофизические, возрастные и гендерные особенности / А. А. Свистунов, Т. П. Денисова, Е. Г. Волкова, Л. И. Малинова // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2008. — Т. 4, № 1. — С. 75—79.
85. Современные методы профилактики постоперационных патологических рубцов кожи / М. С. Тарасенкова, Я. А. Юцковская, Г. А.

Наумчик, И. Н. Кизей // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. — 2010. — № 3. — С. 50—54.

86. Сравнительный анализ реакции показателей микроциркуляции и артериального давления здоровых людей на действие геомагнитной активности / Р. М. Заславская, Л. Ф. Гончаров, Л. В. Поскотинова, Т. А. Зенченко, А. Г. Рехтина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2011. — № 10. — С. 379—383.

87. Таганов, А. В. Современные технологии в лечении рубцовых гипертрофий. Экспериментальное и клиничко-морфологическое исследование : диссертация ... доктора медицинских наук : 14.01.10 / Таганов Алексей Викторович. — Москва, 2010. — 336 с.

88. Танканаг, А. В. Нелинейный анализ изменений динамики периферического кровотока кожи человека в процессе старения / А. В. Танканаг, И. В. Тихонова, Н. К. Черемис // Вестник новых медицинских технологий. — 2006. — № 3. — С. 96—98.

89. Тенчурина, Т. Г. Дисбаланс вазоактивных компонентов и его роль в формировании гипертрофических рубцов при пластических операциях / Т. Г. Тенчурина // Фундаментальные исследования. — 2006. — № 11. — С. 17—21.

90. Тенчурина, Т. Г. Значение половых стероидов и ангиогенных факторов роста в профилактике осложнений рубцевания после косметических операций / Т. Г. Тенчурина // Экспериментальная и клиническая Дерматокосметология. — 2005. — № 4. — С. 17—21.

91. Тенчурина, Т. Г. Некоторые аспекты клеточной регуляции в процессе заживления ран после маммопластики / Т. Г. Тенчурина // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. — 2004. — № 4. — С. 152—153.

92. Тенчурина, Т. Г. Оценка влияния факторов роста и тиреотропина на процесс заживления послеоперационной раны [Электронный ресурс] / Т. Г. Тенчурина. — Режим доступа: <http://www.rusvrach.ru/articles/derm-1-2005str43-46>.

93. Тенчурина, Т. Г. Продукция оксида азота и его роль в заживлении ран при абдоминальной пластике / Т. Г. Тенчурина // *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии.* — 2004. — № 4 — С. 153—154.
94. Тенчурина, Т. Г. Процессы клеточной регуляции при заживлении ран с развитием гипертрофических рубцов / Т. Г. Тенчурина // *Успехи современного естествознания.* — 2006. — № 2. — С. 20—24.
95. Тенчурина, Т. Г. Роль трансформирующего фактора роста - бета в процессе заживления ран у обожженных // *Известия Высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Актуальные проблемы современной медицины.* — 2006. — С. 84—89.
96. Тенчурина, Т. Г. Системный уровень оксида азота в прогнозировании осложненного заживления ран // *Известия Высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Актуальные проблемы современной медицины* — 2006 — С. 77—84. — (Спецвыпуск).
97. Титов, В. Н. Филогенез, структурная гетерогенность артериального русла и патогенез артериальной гипертензии / В. Н. Титов // *Артериальная гипертензия.* — 2010. — Т. 16, № 3. — С. 333—342.
98. Титов, В. Н. Филогенетическое и функциональное различие биологических реакций гидродинамического и артериального давления. Локальная биологическая реакция воспаления и системное повышение артериального давления / В. Н. Титов // *Клиническая лабораторная диагностика.* — 2015. — № 7. — С. 14—24.
99. Тихонова, И. В. Исследование регуляции кровотока в микроциркуляторном русле кожи человека в процессе старения : диссертация ... кандидата биологических наук : 03.00.13 / Тихонова Ирина Валерьевна. — Пущино, 2006. — 115 с.
100. Тлехугова, С. Пептидная терапия и лазерные технологии в коррекции рубцовых деформаций / С. Тлехугова, Л. Радецкая // *Эстетическая медицина.* — 2017. — № 2. — С.169—171.

101. Уровень оксида азота в сыворотке периферической крови больных с различной тяжестью артериальной гипертензии / В. А. Люсов, В. А. Метельская, Р. Г. Оганов, Е. М. Евсиков, Н. В. Теплова // Кардиология. — 2011. — № 12. — С. 23—28.

102. Федорович, А. А. Функциональное состояние регуляторных механизмов микроциркуляторного кровотока в норме и при артериальной гипертензии по данным лазерной доплеровской флоуметрии / А. А. Федорович // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2010. — Т. 9. — № 1. — С. 49—60.

103. Филиппова, О. В. Структурные изменения в рубцовой ткани у детей на различных этапах созревания рубца и на фоне коллагенолитической терапии / О. В. Филиппова, И. В. Красногорский // Клиническая дерматология и венерология. — 2013. — № 1. — С. 22—30.

104. Филяева, Ю. А. Гомеостатические особенности ангиогенных факторов при заживлении раны гипертрофическим рубцом после маммопластики / Ю. А. Филяева, Т. Г. Тенчурина // Современные проблемы науки и образования. Медицинские науки. — 2007. — № 2. — С. 121—125.

105. [Функциональное состояние артериолярных и веноулярных микрососудов кожи у пациентов с гипертонической болезнью](#) / А. А. Федорович, Ш. Б. Гориева, А. Н. Рогоза, Н. М. Чихладзе // [Регионарное кровообращение и микроциркуляция](#). — 2014. — Т. 13. — № 3 (51). — С. 45—60.

106. Хабибулина, М. Церебральная гемодинамика у молодых женщин с АГ и эстрогенодефицитом / М. Хабибулина // Врач. — 2017. — № 3. — С. 55—59.

107. Харьков, Е. И. Пожилой пациент и артериальная гипертензия: особенности течения и терапии (сообщение I) / Е. И. Харьков, Е. Л. Давыдов, А. В. Шульмин // Сибирское медицинское обозрение. — 2010. — № 3. — С. 3—8.

108. Чернух, А. М. Микроциркуляция / А. М. Чернух, П. Н. Александров, О. В. Алексеев. — Москва : Медицина, 1984. — 459 с.



109. Шаробаро, В. И. Методы оптимизации лечения и профилактики рубцов / В. И. Шаробаро, О. П. Романец, А. А. Баева // Пластическая хирургия : сборник тезисов IV Национального конгресса. — 2015. — С. 131—132.
110. Шаробаро, В. И. Хирургическое лечение дефектов покровных тканей с использованием баллонного растяжения : диссертация. ... доктора медицинских наук : 14.00.27 / Шаробаро Валентин Ильич. — Москва, 2004. — 203 с.
111. Шехтер, А. Б. Морфологическая характеристика рубцовых тканей и новая клинко-морфологическая классификация рубцов кожи человека / А. Б. Шехтер, А. Е. Гуллер // Архив патологии. — 2008. — № 1. — С. 6—13.
112. Эндотелиальная функция у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска / О. М. Драпкина, О. Н. Дикур, Я. И. Ашихмин [и др.] // Артериальная гипертензия. — 2010. — № 16. — С. 157—163.
113. Ярыгин, Н. Е. Капилляротрофическая недостаточность системы микроциркуляции как одно из проявлений общей патологии / Н. Е. Ярыгин, Т. Н. Николаева, А. В. Кораблев // Архив патологии. — 1996. — Т. 58, № 1. — С. 41—46.
114. A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method / V. Bahl, H. M. Hu, P. K. Henke [et al.] // Ann Surg. — 2010. — Vol. 251, № 2. — P. 344—350.
115. Allison, T. G. Prognostic significance of exercise-induced systemic hypertension in healthy subjects / T. G. Allison, M. A. Cordeiro, T. D. Miller // Amer. J. Cardiol. — 1999. — Vol. 83. — P. 371—375.
116. Andamson, P. A. Evolution of Rhytidectomy Techniques / P. A. Andamson, J. A. Litner // Facial Plastic Surgery Clinics of North America. — 2005. — Vol. 13. — P. 383—391.
117. Ankle range of motion, leg pain, and leg edema improvement in patients with venous leg ulcers / J. D. Fox, K. L. Baquerizo-Nole, J. B. Freedman [et al.] // JAMA Dermatol. — 2016. — Vol. 152, № 4. — P. 472—474.

118. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis / G. H. Guyatt [et al.] ; American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 9-th ed. // *Chest*. — 2012. — Vol. 141, № 2 Suppl. — P. 7S—47S.
119. APACHE II: A severity of disease classification system / W. A. Knaus, E. A. Draper [et al.] // *Critical Care Medicine*. — 1985. — Vol. 13. — P. 818—829.
120. Apoptosis signal-regulating kinase 1 is a novel target molecule for cognitive impairment induced by chronic cerebral hypoperfusion / K. Toyama [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2014. — № 34. — P. 616—625.
121. Assessment of venous thromboembolism risk and the benefit of thromboprophylaxis in medical patients / A. T. Cohen, R. Alikhan, J. I. Arcelus [et al.] // *Thromb Haemost.* — 2005. — № 94. — P. 750—759.
122. Bauer, A. L. Topography of extracellular matrix mediates vascular morphogenesis and migration speeds in angiogenesis / A. L. Bauer, T. L. Jackson, Y. Jiang // *PLoS Comput Biol.* — 2009. — № 5. — P. 1004—1045.
123. Benedetto, A. The environment and the skin ageing / A. V. Benedetto // *Clin. Dermatol.* — 1998. — Vol. 16, № 1. — P. 129—139.
124. Blood pressure lowering in the oldest old / R. Gianpaola [et al.] // *J. of Hypertension*. — 2010. — № 7. — P. 1373—1376.
125. Cai, H. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: The role of oxidant stress / H. Cai, D. G. Harrison // *Circ. Res.* — 2000. — Vol. 87, № 10. — P. 840—844.
126. Caprini, J. A. Thrombotic Risk Assessment: A Hybrid Approach [Electronic resource]. — URL: <http://www.venousdisease.com> / Publications / J. A. Caprini-Hybrid Approach 3-10-05. pdf. — 20.11.13.
127. Cardiac metabolism in myocardial ischemia / G. M. Rosano, M. Fini, G. Caminiti, G. Barbaro // *Curr Pharm Des.* — 2008. — Vol. 14, № 25. — P. 51—62.
128. Chronic venous disease / J. J. Bergan, G. W. Schmid-Schönbein, P. D. Smith, A. N. Nicolaides, M. R. Boisseau, B. Eklof // *N Engl. J Med.* — 2006. — № 355. — P. 488—498.

129. Coenzyme Q10 attenuates beta-amyloid pathology in the aged transgenic mice with Alzheimer's presenilin 1 mutation / X. Yang, Y. Yang, G. Li [et al.] // *J Mol Neurosci.* — 2008. — Vol. 34, № 2. — P. 165—171.
130. Cognitive impairment in heart failure: a systematic review of the literature / R. L. Vogels, P. Scheltens, J. M. Schroeder-Tanka, H. C. Weinstein // *Eur J Heart Fail.* — 2007. — № 9. — P. 440—449.
131. Collapse of homochirality of amino acids in proteins from various tissues during aging / N. Fujii, Y. Kaji, N. Fujii, T. Nakamura, R. Motoie, Y. Mori, T. Kinouchi // *Chem. Biodivers.* — 2010. — Vol. 7, № 6. — P. 1389—1397.
132. Conell, B. F. SMAS Facelift / B. F. Conell // *Seminars in Plastic Surgery.* — 2002. — Vol. 16, № 4. — P. 305—317.
133. Delon, I. Integrins and the actin cytoskeleton / I. Delon, N. H. Brown // *Curr Opin Cell Biol.* — 2007. — Vol. 19, № 1. — P. 43—50.
134. Dermal matrix remodeling after nonablative laser therapy / J. S. Orringer, J. J. Voorhees, T. Hamilton, C. Hammerberg, S. Kang, T. M. Johnson, D. J. Karimipour, G. Fisher // *J. Am Acad Dermatol.* — 2005. — Vol. 53, № 5. — P. 775—782.
135. Determination of endogenous cytokines in chronic wounds / D. M. Copper, L. Yu, P. Hennessey, F. Ko, M. C. Robson // *Ann. Surg.* — 1994. — № 4. — P. 688—691.
136. Determination of the refractive index of highly scattering human tissue by optical coherence tomography / G. T. Tearney [et al.] // *Opt Lett.* — 1995. — № 20. — P. 2258—2260.
137. Development and testing of a DVT risk assessment tool: providing evidence of validity and reliability / R. McCaffrey, M. Bishop, M. Adonis-Rizzo [et al.] // *Worldviews Evid Based Nurs.* — 2007. — № 4. — P. 14—20.
138. Differences in collagen architecture between keloid, hypertrophic scar, normotrophic scar, and normal skin: An objective histopathological analysis / P. D. Verhaegen, P. P. van Zuijlen, N. M. Pennings [et al.] // *Wound Repair Regen.* — 2009. — Vol. 17, № 5. — P. 649—656.

139. Effect of coenzyme Q10 administration on endothelial function and extracellular superoxide dismutase in patients with ischaemic heart disease: a double-blind, randomized controlled study / L. Tiano, R. Belardinelli, P. Carnevali [et al.] // *Eur Heart J.* — 2007. — Vol. 28, № 18. — P. 49—55.

140. Effects of aging and hypertension on the microcirculation / M. A. James, J. Tullett, A. G. Hemsley, A. C. Shore // *Hypertension.* — 2006. — № 47. — P. 968—974.

141. Egan, B. M. Neurohumoral hemodynamic and microvascular changes as mechanisms of resistance in hypertension: a provocative but partial picture / B. M. Egan // *Int. J. Obes.* — 1991. — Vol. 15, Suppl. 2. — P. 133.

142. Egan, B. The importance of hemodynamic considerations in essential hypertension / B. Egan, R. Schmouder, A. A. Mild // *Am. Heart. J.* — 1988. — Vol. 116. — P. 594—599.

143. Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients / N. Kucher, S. Koo, R. Quiroz [et al.] // *N Engl J Med.* — 2005. — № 352. — P. 969—977.

144. Eming, S. E. Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms / S. E. Eming, T. Krieg, J. M. Davidson // *J. Invest Dermatol.* — 2007. — Vol. 127. — P. 514—525.

145. Endothelial cell markers reflecting endothelial cell dysfunction in patients with mixed connective tissue disease / P. Soltesz, D. Bereczki, P. Szodoray, M. Magyar, H. Der, I. Csipo, A. Hajas, G. Paragh, G. Szegedi, E. Bodolay // *Arthritis research & therapy.* — 2010. — № 12. — P. 78.

146. Essential hypertension in elderly people / C. Sierra [et al.] // *Revista Multidisciplinar de Gerontología.* — 2007. — № 3. — P. 139—145.

147. Estimated annual numbers of US acute-care hospital patients at risk for venous thromboembolism / F. A. Anderson Jr., M. Zayaruzny, J. A. Heit [et al.] // *Am J Hematol.* — 2007. — Vol. 82, № 9. — P. 777—782.

148. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice // *European Heart Journal*1. — 2003. — № 24. — P. 1601—1610.

149. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / S. Laurent, J. Cockcroft, L. V. Bortel, P. Boutouyrie, K. Giannattasio // *European Heart Journal*. — 2006. — № 27. — P. 2588—2606.
150. Factor XIII contrasts the effects of metalloproteinases in human dermal fibroblast cultured cells / P. Zamboni, M. De Mattei, A. Ongaro [et al.] // *Vasc Endovascular Surg*. — 2004. — № 38. — P. 413—438.
151. Feihl, F. Disease of the Microcirculation? / F. Feihl, L. Liaudet, B. Waeber // *Hypertension*. — 2006. — Vol. 48. — P. 1012—1017.
152. Fitzpatrick, R. E. Cellular growth factors / R. E. Fitzpatrick, R. C. Metha // *Cosmetic Dermatology* / ed. Z. D. Dareos. — Great Britain : Wiley-Blackwell, 2010. — P. 302—308.
153. Franklin, S. S. Hypertension in Older People: Part 1 / S. S. Franklin // *J. Clin. Hypertens*. — 2006. — № 6. — P. 444—449.
154. Gates, P. E. Human endothelial function and microvascular ageing / P. E. Gates, W. D. Strain, A. C. Shore // *Experimental. Physiology*. — 2009. — № 3. — P. 311—316.
155. Genistein inhibits proliferation and functions of hypertrophic scar fibroblasts / C. Cao, S. Li, X. Dai [et al.] // *Burns*. — 2009. — Vol. 35, № 1. — P. 89—97.
156. Grinnell, F. Fibroblast biology in three-dimensional collagen matrices / F. Grinnell // *Trends Cell Biol*. — 2003. — Vol. 13, № 5. — P. 264—269.
157. Hoffman, M. Animal models of bleeding and tissue repair / M. Hoffman // *Haemophilia*. — 2008. — № 14. — P. 62—67.
158. Impaired Skin Capillary Recruitment in Essential Hypertension Is Caused by Both Functional and Structural Capillary Rarefaction / E. H. Serné, R. O. B. Gans, J. C. ter Maaten, G. J. Tangelder, A. J. M. Donker, C. D. A. Stehouwer // *Hypertension*. — 2001. — № 38. — P. 238—242.
159. Impairment of skin microvascular reactivity in hypertension and uraemia / F. Katalin, E. Kolossvary, Z. Jarai, J. Nemcsik, E. Nádory, C. Farsang, K. Istvan // *Nephrology Dialysis Transplantation*. — 2005. — Vol. 20, № 9. — P. 1821—1827.

160. Implant-based breast reconstruction using acellular dermal matrix and the risk of postoperative complications / Y. S. Chun, K. Verma [et al.] // *Plast reconstr surg.* — 2010. — Vol. 125, № 2. — P. 429—436.

161. In vivo data of epidermal thickness evaluated by optical coherence tomography: effects of age, gender, skin type, and anatomic site / A. V. Benedetto, T. D. Griffin [et al.] // *J Dermatol Sci.* — 2002. — Vol. 41, № 18. — P. 214—215.

162. Incidence of postthrombotic syndrome in patients undergoing primary total knee arthroplasty for osteoarthritis / C. M. McAndrew, S. J. Fitzgerald, M. J. Kraay, V. M. Goldberg // *Clin. Orthop. Relat. Res.* — 2010. — Vol. 468, № 1. — P. 178—181.

163. Inflammation in venous disease / P. Zamboni, S. Lanzara, F. Mascoli, A. Caggiati, A. Liboni // *Int Angiol.* — 2008. — № 27. — P. 361—369.

164. Intermittent high glucose enhances ICAM-1, VCAM-1, E-selectin and interleukin-6 expression in human umbilical endothelial cells in culture: the role of poly (ADP-ribose) polymerase / L. Piconi, L. Quagliari, R. Da Ros [et al.] // *J Thromb Haemost.* — 2004. — № 2. — P. 1453—1459.

165. Intracranial venous haemodynamics in multiple sclerosis / P. Zamboni, E. Menegatti, I. Bartolomei [et al.] // *Curr Neurovasc. Res.* — 2007. — № 4. — P. 252—258.

166. Keloid-derived fibroblasts show increased secretion of factors involved in collagen turnover and depend on matrix metalloproteinase for migration / M. A. Fudjiwara, Y. Muragaki, A. Ooshima [et al.] // *Br. J Dermatol.* — 2005. — Vol. 153, № 2. — P. 295—300.

167. Lakatta, E. G. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. / E. G. Lakatta // *Circulation.* — 2003. — № 107. — P. 490—497.

168. Lankin, V. Z. Free radical lipoperoxidation during atherosclerosis and antioxidative therapy of this disease / V. Z. Lankin, A. K. Tikhaze // *Free Radicals, Nitric Oxide, and Inflammation: Molecular, Biochemical, and Clinical Aspects / NATO Science Series ; eds. A. Tomasi [et al.]. — Amsterdam : IOS Press, 2003. — Vol. 344. — P. 218—231.*

169. Lavker, R. M. Morphology of aged skin / R. M. Lavker, P. S. Zheng, G. Dong // Clin. Geriatr. Med. — 1989. — Vol. 5, № 1. — P. 53—67.
170. Lever, W. F. Histopathology of the skin / W. F. Lever, I. Haumburg-Lever. — 5-th ed. — J. B. Lippincot Company, 1975. — 793 p.
171. Lifestyle and memory in the elderly / A. Flöel, A. V. Witte, H. Lohmann, H. Wersching, E. B. Ringelstein, K. Berger, S. Knecht // Neuroepidemiology. — 2008. — Vol. 31, № 1. — P. 39—47.
172. Makurina, G. [Features of inos activity in the skin lesions of patients with psoriasis and concomitant hypertension](#) / G. Makurina, M. M. Baudarbekova // [Патологія](#). — 2016. — № 2 (37). — P. 40—46.
173. Makurina, G. I. [Condition of epidermis and epidermal-dermal skin connection in patients with psoriasis and essential hypertension](#) / G. I. Makurina // [Патологія](#). — 2016. — № 1 (36). — P. 73—78.
174. Makurina, G. I. [Morphological features of the skin microcirculatory bed in patients with psoriasis and essential hypertension](#) / G. I. Makurina // [Морфологія](#). — 2016. — Vol. 10, № 1. — P. 38—48.
175. Meissner, M. H. What is effective care for varicose veins? / M. H. Meissner // Phlebology. — 2016. — Vol. 31, № 1. — P. 80—87.
176. Metabolic and genetic regulation of cardiac energy substrate preference / I. F. Kodde, J. Van der Stok, R. T. Smolenski, J. W. de Jong // Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol. — 2007. — Vol. 146, № 1. — P. 26—39.
177. Microvascular responses to cardiovascular risk factors / D. N. Granger, S. F. Rodrigues, A. Yildirim, E. Y. Senchenkova // Microcirculation. — 2010. — № 3. — P. 192—205.
178. Moyer, J. S. Complications of Rhytidectomy / J. S. Moyer, S. R. Baker // Facial Plastic Surgery Clinics of North America. — 2005. — Vol. 13. — P. 469—478.
179. Multivariable predictors of postoperative venous thromboembolic events after general and vascular surgery: results from the Patient Safety in Surgery study / S. O. Rogers, R. K. Kilaru, P. Hosokawa [et al.] // Am Coll Surg. — 2007. — № 204. — P. 1211—1221.

180. Non-invasive assessment of microvascular endothelial function by laser Doppler flowmetry in patients with essential hypertension / K. Farkas, F. Katalin, E. Kolossvary, Z. Jarai, J. Nemcsik, C. Farsang // *Atherosclerosis*. — 2004. — Vol. 173, № 1. — P. 97—102.
181. O'Rourke, M. F. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values / M. F. O'Rourke, J. A. Staessen, C. Vlachopoulos // *Am J Hypertens*. — 2002. — № 15. — P. 426—444.
182. Osteoarthritis and peripheral vein diseases of lower extremities: characteristics of concomitant pathology / I. G. Salikhov, S. A. Lapshina, L. I. Miasoutova [et al.] // *Ter. Arkh.* — 2010. — Vol. 82, № 5. — P. 58—60.
183. Paraskevas, K. I. Pleiotropic Effects of Statins: Implications for a Wide Range of Diseases / K. I. Paraskevas, V. Stathopoulos, D. P. Mikhailidis // *Curr Vasc Pharmacol*. — 2008. — Vol. 6, № 4. — P. 237—239.
184. Patrick, T. 300 MACS-lift short scar rhytidectomies: analysis of results and complications / T. Patrick, V. Alex // *European Journal of Plastic Surgery*. — 2005. — Vol. 28, № 3. — P. 198—295.
185. Pavlović, M. D. Drug treatment of chronic venous disease / M. D. Pavlović // *Wien Med. Wochenschr.* — 2016. — Vol. 166, № 9-10. — P. 312—319.
186. Phytoestrogens: endocrine disrupters or replacement for hormone replacement therapy? / W. Wuttke, H. Jarry, T. Becke [et al.] // *Matritas*. — 2003. — Vol. 44, Suppl. 1. — P. 9—20.
187. Prevalence and risk factors of varicose veins in lower extremities / T. Sisto, A. Reunanen, J. Laurikka [et al.] // *Eur. J. Surg.* — 2015. — Vol. 161, № 6. — P. 405—414.
188. Prevention and management of hypertrophic scars and keloids after burns in children / B. Berman, M. H. Viera, S. Amini [et al.] // *J Craniofac Surg*. — 2008. — Vol. 19, № 4. — P. 989—1006.
189. Pulse pressure and aortic pulse wave are markers of cardiovascular risk in hypertensive populations / R. Asmar, A. Rudnichi, J. Blacher, G. M. London, M. E. Safar // *Am. J. Hypertens*. — 2001. — № 14. — P. 91—97.



190. Rabe, E. Epidemiology and risk factors of chronic venous diseases / E. Rabe, F. Pannier // *J. EADV*. — 2007. — P. 51.
191. Rabe, E. Epidemiology of chronic venous diseases / E. Rabe, G. Berboth, F. Pannier // *Wien Med. Wochenschr.* — 2016. — Vol. 166, № 9—10. — P. 260—263.
192. Raffetto, J. D. Dermal pathology, cellular biology, and inflammation in chronic venous disease / J. D. Raffetto // *Thromb Res.* — 2009. — № 123. — P. 66—71.
193. Rakhmatov, A. B. Role of risk factors in the occurrence of cardiovascular diseases in the patients with psoriasis / A. B. Rakhmatov, N. Kurbanova // *J. EADV*. — 2006. — FCO 1.7.
194. Rarefaction of skin capillaries in borderline essential hypertension suggests an early structural abnormality / TF. T. Antonios, DR. J. Singer, N. D. Markandu, P. S. Mortimer, G. A. MacGregor // *Hypertension*. — 1999. — № 34. — P. 655—658.
195. Resistant hypertension and chronic kidney disease: Epidemiology and prognosis / A. Seidowsky, Z. A. Massy, M. Metzger, B. Stengel // *Nephrol. Ther.* — 2014. — Vol. 10, № 3. — P. 137—144.
196. Risk factors and distribution of symptomatic venous thromboembolism in total hip and knee replacements: prospective study / L. Markovic-Denic, K. Zivkovic, A. Lesic [et al.] // *Int. Orthop.* — 2012. — Vol. 36, № 6. — P. 1299—1305.
197. Risk factors for delayed healing in venous leg ulcers: a review of the literature / C. N. Parker, K. J. Finlayson, P. Shuter, H. E. Edwards // *Int. J. Clin. Pract.* — 2015. — Vol. 69, № 9. — P. 967—977.
198. Role of liquid nitrogen alone compared with combination of liquid nitrogen and intralesional triamcinolone acetonide in treatment of small keloids / S. Sharma, A. Bhanot, A. Kaur [et al.] // *J. Cosmet. Dermatol.* — 2007. — Vol. 6, № 4. — P. 258—261.
199. Seifert, O. Keloid scarring: bench and bedside / O. Seifert, U. Mrowietz // *Arch. Dermatol Res.* — 2009. — Vol. 301, № 3. — P. 259—272.
200. Serum nitric oxide metabolite (NOx) levels in hypertensive patients at rest: a comparison of age, gender, blood pressure and complications using normotensive

controls / H. Higashino, H. Miya, H. Mukai, Y. Miya // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. — 2007. — Vol. 34. — P. 725—731. — doi: 10.1111/j.1440-1681.2007.04617.x.

201. Serum nitric oxide metabolite levels in a general healthy population: Relation to sex and age / A. Ghasemi, S. Zahedi Asl, Y. Mehrabi [et al.] // *Life Sciences*. — 2008. — Vol. 83. — P. 326—331. — doi:10.1016/j.lfs.2008.06.010.

202. Simka, M. Cellular and molecular mechanisms of venous leg ulcers development — the “puzzle” theory / M. Simka // *Int Angiol*. — 2010. — Vol. 29. — P. 1—19.

203. Tang, E H. Endothelial dysfunction: a strategic target in the treatment of hypertension? / E. H. Tang, P. M. Vanhoutte // *Phlугers Arch*. — 2010. — Vol. 459, № 6. — P. 995—1004.

204. Tasker, R. C. Brain vascular and hydrodynamic physiology / R. C. Tasker. // *Semin. Pediatr. Surg*. — 2013. — Vol. 22, № 4. — P. 168—173.

205. Tezuka, M. Endovenous laser treatment for varicose veins / M. Tezuka, Y. Kanaoka, T. Ohki // *Nihon Geka Gakkai Zasshi*. — 2015. — Vol. 116, № 3. — P. 155—160.

206. The APACHE III prognostic system: Risk oprediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults / W. A. Knaus, D. P. Wagner [et al.] // *Chest*. — 1991. — Vol. 100. — P. 1619—1636.

207. The Influence of Glucose on Free Radical Peroxidation of Low Density Lipoproteins in Vitro and in Vivo / V. Z. Lankin, A. K. Tikhaze, G. G. Konovalova, L. V. Nedosugova // *Biomedical Chemistry*. — 2011. — № 5. — P. 284—292.

208. Time- and dosedependent effects of chronic wound fluid on human adult dermal fibroblasts / M. De Mattei, A. Ongaro, S. Magaldi [et al.] // *Dermatol Surg*. — 2008. — Vol. 34. — P. 347—356.

209. Transport risk index of physiologic stability: A practical system for assessing infant transport care / S. K. Lee, A. F. Zupancic J. [et al.] // *J Pediatrics*. — 2001. — Vol. 139. — P. 220—226.

210. Treatment of hypertrophic scars and keloids with a fractional CO<sub>2</sub> laser: a personal experience / L. Scrimali, G. Lomeo, C. Nolfo, G. Pompili, S. Tamburino, A. Catalani, P. Sirago, R. E. Perrolta // *J. Cosmet. Laser Ther.* — 2010. — Vol. 12, № 5. — P. 218—221.

211. Tzaphlidou, M. The role of collagen and elastin in aged skin: an image processing approach / M. Tzaphlidou // *Micron.* — 2004. — Vol. 35, № 3. — P. 173—177.

212. Validation of the Caprini risk assessment model in plastic and reconstructive surgery patients / C. J. Pannucci, S. H. Bailey, G. Dreszer [et al.] // *J Am Coll Surg.* — 2011. — Vol. 212, № 1. — P. 105—112.

213. [Variations of perioperative baroreflex sensitivity in hypertensive and normotensive patients](#) / D. Huang, J. Zhou, D. Su, W. Yu, J. Chen // [Clinical and Experimental Hypertension](#). — 2017. — Vol. 39, № 1. — P. 74—79.

214. Venous Thromboembolism Risk Assessment Scoring in the Critically Ill: The Impact of Misclassification. PS156 [Electronic resource] / T. ObiA, R. Alvarez, C. Pannucci [et al.] // The Abstracts of 2013 Annual Vascular meeting. URL: <http://www.vascularweb.org/educationandmeetings/2013-Vascular-Annual-Meeting/programindetail/Pages/Friday%20May%202013/PS156--Venous-Thromboembolism-Risk-Assessment-Scoring-in-the-Critically-Ill-The-Impact-of-Misclassification.aspx>.

215. Weller, R. Nitric oxide: a key mediator in cutaneous physiology / R. Weller // *Clin. Exp. Dermatol.* — 2003. — Vol. 28, № 5. — P. 511—514.

216. Working under pressure: the vascular endothelium in arterial hypertension / L. E. Spieker, G. Noll, F. T. Ruschitzka [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* — 2000. — Vol. 14, № 10-11. — P. 617—630.

217. Yaar, M. Fifty years of skin aging / M. Yaar, M. Eller, B. Gilchrest // *J Invest Dermatol Sympos Proc.* — 2002. — № 7. — P. 51—58.

218. Yancy, C. W. Textbook of cosmetic Dermatology / C. W. Yancy. — Martin Dunitz Ltd, 2008. — P. 112—116.

219. Zago, A. S. Effects of aerobic exercise on the blood pressure, oxidative stress and eNOS gene polymorphism in pre-hypertensive older people / A. S. Zago, J. Y. Park, N. Fenty-Stewart // *Eur. J. Appl. Physiol.* — 2010. — № 4. — P. 825—832.

220. Zamboni, P. The big idea: iron-dependent inflammation in venous disease and proposed parallels in multiple sclerosis / P. Zamboni // *J R Soc Med.* — 2006. — Vol. 99. — P. 589—593.