



ISSN 2410-5155 (Online), ISSN 2311-4495 (Print)

# Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 6 № 3 / 2019

Фундаментальная медицина  
Сердечно-сосудистые заболевания  
Эндокринология  
Нейронауки  
Педиатрия и детская хирургия  
Неонатология  
Лучевая диагностика  
Акушерство и гинекология  
Онкология  
Гематология

---

Главный редактор  
Академик РАН  
Е.В. Шляхто

**Национальный медицинский  
исследовательский центр им. В. А. Алмазова  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**



**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

Е. В. Шляхто

**ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

А. О. Конради

М. М. Галагудза

**ТЕХНИЧЕСКИЙ РЕДАКТОР**

Н. А. Смолина

**ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ**

С. В. Анисимов (Санкт-Петербург)  
Е. И. Баранова (Санкт-Петербург)  
Е. Р. Баранцевич (Санкт-Петербург)  
Т. В. Вавилова (Санкт-Петербург)  
А. В. Васильев (Москва)  
М. Л. Гордеев (Санкт-Петербург)  
Е. Н. Гринёва (Санкт-Петербург)  
А. А. Жлоба (Санкт-Петербург)  
А. Ю. Зарицкий (Санкт-Петербург)  
Э. Э. Звартау (Санкт-Петербург)  
Д. О. Иванов (Санкт-Петербург)

М. А. Карпенко (Санкт-Петербург)  
Э. В. Комличенко (Санкт-Петербург)  
А. А. Костарева (Санкт-Петербург)  
Д. С. Лебедев (Санкт-Петербург)  
Ю. Б. Лишманов (Томск)  
О. М. Моисеева (Санкт-Петербург)  
А. О. Недошивин (Санкт-Петербург)  
И. Л. Никитина (Санкт-Петербург)  
Е. В. Пармон (Санкт-Петербург)  
Д. В. Рыжкова (Санкт-Петербург)

**ЧЛЕНЫ МЕЖДУНАРОДНОГО  
РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА**

Ж. Бакс (Нидерланды)  
Р. Феррари (Италия)  
Р. Хельманн (Германия)  
Г. Ханссон (Швеция)  
Д. Керр (США)  
Ж. Массард (Франция)  
Б. Ольшанский (США)  
М. Орлов (США)  
Т. Сейерсен (Швеция)  
Г. Сёберг (Швеция)  
О. Содер (Швеция)  
Т. Сили-Торок (Нидерланды)  
Я. Вааге (Норвегия)  
Э. К. Айламазян (Санкт-Петербург)  
В. Н. Анисимов (Санкт-Петербург)  
В. Г. Баиров (Санкт-Петербург)  
В. С. Баранов (Санкт-Петербург)  
О. А. Беркович (Санкт-Петербург)  
Л. А. Бокерия (Москва)  
В. Н. Васильев (Санкт-Петербург)  
Т. Д. Власов (Санкт-Петербург)  
А. Я. Гудкова (Санкт-Петербург)  
Е. З. Голухова (Москва)  
И. В. Гурьева (Москва)  
А. С. Галявич (Казань)  
С. Л. Дземешкевич (Москва)  
Д. В. Дупляков (Самара)  
И. Е. Зазерская (Санкт-Петербург)  
Е. В. Заклязьминская (Москва)  
А. М. Караськов (Новосибирск)  
Р. С. Карпов (Томск)  
В. М. Кутузов (Санкт-Петербург)  
В. В. Ломиворотов (Новосибирск)  
Ю. М. Лопатин (Волгоград)  
В. А. Мазурок (Санкт-Петербург)  
А. С. Максимов (Санкт-Петербург)  
Л. Н. Маслов (Томск)  
А. Л. Маслянский (Санкт-Петербург)  
Г. А. Мельниченко (Москва)  
В. М. Моисеенко (Санкт-Петербург)  
И. А. Наркевич (Санкт-Петербург)  
И. В. Поддубный (Москва)  
Е. А. Покушалов (Новосибирск)  
В. П. Пузырёв (Томск)  
В. А. Ткачук (Москва)  
С. В. Сидоркевич (Санкт-Петербург)  
Г. Н. Салогуб (Санкт-Петербург)  
В. В. Фадеев (Москва)  
В. А. Цырлин (Санкт-Петербург)

Журнал зарегистрирован в Государственном комитете РФ по печати.  
Свидетельство о рег. ПИ № ФС77-56793 от 29.01.2014 г.  
Журнал включен в Российский индекс научного цитирования

Журнал включен Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации в «Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук».

Периодичность — 6 выпусков в год. Тираж — 1100 экземпляров.

Тематическая рассылка по специалистам.

Верстка — Л. П. Попова. Корректурa — А. А. Попова

18+

**Издательство «ФОНД АЛМАЗОВА»**

Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Телефон издательства: +7(812)702-37-16

Подача рукописей и переписка с авторами, размещение рекламы и подписка —

**e-mail:** [bulleten@almazovcentre.ru](mailto:bulleten@almazovcentre.ru)

**Подписка по каталогу агентства «Роспечать»: подписной индекс 57996**

Архив номеров: [http://www.almazovcentre.ru/?page\\_id=20396](http://www.almazovcentre.ru/?page_id=20396)  
[http://elibrary.ru/title\\_about.asp?id=50986](http://elibrary.ru/title_about.asp?id=50986)

Все права защищены. © 2019.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

*Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов*

**V. A. Almazov National  
Medical Research Centre  
Ministry of Health of the Russian Federation**



**EDITOR-IN-CHIEF**

E. Shlyakhto

**VICE -EDITORS**

A. Konradi  
M. Galagudza

**TECHNICAL EDITOR**

N. Smolina

**EDITORIAL BOARD**

S. Anisimov (Saint-Petersburg)  
E. Baranova (Saint-Petersburg)  
E. Barancevich (Saint-Petersburg)  
T. Vavilova (Saint-Petersburg)  
A. Vasiliev (Moscow)  
M. Gordeev (Saint-Petersburg)  
E. Grineva (Saint-Petersburg)  
A. Zhloba (Saint-Petersburg)  
A. Zaritskiy (Saint-Petersburg)  
E. Zvartau (Saint-Petersburg)  
D. Ivanov (Saint-Petersburg)

M. Karpenko (Saint-Petersburg)  
E. Komlichenko (Saint-Petersburg)  
A. Kostareva (Saint-Petersburg)  
D. Lebedev (Saint-Petersburg)  
Yu. Lishmanov (Tomsk)  
O. Moiseeva (St. Petersburg)  
A. Nedoshivin (Saint-Petersburg)  
I. Nikitina (Saint-Petersburg)  
E. Parmon (Saint-Petersburg)  
D. Ryzhkova (Saint-Petersburg)

**MEM BERS  
OF THE INTERNATIONAL  
EDITORIAL BOARD**

J. Bax (Netherlands)  
R. Ferrari (Italy)  
R. Hehlmann (Germany)  
G. Hansson (Sweden)  
K. David (USA)  
G. Massard (France)  
B. Olshansky (USA)  
M. Orlov (USA)  
T. Sejersen (Sweden)  
G. Sjöberg (Sweden)  
O. Söder (Sweden)  
T. Szili-Torok (Netherlands)  
J. Vaage (Norway)  
E. Aylamazyan (Saint-Petersburg)  
V. Anisimov (Saint-Petersburg)  
V. Bairov (Saint-Petersburg)  
V. Baranov (Saint-Petersburg)  
O. Berkovich (Saint-Petersburg)  
L. Bokeria (Moscow)  
V. Vasiliev (Saint-Petersburg)  
T. Vlasov (Saint-Petersburg)  
A. Gudkova (Saint-Petersburg)  
E. Golukhova (Moscow)  
I. Gurieva (Moscow)  
A. Galyavich (Kazan)  
S. Dzemeshevich (Moscow)  
D. Duplyakov (Samara)  
I. Zazerskaya (Saint-Petersburg)  
E. Zaklyazminskaya (Moscow)  
A. Karaskov (Novosibirsk)  
R. Karpov (Tomsk)  
V. Kutuzov (Saint-Petersburg)  
V. Lomivorotov (Novosibirsk)  
Yu. Lopatin (Volgograd)  
V. Mazurok (Saint-Petersburg)  
A. Maksimov (Saint-Petersburg)  
L. Maslov (Tomsk)  
A. Maslyanskiy (Saint-Petersburg)  
G. Melnichenko (Moscow)  
V. Moiseenko (Saint-Petersburg)  
I. Narkevich (Saint-Petersburg)  
I. Poddubniy (Moscow)  
E. Pokushalov (Novosibirsk)  
V. Puzyrev (Tomsk)  
V. Tkachuk (Moscow)  
S. Sidorkevich (Saint-Petersburg)  
G. Sologub (Saint-Petersburg)  
V. Fadeev (Moscow)  
V. Tsyrlin (Saint-Petersburg)

Journal is registered in State Committee for Publishing of the Russian Federation.  
Certificate of registration. ПИ № ФС77-56793 on 29.01.2014  
The Journal is included in the Russian Citation Index

The journal is listed among Russian peer-reviewed scientific journals approved by the Higher Attestation Commission of the Russian Ministry of Education and Science for the publication of major scientific results of theses for academic degrees of Doctor and Candidate of Sciences.

Periodicity — 6 issues per year. Edition 1100 copies.

Distribution to specialists.

18+

Make-up — L. P. Popova. Proofreader — A. A. Popova

**Publisher «ALMAZOV FOUNDATION »**

**Address:** 197341, Saint-Petersburg, Akkuratova str. 2

**Tel.:** +7(812)702-37-16

Manuscript submission and correspondence with authors,  
advertising and subscription —

**e-mail:** bulletin@almazovcentre.ru

**Subscription on catalogue of Rospechat agency: index 57996**

Archive: [http://www.almazovcentre.ru/?page\\_id=20396](http://www.almazovcentre.ru/?page_id=20396)  
[http://elibrary.ru/title\\_about.asp?id=50986](http://elibrary.ru/title_about.asp?id=50986)

All rights reserved. © 2019.

Full or partial reproduction of materials printed in journal is allowed by the written permission of publisher.

*Editors accept no responsibility for the content of advertising materials.*

## СОДЕРЖАНИЕ

## СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

**5** Бернгардт Э. Р., Жабина Е. С., Трешкур Т. В.  
**НАГРУЗОЧНЫЕ ПРОБЫ  
В АРИТМОЛОГИИ**

**15** Воробьева А. В., Бондаренко Б. Б., Барт В. А.,  
Мальгина М. П., Дорофеев В. В., Кулешова Э. В.  
**ОЦЕНКА РИСКА КАРДИАЛЬНЫХ  
СОБЫТИЙ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ  
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЮ  
СЕРДЦА ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНОГО  
КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА,  
СОПРОВОЖДАЮЩЕГОСЯ  
ПОВРЕЖДЕНИЕМ МИОКАРДА**

**25** Полякова Е. А., Колодина Д. А.,  
Мирошникова В. В., Разгильдина Н. Д.,  
Богданова Е. О., Ляпина Е. Н., Беляева О. Д.,  
Пчелина С. Н., Беркович О. А., Баранова Е. И.  
**ЭКСПРЕССИЯ ГЕНА ЛЕПТИНА  
В ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ И ПОДКОЖНОЙ  
ЖИРОВОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ  
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЮ СЕРДЦА**

**36** Зайцев Д. Е., Труфанов Г. Е.  
**ВОЗМОЖНОСТИ МЕТОДИКИ  
УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДОПЛЕРОГРАФИИ  
В ВЫЯВЛЕНИИ ПРИЗНАКОВ  
НЕСТАБИЛЬНОСТИ  
АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК  
СОННЫХ АРТЕРИЙ**

## АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

**44** Аганезов С. С., Эллиниди В. Н.,  
Мороцкая А. В., Артемьева А. С., Нюганен А. О.,  
Аганезова Н. В.  
**ОСОБЕННОСТИ ЭНДОМЕТРИАЛЬНОЙ  
ЭКСПРЕССИИ Е-КАДГЕРИНА У ЖЕНЩИН  
С РЕПРОДУКТИВНЫМИ ДИСФУНКЦИЯМИ  
И У ЗДОРОВЫХ ФЕРТИЛЬНЫХ ЖЕНЩИН  
ПРИ ОВУЛЯТОРНОМ МЕНСТРУАЛЬНОМ  
ЦИКЛЕ**

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**53** Киричук О. П., Буркова Н. В., Романчук Е. В.,  
Литвиненко Е. В., Киселева А. Д., Кузнецов С. И.  
**ОЦЕНКА АКТИВАЦИОННЫХ  
ВОЗМОЖНОСТЕЙ ТВЕРДОФАЗНЫХ  
ПОВЕРХНОСТЕЙ ПО СКОРОСТИ АДГЕЗИИ  
КЛЕТОК КРОВИ**

## CONTENT

## CARDIOVASCULAR MEDICINE

**5** Berngardt E. R., Zhabina E. S., Treshkur T. V.  
**EXERCISE STRESS TESTS  
IN ARRHYTHMOLOGY**

**15** Vorobyova A. V., Bondarenko B. B., Bart V. A.,  
Malgina M. P., Dorofeykov V. V., Kuleshova E. V.  
**RISK ASSESSMENT OF CARDIAC  
EVENTS IN PATIENTS WITH STABLE  
ISCHEMIC HEART DISEASE  
AFTER PERCUTANEOUS CORONARY  
INTERVENTION, ACCOMPANIED  
BY MYOCARDIAL DAMAGE**

**25** Polyakova E. A., Kolodina D. A.,  
Miroshnikova V. V., Razgildina N. D.,  
Bogdanova E. O., Lyapina E. N., Belyaeva O. D.,  
Pchelina S. N., Berkovich O. A., Baranova E. I.  
**SUBCUTANEOUS AND EPICARDIAL  
ADIPOSE TISSUE LEPTIN GENE  
EXPRESSION IN CORONARY ARTERY  
DISEASE PATIENT**

**36** Zaitsev D. E., Trufanov G. E.  
**POSSIBILITIES OF ULTRASOUND  
DOPPLEROGRAPHY IN DETECTING  
INSTABILITY OF ATHEROSCLEROTIC  
PLAQUE OF CAROTID ARTERIES**

## OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

**44** Aganezov S. S., Ellinidi V. N.,  
Morotskaya A. V., Artemyeva A. C., Nuganen A. O.,  
Aganesova N. V.  
**ENDOMETRIAL E-CADGERIN  
EXPRESSION IN WOMEN  
WITH REPRODUCTIVE DYSFUNCTIONS  
AND HEALTHY FERTILE WOMEN  
WITH OVULATORY MENSTRUAL CYCLE**

## EXPERIMENTAL STUDIES

**53** Kirichuk O. P., Burkova N. V., Romanchuk E. V.,  
Litvinenko E. V., Kiseleva A. D., Kuznetsov S. I.  
**VALUATION OF ACTIVATION  
CAPABILITIES OF SOLID-PHASE  
SURFACES BY THE RATE OF ADHESION  
OF BLOOD CELLS**

## НАГРУЗОЧНЫЕ ПРОБЫ В АРИТМОЛОГИИ

Бернгардт Э. Р., Жабина Е. С., Трешкур Т. В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр  
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

**Контактная информация:**

Жабина Екатерина Сергеевна,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
E-mail: zhabina-ekaterina@mail.ru

*Статья поступила в редакцию 17.04.2019  
и принята к печати 01.06.2019.*

### Резюме

В обзоре представлен анализ литературных данных о применении проб с физической нагрузкой у пациентов с нарушениями ритма и проводимости, такими как: дисфункция синусового узла, атриовентрикулярные блокады, феномен WPW, фибрилляция предсердий, каналопатии. Показана ценность клинических и электрокардиографических показателей, регистрирующихся во время пробы с физической нагрузкой, для верификации диагноза и определения тактики ведения пациента. Также приведены клинические примеры из собственной практики.

**Ключевые слова:** проба с физической нагрузкой, желудочковые аритмии, ишемическая болезнь сердца, клинические и электрокардиографические характеристики, WPW-синдром, синдром удлиненного интервала QT, дисфункция синусового узла, АВ-блокада, фибрилляция предсердий, синдром Бругада, аритмогенная дисплазия/кардиомиопатия правого желудочка, автономная нервная система, провоцирующие факторы.

*Для цитирования: Бернгардт Э.Р., Жабина Е.С., Трешкур Т.В. Нагрузочные пробы в аритмологии. Трансляционная медицина. 2019;6(3):5–14.*

## EXERCISE STRESS TESTS IN ARRHYTHMOLOGY

Berngardt E. R., Zhabina E. S., Treshkur T. V.

Almazov National Medical Research Centre,  
Saint Petersburg, Russia

**Corresponding author:**

Zhabina Ekaterina S.,  
Almazov National Medical Research Centre,  
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,  
197341.  
E-mail: zhabina-ekaterina@mail.ru

Received 17 April 2019;  
accepted 01 June 2019.

### Abstract

The review presents an analysis of literature data on the use of exercise stress tests in patients with disorders of heart rhythm and conduction, such as sinus node dysfunction, atrioventricular blockade, WPW-phenomenon, atrial fibrillation, canalopathy. The value of clinical and electrocardiographic parameters registered during the exercise stress tests for verification of the diagnosis and determination of the patient management tactics is shown. Clinical examples from own practice are given.

**Key words:** exercise stress test, ventricular arrhythmias, ischemic heart disease, clinical and electrocardiographic characteristics, WPW-syndrome, long QT syndrome, sinus node dysfunction, AV blockade, atrial fibrillation, Brugada syndrome, arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy, autonomic nervous system, triggers.

*For citation: Berngardt ER, Zhabina ES, Treshkur TV. Exercise Stress Tests in Arrhythmology. Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2019;6(3):5–14. (In Russ.)*

**Список сокращений:** ААП — антиаритмические препараты; АВ — атриовентрикулярный; АД — аритмогенная дисплазия; АНС — автономная нервная система; ДПП — дополнительный путь проведения; ЖТ — желудочковая тахикардия; ЖА — желудочковые аритмии; ЖЭК — желудочковые эктопические комплексы; ИБС — ишемическая болезнь сердца;

КПЖ — кардиомиопатия правого желудочка; ЛНПГ — левая ножка пучка Гиса; СУ — синусовый узел; ФН — физическая нагрузка; ФП — фибрилляция предсердий; ХМ — холтеровское мониторирование; ЧСС — частота сердечных сокращений; ЭКГ — электрокардиограмма; ЭКС — электрокардиостимулятор; ЭФИ — электрофизиологическое исследование.

*«Если ошибок нет в диагностике,  
то их не может быть и в лечении»  
Древняя китайская мудрость*

В диагностике аритмий и блокад ведущим методом является электрокардиография (ЭКГ). Холтеровское мониторирование (ХМ), в том числе многосуточное телемониторирование, имплантируемые ЭКГ-регистраторы значительно расширили ее диагностические возможности [1]. Что касается проб с ФН при аритмиях, то они используются

редко, хотя информация, которую можно получить при этом может быть ценна как в плане диагностики, так и в плане определения тактики ведения пациента. Обоснованием применения физической нагрузки (ФН) в качестве провоцирующего фактора является ее физиологический характер воздействия на организм [2].

Цель нашей работы состоит в попытке объединить разрозненные литературные данные о применении проб с ФН у пациентов с аритмиями и нарушением проводимости, таких как: дисфункция синусового узла (СУ), атриовентрикулярные (АВ) блокады, феномен WPW, фибрилляция предсердий (ФП), каналопатии, а также разобрать сложности в трактовке аритмий и нарушений проводимости, случайно выявленных в ходе физического тестирования, которые, как находка, не всегда интерпретируются должным образом.

### Дисфункция СУ

Хронотропная недостаточность является одним из основных клинически важных проявлений нарушения функции СУ. Проба с ФН в ряде случаев помогает решить вопрос о необходимости имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС). По результатам пробы с ФН вычисляют хронотропный индекс, отражающий соответствующую функцию сердца, который, в свою очередь, представляет собой отношение разности между пиковой частотой сердечных сокращений (ЧСС) на максимуме нагрузки и ЧСС покоя (хронотропный ответ) к разности между предсказанной по возрасту максимальной ЧСС, вычисляемой по формуле  $(220 - \text{возраст})$  и ЧСС покоя (хронотропный резерв) [3]. Полагают, что в норме величина хронотропного индекса  $\geq 80\%$ . Однако оценка хронотропной недостаточности по хронотропному индексу лимитирована ситуациями, когда проба прекращается до момента достижения субмаксимальной ЧСС, например, в связи с развитием ишемии миокарда, значимого подъема артериального давления, выраженной одышки или неспособности больного продолжать нагрузку вследствие физической усталости и др. В таких случаях проводится электрофизиологическое исследование (ЭФИ) [3]. Проведение ЭФИ показано пациентам с подозрением на синдром слабости СУ, у которых не удалось документировать связь симптомов с ЭКГ-признаками [4].

Итак, проведение пробы с ФН оправдано особенно у пациентов с симптомами, связанными с нагрузкой [5]. Адекватный ответ ЧСС на ФН делает диагноз синдрома слабости СУ маловероятным, а дополнительное обследование (ЭФИ, тилт-тест и пр.) — нецелесообразным.

### АВ-блокады

ХМ является основным диагностическим методом, но именно проба с ФН у пациентов с нарушениями АВ-проводимости позволяет определить как характер, так и локализацию блокады. У людей, ведущих активный образ жизни или участвующих

в соревновательных видах спорта с блокадами различной степени, появляются дополнительные задачи пробы с ФН. Так, в случаях полной врожденной АВ-блокады в ходе теста оценивается адекватность и стабильность замещающего ритма, особенно при определении показаний для имплантации ЭКС [6]. У лиц молодого возраста со значимой АВ-блокадой I степени или АВ-блокадой II степени I типа нагрузочное тестирование также показано для решения вопроса о возможности участия в спортивных соревнованиях [6]. Кроме того, пробы с нагрузкой позволяют обнаружить скрытые нарушения АВ-проведения, частотнозависимые блокады, а также появление желудочковых аритмий (ЖА), которые могут явиться неблагоприятным прогностическим фактором [6, 7]. Особенно ценным представляется проведение пробы пациентам, у которых симптомы связаны с ФН. Приводим клинический пример пациента, 32 года, с идиопатической АВ-блокадой I степени, которого в последние 2,5 года беспокоят сердцебиение и предобморочные состояния во время ФН. На ЭКГ в покое и при ХМ регистрировались преимущественно АВ-блокада I степени, участки интермиттирующей АВ-блокады II степени типа I (6:5, 5:4, 4:3). При выполнении велоэргометрии АВ-блокада I степени не прогрессировала (рис. 1). При ЧСС 142 в 1 мин наблюдался «перепрыгивающий» Р, а в восстановительном периоде долго сохранялся «Р в Т». (АВ-блокада I степени проявляется на ЭКГ удлинением интервала PQ (PR), причем за каждым зубцом Р следует проведенный комплекс QRS. В некоторых случаях при значительном удлинении интервала PQ (в зависимости от частоты ритма) зубец Р может «прятаться» в предшествующем зубце Т, комплексе QRS или даже перед QRS, т.е. «перепрыгивать» — это так называемый P-skipped).

Толерантность к нагрузке была снижена из-за общей слабости. Ощущение «неприятных сердцебиений» во время нагрузочной пробы было отмечено пациентом с того момента, когда зубец Р «спрятался» в зубце Т и предсердия стали сокращаться в период замкнутых АВ-клапанов. Сопоставление жалоб пациента с ЭКГ-картиной дало возможность определить причину плохого самочувствия. (Гемодинамическая значимость АВ-блокады I степени, как было указано выше, обусловлена тем, что систола предсердий приходится на период замкнутых АВ-клапанов. В этой ситуации АВ-блокада I степени может вызывать появление симптоматики, которую иногда описывали как «псевдосиндром ЭКС». Симптомы (обмороки, слабость, головокружение, снижение артериального давления и т. д.) обусловлены сбли-

жением предсердной систолы с предшествующим желудочковым сокращением — ситуации, аналогичной ретроградному проведению). Отсутствие прогрессирования АВ-блокады при ФН свидетельствовало о проксимальном уровне и не требовало дополнительного ЭФИ.

Как упоминалось выше, прогрессирующее ухудшение АВ-проводения при нагрузке наблюдается у пациентов с дистальными АВ-блокадами, и проба с ФН в ряде случаев помогает определить локализацию АВ-блокады [8–11]. Дело в том, что существует различная чувствительность клеток АВ-узла и структур Гиса–Пуркинье к симпатическим влияниям. В ответ на выброс катехоламинов проводимость в АВ-узле улучшается, а в системе Гиса–Пуркинье не меняется. Еще большую уверенность в дистальном характере АВ-блокады придает ее появление при ФН на фоне уже имеющегося нарушения внутрижелудочкового проведения — блокады левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ) и передне-верхнего разветвления ЛНПГ. Дистальные АВ-блокады служат показанием к имплантации ЭКС. Нарушения проведения могут наблюдаться как на фоне ишемических изменений (что чаще), так и без них [9].

Синкопальные состояния, связанные с ФН, могут встречаться при нарушениях синоатриальной и АВ-проводимости. В этих случаях проба с ФН играет ключевую диагностическую роль. При этом следует отметить, что у тех пациентов, синкопальные состояния которых не ассоциированы с нагруз-

кой, результативность пробы, даже при условии подключения к ней кардиовизуализирующих методов, остается невысокой [12].

### Внутрижелудочковые блокады

Интерпретация появившихся нарушений внутрижелудочковой проводимости во время пробы с ФН является существенной проблемой. Особенно, когда нарушения возникают при высокой ЧСС, имитируя «тахикардию с широкими QRS», которая служит относительным показанием к прекращению пробы и требует дальнейшего диагностического поиска. Так, по данным К. J. Vogan и соавторов (1983), при сопоставлении 2200 нагрузочных ЭКГ с результатами кардиовизуализирующих стресс-тестов выяснилось, что нарушения внутрижелудочкового проведения в ходе нагрузочной пробы достаточно редко были связаны с миокардиальной ишемией. Однако у тех 10 (0,45 %) пациентов с внутрижелудочковыми блокадами, спровоцированными ФН, и признаками ишемии при коронароангиографии был выявлен значительный стеноз левой передней нисходящей артерии [13]. Следовательно, внутрижелудочковые блокады, возникающие в ходе ФН, требуют особого внимания.

В то же время имеются данные о том, что появление блокады ЛНПГ при ЧСС менее 125 в 1 мин чаще ассоциируется с ишемической болезнью сердца (ИБС), а более 125 в 1 мин — с нормальными коронарными артериями [14].

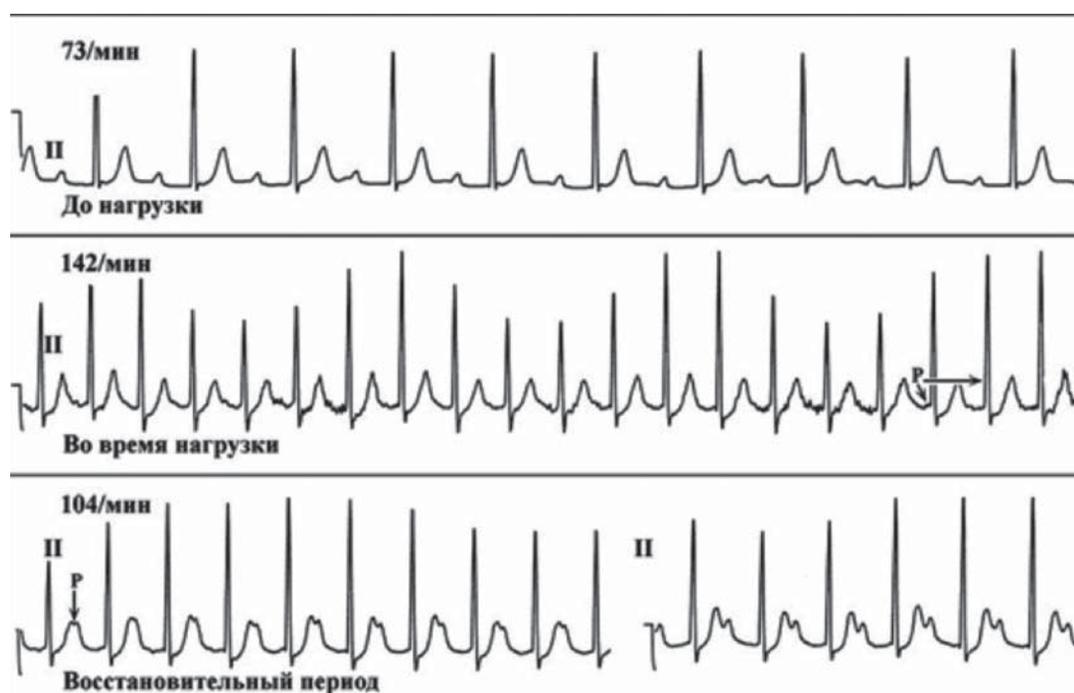


Рис. 1. «Перепрыгивающий» зубец Р при выполнении пробы с ФН пациента, 32 года, с явлениями пресинкопе во время ФН

### Феномен WPW

Проба с ФН показана всем пациентам с признаками WPW вне зависимости от того, имеются ли у них симптомы или нет [15]. Исчезновение признаков предэкзитации в ходе нагрузочной пробы является косвенным показателем продолжительности рефрактерного периода дополнительного пути проведения (ДПП) — чем меньше ЧСС, при которой предвозбуждение перестает регистрироваться, тем длиннее рефрактерный период ДПП [16]. Поведение дельта-волны в ходе нагрузки зависит от симпатических влияний на проводимость как АВ-узла, так и ДПП. Ускорение проведения в АВ-узле при более высоком уровне нагрузки может нивелировать предвозбуждение при левостороннем ДПП [17]. С Daubert и соавторы (1988) пришли к выводу, что только внезапное исчезновение признаков предвозбуждения в ходе ФН указывает на удлинённый антероградный рефрактерный период ДПП [18]. Примерно 8–10 % пациентов на пробе с ФН «теряют» дельта-волну и не нуждаются в дальнейших обследованиях (рис. 2) [19].

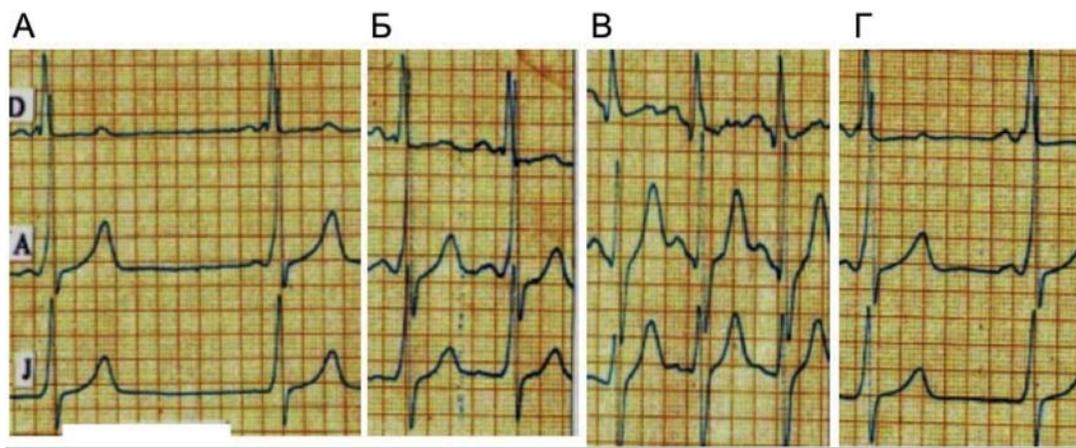
У пациентов с синдромом WPW получение данных о рефрактерности ДПП является особенно актуальным из-за высокого риска развития фибрилляции желудочков в случае возникновения ФП [20]. В проспективном исследовании у взрослых пациентов признаки предэкзитации, сохраняющиеся в ходе пробы с ФН, с высокой степенью чувствительности (96 %), но с низкой специфичностью (17 %), связаны с уменьшением самого короткого R-R интервала с признаками предэкзитации в комплексах при ФП [21]. Есть данные о том, что R-R интервал в пределах 220–250 мс и особенно менее 220 мс чаще наблюдался у пациентов с синдромом WPW, переживших остановку сердца [22, 23].

### Фибрилляция предсердий

Проба с ФН у больного ФП проводится по определенным показаниям [24]. Во-первых, при подозрении на ИБС и планировании терапии антиаритмическими препаратами (ААП) IC класса. Во-вторых, она используется для оценки адекватности контроля частоты желудочковых сокращений у пациентов с постоянной или персистирующей ФП (как правило, ограничивается значениями 90–115 в 1 мин в ходе умеренной ФН). Наконец, она оправдана для провокации ФП у пациентов с подозрением на пароксизмы, индуцируемые нагрузкой. Особенно это касается больных с признаками WPW и приступами «сердцебиения». В этой связи следует иметь в виду, что у лиц с ДПП довольно часто наблюдается ФП, которая в таком сочетании может иметь неблагоприятный прогноз.

### Синдром удлинённого интервала QT

Превышение нормальных значений длительности интервала QT является ведущим диагностическим критерием синдрома удлинённого интервала QT [25]. У пациентов в зависимости от типа синдрома наблюдается разная реакция интервала QT на нагрузку. Недостаточное уменьшение интервала или даже его парадоксальное увеличение характерно для носителей мутации, характерной для 1 типа синдрома (KCNQ1). При 2 и 3 типах синдрома и носителей мутаций (KCNH2, SCN5A соответственно) длительность интервала QT в ответ на нагрузку уменьшается, при этом более значимо у лиц с 3 типом [26]. Проба с ФН у пациентов с этой патологией помогает выявить и другие показатели, имеющие диагностическую ценность, например хронотропную недостаточность, альтернацию зубца T, желудочковую тахикардию (ЖТ).



**Рис. 2. Фрагменты ЭКГ во время нагрузочной пробы пациента с феноменом WPW:**

А — до ФН (наличие феномена WPW); Б — 1-я ступень велоэргометрии, признаки предэкзитации сохраняются; В — 2-я ступень, при ЧСС 150 в 1 мин признаки предэкзитации исчезли; Г — в восстановительном периоде ЭКГ вернулась к исходной (феномен WPW)

Вследствие того, что измерение интервала QT во время ФН затруднено, предложены способы его оценки в восстановительную фазу теста. Такой подход особенно полезен, когда у пациента «нормальная» ЭКГ в покое [27]. В этом случае измерение QT проводится на 3-й мин восстановительного периода, а увеличение этого значения более чем на 30 мс расценивается как диагностически значимое [28].

Основной задачей теста с ФН у пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы в связи с данным синдромом, является оценка их влияния на снижение ЧСС и эффективность подавления ЖА при максимальной ФН.

### **Синдром Бругада**

При синдроме Бругада данные теста с ФН позволяют в некоторых случаях дифференцировать истинные изменения с бругадоподобными, которые встречаются при другой патологии и применении ряда лекарственных средств [29]. Так, исчезновение/уменьшение элевации ST на высоте ФН с возобновлением ее сразу после нагрузки больше характерно для истинного синдрома Бругада [30, 31]. В некоторых же случаях (обычно у носителей мутации SCN5A), элевация сегмента ST наиболее ярко проявляется на высоте нагрузки [30].

Данных проб с ФН при этом синдроме явно недостаточно, они носят противоречивый характер, а в диагностически сложных случаях возможно прибегнуть к фармакологическим провокационным тестам с блокаторами Na-каналов [32].

### **Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия**

При катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии проба с ФН является наиболее надежным методом диагностики (класс показаний 1; А) [33]. Заболевание диагностируется у молодых пациентов без структурных изменений сердца с «нормальной» ЭКГ покоя, но с двунаправленной ЖТ или полиморфными желудочковыми эктопическими комплексами (ЖЭК)/ЖТ, возникающими при ФН [34]. Мономорфные ЖЭК закономерно появляются с момента ФН, а порог значения ЧСС, при которых они возникают, индивидуальный (обычно от 110 до 130 в 1 мин). С ростом ЧСС увеличивается количество полиморфных ЖЭК вплоть до двунаправленной или полиморфной ЖТ. С прекращением ФН аритмия постепенно исчезает. У пациентов с диагностированной катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардией проба с ФН должна присутствовать в протоколе динамического наблюдения за пациентом с целью

коррекции дозы бета-адреноблокаторов и для определения порога той ЧСС, при которых появляются ЖЭК. Основная рекомендация пациенту по результатам пробы с ФН — не достигать пороговой ЧСС в его повседневной жизни. Необходимо помнить, что регистрация парных и высококомплексных ЖЭК при ФН связана с высоким риском последующих аритмических событий и предполагает интенсификацию терапии (флекаинид, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, левосторонняя симпатическая денервация) [35].

### **Аритмогенная дисплазия / кардиомиопатия правого желудочка (АД/КПЖ)**

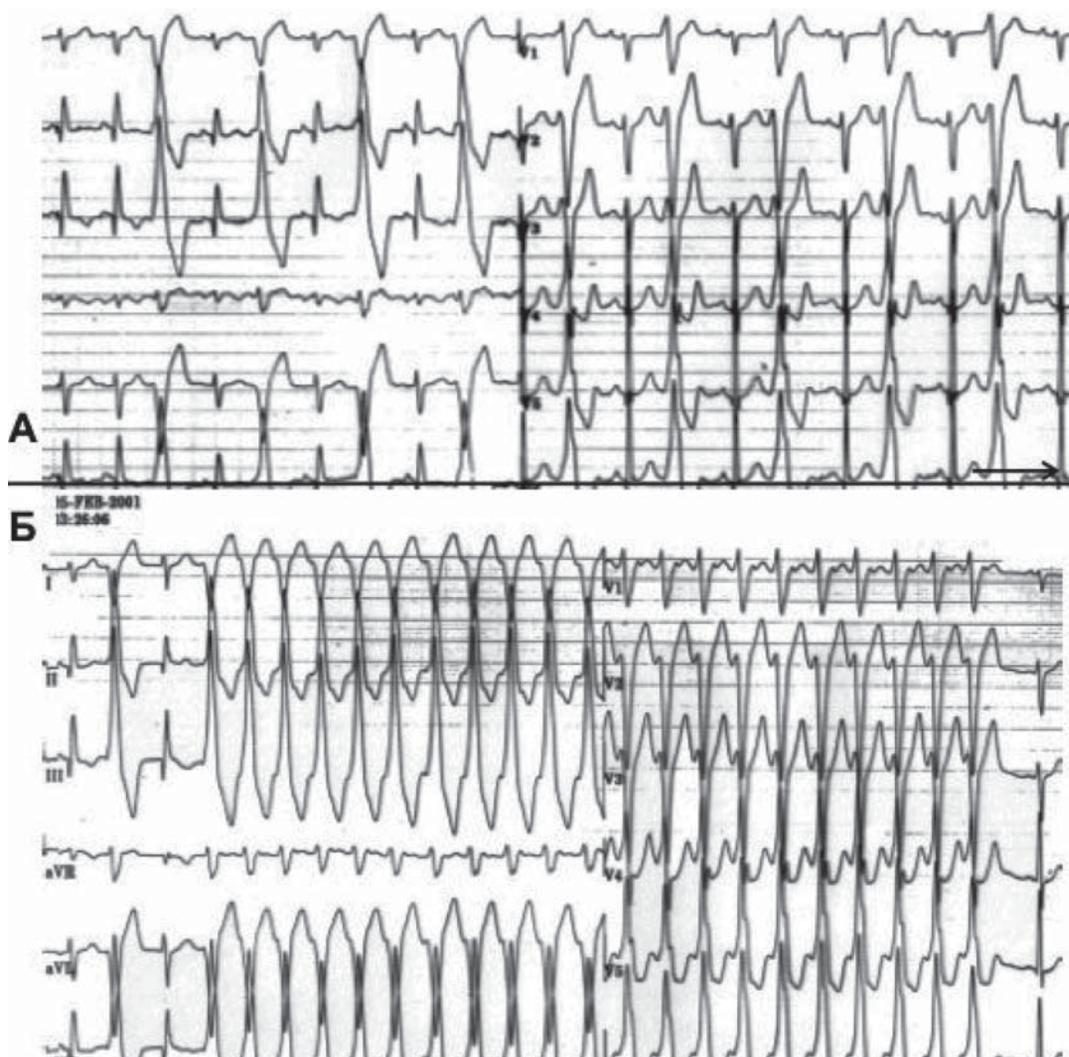
При АД/КПЖ чаще наблюдается мономорфная ЖТ с комплексами по типу блокады ЛНПГ. Тест с ФН рекомендован пациентам с АД/КПЖ с целью выявления стресс-индуцированной ЖА/ЖТ, которая встречается при этом заболевании. Следует отметить, что у больных с установленным диагнозом АД/КПЖ, несмотря на лечение, продолжают регистрироваться ЖЭК, и их количество довольно вариативно от теста к тесту с ФН [36]. Такая значительная вариабельность ЖА затрудняет использование данных проб с ФН в риск-стратификации пациентов при этом заболевании [37].

При АД/КПЖ с десмосомными мутациями ЖА чаще выявляются именно в ходе пробы с ФН [38, 39]. Индуцированные нагрузкой и прогрессирующие по сложности мономорфные ЖЭК могут указывать на возможную АД/КПЖ и дальнейший диагностический поиск в этом направлении.

### **Нагрузочные тесты при ЖА**

Главной задачей нагрузочной пробы в отношении ЖА является оценка «поведения» аритмии во время ФН с целью дальнейшей стратификации степени риска развития жизнеугрожающих ЖА. Так, положительная проба с ФН при возникновении или усугублении ЖА на фоне ишемических изменений ЭКГ свидетельствует об ишемическом ее характере. В сомнительных случаях необходимо подключение дополнительных исследований (например, стресс-эхокардиографии, радионуклидных методов, магнитно-резонансной томографии и др.) [2].

После исключения ишемической природы нагрузочной ЖА в качестве возможной причины необходимо продолжить диагностический поиск патологии, которая может иметь непосредственную связь с аритмией. В любом случае анализ желудочковой эктопической активности не может рассматриваться в отрыве от участия в аритмогенезе автономной нервной системы (АНС), важнейшего компонента «треугольника взаимоотношений:



**Рис. 3. Фрагменты ЭКГ в момент выполнения велоэргометрии пациентки с нагрузочной неустойчивой желудочковой тахикардией:**

А — на 2 мин 2-ой ступени велоэргометрии при ЧСС 120 в 1 мин появилась бессимптомная желудочковая бигеминия; Б — на 3-й мин при ЧСС 125 в 1 мин зарегистрирована сопровождающаяся головокружением неустойчивая ЖТ (11 комплексов), которая сразу же прекратилась после прекращения нагрузки

«АНС—ЖА—ААП» [40]. Определив возможное участие в желудочковом аритмогенезе вегетативной дисфункции, можно прогнозировать и эффективность ААП [41]. Так, при нагрузочных ЖА следует ожидать эффективность бета-блокаторов [41].

В качестве иллюстрации представим клинический случай пациентки, 34 года, с жалобами на пресинкопальные состояния во время ФН. На ХМ во время бытовых нагрузок регистрировались бессимптомные одиночные и парные ЖЭК. Выполнена проба с ФН (рис. 3), которая спровоцировала симптомную ЖТ.

Особую группу составляют пациенты, у которых проба с ФН отрицательная с точки зрения ИБС, а регистрируемая в покое ЖА во время ФН исчезает. В этом случае желудочковые нарушения ритма условно носят вагозависимый характер. До определенного времени считалось, что вагусные влияния обладают протективными свойствами, однако появились дан-

ные о том, что гиперпарасимпатикотония иногда способствует развитию опасных аритмий, в том числе фатальных [42]. Существование вагусных ЖА также косвенно подтверждается эффективностью в этих случаях ААП с холинолитической активностью [43].

Проба с ФН в случаях необходимости назначения ААП IC класса проводится, во-первых, для исключения ИБС, во-вторых, для изучения характера ЖА. Для прогнозирования эффективности ААП IC класса нагрузочный тест может дополняться фармакологической пробой с планируемым ААП. В смешанных случаях (когда ЖА существует и днем, и ночью, но при этом прогрессирует при ФН) у пациентов без ИБС и выраженных структурных изменений миокарда (например, значительной гипертрофии левого желудочка) возможна комбинация препаратов — назначение бета-адреноблокатора днем и ААП IC класса вечером [42].

**Заключение**

Уникальность применения нагрузочных проб при самой разной патологии заключается в стандартизации метода, в возможности быстро получить результат, убедиться в воспроизводимости ряда показателей и нарушений в одинаковых условиях, одновременно с ФН оценивать ряд параметров гемодинамики. А главное, документировать связь субъективной симптоматики с изменениями на ЭКГ, регулировать уровень выполняемой нагрузки под врачебным контролем и возможность оказать экстренную помощь. Кроме того, на современном уровне медицинской практики нагрузочная проба является вполне доступным исследованием как по наличию необходимой аппаратуры (велозергометр, тредмил), так и по наличию квалифицированных специалистов во многих медицинских учреждениях нашей страны.

Как уже упоминалось, проба с ФН является одним из наиболее изученных, физиологических и достоверных способов усиления симпатических влияний на сердце. Тем не менее вопрос о выполнении нагрузочных проб при патологии, касающейся нарушений ритма и проводимости должен решаться индивидуально с учетом клинической ситуации. Следует подчеркнуть целесообразность выполнения исследования именно в тех случаях, где прослеживается связь симптомов с ФН. Правильный отбор пациентов для исследования, четко поставленные задачи, соблюдение показаний и противопоказаний к проведению нагрузочного теста, постоянный мониторинг ЭКГ делает пробы с ФН достаточно безопасными. В некоторых случаях данные пробы с ФН помогают с выбором ААП (с учетом клинической картины, субъективной переносимости, поведения ЖА во время ФН, в зависимости от преобладания в аритмогенезе активности того или иного звена АНС). В случае необходимости нагрузочные пробы всегда могут быть дополнены ментальными и парными фармакологическими тестами.

Итак, пробы с ФН под контролем ЭКГ информативны и могут выполняться амбулаторно на всех этапах оказания диагностической помощи пациентам в специально оборудованном кабинете в сопровождении одной медсестры и одного врача [44].

**Конфликт интересов / Conflict of interest**

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

**Список литературы / References**

1. Treshkur TV, Tulinceva TE, Tatarinova AA et al. Ventricular Arrhythmias and Holter Monitoring — Principles of Forming a Conclusion on the Results of the Study. *Vestnik aritmologii = Bulletin of arrhythmology*. 2018; 93: 53–63. In Russian [Трешкур Т. В., Тулинцева Т. Э., Татаринова А. А. и др. Желудочковые аритмии и холтеровское мониторирование — принципы формирования заключения по результатам исследования. *Вестник аритмологии*. 2018;93:53–63].
2. Lupanov VP, Nuraliev EYu, Sergienko IV. Functional Stress Tests in the Diagnosis of Coronary Heart Disease, Risk Assessment of Complications and Prognosis. М.: PatiSS, 2016. p. 309. In Russian [Лупанов В. П., Нуралиев Э. Ю., Сергиенко И. В. Функциональные нагрузочные пробы в диагностике ишемической болезни сердца, оценке риска осложнений и прогноза. М.: ПатиСС, 2016. с. 309].
3. Drew BJ, Califf RM, Funk M et al. Practice Standards for Electrocardiographic Monitoring in Hospital Settings: an American Heart Association Scientific Statement from the Councils on Cardiovascular Nursing, Clinical Cardiology, and Cardiovascular Disease in the Young: Endorsed by the International Society of Computerized Electrocardiology and the American Association of Critical-Care Nurses. *Circulation*. 2004; 110 (17): 2721–2746.
4. Brignole M, Moya A, de Lange FJ et al. 2018 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Syncope. *Eur Heart J*. 2018; 39 (21): 1883–1948.
5. Issa ZF, Miller JM, Zipes DP. *Clinical Arrhythmology and Electrophysiology: a Companion to Braunwald's Heart Disease*. Elsevier Inc. 2009. p. 520
6. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G et al. 2013 ESC Guidelines on Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy: the Task Force on Cardiac Pacing and Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in Collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2013; 34 (29): 2281–2329.
7. Treshkur TV, Bergardt ER, Tikhonenko VM. Atrioventricular Blockade: Etiology, Clinic, Diagnosis, Treatment. 2nd ed. М.: Izdatel'stvo MIA, 2018. p. 168. In Russian [Трешкур Т. В., Бернгардт Э. Р., Тихоненко В. М. Атриовентрикулярные блокады: этиология, клиника, диагностика, лечение: Учебное пособие. 2-е изд. М.: Издательство МИА, 2018. с. 168].
8. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2018. pii: S0735–1097 (18) 38984–8.
9. Woelfel AK, Simpson RJ Jr, Gettes LS et al. Exercise-Induced Distal Atrioventricular Block. *J Am Coll Cardiol*. 1983; 2 (3): 578–581.
10. Issa ZF, Miller JM, Zipes DP. Atrioventricular Conduction Abnormalities. In: *Clinical Arrhythmology and Electrophysiology: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. 2nd ed. Elsevier Inc. 2012: 175–193.

11. Bakst A, Goldberg B, Schamroth L. Significance of Exercise-Induced Second Degree Atrioventricular Block. *Br Heart J*. 1975;37(9):984–986.
12. AlJaroudi WA, Alraies MC, Wazni O et al. Yield and Diagnostic Value of Stress Myocardial Perfusion Imaging in Patients Without Known Coronary Artery Disease Presenting with Syncope. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013; 6 (3):384–391.
13. Boran KJ, Oliveros RA, Boucher CA et al. Ischemia-Associated Intraventricular Conduction Disturbances During Exercise Testing as a Predictor of Proximal Left Anterior Descending Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol*. 1983; 51(7):1098–1102.
14. Durães AR, Passos LCS, Falcon HCDS et al. Bundle Branch Block: Right and Left Prognosis Implications. *Interv Cardiol J*. 2015;2:1.
15. Pediatric and Congenital Electrophysiology Society (PACES); Heart Rhythm Society (HRS); American College of Cardiology Foundation (ACCF); American Heart Association (AHA); American Academy of Pediatrics (AAP); Canadian Heart Rhythm Society (CHRS), Cohen MI, Triedman JK, Cannon BC, et al. PACES/HRS Expert Consensus Statement on the Management of the Asymptomatic Young Patient with a Wolff–Parkinson–White (WPW, Ventricular Preexcitation) Electrocardiographic Pattern: Developed in Partnership Between the Pediatric and Congenital Electrophysiology Society (PACES) and the Heart Rhythm Society (HRS). Endorsed by the Governing Bodies of PACES, HRS, the American College of Cardiology Foundation (ACCF), the American Heart Association (AHA), the American Academy of Pediatrics (AAP), and the Canadian Heart Rhythm Society (CHRS). *Heart Rhythm*. 2012;9(6):1006–1024.
16. Bricker JT, Porter CJ, Garson A Jr et al. Exercise Testing in Children with Wolff–Parkinson–White Syndrome. *Am J Cardiol*. 1985;55(8):1001–1004.
17. Perry JC, Giuffre RM, Garson A Jr. Clues to the Electrocardiographic Diagnosis of Subtle Wolff–Parkinson–White Syndrome in Children. *J Pediatr*. 1990;117(6):871–875.
18. Daubert C, Ollitrault J, Descaves C et al. Failure of the Exercise Test to Predict the Anterograde Refractory Period of the Accessory Pathway in Wolff Parkinson White Syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1988;11(8):1130–1138.
19. Moltedo JM, Iyer RV, Forman H et al. Is Exercise Stress Testing a Cost-Saving Strategy for Risk Assessment of Pediatric Wolff–Parkinson–White Syndrome Patients? *Ochsner J*. 2006;6(2):64–67.
20. Zipes D, Libby P. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 11th Edition. Elsevier, 2018:648–669.
21. Gaita F, Giustetto C, Riccardi R et al. Stress and Pharmacologic Tests as Methods to Identify Patients with Wolff–Parkinson–White Syndrome at Risk of Sudden Death. *Am J Cardiol*. 1989;64(8):487–490.
22. Santinelli V, Radinovic A, Manguso F et al. The Natural History of Asymptomatic Ventricular Pre-Excitation a Long-Term Prospective Follow-Up Study of 184 Asymptomatic Children. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53(3):275–280.
23. Bromberg BI, Lindsay BD, Cain ME et al. Impact of Clinical History and Electrophysiologic Characterization of Accessory Pathways on Management Strategies to Reduce Sudden Death Among Children with Wolff–Parkinson–White Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(3):690–695.
24. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016; 37(38):2893–2962.
25. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C et al. Risk Stratification in the Long-QT Syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348(19):1866–1874.
26. Hekkala AM, Viitasalo M, Väänänen H et al. Abnormal Repolarization Dynamics Revealed in Exercise Test in Long QT Syndrome Mutation Carriers with Normal Resting QT Interval. *Europace*. 2010;12 (9):1296–1301.
27. Horner JM, Horner MM, Ackerman MJ. The Diagnostic Utility of Recovery Phase QTc During Treadmill Exercise Stress Testing in the Evaluation of Long QT Syndrome. *Heart Rhythm*. 2011;8(11):169–1704.
28. Priori SG, Wilde AA, Horie M et al. HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes: Document Endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm*. 2013;10(12):1932–1963.
29. Xu G, Gottschalk BH, Kocabaş U et al. Not All Brugada Electrocardiogram Patterns Are Brugada Syndrome or Brugada Phenocopy. *Balkan Med J*. 2017;34(6):593.
30. Amin AS, de Groot EA, Ruijter JM et al. Exercise-induced ECG Changes in Brugada Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2(5):531–539.
31. Makimoto H, Nakagawa E, Takaki H et al. Augmented ST-segment Elevation During Recovery from Exercise Predicts Cardiac Events in Patients with Brugada Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56 (19): 1576–1584.
32. Rolf S, Bruns HJ, Wichter T et al. The Ajmaline Challenge in Brugada Syndrome: Diagnostic Impact, Safety, and Recommended Protocol. *Eur Heart J*. 2003; 24(12):1104–1112.
33. Massin MM. The Role of Exercise Testing in Pediatric Cardiology. *Arch Cardiovasc Dis*. 2014;107(5): 319–327.
34. Hayashi M, Denjoy I, Extramiana F et al. Incidence and Risk Factors of Arrhythmic Events in Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Circulation*. 2009; 119(18):2426–2434.
35. Karlsson D, Engvall J, Ando AA et al. Exercise Testing for Long-Term Follow-Up in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *J Electrocardiol*. 2017;50(2): 176–183.
36. Jouven X, Zureik M, Desnos M et al. Long-Term Outcome in Asymptomatic Men with Exercise-Induced Premature Ventricular Depolarizations. *N Engl J Med*. 2000; 343(12):826–833.
37. Aneq MA, Lindström L, Fluor C et al. Long-Term Follow-Up in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Using Tissue Doppler Imaging. *Scand Cardiovasc J*. 2008;42(6):368–374.

38. Haywood AF, Merner ND, Hodgkinson KA et al. Recurrent Missense Mutations in TMEM43 (ARVD5) Due to Founder Effects Cause Arrhythmogenic Cardiomyopathies in the UK and Canada. *Eur Heart J*. 2013;34(13):1002–1011.

39. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): Developed in Collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2006;114(10):e385–484.

40. Treshkur TV, Tatarinova AA, Rynkach EA et al. “Portrait” of Ventricular Arrhythmia in a Patient with Ischemic Heart Disease During Holter Monitoring Is a Basic Step in the Choice of Management Tactics. *Profilakticheskaya medicina = Preventive medicine*. 2018;6:93–105. In Russian [Трешкур Т. В., Татаринова А. А., Рыньгач Е. А. и др. «Портрет» желудочковой аритмии у больного ишемической болезнью сердца при холтеровском мониторинге — базовая ступень в выборе тактики ведения. Профилактическая медицина. 2018;6:93–105].

41. Golitsyn SP. Elimination of Ventricular Arrhythmias and Reduction of the Risk of Death: Is There Always a Way in One Direction? *Serdce: zhurnal dlya praktikuyushchih vrachej = Heart: a magazine for practitioners*. 2006; 1:4–11. In Russian [Голицын С. П. Устранение желудочковых аритмий и снижение риска смерти: всегда ли пути в одном направлении? Сердце: журнал для практикующих врачей. 2006;5(1):4–11].

42. Bokeriya LA, Revishvili ASH, Neminuyushhij NM. Sudden Cardiac Death. M.: GEOTAR-Media, 2013. p. 272. In Russian [Бокерия Л. А., Ревিশвили А. Ш., Неминую-

щий Н. М. Внезапная сердечная смерть. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.с.272].

43. Shlyakhto EV, Treshkur TV, Tulintseva TE et al. Algorithm of the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias. *Terapevticheskij arhiv = Therapeutic archive*. 2015;87(5):106–112. In Russian [Шлякто Е. В., Трешкур Т. В., Тулинцева Т. Э. и др. Алгоритм ведения пациентов с желудочковыми аритмиями. Терапевтический архив. 2015;87(5):106–112].

44. Aronov DM, Lupanov VP. Functional Tests in Cardiology. 3rd ed. M.: MEDpress-inform; 2007. p. 328. In Russian [Аронов Д. М., Лупанов В. П. Функциональные пробы в кардиологии. (3-е изд., перераб. и доп.). М.: «МЕДпресс-информ», 2007.с.328].

#### Информация об авторах:

Бернгардт Эдвард Робертович, к.м.н., доцент, старший научный сотрудник НИЛ электрокардиологии, ФГБУ «НМИЦ им В. А. Алмазова» Минздрава России;

Трешкур Татьяна Васильевна, к.м.н., доцент, заведующая НИЛ электрокардиологии, ФГБУ «НМИЦ им В. А. Алмазова» Минздрава России;

Жабина Екатерина Сергеевна, научный сотрудник НИЛ электрокардиологии, ФГБУ «НМИЦ им В. А. Алмазова» Минздрава России.

#### Author information:

Berngardt Edvard R., MD, PhD, Assistant Professor, Senior Researcher of Electrocardiology Research Laboratory, Almazov National Medical Research Centre;

Treshkur Tatyana V., MD, PhD, Assistant Professor, Head of Electrocardiology Research Laboratory, Almazov National Medical Research Centre;

Zhabina Ekaterina S., MD, Researcher of Electrocardiology Research Laboratory, Almazov National Medical Research Centre.

## ОЦЕНКА РИСКА КАРДИАЛЬНЫХ СОБЫТИЙ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА, СОПРОВОЖДАЮЩЕГОСЯ ПОВРЕЖДЕНИЕМ МИОКАРДА

Воробьева А. В.<sup>1</sup>, Бондаренко Б. Б.<sup>1</sup>, Барт В. А.<sup>1</sup>,  
Мальгина М. П.<sup>3</sup>, Дорофейков В. В.<sup>1,2</sup>, Кулешова Э. В.<sup>1</sup>

### Контактная информация:

Кулешова Эльвира Владимировна,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Пархоменко, д. 15, лит. Б, Санкт-  
Петербург, Россия, 194156.  
E-mail: kuleshova@yandex.ru

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья имени П. Ф. Лесгафта», Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> ООО «АВА-ПЕТЕР», Санкт-Петербург, Россия

Статья поступила в редакцию 30.01.2019  
и принята к печати 14.05.2019.

### Резюме

**Актуальность.** Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) у больных ИБС в 3–30 % случаев сопровождается повреждением миокарда с повышением содержания тропонина в сыворотке крови, однако его прогностическое значение оценивается неоднозначно. **Цель.** Оценить факторы риска развития кардиальных событий в отдаленном периоде у больных стабильной ИБС с повреждением миокарда после ЧКВ. **Материалы и методы.** В исследование включены 113 больных со стабильной ИБС, которым выполнено плановое ЧКВ. До и через 24 часа после вмешательства определялось содержание тропонина в сыворотке крови. Повторное обследование больных проводилось через 12–18 месяцев (в среднем 15 месяцев). **Результаты.** У 25 больных (22,2 %) после ЧКВ выявлено повышение содержания тропонина более верхнего референсного уровня, у 88 (77,8 %) признаков повреждения миокарда не было. За время наблюдения кардиальные события развились у 25,6 % больных: инфаркт миокарда у 2,6 %, рецидив стенокардии у 23 %. При однофакторном дисперсионном анализе установлено, что значимыми факторами риска кардиальных событий являются возраст, распространенность и степень стенозирования коронарных артерий, сложность стенозов и количество имплантированных стентов. Первые три из этих показателей вошли в итоговую комбинацию пошаговой процедуры дискриминантного анализа, также статистически значимую для прогноза. Дополнительно, в рамках общей линейной модели дискриминантного анализа, была установлена значимость постдилатации и перенесенного ранее инфаркта миокарда. **Заключение.** У больных стабильной ИБС, включенных в исследование, определяющими факторами риска развития кардиальных событий явились распространенность и характер обструктивного поражения коронарного русла, возраст, перенесенный ранее инфаркт миокарда и особенности выполнения ЧКВ. Повреждение миокарда не было идентифицировано как фактор риска рецидива стенокардии или развития ИМ.

**Ключевые слова:** стабильная ИБС, чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), повреждение миокарда, тропонин, кардиальные события.

Для цитирования: Воробьева А.В., Бондаренко Б.Б., Барт В.А. и соавт. Оценка риска кардиальных событий у больных стабильной ишемической болезнью сердца после чрескожного коронарного вмешательства, сопровождающегося повреждением миокарда. Трансляционная медицина. 2019;6(3):15–24.

## RISK ASSESSMENT OF CARDIAC EVENTS IN PATIENTS WITH STABLE ISCHEMIC HEART DISEASE AFTER PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION, ACCOMPANIED BY MYOCARDIAL DAMAGE

Vorobyova A. V.<sup>1</sup>, Bondarenko B. B.<sup>1</sup>, Bart V. A.<sup>1</sup>,  
Malgina M. P.<sup>3</sup>, Dorofeykov V. V.<sup>1,2</sup>, Kuleshova E. V.<sup>1</sup>

**Corresponding author:**

Kuleshova Elvira V.,  
Almazov National Medical Research Centre,  
Parkhomenko str. 15-B, Saint Petersburg,  
Russia, 194156.  
E-mail: kuleshova@yandex.ru

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Centre,  
Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Federal State Budget Educational Institution of Higher Education  
«Lesgaft National State University of Physical Education,  
Sport and Health, St. Petersburg»

<sup>3</sup> AVA-PETER, Saint Petersburg, Russia

Received 30 January 2019;

accepted 14 May 2019.

### Abstract

**Background.** Percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with ischemic heart disease (IHD) is followed often by myocardial injury. Up to now there is no mutual agreement to the influence of the perioperative myocardial injury on the long-term prognosis of the IHD patients. **Objective.** The aim of study was to assess the risk factors for the development of cardiac events in the long-term period in patients with stable coronary artery disease with myocardial damage after PCI. **Materials and methods.** The study included 113 patients with stable coronary artery disease who underwent planned PCI. Serum troponin levels were determined before and 24 hours after the intervention. Re-examination of patients was carried out after 12–18 months (average 15 months). **Results.** The post PCI Tn I level over a reference one was registered in 25 patients (22,2 %). During the follow-up period the cardiovascular events took place in 25,6 % patients: acute myocardial infarction (MI) in 3 (2,6 %), angina occurred in 23 %. One-way ANOVA revealed a significant value for cardiac risk events of the patient age, number of stenosed arteries, summary degree of stenosis, and their complicity, number of implanted stents. The first three of them were included in the final combination of the stepwise discriminant analysis. The general linear model of the latter detected additionally statistical significance of the variables “MI in the past” (before PCI) and “number of postdilations”. **Conclusion.** In patients with stable ischemic heart disease, included in the study, the determining risk factors for the development of cardiac events were the prevalence and nature of the obstructive lesion of the coronary bed, age, previous myocardial infarction, and especially the performance of PCI. Myocardial damage was not identified as a risk factor for recurrent angina or myocardial infarction.

**Key words:** ischemic heart disease, stable angina, percutaneous coronary intervention, myocardial injury, troponin, cardiac events.

*For citation: Vorobyova AV, Bondarenko BB, Bart VA et al. Risk Assessment of Cardiac Events in Patients with Stable Ischemic Heart Disease After Percutaneous Coronary Intervention, Accompanied by Myocardial Damage. *Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine.* 2019;6(3):15–24. (In Russ.)*

### Список сокращений:

ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМ — инфаркт миокарда; КА — коронарная

артерия; ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; МЕТ — число метаболических единиц; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; ЭКГ — электрокардиография; Тн I — тропонин I.

## Введение

Коронарная ангиопластика со стентированием в настоящее время стала рутинным методом лечения острых и хронических форм ишемической болезни сердца (ИБС). Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) является эффективным и достаточно безопасным методом, однако у 3–30 % больных может сопровождаться повреждением миокарда вследствие окклюзии боковых ветвей, дистальной эмболизации, диссекции артерий, no-reflow феномена и других механизмов [1, 2, 3, 4]. Признаком повреждения миокарда является повышение кардиальных маркеров — тропонина (Тн) Т или I или МВ-фракции креатинкиназы (КК МВ). В ряде случаев периоперационное повреждение сердечной мышцы может достигать степени инфаркта миокарда (ИМ), который определяется как ИМ 4а типа [5, 6, 7, 8]. В течение многих лет в литературе обсуждается прогностическое значение повреждения миокарда во время ЧКВ, однако до последнего времени однозначного мнения по этому поводу нет, особенно при вмешательстве у больных стабильной ИБС. В ряде исследований показано значение повышения Тн I и/или МВ-фракции креатинкиназы (КК МВ) как признаков, ассоциированных с увеличением летальности и частоты повторных коронарных эпизодов в ближайшие и отдаленные сроки после ЧКВ [9, 10, 11, 12], другими авторами такая связь не обнаружена [13, 14, 15, 16, 17]. Вместе с тем уточнение факторов, ассоциированных с риском развития коронарных событий у пациентов, перенесших ЧКВ, представляется актуальным для выявления лиц с повышенной вероятностью неблагоприятного исхода и определяет целесообразность оценки уровня кардиальных маркеров после внутрисосудистого вмешательства.

Целью настоящей работы явилась оценка факторов риска развития кардиальных событий в отдаленном периоде у больных стабильной ИБС с повреждением миокарда после ЧКВ.

## Материал и методы

В исследование включены 113 больных стабильной ИБС (средний возраст 56 лет — от 32 до 80 лет): 91 мужчина (80,5 %) и 22 женщины (19,5 %), которым в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России было выполнено ЧКВ.

Критерии включения: стабильная стенокардия напряжения II–IV функционального класса (ф. к.), ишемия миокарда, объективизированная при проведении нагрузочных проб, стенокардия, сохраняющаяся на фоне терапии двумя и более антиангинальными препаратами, наличие гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий, пригодных для ЧКВ.

Критерии исключения: острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, застойная сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек 3 степени и выше, ЧКВ или операция коронарного шунтирования менее чем за 6 месяцев до настоящего вмешательства. Всеми больными было подписано информированное согласие.

У 66 из обследованных больных (58,4 %) в анамнезе были указания на инфаркт миокарда, у 97 (85,8 %) — артериальная гипертензия (АД выше 140/90 мм рт. ст.), у 64 (56,6 %) выявлялась дислипидемия (повышение холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) более 1,8 ммоль/л). Содержание общего холестерина составляло  $4,8 \pm 1,30$  ммоль/л, ХС ЛНП —  $2,77 \pm 0,99$  ммоль/л. Сахарным диабетом 2 типа страдали 19 больных (16,8 %), нарушение мозгового кровообращения в прошлом было у 6 (5,3 %), атеросклеротическое поражение сосудов нижних конечностей — у 3 (2,6 %), курили перед госпитализацией 30 человек (26,5 %). 11 больных (9,7 %) ранее перенесли ЧКВ, 9 (7,9 %) — аортокоронарное шунтирование.

Стандартная схема обследования перед ЧКВ включала в себя сбор жалоб и анамнеза заболевания, объективный осмотр, выполнение клинического анализа крови, определение уровня глюкозы, креатинина, липидного спектра (биохимические анализаторы «SYSTEM BM 4010», «Boehringer Mannheim», Австрия и «FP-901» фирма «Labsystems», Финляндия). Инструментальные исследования включали электрокардиографию (ЭКГ) в 12 отведениях, нагрузочные тесты с физической нагрузкой с контролем ЭКГ, эхокардиографию, дуплексное исследование брахицефальных артерий. Критерием положительного теста считали развитие типичного приступа стенокардии, сопровождающегося горизонтальной депрессией сегмента ST на 1 мм и более, сомнительным — типичный для больного приступ стенокардии без изменений ЭКГ или со смещением сегмента ST менее 1 мм. Толерантность к нагрузке оценивалась в соответствии с принятой классификацией: до 3,9 МЕТ — низкая; 4–6,9 МЕТ — средняя; 7,0–9,9 — высокая; выше 10 — очень высокая [18]. Средняя величина МЕТ до вмешательства составляла  $5,96 \pm 1,32$ ; медиана МЕТ — 6,1 (3,7; 9,8).

Всем больным выполнялась селективная коронарография по Judkins (ангиографический комплекс «Angioscop-3D», «Siemens», Германия). Поражение одной магистральной артерии выявлено у 63 больных (55,7 %), двух — у 33 (29,2 %), трех — у 12 (10,6 %), четырехсосудистое поражение — у 5 (4,4 %). Процедуру коронарной баллонной ангиопластики со стентированием выполняли по стандартной методике доступом через лучевую

или бедренную артерию в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов по реваскуляризации миокарда 2014 г. [19].

Непосредственно перед ЧКВ все больные получали антиагреганты в нагрузочной дозе: 300 мг ацетилсалициловой кислоты и 600 мг клопидогреля.

Полная реваскуляризация (устранение всех выявленных стенозов) выполнена у 76 больных (67,3 %), неполная — у 37 (32,7 %). Вмешательство на одной КА производилось у 70 пациентов (61,9 %), на двух — у 38 (33,7 %), на трех КА — у 5 больных (4,4 %).

Один стент имплантирован 52 пациентам, два — 34, три — 18, четыре стента — 4 больным. У 58 человек (51,3 %) установлены стенты с лекарственным покрытием, у 55 (48,7 %) — голометаллические.

Ангиографическая характеристика типов стенозов в каждой из коронарных артерий по степени их сложности (типы А, В и С) проводилась в соответствии с рекомендациями ACC/ANA 1998 г. [20]. Типам стенозов были присвоены баллы (А = 1, В = 2, С = 3), сложением которых получали показатель, отражающий суммарную сложность поражения. Общая тяжесть поражения коронарного русла оценивалась по шкале SYNTAX [21].

Кроме того, суммарную степень стенозирования магистральных коронарных артерий дополнительно оценивали в баллах по Fitzgibbon et al. (1971): 25 % — 1 балл, 50 % — 2 балла, 75–80 % — 3 балла, субокклюзия — 4 балла, окклюзия — 5 баллов [22].

Содержание Tn I до ЧКВ и через 24 часа после процедуры определялось на иммуноферментном автоматическом анализаторе «AxSYM» фирмы «Abbott», США с использованием реагентов и калибровочных материалов того же производителя. Верхним референсным уровнем в соответствии с указаниями производителя реактивов и оборудования считали содержание Tn I, равное 0,4 нг/мл. Послеоперационное повреждение миокарда определяли как повышение содержания маркера выше верхнего референсного уровня. Инфаркт миокарда, связанный с коронарным вмешательством и развившийся ≤ 48 часов после вмешательства (ИМ 4а типа), определялся при повышении значений Tn I в 5 раз и более в сочетании с одним из признаков: появление новых патологических зубцов Q; новые зоны утраты жизнеспособного миокарда, выявленные при эхокардиографии; ангиографические признаки осложнений, ограничивающих кровотоки — диссекция артерий, окклюзия эпикардиальной артерии, окклюзия/тромб боковой ветки, нарушение коллатерального кровотока, no-reflow феномен [8].

В процессе ЧКВ повреждение миокарда (концентрация Tn I через 24 часа более 0,4 нг/мл) возникло у 25 больных (22,2 %). Повышение Tn в 5 раз (до 2,0 нг/мл и более) имело место у 12 больных (10,6 %), новый зубец Q в периоперационном периоде зарегистрирован у 4 из них. У 88 человек (77,8 %) признаки повреждения миокарда отсутствовали.

Всем больным при выписке рекомендовался прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 100 мг и клопидогреля в дозе 75 мг в сутки в течение года, постоянный прием статинов, ИАПФ (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента) — больным с артериальной гипертензией и сахарным диабетом и лицам, перенесшим ИМ.

Повторное обследование 108 больных производилось в амбулаторно-поликлиническом отделении ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России через 12–18 месяцев после вмешательства (в среднем 15 месяцев). У 5 информация о состоянии получена при контакте по телефону. Во время визита проводились расспрос и осмотр пациента, выполнялась проба с физической нагрузкой с ЭКГ-контролем (тредмил-тест), определялся липидный спектр. В качестве первичной конечной точки была принята комбинация исходов: нефатальный ИМ и рецидив стенокардии.

Статистическая обработка данных анализа выполнялась с использованием стандартного модуля компьютерных программ STATISTICA 10 (Statsoft, Inc). В описательной части данные представлены в виде «среднее ± стандартное отклонение» или «медиана [минимум; максимум]» — для асимметрично распределенных количественных значений или шкал (тест Колмогорова–Смирнова). При попарном сравнении показателей применялись критерии Манна–Уитни (или Вилкоксона для изменения характеристик во времени) и однофакторный дисперсионный анализ ANOVA. Для определения значимости различий по таблицам сопряженности 2 × 2 применялся точный критерий Фишера. При выделении факторов риска достижения итоговой конечной точки применялся пошаговый дисперсионный анализ, а также его общая линейная модель.

### Результаты

Кардиальные события в течение 1,5 лет развились у 29 пациентов (25,6 %): 9 из 25 больных с повреждением (36 %) и 20 из 83 (24,1 %) без повреждения миокарда (F-test P = 0,19;  $\chi^2$  p = 0,18).

ИМ развился у 3 больных (2,65 %) через 2, 10 и 11 месяцев после ЧКВ, рецидив стенокардии — у 26 (23 %). Среди больных с развившимся впоследствии ИМ: у одного было поражение одной коронарной артерии (КА) и имплантирован голометал-

лический стент, у двух — поражение 3 артерий и имплантация 2 (стент с лекарственным покрытием и голометаллический) и 3 стентов соответственно (один стент с лекарственным покрытием и 2 голометаллических).

Лишь у одного из этих больных после ЧКВ выявлялось повреждение миокарда — содержание Tn I составляло 2,8 нг/мл, у одного пациента через сутки после вмешательства Tn I в сыворотке крови отсутствовал, у одного уровень Tn I был 0,15 нг/мл. Все больные до развития ИМ получали двойную антитромбоцитарную терапию. Из 26 больных с рецидивом стенокардии у 20 приступы возобновились в сроки до 12 месяцев, у 6 — от 12 до 18 месяцев. Стенокардия III ф. к. при повторном обследовании диагностирована у 5 больных, II ф. к. — у 21. Исходно у 14 больных имелось поражение трех коронарных артерий, у 7 — двух, у 5 — одной КА. Имплантация стентов в одну КА была произведена 15 больным, в две КА — 10, в три КА — 1 больному.

В группе лиц с кардиальными событиями у 13 больных (44,8 %) реваскуляризация была неполной. В группе больных без событий неполная реваскуляризация имела место у 24 больных (28,9 %), различия оказались незначимыми (F-test  $P = 0,17$ ,  $\chi^2 = 2,46$ ).

Нагрузочные тесты с ЭКГ-контролем до вмешательства были выполнены 84 больным, из которых у 82 (97,6 %) был положительный тест, у 2 — сомнительный. Через год после ЧКВ нагрузочная проба выполнена у 108 пациентов. Положительный тест имел место у 15 из них (13 %), сомнительный — у 2, отрицательный — у 93 (84,5 %).

Несмотря на то, что доля положительных тестов к окончанию срока наблюдения снизилась, ко времени повторного обследования существенно уменьшилось число больных с высокой толерантностью к нагрузке: до ЧКВ — 29 больных (34,5 %), к концу наблюдения — 4 (3 %). Медиана MET до ЧКВ составляла 6,1 (3,7; 9,8), при повторном обследовании — 5,2 (3,4; 7,5), изменение статистически значимо  $p < 0,0001$ , тест Вилкоксона для парных выборок.

Коронарография после рецидива стенокардии выполнена 15 пациентам. Тромбоз стента выявлен у 1 больного с инфарктом миокарда, рестеноз — у 2, прогрессирование ранее незначимого поражения — у 9. У 3 пациентов нарушения функции стентов не обнаружено. Повторное ЧКВ выполнено 7 больным, операция коронарного шунтирования — 4.

К окончанию исследования из 109 больных, исходно страдавших артериальной гипертензией (95,6 %), установлено, что целевой уровень АД

(менее 140/90 мм рт. ст.) достигнут у 83 пациентов (76 %), 22 пациента (19,3 %) продолжали курить (до операции курили 30 человек — 26,3 %). При повторном обследовании 105 больных сообщили о постоянном приеме статинов, однако значимых изменений в содержании липидов по сравнению с дооперационным периодом у них не отмечалось. Содержание ХС ЛНП менее или равное 1,8 ммоль/л до операции было у 16 больных (14 %), к завершению исследования — у 19 (17,6 %). Среднее содержание общего холестерина составляло  $4,90 \pm 1,34$  ммоль/л, ХС ЛНП —  $2,77 \pm 0,98$  ммоль/л.

Поскольку количество кардиальных событий было невелико, в качестве конечной точки была выбрана их комбинация: развитие инфаркта миокарда, инсульта, плюс рецидив стенокардии. При сравнении характеристик больных, достигших конечной точки — перенесших и не переносивших кардиальные события за время наблюдения — было установлено, что они значимо различаются по возрасту, суммарному поражению артерий, оцененному в баллах, суммарной сложности стенозов, подвергшихся дилатации (сумма типов стенозов при нумерации: А = 1, В = 2, С = 3), а также содержанию Tn I через 24 часа после ЧКВ (табл. 1). Эти больные реже, хотя и незначимо, получали терапию бета-блокаторами, статинами, аспирином, клопидогрелем и ИАПФ.

Прервали двойную антитромботическую терапию в сроки от 5 до 9 месяцев 7 больных: 6 из них прекратили принимать клопидогрель, 1 отказался от приема аспирина.

Для проверки значимости отдельных признаков в качестве факторов риска, связанных с попаданием в группу с кардиальными событиями, использован однофакторный анализ ANOVA. Согласно его результатам, значимыми оказались: возраст, количество пораженных артерий, суммарное поражение артерий в баллах, суммарная сложность стенозов и количество имплантированных стентов (табл. 2). Выделенные показатели ассоциировались с общей тяжестью поражения сосудов и возрастом больных, при этом наиболее значимым было суммарное поражение коронарных артерий. Следует отметить, что с учетом применения поправки Бонферрони для таких сравнений из всех признаков, представленных в табл. 2, статистически значимым следует считать только суммарное поражение артерий в баллах. Тем не менее с клинических позиций все указанные в таблице признаки имеют прогностическое значение.

При оценке взаимосвязи всей совокупности признаков с развитием ИМ и рецидивом стенокардии был применен дискриминантный анализ с пополнением. В табл. 3 представлены коэффициенты

Таблица 1. Характеристики больных, перенесших и не переносивших сердечно-сосудистые события

Признак	Без событий (n = 84)	С событиями (n = 29)	Различия
Пол	69 муж./15 жен.	22 муж./7 жен.	н/з
Возраст (годы)	55,2 ± 8,5	59,5 ± 8,7	P = 0,024 (F-test, ANOVA)
Артериальная гипертензия, число больных (%)	70 (84,3)	27 (93,1)	н/з
Курение, число больных (%)	24 (28,9)	6 (20,6)	н/з
Сахарный диабет, число больных (%)	14 (16,8)	5 (17,2)	н/з
ИМ в прошлом, число больных (%)	42 (50)	24 (82,8)	н/з
Концентрация общего холестерина (ммоль/л)	4,8 ± 1,4	4,7 ± 1,2	н/з
Концентрация холестерина ЛНП (ммоль/л)	2,81 ± 0,97	2,77 ± 0,98	н/з
Общее число пораженных артерий	1 (1–4)	1 (1–4)	н/з
Суммарное поражение всех артерий (в баллах)	6 (1–16)	8 (4–25)	P < 0,001 (тест Манна–Уитни)
Число артерий, на которых выполнялось ЧКВ	1 (1–3)	1 (1–3)	н/з
Максимально сложный тип дилатированного стеноза	2 (1–4)	3 (1–4)	н/з
Суммарная сложность стенозов, подвергшихся дилатации (при нумерации: А = 1, В = 2, С = 3)	3 (1–8)	4 (1–12)	P < 0,015 (тест Манна–Уитни)
Максимальная степень сужения дилатированных артерий (в баллах)	4 (1–12)	6 (2–13)	н/з
Балл по шкале SYNTAX	11,27	13,75	P = 0,06
Суммарное число инфляций	2 (1–7)	3 (1–10)	н/з
Количество стентов	1 (1–4)	2 (1–5)	н/з
Число постдилатаций	<b>18</b>	<b>5</b>	н/з
Осложнения после ЧКВ (окклюзия боковой ветви, диссекция артерии)	7	1	н/з
Содержание Тн через 24 часа (Нг/мл)	0,06 (0,001; 0,09)	0,16 (0,001; 0,37)	P = 0,04 (F-test, ANOVA)
Терапия бета-блокаторами к окончанию исследования, число больных (%)	71 (84,5)	26 (89,6)	н/з
Терапия статинами к окончанию исследования, число больных (%)	82 (97,6)	28 (96,5)	н/з
Терапия аспирином к окончанию исследования, число больных (%)	80 (95,2)	29 (100)	н/з
Терапия клопидогрелем к окончанию исследования, число больных (%)	24 (28,5)	13 (44,8)	н/з
Терапия ИАПФ к окончанию исследования, число больных (%)	32 (38,8)	16 (55,2)	н/з
Терапия АРА к окончанию исследования, число больных (%)	31 (38,7)	18 (62,0)	н/з

Примечания: Тн — тропонин, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРА — антагонисты рецепторов к ангиотензину.

**Таблица 2. Признаки, значимые для развития кардиальных событий**

Признак	P
Возраст	0,024
Количество стентов	0,025
Количество пораженных артерий	0,017
Суммарное поражение артерий в баллах	0,0008
Суммарная сложность стенозов	0,012

**Таблица 3. Коэффициенты дискриминантной функции для группы больных, перенесших кардиальные события**

Признак	Коэффициенты	Факторные нагрузки
Суммарное поражение артерий в баллах	-0,019	-0,68
Возраст	-0,053	-0,45
Перенесенный инфаркт миокарда	-0,874	-0,36
Суммарная сложность стенозов	-0,011	-0,50
Постдилатация	0,018	0,21
Константа	4,137	-

и факторные нагрузки итоговой дискриминантной функции.

Примененная общая линейная модель дискриминантного анализа подтвердила статистически значимое влияние сочетания факторов, а также выявила значение сложности дилатированных стенозов, постдилатации и перенесенного ранее ИМ (F-test  $P = 0,0004$ ). Сам факт повреждения миокарда во время вмешательства не вошел в число факторов риска последующего развития кардиальных событий ( $P = 0,20$ , точный критерий Фишера).

### Обсуждение

Влияние повреждения миокарда во время планового ЧКВ на прогноз у больных стабильной ИБС на протяжении многих лет является предметом активного обсуждения. При этом часть авторов считает прогностически неблагоприятным любое повышение уровня Tn I в результате вмешательства [9, 23, 24, 25], другими же приводятся доказательства отсутствия связи с прогнозом даже при развитии периперационного инфаркта миокарда [26, 27, 28]. Неоднозначность оценки повышения Tn I как самостоятельного фактора риска в различных исследованиях может быть связана с целым рядом причин: разнородностью обследованных больных ИБС (стабильная и нестабильная стенокардия, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда),

выраженностью ишемии миокарда, характером поражения коронарного русла и особенностями проведения процедуры ЧКВ, наличием или отсутствием сердечной недостаточности, нарушения функции почек, пороговым уровнем Tn I, особенностями статистического анализа. Неслучайно одна из публикаций 2017 г. была озаглавлена «Актуальность перипроцедурного повышения тропонина: бесконечная история» [29].

При проведении ЧКВ с имплантацией стентов у больных стабильной ИБС, включенных в настоящее исследование, периперационное повреждение миокарда возникло у 22,2 % пациентов. В сроки до 18 месяцев после вмешательства у 26 % пациентов развились кардиальные события — ИМ и рецидив стенокардии. Больные, перенесшие кардиальные события, и лица без таковых не различались по частоте выявления повреждения миокарда ( $p = 0,19$ ).

В то же время пациенты значительно отличались по возрасту, суммарному поражению коронарных артерий, оцененному в баллах, и суммарной сложности стенозов, подвергшихся дилатации. Кроме перечисленных, признаком, связанным с попаданием в группу лиц с развитием ИМ и рецидивом стенокардии, оказалось количество имплантированных стентов.

Оценка совместного влияния совокупности исследованных факторов на прогноз установила, что из общего числа признаков, характеризующих клинический статус больных, поражение коронарного русла и особенности интракоронарного вмешательства, определяющими для риска развития кардиальных событий являются распространенность обструктивного поражения коронарных артерий, наличие сложных стенозов, возраст, перенесенный ранее инфаркт миокарда и постдилатация при выполнении ЧКВ.

Обращает внимание тот факт, что частота рецидива стенокардии в представленной работе совпадает с данными многочисленных исследований, в которых приводятся сведения о том, что независимо от года публикации, характера ЧКВ (коронарная баллонная ангиопластика, ангиопластика со стентированием, применение стентов различного типа, использование биодеградирующих скаффолдов) через год после вмешательства стенокардия выявлялась у 20–27 % больных [30–36]. При этом авторами подчеркивается, что частота рецидивов значительно больше, чем необходимость в проведении повторного эндоваскулярного вмешательства по данным ангиографического исследования [37].

Ограничением настоящей работы является небольшое число повторных ангиографических исследований, что не позволяет в полной мере судить о непосредственных причинах рецидива стенокар-

дии и развития ИМ у обследованных лиц. Одной из возможных причин могла бы рассматриваться неполная реваскуляризация. Однако значимых различий в ее частоте у больных с кардиальными событиями и без событий не было (F-test  $P = 0,16$ ).

Четверть больных, подвергшихся ЧКВ, исходно имели высокую и среднюю толерантность к нагрузке. Через год после вмешательства у этих лиц не было не только повышения переносимости нагрузки, но даже отмечалась тенденция к ее снижению. Не исключено, что при многососудистом поражении дилатации могли подвергаться стенозы, не ответственные за развитие ишемии миокарда. Именно отсутствие полного соответствия между степенью стенозирования и функциональной значимостью стенозов явилось основанием для оценки фракционного резерва коронарного кровотока (FFR) при определении показаний к эндоваскулярному вмешательству [38, 39].

Причиной, связанной с возобновлением стенокардии, могла быть также неадекватная коррекция дислипидемии, не замедлявшая прогрессирование атеросклероза. По данным литературы, у пациентов, получавших адекватную терапию статинами после ЧКВ, наблюдается существенное снижение частоты стенокардии и рестенозов в послеоперационном периоде [40]. Несмотря на то, что 107 из 113 больных сообщили о приеме статинов, целевое содержание ХС ЛНП к завершению исследования отмечено лишь у 19 % больных и не различалось у больных двух групп.

### Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что у четверти из обследованных нами больных стабильной ИБС, независимо от наличия или отсутствия повреждения миокарда после ЧКВ, в течение 12–18 месяцев регистрируются кардиальные события — рецидив стенокардии или развитие ИМ. Использование различных методов статистического анализа не идентифицировало повреждение миокарда в качестве самостоятельного фактора риска рецидива стенокардии или развития ИМ у больных, включенных в исследование. С риском развития кардиальных событий связаны возраст, перенесенный инфаркт миокарда, распространенность обструктивного поражения коронарных артерий, морфология стенозов, особенности выполнения ЧКВ. Ограничением работы является небольшое число наблюдений и то, что коронарография после рецидива стенокардии была выполнена лишь 15 больным.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### Список литературы / References

1. Brener SJ, Ellis SG, Schneider J et al. Frequency and Long-Term Impact of Myonecrosis After Coronary Stenting. *Eur Heart J*. 2002;23(11):869–876.
2. Kuleshova EV, Dorofeykov VV, Vorobyova AV et al. Myocardium Microlesions in Percutaneous Coronary Angioplasty (Review). *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2010;16(6):535–541. In Russian [Кулешова Э.В., Дорофейков В.В., Воробьева А.В. и др. Микроповреждения миокарда при коронарной баллонной ангиопластике (обзор литературы). *Артериальная гипертензия* 2010;16(6):535–541].
3. Wang TY, Peterson ED, Dai D et al. Patterns of Cardiac Marker Surveillance After Elective Percutaneous Coronary Intervention and Implications for the Use of Periprocedural Myocardial Infarction as a Quality Metric: A Report from the National Cardiovascular Data Registry (NCDR). *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(21):2068–2074.
4. Jaffe R, Charron T, Puley G et al. Microvascular Obstruction and the No-Reflow Phenomenon After Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*. 2008;117(24):3152–3156.
5. Dorofeykov VV, Kuleshova EV, Vorobyeva AV et al. Laboratory Diagnosis of Myocardial Microlesions During Coronary Balloon Angioplasty with Stenting. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical laboratory diagnostics*. 2011;2:15–18. In Russian [Дорофейков В.В., Кулешова Э.В., Воробьева А.В. и др. Лабораторная диагностика микроповреждений миокарда во время коронарной баллонной ангиопластике со стентированием. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2011;2:15–18].
6. Vorobyova AV, Bondarenko BB, Bart VA et al. On the Factors for Periprocedure Myocardial Injury. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Medicina = Bulletin of St. Petersburg University. Medicine*. 2014;1:168–179. In Russian [Воробьева А.В., Бондаренко Б.Б., Барт В.А., и др. О факторах повреждения миокарда при плановом чрескожном коронарном вмешательстве. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. 2014; 1:168–179].
7. Buturak A, Degirmencioglu A, Surgit O et al. Rise of Serum Troponin Levels Following Uncomplicated Elective Percutaneous Coronary Interventions in Patients Without Clinical and Procedural Signs Suggestive of Myocardial Necrosis. *Postepy Kardiologii Interwencyjnej*. 2016;12(1):41–48.
8. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al, Executive Group on Behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Glob Heart*. 2018;13(4):305–338.
9. Feldman DN, Kim L, Rene AG et al. Prognostic Value of Cardiac Troponin-I or Troponin-T Elevation Following Nonemergent Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-Analysis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011;77(7):1020–1030.
10. Omland T, Pfeffer MA, Solomon SD et al. Prognostic Value of Cardiac Troponin I Measured with a Highly

Sensitive Assay in Patients with Stable Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(12):1240–1249.

11. Everett BM, Brooks MM, Vlachos HE et al. Troponin and Cardiac Events in Stable Ischemic Heart Disease and Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(7):610–620.

12. Zeitouni M, Silvain J, Guedeney P et al. Periprocedural Myocardial Infarction and Injury in Elective Coronary Stenting. *Eur Heart J.* 2018;39(13):1100–1109.

13. Holmes DR Jr, Berger PB. Troponisms, Necrosettes, Enzyme Leaks, Creatinine Phosphokinase Bumps, and Infarctlets: What's Behind This New Lexicon and What Does It Add? *Circulation.* 2001;104(6):627–629.

14. White HD. Pathobiology of Troponin Elevations: Do Elevations Occur with Myocardial Ischemia As Well As Necrosis? *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(24):2406–2408.

15. Zhang M, He H, Wang ZM et al. Diagnostic and Prognostic Value of Minor Elevated Cardiac Troponin Levels for Percutaneous Coronary Intervention-Related Myocardial Injury: A Prospective, Single-Center and Double-Blind Study. *J Biomed Res.* 2014;28(2):98–107.

16. Ndrepepa G, Colleran R, Braun S et al. High-Sensitivity Troponin T and Mortality After Elective Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(21):2259–2268.

17. Mironova OY. The Rise of Cardiac Biomarkers Due to Planned PCI and 1-Year Prognosis. *Kardiologicheskij vestnik = Cardiological Bulletin.* 2015;10(1):58–67. In Russian [Миронова О. Ю. Повышение маркеров некроза миокарда вследствие проведения плановой ангиопластики коронарных артерий и однолетний прогноз. *Кардиологический вестник.* 2015; 10 (1): 58–67].

18. Orlova AF, Lejtes IV, Chernikova IV. Toolkit for Veloergometry. Barnaul, 2002.p.37. In Russian [Орлова А.Ф., Лейтес И.В., Черникова И.В. Пробы с физической нагрузкой. Методическое пособие по велоэргометрии. Барнаул, 2002.с.37].

19. Windecker S, Kolh P, Alfonso F et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the Special Contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2014;35(37):2541–2619.

20. Guidelines for Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *J Am Coll Cardiol.* 1988;12(2):529–545.

21. Farooq V, Vergouwe Y, Räber L et al. Combined Anatomical and Clinical Factors for the Long-Term Risk Stratification of Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: The Logistic Clinical SYNTAX Score. *Eur Heart J.* 2012;33(24):3098–3104.

22. Fitzgibbon GM, Burggraf GW, Groves TD et al. A Double Master's Two-Step Test: Clinical, Angiographic and Hemodynamic Correlation. *Ann Intern Med.* 1971;74(4):509–517.

23. Nienhuis MB, Ottervanger JP, Bilo HJ et al. Prognostic Value of Troponin After Elective Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-Analysis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008;71(3):318–324.

24. De Labriolle A, Lemesle G, Bonello L et al. Prognostic Significance of Small Troponin I Rise After a Successful Elective Percutaneous Coronary Intervention of a Native Artery. *Am J Cardiol.* 2009;103(5):639–645.

25. Testa L, Van Gaal WJ, Biondi Zoccai GG et al. Myocardial Infarction After Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-Analysis of Troponin Elevation Applying the New Universal Definition. *QJM.* 2009;102(6):369–378.

26. Kini AS, Lee P, Marmur JD et al. Correlation of Postpercutaneous Coronary Intervention Creatine Kinase-MB and Troponin I Elevation in Predicting Mid-Term Mortality. *Am J Cardiol.* 2004;93(1):18–23.

27. Zimarino M, Cicchitti V, Genovesi E et al. Isolated Troponin Increase After Percutaneous Coronary Interventions: Does It Have Prognostic Relevance? *Atherosclerosis.* 2012;221(2):297–302.

28. Hubacek J, Basran RS, Shrive FM et al. Prognostic Implications of C-Reactive Protein and Troponin Following Percutaneous Coronary Intervention. *Can J Cardiol.* 2009;25(2):e42–e47.

29. Fröhlich GM, Leistner DM. The Relevance of Periprocedural Troponin Rise: The Never Ending Story! *Open Heart.* 2017;4(2):e000590.

30. Coronary Angioplasty Versus Medical Therapy for Angina: The Second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) Trial. RITA-2 Trial Participants. *Lancet.* 1997;350(9076):461–468.

31. Serruys PW, Unger F, Sousa JE et al. Comparison of Coronary-Artery Bypass Surgery and Stenting for the Treatment of Multivessel Disease. *N Engl J Med.* 2001;344(15):1117–1124.

32. Holubkov R, Laskey WK, Haviland A et al. Angina 1 Year After Percutaneous Coronary Intervention: A Report from the NHLBI Dynamic Registry. *Am Heart J.* 2002;144(5):826–833.

33. Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC et al. Seven-Year Outcome in the RITA-2 Trial: Coronary Angioplasty Versus Medical Therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(7):1161–1170.

34. Shah BR, Cowper PA, O'Brien SM et al. Patterns of Cardiac Stress Testing After Revascularization in Community Practice. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(16):1328–1334.

35. Tavella R, Ranasinghe I, Zeitz C et al. Post-Percutaneous Coronary Intervention Angina: A New Performance Measure? *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(12):1639–1640.

36. Serruys PW, Chevalier B, Sotomi Y et al. Comparison of an Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffold with an Everolimus-Eluting Metallic Stent for the Treatment of Coronary Artery Stenosis (ABSORB II): A 3 Year, Randomised, Controlled, Single-Blind, Multicentre Clinical Trial. *Lancet.* 2016;388(10059):2479–2491.

37. Stone GW, Ellis SG, Gori T et al. Blinded Outcomes and Angina Assessment of Coronary Bioresorbable Scaffolds: 30-Day and 1-Year Results from the ABSORB IV Randomised Trial. *Lancet.* 2018;392(10157):1530–1540.

38. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87–165.

39. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM et al. Percutaneous Coronary Intervention in Stable Angina (ORBITA): A Double-Blind, Randomised Controlled Trial. *Lancet*. 2018;391(10115):31–40.

40. Tsunoda R, Sakamoto T, Kojima S et al. Recurrence of Angina Pectoris After Percutaneous Coronary Intervention Is Reduced By Statins in Japanese Patients. *J Cardiol*. 2011;58(3):208–215.

#### **Информация об авторах:**

Воробьева Анастасия Викторовна, кардиолог отделения кардиохирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Бондаренко Борис Борисович, д.м.н., профессор, заведующий НИЛ профилактической кардиологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Барт Виктор Александрович, к.ф.н., заведующий НИЛ биостатистики, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Мальгина Мария Петровна, к.м.н., врач функциональной диагностики, кардиолог клиники «Скандинавия» ООО АВА-ПЕТЕР;

Дорофейков Владимир Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой биохимии НГУ им. П. Ф. Лес-

гарта; профессор кафедры лабораторной медицины и генетики, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Кулешова Эльвира Владимировна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, главный научный сотрудник НИО ишемической болезни сердца, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

#### **Author information:**

Vorobyova Anastasya V., MD, Cardiologist, Department of Cardio-Surgery, Almazov National Medical Research Centre;

Bondarenko Boris B., MD, Dr. Sc., Professor, Chief Researcher, Department of Preventive Cardiology, Almazov National Medical Research Centre;

Bart Victor A., PhD, Head of the Scientific Laboratory of Biostatistics, Almazov National Medical Research Centre;

Malgina Maria P., MD, PhD, Cardiologist of AVA-PETER;

Dorofeykov Vladimir V., MD, Dr. Sc., Professor, Head of Department of Biochemistry, FSEI HE «Lesgaft NSU, St. Petersburg»; Department of Laboratory Medicine and Genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Kuleshova Elvira V., MD, Dr. Sc., Professor, Chief Researcher, Department of Ischemic Heart Disease, Almazov National Medical Research Centre.

## ЭКСПРЕССИЯ ГЕНА ЛЕПТИНА В ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ И ПОДКОЖНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Полякова Е. А.<sup>1,3</sup>, Колодина Д. А.<sup>1</sup>, Мирошникова В. В.<sup>2</sup>, Разгильдина Н. Д.<sup>2</sup>, Богданова Е. О.<sup>1</sup>, Ляпина Е. Н.<sup>1</sup>, Беляева О. Д.<sup>1</sup>, Пчелина С. Н.<sup>1,2</sup>, Беркович О. А.<sup>1</sup>, Баранова Е. И.<sup>1,3</sup>

### Контактная информация:

Полякова Екатерина Анатольевна,  
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова  
Минздрава России,  
ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург,  
Россия, 197022.  
E-mail: polyakova\_ea@yahoo.com

Статья поступила в редакцию 05.04.2019  
и принята к печати 06.06.2019.

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерство здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Гатчина, Россия

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

### Резюме

**Цель.** Оценить экспрессию гена лептина (*LEP*) в эпикардиальной (ЭЖТ) и подкожной (ПЖТ) жировой ткани при ишемической болезни сердца (ИБС) с различной тяжестью атеросклероза коронарных артерий. **Методы.** Обследовано 107 человек: 87 с ИБС (57 мужчин, 30 женщин), 20 без ИБС (10 мужчин, 10 женщин). Биопсия ЭЖТ, ПЖТ, коронароангиография, компьютерная томография сердца. Уровень лептина крови оценен иммуноферментным методом, экспрессия мРНК гена *LEP* полимеразной цепной реакции (ПЦР). **Результаты.** При ИБС с многососудистым поражением уровень лептина крови наиболее высокий. Экспрессия гена *LEP* в ЭЖТ у мужчин выше, чем у женщин, у мужчин с ИБС выше, чем без ИБС, при многососудистом поражении коронарного русла выше, чем при одно-, двухсосудистом. Экспрессия гена *LEP* в ЭЖТ у женщин с ИБС выше, чем без ИБС, не зависит от тяжести коронарного атеросклероза. В ПЖТ экспрессия гена *LEP* у мужчин с ИБС выше, чем без ИБС; у женщин с ИБС ниже, чем без ИБС. Экспрессия гена *LEP* в ПЖТ у мужчин с многососудистым поражением выше, чем при одно-, двухсосудистом, а у женщин с многососудистым поражением ниже. **Заключение.** Экспрессия гена лептина у женщин выше в ПЖТ, а у мужчин в ЭЖТ. Экспрессия гена лептина в ЭЖТ при ИБС выше, чем без ИБС. Экспрессия гена лептина в ПЖТ у мужчин с ИБС, особенно при многососудистом поражении, выше, чем без ИБС.

**Ключевые слова:** атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, эпикардиальная жировая ткань, подкожная жировая ткань, экспрессия гена лептина, ген *LEP*.

Для цитирования: Полякова Е.А., Колодина Д.А., Мирошникова В.В. и соавт. Экспрессия гена лептина в эпикардиальной и подкожной жировой ткани у больных ишемической болезнью сердца. Трансляционная медицина. 2019;6(3):25–35.

## SUBCUTANEOUS AND EPICARDIAL ADIPOSE TISSUE LEPTIN GENE EXPRESSION IN CORONARY ARTERY DISEASE PATIENTS

Polyakova E. A.<sup>1,3</sup>, Kolodina D. A.<sup>1</sup>, Miroshnikova V. V.<sup>2</sup>,  
Razgildina N. D.<sup>2</sup>, Bogdanova E. O.<sup>1</sup>, Lyapina E. N.<sup>1</sup>,  
Belyaeva O. D.<sup>1</sup>, Pchelina S. N.<sup>1,2</sup>, Berkovich O. A.<sup>1</sup>,  
Baranova E. I.<sup>1,3</sup>

**Corresponding author:**

Polyakova Ekaterina A.,  
Pavlov First Saint Petersburg State  
Medical University,  
L'va Tolstogo str., 6/8, Saint Petersburg,  
Russia, 197022.  
E-mail: polyakova\_ea@yahoo.com

<sup>1</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,  
Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Petersburg Nuclear Physics Institute named by B. P. Konstantinov  
of NRC «Kurchatov Institute», Gatchina, Russia

<sup>3</sup> Almazov National Medical Research Centre,  
Saint Petersburg, Russia

Received 05 April 2019;  
accepted 06 June 2019.

### Abstract

**Objective.** To assess the expression of the leptin gene (*LEP*) in the epicardial (EAT) and subcutaneous (SAT) adipose tissue in coronary artery disease (CAD) patients. **Methods.** 107 people were examined: 87 with CAD (57 men, 30 women), 20 without CAD (10 men, 10 women). Biopsy of EAT, SAT, coronary angiography, heart computed tomography, blood leptin levels were estimate, mRNA expression of the *LEP* gene evaluated by PCR. **Results.** In CAD patients with multivessel coronary artery lesion, the level of blood leptin is the highest. The expression of the *LEP* gene in EAT is higher in men than in women, in men with CAD higher than in non-coronary artery disease patients, and with a multivascular coronary lesion higher than in a 1–2 vascular lesion. Expression of the *LEP* gene in EAT in women with CAD is higher than with no CAD, and does not depend on the severity of coronary atherosclerosis. In SAT, *LEP* gene expression in men with CAD is higher than without CAD; women with CAD are lower than without CAD. Expression of the *LEP* gene in SAT is higher in men with a multivascular lesion than in 1–2 vascular lesion, and lower in women with a multivascular damage. **Conclusions.** The expression of the leptin gene in women is higher in SAT, and in men in EAT. Expression of the leptin gene in EAT with CAD is higher than without CAD. The expression of the leptin gene in SAT in men with CAD, especially with multivessel lesions, is higher than without coronary artery disease.

**Key words:** atherosclerosis, coronary artery disease, epicardial adipose tissue, subcutaneous adipose tissue, leptin gene expression, *LEP* gene.

*For citation: Polyakova EA, Kolodina DA, Miroshnikova VV et al. Subcutaneous and Epicardial Adipose Tissue Leptin Gene Expression in Coronary Artery Disease Patient. Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2019;6(3):25–35. (In Russ.)*

### Список сокращений:

ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМТ — индекса массы тела; ОТ — окружность талии;

ПЖТ — подкожная жировая ткань; РНК — рибонуклеиновая кислота; ЭЖТ — эпикардальная жировая ткань; *LEP* — ген лептина.

### Введение

Жировая ткань в настоящее время признана эндокринным органом, регулирующим некоторые физиологические функции (прием пищи, метаболизм глюкозы и липидов, термогенез, нейроэндокринную функцию, артериальное давление, хроническое воспаление и др.), которые реализуются

через высвобождение медиаторов, называемых адипоцитокинами [1].

У человека есть несколько видов жировой ткани. Наиболее распространены — белая и бурая жировая ткань [2]. Именно белая жировая ткань является эндокринным органом, вырабатывающим адипоцитокины, которые участвуют в метаболиз-

ме глюкозы и липидов, иммунном ответе, часто являющимися причиной заболеваний, ассоциированных с ожирением [3, 4]. Что касается эндокринной функции, то жировая ткань — не гомогенная железа, а группа желез с основным разделением на подкожную и висцеральную ткани, имеющих различный секреторный потенциал. В висцеральной жировой ткани синтезируются интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли альфа (TNF $\alpha$ ), резистин, висфатин и другие, в то время как в подкожной жировой ткани в большей степени синтезируются лептин и адипонектин [5].

В последние годы в литературе обсуждается проблема дисбаланса адипоцитокинов и особенностей их секреции в различных типах жировой ткани при разных патологических состояниях. Так, интраабдоминальная висцеральная жировая ткань секретирует субстанции непосредственно в воротную вену, откуда они напрямую попадают в печень, влияя на ее функцию — высвобожденные в печень цитокины повышают концентрацию С реактивного белка (СРБ) и участвуют в развитии стеатоза печени [6]. В то время как подкожная жировая ткань высвобождает адипоцитокины в общий кровоток, оказывая системное воздействие [7].

Особый интерес к изучению такого типа висцеральной жировой ткани как эпикардиальная (ЭЖТ) объясняется ее анатомическими особенностями. Известно, что ЭЖТ — это висцеральные жировые отложения, которые прилегают к миокарду и окружают коронарные артерии [8, 9]. Предполагается, что ЭЖТ играет немаловажную роль в развитии атеросклероза и ИБС [10]. Так, в одном из исследований, основанном на данных магнитно-резонансной томографии, была показана прямая связь между толщиной ЭЖТ и частотой инфаркта миокарда, пиком сывороточного тропонина, а также степенью стеноза коронарных артерий [11]. Учитывая анатомическую близость ЭЖТ к коронарным артериям, была выдвинута гипотеза о том, что ЭЖТ действует через вазокринный механизм, высвобождая воспалительные медиаторы непосредственно в близлежащие коронарные артерии [12]. В исследовании А. А. Mahabadi и соавторов (2017) была установлена связь между объемом ЭЖТ и наличием атеросклеротических бляшек в прилежащих артериях [13]. В недавно опубликованной работе Р. Maurovich-Horvat и соавторов (2015) с помощью метода компьютерной томографии проведено сравнение объема внутригрудных отложений жировой клетчатки (изучали отложения жировой ткани в четырех депо: перикоронарные, эпикардиальные, периаортальные и экстракардиальные) со степенью выраженности коронарного атеросклероза. Все четыре жировых депо были связаны с наличием ко-

ронарного атеросклероза [14]. J. Zdychova и соавторы (2012) выявили, что объем перикоронарного жирового депо коррелирует с уровнями провоспалительных маркеров и с выраженностью коронарного атеросклероза независимо от ИМТ и других сердечно-сосудистых факторов риска и является независимым фактором риска острых коронарных событий [15].

Исследования эпикардиальной жировой ткани представляют большой интерес, однако установить ее роль в развитии атеросклероза коронарных артерий у человека сложно в связи с особенностями локализации и трудностями получения образцов ткани у человека. У большинства экспериментальных животных ЭЖТ не развита [17].

К числу наиболее изученных адипоцитокинов относится лептин. Уровень лептина сыворотки крови достоверно коррелирует с количеством жировой ткани в организме. Объем жировой ткани и пол человека — основные факторы, определяющие экспрессию гена лептина [18]. У женщин уровень лептина сыворотки крови выше, чем у мужчин [19], что может быть связано с особенностями распределения жировой ткани, а также стимулирующим эффектом эстрогенов, прогестерона и подавляющим влиянием андрогенов [20]. Для пациентов с абдоминальным ожирением характерна гиперлептинемия [19]. Также установлена связь гиперлептинемии с артериальной гипертензией, дислипидемией и гипергликемией — факторами риска ИБС [21, 22].

Помимо оценки уровня циркулирующего в сыворотке крови лептина у пациентов с ИБС немаловажной представляется оценка экспрессии его гена в разных видах жировой ткани.

Исходя из этого, цель данного исследования — определить экспрессию гена лептина в эпикардиальной и подкожной жировой ткани у больных ИБС с различной тяжестью атеросклероза коронарных артерий.

### Материал и методы

Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, исследование соответствует положениям Хельсинской декларации. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. В исследование включено 107 пациентов: мужчины и женщины в возрасте 40–75 лет. Обследовано 87 пациентов с ИБС, которым было выполнено плановое коронарное шунтирование, среди них 57 мужчин и 30 женщин. Диагноз ИБС был установлен клинически и подтвержден ангиографически (коронарография) в соответствии с критериями European Society of Cardiology (ESC)

**Таблица 1. Антропометрические показатели, уровень лептина крови, толщина эпикардиальной жировой ткани у мужчин и женщин, больных ИБС, и группы сравнения**

Показатели	Больные ИБС			Группа сравнения			P <sub>1-3</sub> ; P <sub>2-4</sub>
	1 Мужчины	2 Женщины	P <sub>1-2</sub>	3 Мужчины	4 Женщины	P <sub>3-4</sub>	
Возраст, лет	61,3 ± 1,1	60,1 ± 2,3	0,614	57,3 ± 1,3	54,2 ± 1,3	0,492	0,375; 0,403
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,9 ± 0,4	28,5 ± 0,3	0,593	29,9 ± 0,4	30,5 ± 0,3	0,514	0,339; 0,262
ОТ, см	101,5 ± 1,0	93,8 ± 0,6	0,031	99,5 ± 1,0	100,6 ± 0,6	0,560	0,583; 0,230
Толщина ЭЖТ (КТ), мм	5,55 ± 1,11	6,39 ± 2,13	0,039	2,49 ± 0,19	2,97 ± 0,27	0,388	0,007; 0,007
Лептин, нг/мл	22,8 ± 3,2	41,1 ± 4,2	0,011	14,1 ± 2,8	26,5 ± 3,6	0,006	0,008; 0,004

Примечание: ОТ — окружность талии, ИМТ — индекс массы тела, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань, КТ — компьютерная томография.

и European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), 2014 [23]. Все обследованные пациенты имели гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий по данным коронарографии, требующие реваскуляризации миокарда (коронарное шунтирование), EACTS, 2014 [23].

Группа сравнения без ИБС представлена 20 обследованными (10 мужчин и 10 женщин). Условием включения пациентов в данную группу было наличие клапанного порока сердца и показаний к кардиохирургической операции в соответствии с рекомендациями ESC/EACTS 2017 [24], а также отсутствие клинических и ангиографических признаков ИБС в соответствии с критериями EACTS, 2014.

Средний возраст мужчин и женщин, больных ИБС, а также обследованных из группы сравнения не отличался ( $p = 0,571$ ) (табл. 1).

В исследование не включали пациентов со следующими клиническими состояниями: вазоспастическая стенокардия, вторичная артериальная гипертензия [25]; инфекционный эндокардит; вторичный характер ожирения и значимой сопутствующей патологией.

Все пациенты с ИБС получали терапию антиагрегантами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами

АПФ/сартанами и ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы в соответствии с отечественными и зарубежными рекомендациями [26, 27]. Анализ влияния лекарственной терапии в данном исследовании не проводился. Между исследуемыми группами различий по частоте артериальной гипертензии, сахарного диабета, курения, отягощенной наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям выявлено не было.

Общая характеристика обследованных, включая данные измерений индекса массы тела (ИМТ) и окружности талии (ОТ), толщина ЭЖТ представлены в табл. 1.

Образцы ЭЖТ и ПЖТ были получены у больных ИБС и у обследованных из группы сравнения. Забор тканей производился до подключения аппарата искусственного кровообращения, если таковой применялся. Полученные образцы ЭЖТ и ПЖТ немедленно замораживали в жидком азоте и хранили при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$  до момента исследования.

Всем пациентам проводили стандартное биохимическое исследование сыворотки крови с определением показателей липидного спектра (табл. 2). Уровень лептина сыворотки крови исследовали иммуноферментным методом с использованием

**Таблица 2. Показатели липидного спектра крови у мужчин и женщин, больных ИБС, и группы сравнения**

Показатели	Больные ИБС			Группа сравнения			P <sub>1-3</sub> ; P <sub>2-4</sub>
	1 Мужчины	2 Женщины	P <sub>1-2</sub>	3 Мужчины	4 Женщины	P <sub>3-4</sub>	
ОХС, ммоль/л	4,41 ± 0,11	4,96 ± 1,19	0,238	5,18 ± 1,13	5,72 ± 1,16	0,328	0,043; 0,041
ХСЛПНП, ммоль/л	2,32 ± 0,11	2,78 ± 1,17	0,327	3,30 ± 0,11	3,53 ± 0,15	0,271	0,019; 0,037
ХСЛПОНП, ммоль/л	0,79 ± 0,04	0,72 ± 0,04	0,481	0,50 ± 0,10	0,83 ± 0,18	0,041	0,042; 0,094
ХСЛПВП, ммоль/л	1,20 ± 0,02	1,52 ± 0,08	0,012	1,25 ± 0,05	1,26 ± 0,05	0,622	0,201; 0,062
ТГ, ммоль/л	1,68 ± 0,08	1,64 ± 0,10	0,217	2,13 ± 0,13	1,87 ± 0,12	0,025	0,039; 0,106

Примечание: ОХС — общий холестерин, ХСЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХСЛПОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности, ХСЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ — триглицериды.

наборов фирмы DRG (США), данные указаны в табл. 1.

«Золотым» стандартом оценки толщины ЭЖТ является компьютерная томография сердца [28]. В нашем исследовании измерения ЭЖТ проводили в трех точках и оценивали толщину в миллиметрах: над верхушкой сердца, над свободной стенкой правого желудочка и в венечной борозде с дальнейшей оценкой среднего значения.

Всем пациентам, принимавшим участие в исследовании, была выполнена селективная коронароангиография на аппарате GE Innova 2100. При необходимости интракоронарно вводился Sol. Nitroglycerini 1 % 5 ml в дозе до 0,6 мг для дифференциальной диагностики спазма коронарных артерий.

Для оценки относительного уровня мРНК гена лептина (*LEP*) был использован метод количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени.

Тотальная РНК была выделена из биоптатов ЭЖТ и ПЖТ с использованием набора для выделения РНК RNeasy MiniKit (Qiagen, США) в соответствии с инструкциями изготовителя. кДНК получена методом в ходе реакции обратной транскрипции с использованием 1 мкг препарата РНК и набора RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit (Fermentas, США) согласно условиям производителя сразу после выделения РНК. Чистоту препарата РНК оценивали на спектрофотометре SmartSpec Plus (Biorad, США) по отношению поглощения при длинах волн 260 и 280 нм (критерий чистоты 2). Отсутствие деградации РНК было проверено с помощью электрофореза в 1 % агарозном геле по соотношению интенсивности полос, соответствующих 28S и 18S рРНК (2:1 в случае отсутствия деградации). Определение уровня мРНК гена *LEP* по отношению к референсным генам (*ACTB* и *RPLP0*) проводили методом количественной в ходе мультиплексной ПЦР в режиме реального времени с флуоресцентными зондами TaqMan на приборе CFX96 (Biorad, США). Использовались разработанные в программе PrimerExpress праймеры и зонды, меченные различными флуорофорами («ДНК-синтез», Москва), разработанные в программе PrimerExpress.

Последовательности олигонуклеотидных праймеров и зондов для гена *LEP*: *LEP\_Z* 5'-(FAM)ATTGTC ACC AGG ATC AAT GAC ATT TCA-(BHQ1)3', *LEP\_F* 5'-ACACCAAAACCCTCATCAAGAC-3', *LEP\_R* 5'-CTTTCTGTTTGGAGGAGACTGACT-3'

Последовательности олигонуклеотидных праймеров и зондов для референсных генов [29]:

*ACTB\_F* 5'-CGTGCTGCTGACCGAGG-3'

*ACTB\_R* 5'-ACAGCCTGGATAGCAACGTACA-3'

*ACTB\_Z* 5'(R6G)-CCAACCGCGAGAAGATGACCCAGAT-3'(BHQ1)

*RPLP0\_F* 5'-GATCAGGGACATGTTGCTGG-3'  
*RPLP0\_R* 5'-GACTTCACATGGGGCAATGG-3'  
*RPLP0\_Z* 5'(ROX)-CAATAAGGTGCCAGCTGCTGC-3'(RTQ2)

Аmplификацию проводили в 30 мкл смеси, содержащей 2,5мМ MgCl<sub>2</sub>, 0,25 мМ каждого из дНТФ, 0,2 мкМ каждого праймера и 0,4 мкМ зонда для гена *LEP*, 0,1 мкМ каждого праймера и зонда для референсных генов, 50 нг кДНК, 2,5 единицы активности Taq М полимеразы и 3 мкл соответствующего 10X ПЦР буфера (АлкорБио, Россия) в следующем температурно-временном режиме: 1 цикл -95 °С, 15 мин — предварительная денатурация; плавление 95 °С — 10 секунд, отжиг 60 °С — 20 секунд, синтез 72 °С — 10 секунд 40 циклов. Для обеспечения достоверности и точности эксперимента все образцы измерены как минимум в трех повторностях. Каждая плашка содержала контрольный образец, в качестве которого для всего цикла экспериментов использовалась пулированная кДНК жировой ткани, полученная от представителей группы сравнения, и отрицательный контроль (без матрицы) соответственно в трех повторностях. Относительный уровень мРНК гена *LEP* рассчитывали с использованием метода относительных измерений  $\Delta\Delta C_t$  с модификацией для нескольких референсных генов и выражали в относительных единицах [29].

При статистической обработке полученных данных использовали программу SPSS 20.0 для Windows. Анализ полученных результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Также использовали методы однофакторного дисперсионного анализа и линейного корреляционного анализа — критерии Пирсона и Спирмена. Методы дескриптивной статистики включали в себя оценку среднего арифметического (M) и стандартной ошибки среднего значения (m), частот встречаемости признаков. Для оценки межгрупповых различий использовался ранговый U-критерий Вилкоксона–Манна–Уитни и модуль ANOVA. Различия результатов считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

В данной работе все показатели были оценены отдельно у мужчин и женщин. Уровень лептина сыворотки крови у женщин во всех группах был выше, чем у мужчин (табл. 2). В связи с тем, что уровень лептина сыворотки крови зависит от ИМТ и ОТ, проведен анализ этих антропометрических показателей у больных с различной тяжестью поражения коронарных артерий.

Окружность талии у мужчин и женщин со стенозом одной–двух коронарных артерий составила

Таблица 3. Уровень лептина сыворотки крови у мужчин и женщин, больных ИБС, со стенозом одной–двух, трех и более коронарных артерий и в группе сравнения

Исследуемые группы	N	n	Лептин, нг/мл	p	N	n	Лептин, нг/мл	P
			Мужчины				Женщины	
Группа сравнения	1	10	14,1 ± 2,8	p <sub>1-2</sub> = 0,005 p <sub>1-3</sub> = 0,007 p <sub>1-4</sub> = 0,005 p <sub>3-4</sub> = 0,081	5	10	26,5 ± 3,6	P <sub>5-6</sub> = 0,004 P <sub>5-7</sub> = 0,037 P <sub>5-8</sub> = 0,003 P <sub>7-8</sub> = 0,009 P <sub>1-5</sub> = 0,001 P <sub>2-6</sub> = 0,002 P <sub>3-7</sub> = 0,007 P <sub>4-8</sub> = 0,002
ИБС	2	57	22,8 ± 3,2		6	30	41,1 ± 4,2	
Стеноз одной–двух коронарных артерий > 70 %	3	23	21,3 ± 2,3		7	16	39,7 ± 3,0	
Стеноз трех и более коронарных артерий > 70 %	4	34	23,3 ± 3,8		8	14	43,4 ± 5,6	

99,2 ± 1,0 см и 94,6 ± 1,0 см (p = 0,094), соответственно и значимо не отличалась от окружности талии пациентов со стенозом трех и более артерий — 101,6 ± 1,0 см и 92,7 ± 1,0 см соответственно (p = 0,073). ИМТ у мужчин и женщин, больных ИБС, при стенозе одной–двух артерий также не различался: 29,1 ± 0,4 кг/м<sup>2</sup> и 30,5 ± 0,4 кг/м<sup>2</sup> (p = 0,540); так же, как и при поражении трех и более коронарных артерий 28,7 ± 0,4 кг/м<sup>2</sup> и 28,1 ± 0,3 кг/м<sup>2</sup> (p = 0,679). Таким образом, пациенты с различной тяжестью поражения коронарных артерий были сопоставимы по ИМТ и ОТ.

Анализ уровня лептина сыворотки крови у мужчин и женщин, больных ИБС, с различным числом пораженных коронарных артерий со стенозом более 70 % показал, что при поражении трех и более артерий уровень лептина в крови был выше, чем при поражении одной–двух артерий (табл. 3).

Экспрессия гена *LEP* в ЭЖТ у мужчин, больных ИБС, была выше, чем у женщин (2,40 ± 0,04 и 0,94 ± 0,02 соответственно; p = 0,012), такая же закономерность выявлена у мужчин и женщин из группы сравнения (1,41 ± 0,02 и 0,42 ± 0,02 соответственно; p = 0,005) (рис. 1).

Уровень мРНК гена *LEP* в ПЖТ у мужчин был ниже, чем у женщин во всех обследованных группах (рис. 1). Вместе с тем у мужчин, больных ИБС, уровень экспрессии гена *LEP* в ПЖТ был выше, чем у мужчин из группы сравнения (0,67 ± 0,02 и 0,50 ± 0,01 соответственно; p = 0,029). У больных ИБС женщин экспрессия этого гена в ПЖТ была ниже, чем в группе сравнения (0,85 ± 0,02 и 1,13 ± 0,02 соответственно; p = 0,002).

Обращает на себя внимание различный уровень экспрессии гена *LEP* в ЭЖТ и ПЖТ. Так, у мужчин независимо от наличия ИБС экспрессия гена лептина в ЭЖТ была значительно выше, чем в ПЖТ

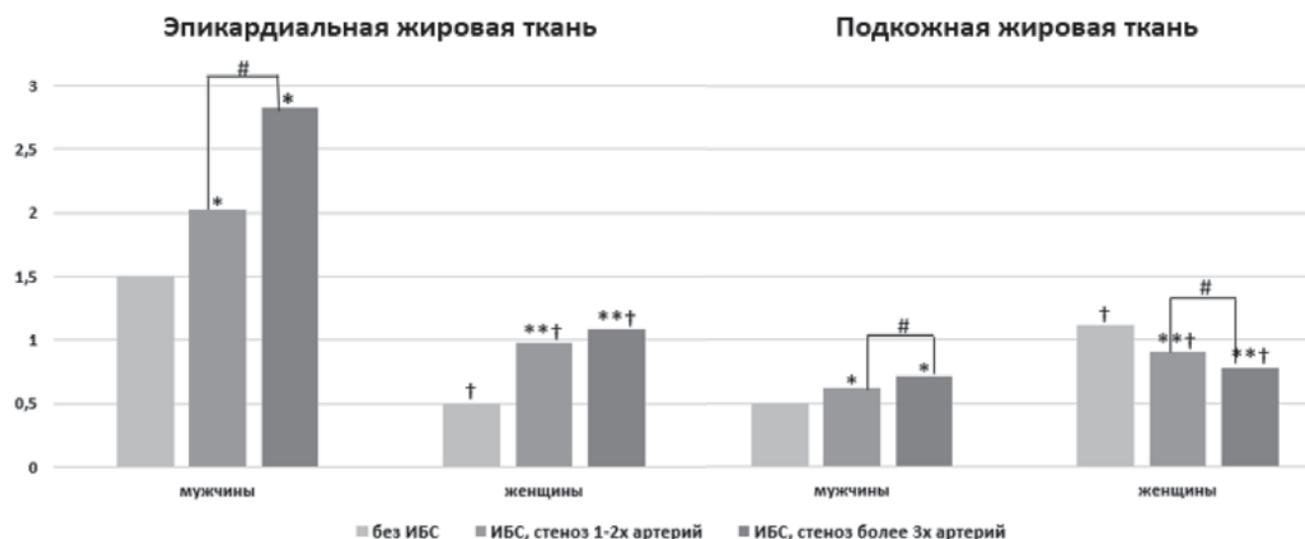


Рис. 1. Экспрессия гена лептина в эпикардиальной и подкожной жировой ткани у мужчин и женщин, больных ИБС, со стенозом одной–двух, трех и более коронарных артерий и в группе сравнения:

ИБС — ишемическая болезнь сердца; \* — значимость различий с группой сравнения, мужчины, p < 0,05; \*\* — значимость различий с группой сравнения, женщины, p < 0,05; † — значимость различий попарно между мужчинами и женщинами, p < 0,05; # — значимость различий между больными одного пола с разным количеством пораженных артерий, p < 0,05

(рис. 1). У женщин из группы сравнения экспрессия изучаемого гена в ПЖТ была выше, чем в ЭЖТ ( $1,13 \pm 0,02$  и  $0,42 \pm 0,04$ ,  $p = 0,005$ ). Однако у женщин, больных ИБС, экспрессия гена *LEP* была выше в ЭЖТ, чем в подкожной ( $0,94 \pm 0,02$  и  $0,85 \pm 0,02$  соответственно,  $p = 0,038$ ).

Экспрессия гена *LEP* в ПЖТ у мужчин, больных ИБС, с многососудистым поражением коронарных артерий была выше, чем при стенозе одной–двух коронарных артерий ( $0,71 \pm 0,01$  и  $0,62 \pm 0,01$  соответственно,  $p = 0,004$ ). У женщин, больных ИБС, со стенозом одной–двух коронарных артерий уровень мРНК гена *LEP* в ПЖТ был выше, чем при многососудистом поражении ( $0,90 \pm 0,02$  и  $0,78 \pm 0,01$  соответственно;  $p = 0,006$ ) (рис. 1).

Особенностью экспрессии гена *LEP* в ЭЖТ явилась ее более высокий уровень у мужчин, страдающих ИБС. У мужчин с многососудистым поражением коронарных артерий ( $2,84 \pm 0,04$ ), этот показатель был выше, чем у женщин (см. рис. 1). У женщин, больных ИБС, экспрессия гена *LEP* в ЭЖТ была выше, чем у женщин без коронарного атеросклероза ( $0,94 \pm 0,02$  и  $0,42 \pm 0,02$  соответственно;  $p = 0,040$ ). У пациенток с многососудистым поражением коронарных артерий и при поражении одной–двух артерий этот показатель значимо не отличался ( $0,98 \pm 0,02$  и  $0,91 \pm 0,02$ ,  $p = 0,172$ ) (см. рис. 1).

По данным корреляционного анализа был выявлен ряд прямых и обратных связей между уровнем лептина сыворотки крови, экспрессией гена *LEP* в ПЖТ и ЭЖТ и различными показателями, изучаемыми у мужчин и женщин, больных ИБС.

Положительные связи выявлены у мужчин, больных ИБС, между уровнем лептина сыворотки крови и ИМТ ( $r = 0,675$ ;  $p = 0,001$ ), массой тела ( $r = 0,372$ ;  $p = 0,001$ ) и толщиной ЭЖТ ( $r = 0,462$ ;  $p = 0,035$ ). У женщин, больных ИБС, положительные связи выявлены между уровнем лептина сыворотки крови и ИМТ ( $r = 0,520$ ;  $p = 0,0001$ ), массой тела ( $r = 0,387$ ;  $p = 0,0001$ ) и толщиной ЭЖТ ( $r = 0,482$ ;  $p = 0,001$ ).

### Обсуждение

Результаты нашего исследования согласуются с данными многих авторов о наличии гендерных различий концентрации лептина сыворотки крови — у женщин этот показатель выше, чем у мужчин [5, 19, 22, 30].

Половой диморфизм концентрации лептина в крови объясняется рядом факторов. Композиция тела у женщин, в отличие от мужчин, характеризуется большей жировой массой и особенностями распределения жира с преобладанием подкожной жировой ткани над висцеральной [31]. Секретция лептина происходит преимущественно в подкож-

ном жировом депо [32]. Наряду с этим скорость секреции лептина адипоцитами у женщин в 2–3 раза выше, чем у мужчин [33]. У женщин уровень лептина сыворотки выше, а уровень лептинсвязывающего белка ниже, чем у мужчин, что свидетельствует о более высокой концентрации свободного лептина крови. Также высказывается предположение о том, что у женщин жировая ткань чувствительнее к воздействию гормонов (в частности, к инсулину и глюкокортикоидам) и другим субстанциям, которые стимулируют продукцию лептина [34].

По нашим данным у мужчин и женщин уровень лептина сыворотки крови зависел от индекса массы тела и массы тела. Это объясняется тем, что основные факторы, влияющие на секрецию и уровень лептина в крови — это размер адипоцитов и масса жировой ткани [35].

В результате проведенного нами исследования выявлено, что уровень лептина сыворотки крови у пациентов с ИБС был выше, чем в группе сравнения без ИБС как у мужчин, так и у женщин. У женщин с трехсосудистым поражением коронарных артерий уровень лептина сыворотки крови был выше, чем у женщин с поражением одной–двух коронарных артерий. У мужчин имелась тенденция к более высоким значениям лептина сыворотки крови при трехсосудистом поражении коронарных артерий по сравнению с поражением одной–двух коронарных артерий, но достоверных различий выявлено не было, что согласуется с данными ряда исследований [36, 37].

Более тяжелое поражение коронарных артерий у больных с многососудистым атеросклерозом коронарных артерий и ожирением можно объяснить тем, что для больных абдоминальным ожирением характерна гиперлептинемия [21]. Патогенетическая роль гиперлептинемии реализуется через влияние на гемодинамику, функцию эндотелия, углеводный обмен, окислительную модификацию липопротеинов плазмы крови. Лептин оказывает и другие проатерогенные эффекты, участвуя в процессах гемостаза, активации тромбоцитов, воспалении, гипертрофии гладкомышечных клеток, что, в свою очередь, способствует ремоделированию сердца и сосудов, значительно повышая риск ИБС и многососудистого поражения коронарных артерий [38, 39, 40].

Этот факт был подтвержден в крупном проспективном популяционном исследовании, проведенном А. М. Thøgersen и соавторами (2004), установившими, что исходный уровень лептина в крови значительно выше у тех лиц, у которых впоследствии развивался инфаркт миокарда [41].

Гиперлептинемия является значимым фактором риска атеросклероза и ишемической болезни

сердца. Установлено, что лептин является независимым предиктором инфаркта миокарда у мужчин и женщин с артериальной гипертензией [42]. Ориентируясь на концентрацию лептина в крови, можно прогнозировать риск развития инфаркта миокарда независимо от традиционных факторов риска [43].

По данным нашего исследования экспрессия гена *LEP* у женщин преобладала в ПЖТ, тогда как у обследованных мужского пола экспрессия изучаемого гена была преимущественно представлена в ЭЖТ. Гендерные особенности экспрессии гена *LEP* прослеживались как у больных ИБС, так и у обследованных из группы сравнения без ИБС.

Полученные нами результаты согласуются с данными М. Tamez и соавторов (2017), установивших ранее, что синтез лептина осуществляется преимущественно адипоцитами подкожной жировой ткани [44]. Однако что касается экспрессии гена *LEP* в эпикардиальной жировой ткани, то, по нашим данным, она была более выражена при многососудистом поражении коронарных артерий у мужчин, что может объяснять преобладание мужчин среди больных ИБС, а также более тяжелое атеросклеротическое поражение коронарных артерий у пациентов мужского пола [26]. В нашем исследовании на это указывает и факт положительной связи между уровнем экспрессии гена *LEP* в эпикардиальной жировой ткани и тяжестью поражения коронарных артерий у мужчин, больных ИБС.

В немногочисленных работах последних лет противоречивыми остаются данные о гендерных различиях в экспрессии гена *LEP* эпикардиальной жировой ткани. В исследовании J. Zdychova и соавторов (2012) было установлено, что экспрессия гена *LEP* в ЭЖТ преобладает у женщин, однако это были пациентки более старшего возраста, страдавшие сахарным диабетом, и свыше 30 %, из них получали инсулинотерапию [15]. В работах другой группы исследователей во главе с G. Iacobellis (2016) более низкий уровень экспрессии гена *LEP* в ЭЖТ у мужчин и женщин, больных ИБС, по сравнению с уровнем экспрессии этого гормона в ПЖТ были статистически недостоверными [45].

T. Mazurek и соавторы (2014) сравнили экспрессию цитокинов в ЭЖТ и ПЖТ у пациентов, перенесших коронарное шунтирование, и обнаружили, что ЭЖТ экспрессирует большое число провоспалительных медиаторов. В эпикардиальном жире, по сравнению с подкожным, значительно повышена экспрессия моноцитарного белка хематоксиса-1 (MCP-1), интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), интерлейкина-6 (ИЛ-6), растворимого рецептора интерлейкина-6 (ИЛ-6R) и фактора некроза опухолей  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) [11].

О. В. Груздева с соавторами (2017) провела исследование 24 пациентов с ИБС, в котором 83 % обследованных составили мужчины с ИБС и висцеральным ожирением. По данным этой группы исследователей уровень лептина был выше в адипоцитах ЭЖТ, чем ПЖТ. Однако экспрессию гена лептина в различных видах жировой ткани эти авторы не изучали [46]. На основании изучения секреции лептина, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, адипонектина, ИЛ-10 и FGF-b в культурах адипоцитов ЭЖТ и ПЖТ авторами было высказано предположение о непосредственном вовлечении эпикардиальных жировых клеток в патогенез ИБС за счет формирования адипокинового дисбаланса и активации провоспалительных реакций [46].

### Заключение

Таким образом, уровень лептина сыворотки крови у женщин выше, чем у мужчин, как у больных ИБС, так и в группе сравнения. Больные ИБС имели более высокий уровень лептина сыворотки крови, чем обследованные без ИБС. Уровень лептина сыворотки крови при многососудистом поражении коронарных артерий выше, чем при поражении одной–двух коронарных артерий только у женщин.

Выявлены гендерные особенности экспрессии гена лептина: у женщин по сравнению с мужчинами экспрессия гена лептина выше в подкожной жировой ткани. У мужчин по сравнению с женщинами экспрессия гена лептина преобладает в эпикардиальной жировой ткани.

У мужчин, независимо от наличия ИБС, экспрессия гена лептина выше в эпикардиальной жировой ткани, чем в подкожной. У женщин без ИБС экспрессия гена *LEP* в подкожной жировой ткани выше, чем в эпикардиальной. Однако у женщин, больных ИБС, экспрессия гена *LEP* была выше в эпикардиальной жировой ткани, чем в подкожной.

Экспрессия гена лептина в подкожной жировой ткани у мужчин, больных ИБС, выше, чем без ИБС с наиболее высоким уровнем экспрессии при многососудистом поражении коронарных артерий. У женщин выявлена другая закономерность: максимальный уровень экспрессии гена лептина в подкожной жировой ткани установлен у пациентов без ИБС, а минимальный уровень — у женщин с многососудистым поражением коронарных артерий. Экспрессия гена лептина в эпикардиальной жировой ткани как у мужчин, так и у женщин, больных ИБС, выше, чем у обследованных без ИБС, с наиболее высоким уровнем экспрессии при многососудистом атеросклерозе коронарных артерий.

**Конфликт интересов / Conflict of interest**

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

**Благодарности/Acknowledgment**

Авторы выражают признательность за оказанную помощь в осуществлении работы сотрудникам ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России: Немкову Александру Сергеевичу (д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии), Маслевцову Дмитрию Вадимовичу (к.м.н., заведующий кардиохирургическим отделением № 1 клиники госпитальной хирургии № 2), Гавриленкову Владимиру Ивановичу (д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии № 2), Галкиной Ольге Владимировне (к.м.н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики), Алексеевой Галине Васильевне (к.м.н., научный сотрудник лаборатории ИБС НИИ сердечно-сосудистых заболеваний Научно-клинического исследовательского центра), сотрудникам отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий (Побожевой И. А., Пантелеевой А. А.).

**Список литературы**

1. Chung HS, Choi KM. Adipokines and Myokines: A Pivotal Role in Metabolic and Cardiovascular Disorders. *Curr Med Chem*. 2018;25(20):2401–2415.
2. White U, Ravussin E. Dynamics of Adipose Tissue Turnover in Human Metabolic Health and Disease. *Diabetologia*. 2019;62(1):17–23.
3. Zulian A, Canello R, Cesana E et al. Adipose Tissue Microbiota in Humans: An Open Issue. *Int J Obes (Lond)*. 2016; 40(11):1643–1648.
4. Glastonbury CA, Couto Alves A, El-Sayed Moustafa JS et al. Cell-Type Heterogeneity in Adipose Tissue is Associated with Complex Traits and Reveals Disease-Relevant Cell-Specific eQTLs. *Am J Hum Genet*. 2019;pii:S0002-929(19)30121-1.
5. Scotece M, Conde J, López V et al. Adiponectin and Leptin: New Targets in Inflammation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014;114(1):97–102.
6. Adolph TE, Grander C, Grabherr F et al. Adipokines and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Multiple Interactions. *Int J Mol Sci*. 2017;18(8).pii:E1649.
7. Lee JJ, Pedley A, Therkelsen KE et al. Upper Body Subcutaneous Fat is Associated with Cardiometabolic Risk Factors. *Am J Med*. 2017;130(8):958–966.
8. Nagy E, Jermendy AL, Merkely B et al. Clinical Importance of Epicardial Adipose Tissue. *Arch Med Sci*. 2016; 13(4):864–874.
9. Wu Y, Zhang A, Hamilton DJ et al. Epicardial Fat in the Maintenance of Cardiovascular Health. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2017;13(1):20–24.
10. Ghaderi F, Eshraghi A, Shamloo AS et al. Association of Epicardial and Pericardial Fat Thickness with Coronary Artery Disease. *Electron Physician*. 2016;8(9): 2982–2989.
11. Mazurek T, Kochman J, Kobylecka M et al. Inflammatory Activity of Pericoronary Adipose Tissue May Affect Plaque Composition in Patients with Acute Coronary Syndrome Without Persistent ST-segment Elevation: Preliminary Results. *Kardiol Pol*. 2014;72(5):410–416.
12. Xourgia E, Papazafiropoulou A, Melidonis A. Effects of Antidiabetic Drugs on Epicardial Fat. *World J Diabetes*. 2018;9(9):141–148.
13. Mahabadi AA, Balcer B, Dykun I et al. Cardiac Computed Tomography-Derived Epicardial Fat Volume and Attenuation Independently Distinguish Patients with and without Myocardial Infarction. *PLoS One*. 2017;12(8): e0183514.
14. Maurovich-Horvat P, Kallianos K, Engel LC et al. Relationship of Thoracic Fat Depots with Coronary Atherosclerosis and Circulating Inflammatory Biomarkers. *Obesity (Silver Spring)*. 2015;23(6):1178–1184.
15. Zdychova J, Kralova Lesna I, Maluskova J et al. Comparison of Gene Expression of Epicardial and Visceral Adipocytes with Regard to the Differentiation Stage. *Neuro Endocrinol Lett*. 2012;33(2):93–97.
16. Omar A, Chatterjee TK, Tang Y et al. Proinflammatory Phenotype of Perivascular Adipocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(8):1631–1636.
17. Marchington JM, Mattacks CA, Pond CM. Adipose Tissue in the Mammalian Heart and Pericardium: Structure, Foetal Development and Biochemical Properties. *Comp Biochem Physiol B*. 1989;94(2):225–232.
18. Rohde K, Keller M, la Cour Poulsen L et al. Genetics and Epigenetics in Obesity. *Metabolism*. 2019; 92: 37–50.
19. Chubenko EA, Belyaeva OD, Berkovich OA et al. Leptin and Metabolic Syndrome. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova = Russian Sechenov Journal of Physiology*. 2010;96(10):945–965. In Russian [Чубенко Е.А., Беляева О.Д., Беркович О.А. и др. Лептин и метаболический синдром. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2010;96(10):945–965].
20. Kuryczko J, Sławuta P, Sapikowski G. Secretory Function of Adipose Tissue. *Pol J Vet Sci*. 2016;19(2): 441–446.
21. Belyaeva OD, Chubenko EA, Berezina AV et al. Abdominal Obesity: The Role of Adipocytokines and Polymorphisms of Their Genes in the Development of Metabolic Syndrome Components. *Translyatsionnaya medicina = Translational Medicine*. 2010.165–191. In Russian. [Беляева О.Д., Чубенко Е.А., Березина А.В. и др. Абдоминальное ожирение: роль адипоцитокинов и полиморфизмов их генов в развитии компонентов метаболического синдрома. Трансляционная медицина. 2010.165–191].
22. Chen MC, Wang JH, Lee CJ et al. Association Between Hyperleptinemia and Cardiovascular Outcomes in Patients with Coronary Artery Disease. *Ther Clin Risk Manag*. 2018;14:1855–1862.
23. Costa F, Ariotti S, Valgimigli M et al. Perspectives on the 2014 ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization: Fifty Years of Revascularization: Where Are We and Where Are We Heading? *J Cardiovasc Transl Res*. 2015;8(4):211–220.

24. The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). 2017 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(7):103–155. In Russian [Рабочая группа по ведению пациентов с клапанной болезнью сердца Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) и Европейской ассоциации кардио-торакальной хирургии (EACTS). Рекомендации ESC/EACTS 2017 по лечению клапанной болезни сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(7):103–155].
25. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV. Russian Society of Cardiology Position Paper on 2018 Guidelines of the European Society of Cardiology/European Society of Arterial Hypertension for the Management of Arterial Hypertension. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(12):131–142. In Russian [Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов/Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018 г. *Российский кардиологический журнал*. 2018; 23 (12): 131–142].
26. Bokeriya LA, Aronov DM et al. Russian Clinical Guidelines. Coronary Artery Bypass Grafting in Patients with Ischemic Heart Disease: Rehabilitation and Secondary Prevention. *KardioSomatika = Cardiosomatics*. 2016; 7(3–4):5–71. In Russian [Бокерия Л.А., Аронов Д.М. и др. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика. *КардиоСоматика*. 2016;7(3–4):5–71].
27. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U et al. 2013 ESC Guidelines on the Management of Stable Coronary Artery Disease: The Task Force on the Management of Stable Coronary Artery Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013; 34(38):2949–3003.
28. Norlén A, Alvé J, Molnar D et al. Automatic Pericardium Segmentation and Quantification of Epicardial Fat from Computed Tomography Angiography. *J Med Imaging (Bellingham)*. 2016;3(3):034003.
29. Vandesompele J, De Preter K, Pattyn F et al. Accurate Normalization of Real-Time Quantitative RT-PCR Data By Geometric Averaging of Multiple Internal Control Genes. *Genome Biol*. 2002;3(7); RESEARCH0034.
30. Gmoshinskaya AA, Kaseka GR, Babina TD. Serum Leptin Levels and Several Other Clinical and Hormonal Indices in Men with Different Eating Behavior. *Byulleten' sibirskogo otdeleniya Rossijskoj akademii medicinskih nauk = Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. In Russian [Гмошинская А.А., Казека Г.Р., Бабина Т.Д. Связь уровня лептина крови и ряда других клинических и гормональных показателей с особенностями пищевого поведения у мужчин. *Бюллетень СО РАМН*. 2003;1(107):40–44].
31. Müller MJ, Geisler C, Hübers M et al. Body Composition-Related Functions: A Problem-Oriented Approach to Phenotyping. *Eur J Clin Nutr*. 2019;73(2):179–186.
32. Hagberg CE, Li Q, Kutschke M et al. Flow Cytometry of Mouse and Human Adipocytes for the Analysis of Browning and Cellular Heterogeneity. *Cell Rep*. 2018; 24(10):2746–2756.e5
33. Moschos S, Chan JL, Mantzoros CS. Leptin and Reproduction: A Review. *Fertil Steril*. 2002;77(3):433–444.
34. Al-Safi ZA, Polotsky AJ. Obesity and Menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015; 29(4):548–553.
35. Fairbrother U, Kidd E, Malagamuwa T et al. Genetics of Severe Obesity. *Curr Diab Rep*. 2018;18(10):85.
36. Katsiki N, Mikhailidis DP, Banach M. Leptin, Cardiovascular Diseases and Type 2 Diabetes Mellitus. *Acta Pharmacol Sin*. 2018;39(7):1176–1188.
37. Dallal C, Garte S, Ragin C et al. Plasma Leptin Levels, LEPR Q223R Polymorphism and Mammographic Breast Density: A Cross-Sectional Study. *Int J Biol Markers*. 2013;28(2):161–167.
38. Lejeune MP, Hukshorn CJ, Saris WH et al. Effects of Very Low Calorie Diet Induced Body Weight Loss with or without Human Pegylated Recombinant Leptin Treatment on Changes in Ghrelin and Adiponectin Concentrations. *Physiol Behav*. 2007;91(2–3):274–280.
39. Lee MJ, Yang RZ, Karastergiou K et al. Low Expression of the GILZ May Contribute to Adipose Inflammation and Altered Adipokine Production in Human Obesity. *J Lipid Res*. 2016;57(7):1256–1263.
40. Vella CA, Allison MA. Associations of Abdominal Intermuscular Adipose Tissue and Inflammation: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Obes Res Clin Pract*. 2018; 12(6):534–540.
41. Thøgersen AM, Söderberg S, Jansson JH et al. Interactions Between Fibrinolysis, Lipoproteins and Leptin Related to a First Myocardial Infarction. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2004;11(1):33–40.
42. Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N et al. Leptin and Coronary Heart Disease: Prospective Study and Systematic Review. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(2):167–175.
43. Vilahur G, Ben-Aicha S, Badimon L. New Insights Into the Role of Adipose Tissue in Thrombosis. *Cardiovasc Res*. 2017;113(9):1046–1054.
44. Tamez M, Ramos-Barragan V, Mendoza-Lorenzo P et al. Adipocyte Size and Leptin Receptor Expression in Human Subcutaneous Adipose Tissue After Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obes Surg*. 2017;27(12):3330–3332.
45. Iacobellis G. Epicardial Fat: A New Cardiovascular Therapeutic Target. *Curr Opin Pharmacol*. 2016; 27: 13–18.
46. Gruzdeva OV, Dyleva YA, Antonova LV et al. Adipokine and Cytokine Profiles of Epicardial and Subcutaneous Adipose Tissue in Patients with Coronary Heart Disease. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017;163(5):560–563. In Russian [Груздева О.В., Акбашева О.Е., Дылева Ю.А. и др. Адипокиновый и цитокиновый профили эпикардальной и подкожной жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2017;163(5):560–563].

**Информация об авторах:**

Полякова Екатерина Анатольевна, к.м.н., ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики, научный сотрудник лаборатории артериальной гипертензии НИИ сердечно-сосудистых заболеваний Научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России; старший научный сотрудник НИЛ метаболического синдрома ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Колодина Диана Александровна, клинический ординатор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России;

Мирошникова Валентина Вадимовна, к.б.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека НИЦ «Курчатовский Институт» — ПИЯФ;

Разгильдина Наталья Дмитриевна, лаборант-стажер лаборатории молекулярной генетики человека НИЦ «Курчатовский Институт» — ПИЯФ;

Богданова Евдокия Олеговна, младший научный сотрудник лаборатории биохимического гомеостаза НИИ нефрологии Научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Ляпина Елена Николаевна, врач-радиолог отделения лучевой диагностики ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Беляева Ольга Дмитриевна, д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики, зав. лабораторией артериальной гипертензии НИИ сердечно-сосудистых заболеваний Научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Пчелина Софья Николаевна, д.б.н., и.о. руководителя отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России; заведующая лабораторией молекулярной генетики человека НИЦ «Курчатовский Институт» — ПИЯФ;

Беркович Ольга Александровна, д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики, заведующая лабораторией ИБС НИИ сердечно-сосудистых заболеваний Научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Баранова Елена Ивановна, д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики, директор НИИ сердечно-сосудистых заболеваний ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России; заведующая НИЛ метаболического синдрома ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

**Author information:**

Polyakova Ekaterina A., PhD, Assistant Professor of Faculty Therapy with a Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics; Scientific Researcher, Laboratory of Hypertension Research Institute of Cardiovascular Disease Research-Clinical Research Center of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Senior Researcher of the Research Laboratory Metabolic Syndrome, Almazov National Medical Research Centre;

Kolodina Diana A., Clinical Resident of the Department of Faculty Therapy with a Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Miroshnikova Valentina V., PhD, Researcher at the Laboratory of Molecular Human Genetics, Petersburg Nuclear Physics Institute named by V. P. Konstantinov of NRC «Kurchatov Institute»;

Razgildina Natalia D., Laboratory Assistant Trainee, Laboratory of Molecular Human Genetics, Petersburg Nuclear Physics Institute named by V. P. Konstantinov of NRC «Kurchatov Institute»;

Bogdanova Evdokiya O., Junior Researcher of the Laboratory of Biochemical Homeostasis of the Research Institute of Nephrology of the Scientific and Clinical Research Center, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Lyapina Elena N., Radiologist of the Radiology Department, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Belyaeva Olga D., Dr. Sc., Professor of the Department of Therapy Faculty with a Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics; Head of the Laboratory of Hypertension Research Institute of Cardiovascular Disease Research and Clinical Research Center, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Pchelina Sofia N., Dr. Sc., Head of the Department of Molecular Genetics and Nanobiological Technologies, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Head of the Laboratory of Molecular Human Genetics, Petersburg Nuclear Physics Institute named by V. P. Konstantinov of NRC «Kurchatov Institute»;

Berkovich Olga A., Dr. Sc., Professor of the Department of Therapy Faculty with a Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics; Head of the Laboratory of Coronary Heart Disease Research Institute of Cardiovascular Diseases Scientific and Clinical Research Center, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Baranova Elena I., Dr. Sc., Professor of the Department of Therapy Faculty with a Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics; Director of Scientific Research Institute of Cardiovascular Diseases, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Head of Research Laboratory Metabolic Syndrome Almazov National Medical Research Centre.

## ВОЗМОЖНОСТИ МЕТОДИКИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДОПЛЕРОГРАФИИ В ВЫЯВЛЕНИИ ПРИЗНАКОВ НЕСТАБИЛЬНОСТИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК СОННЫХ АРТЕРИЙ

Зайцев Д. Е., Труфанов Г. Е.

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр  
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

**Контактная информация:**

Зайцев Дмитрий Евгеньевич,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
E-mail: d005d@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 31.03.2019  
и принята к печати 18.06.2019.

### Резюме

**Актуальность.** Изучение возможностей ультразвукового метода в диагностике атеросклеротического поражения сонных артерий для определения тактики ведения пациентов с различными типами атеросклеротических бляшек. **Цель.** Оценка возможностей ультразвукового триплексного исследования в выявлении признаков нестабильности атеросклеротических бляшек сонных артерий.

**Материалы и методы.** В исследование включено 360 пациентов в возрасте от 28 до 95 лет, поступивших в СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница» с диагнозами транзиторная ишемическая атака и острое нарушение мозгового кровообращения. Всем пациентам было выполнено ультразвуковое триплексное исследование брахиоцефальных артерий. **Результаты.** У большинства пациентов с перенесенной транзиторной ишемической атакой или острым нарушением мозгового кровообращения были выявлены атеросклеротические бляшки сонных артерий со стенозированием просвета сосуда до 75 %, и имеющие (по данным ультразвукового триплексного исследования) признаки нестабильности с различной степенью выраженности. На этом фоне достоверно оценить наличие кровоизлияния в бляшку с использованием одного метода визуализации не удалось. **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о сложности и неоднозначности изучаемого вопроса. Требуется дальнейшее детальное исследование признаков нестабильности атеросклеротических бляшек при помощи других диагностических методов визуализации.

**Ключевые слова:** триплексное ультразвуковое исследование, атеросклеротическая бляшка, признаки нестабильности.

*Для цитирования:* Зайцев Д.Е., Труфанов Г.Е. Возможности методики ультразвуковой доплерографии в выявлении признаков нестабильности атеросклеротических бляшек сонных артерий. Трансляционная медицина. 2019;6(3):36–43.

## POSSIBILITIES OF ULTRASOUND DOPPLEROGRAPHY IN DETECTING INSTABILITY OF ATHEROSCLEROTIC PLAQUE OF CAROTID ARTERIES

Zaitsev D. E., Trufanov G. E.

Almazov National Medical Research Centre,  
Saint Petersburg, Russia

**Corresponding author:**

Zaitsev Dmitry E.,  
Almazov National Medical Research Centre,  
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,  
197341.  
E-mail: d005d@yandex.ru

Received 31 March 2019;  
accepted 18 June 2019.

### Abstract

**Background.** Studying the possibilities of ultrasound diagnosis of atherosclerotic lesions of the carotid arteries to determine the treatment tactics of patients with various types of atherosclerotic plaques. **Objective.** Assessment of the possibilities of ultrasonic triplex research in identifying signs of instability of atherosclerotic plaques of the carotid arteries. **Design and methods.** The study included 360 patients aged from 28 to 95 years old who were admitted to the St. Petersburg State Budgetary Health Institution “Mariinskaya Hospital” with diagnoses of transient ischemic attack and acute cerebrovascular accident. All patients underwent an ultrasound visualization of the brachiocephalic arteries. **Results.** Most patients had atherosclerotic plaques of the carotid arteries with a stenosis of up to 75 % and had signs of instability with varying degrees of severity (according to triplex ultrasound). However, it was not possible to reliably assess the presence of hemorrhage in the plaque using a single imaging method. **Conclusion.** The data obtained indicate the complexity and ambiguity of the studied question. Further detailed examination of the signs of atherosclerotic plaque instability is required using various diagnostic imaging techniques.

**Key words:** triplex ultrasound, atherosclerotic plaque, signs of instability.

*For citation: Zaitsev DE, Trufanov GE. Possibilities of Ultrasound Dopplerography in Detecting Instability of Atherosclerotic Plaque of Carotid Arteries. Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2019; 6(3):36–43 (In Russ.)*

**Список используемых сокращений:** АСБ — атеросклеротическая бляшка; КИМ — комплекс интима-медиа; ОНМК — острое нарушение мозго-

вого кровообращения; ТИА — транзиторная ишемическая атака.

### Введение

В настоящее время инсульт продолжает оставаться серьезной медицинской, социальной и экономической проблемой, занимая лидирующие позиции по заболеваемости и смертности во всем мире. По данным ВОЗ, 15 млн человек ежегодно подвергаются острому нарушению мозгового кровообращения

(ОНМК), из них 5 млн умирают и еще 5 млн становятся инвалидами. Частота возникновения ОНМК в мире в среднем 200, в России 350–530 случаев на 100 000 населения в год. В США заболеваемость составляет около 795 000 человек и 143 000 человек умирают от инсульта ежегодно (третья по частоте причина летального исхода). В Европе почти

650 000 случаев смерти от инсульта в год (вторая по частоте причина летального исхода) [1, 2, 3]. Примерно 85 % всех инсультов являются ишемическими, из них не менее 20 % связаны с атеросклеротическим поражением сонной артерии [2, 4].

Тот факт, что до 80 % всех инсультов возникают без какой-либо предшествующей симптоматики, говорит о том, что необходимо уделять более пристальное внимание превентивному обследованию групп риска.

За последние 5 лет в Российской Федерации было проведено большое количество мероприятий, способствующих как напрямую, так и косвенно, снижению заболеваемости и смертности от сосудистой патологии в целом и от нарушения мозгового кровообращения в частности. Создана сеть из региональных и первичных сосудистых центров. Возобновлена всеобщая диспансеризация, которая показала, что каждый 12-й россиянин имеет в анамнезе заболевания сердечно-сосудистой системы. Закончено строительство Федерального центра цереброваскулярной патологии и инсульта Минздрава России. На базе данного учреждения будет осуществляться высокотехнологичная медицинская помощь пациентам с нейрохирургической патологией, а также современные и актуальные научные исследования.

Принимаются меры, направленные на борьбу с факторами риска (курение, алкоголизм, лишний вес, малоподвижный образ жизни, снижение содержания соли в пищевых продуктах и др.). Создаются приложения на базе операционной системы Android для расчета риска инсульта.

Однако на данный момент, несмотря на все проводимые мероприятия, показатели заболеваемости и смертности от инсульта в Российской Федерации выше в 1,5–2 раза, чем в США, странах Европы.

В настоящее время общепринятым показанием к хирургическому лечению атеросклеротического поражения сонных артерий является стеноз просвета сосуда более 75 %. Однако значимая часть эпизодов ОНМК происходит у пациентов с меньшим процентом стенозирования. В связи с этим остаются актуальными следующие диагностические вопросы: определение признаков нестабильности бляшки, тактика ведения пациентов с АСБ сонных артерий, стенозирующими просвет менее чем на 75 % [5, 6].

### Материалы и методы

В исследование были включены 360 пациентов, которые поступили в СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница» с клиническими проявлениями транзиторной ишемической атаки (ТИА) и ОНМК. Всем пациентам было выполнено ультразвуковое триплексное исследование брахиоцефальных ар-

терий на аппарате Logiq Q7 Expert General Electric с использованием В-режима, цветового и энергетического доплеровского картирования, импульсно-волнового доплера. При исследовании использовали линейный датчик с частотой 8,5–10,0 мГц, стандартный протокол с оценкой степени стенозирования просвета общей и внутренней сонных артерий по площади и диаметру (ECST — European Carotid Surgery Trialists) с описанием структурных особенностей атеросклеротических бляшек, наличием ультразвуковых признаков нестабильности и оценкой гемодинамической значимости АСБ по определению линейной скорости кровотока проксимальнее, дистальнее и в области стеноза при положении пациента лежа на спине. Основную группу составили пациенты с атеросклеротическим поражением сонных артерий, наличием бляшки, стенозирующей просвет сосуда не менее чем на 20–25 %.

Были сформулированы следующие критерии невключения:

- пациенты с проведенным оперативным лечением по поводу атеросклеротического поражения сонных артерий;
- пациенты с гемодинамически значимыми деформациями хода сонных артерий;
- пациенты с малым диаметром или гипоплазией сонных артерий;
- пациенты с ОНМК по геморрагическому типу.

При оценке морфологической структуры бляшек была использована классификация В. П. Куликова и соавторов (2011) [7]:

1. Гомогенная гиперэхогенная бляшка.
2. Гомогенная гипозэхогенная бляшка.
3. Гетерогенная, преимущественно гипер- или гипозэхогенная бляшка.
4. Кальцинированная бляшка.

При ультразвуковом исследовании возможно обнаружение следующих признаков нестабильности АСБ [8, 9]:

1. Отличие эхогенности 10 % структуры от остального объема бляшки (гетерогенность).
2. Наличие гипозэхогенных включений, гипозэхогенность  $\geq 50$  % объема и собственно гипозэхогенная АСБ.
3. Слоистость структуры.
4. Муральный рост.
5. Углубления на покрышке (неровный контур).
6. Изъязвление бляшки (наличие дефектов на поверхности АСБ более  $2 \times 2$  мм).
7. Кровоизлияние в бляшку.
8. Локальное и диффузное отложение солей кальция.

Всеми пациентами, либо их законными представителями, было подписано информированное

**Таблица 1. Распределение пациентов по возрастным группам**

Возрастная группа, лет	Количество пациентов
28–29	2
30–39	7
40–49	20
50–59	61
60–69	105
70–79	90
80–89	65
90–95	10

согласие на проведение исследования. Данная работа была одобрена этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (от 12.02.2018 г., протокол № 41).

### Результаты

Из обследованных 360 пациентов мужчины составили 162 (45 %), соответственно женщины 198 (55 %). Пациентов с ОНМК было зарегистрировано 328 (91,1 %), с ТИА 32 (8,9 %).

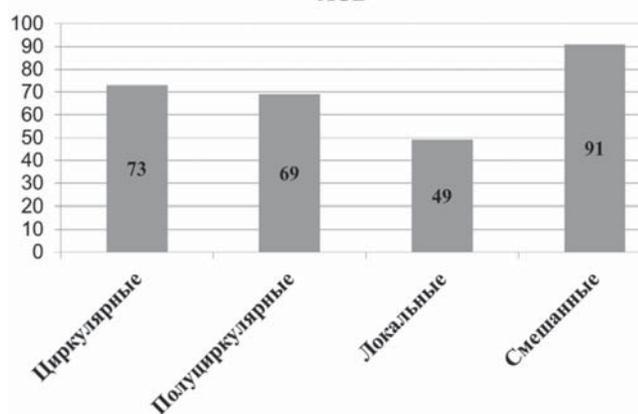
Жалобы перед эпизодом ТИА или ОНМК активно предъявляли 210 (58,3 %) пациентов. Средний возраст пациентов составил 68 лет, минимальный — 28 лет, максимальный — 95 лет (табл. 1).

При проведении УЗИ у 282 (78,3 %) пациентов были обнаружены атеросклеротические бляшки с различной степенью стенозирования: от 5 до 100 %, из них у 33 (11,7 %) пациентов — стеноз более 75 % (у мужчин в 3,1 раза чаще); у 201 (71,3 %) — двустороннее поражение сонных артерий.

Циркулярные бляшки были выявлены у 73 (25,9 %) пациентов, полуциркулярные — у 69 (24,5 %), локальные — у 49 (17,4 %), сочетание различных по форме бляшек — у 91 (32,2 %) (рис. 1).

**Таблица 2. Выявляемость признаков нестабильности**

Признак нестабильности	Количество
Гетерогенность структуры	248
Гипоэхогенная структура	22
Гипоэхогенные включения	37
Слоистость структуры	24
Муральный рост	11
Неровный контур	131
Изъязвление	12
Кровоизлияние в бляшку	—
Кальцинаты	144

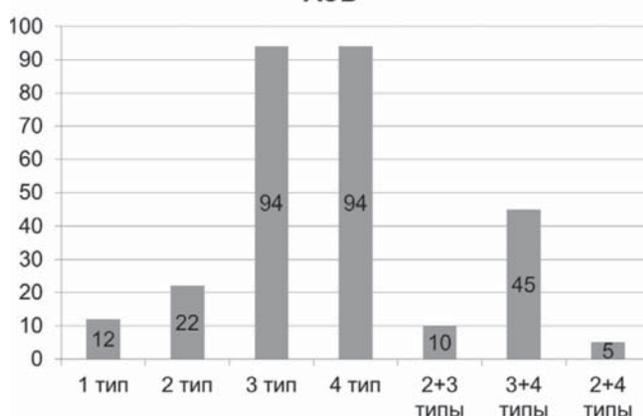
**АСБ****Рис. 1. Распределение атеросклеротических бляшек по форме**

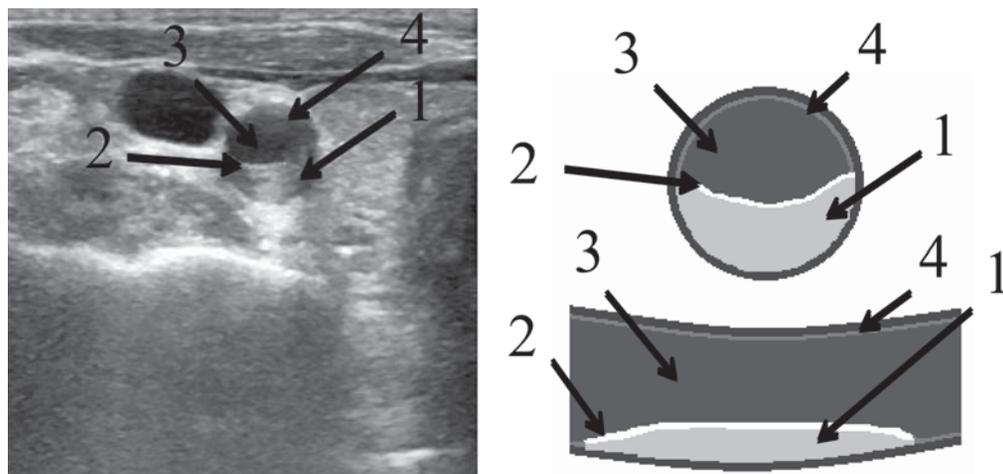
Стабильные АСБ были выявлены у 12 (4,3 %) пациентов (1 тип АСБ). У 270 (95,7 %) пациентов с АСБ были определены признаки нестабильности, такие как гомогенная, гипоэхогенная или гетерогенная, преимущественно гипер/гипоэхогенная структура (наличие гипоэхогенного компонента), неровная поверхность, наличие слоистой структуры бляшки, локального кальциноза (2, 3 и 4 типы АСБ), изъязвление, муральный рост (табл. 2). Ни у одного из поступивших пациентов, по данным ультразвукового триплексного исследования, нельзя было достоверно установить факт наличия кровоизлияния в атеросклеротическую бляшку.

При этом 2 тип АСБ был диагностирован у 22 пациентов, 3 тип — у 94, 4 тип — у 94, сочетание 2 и 3 типов — у 10, сочетание 3 и 4 типов — у 45, сочетание 2 и 4 типов — у 5 пациентов (рис. 2).

Данные типы АСБ представлены на сонограммах (рис. 3–6).

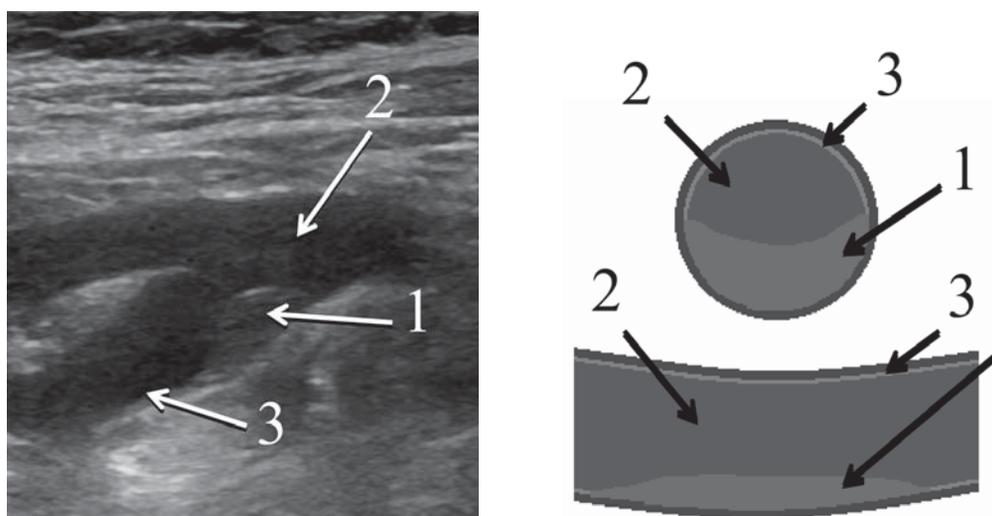
У 24 (6,7 %) пациентов отсутствовали какие-либо признаки атеросклеротического поражения сонных артерий, все показатели были в пределах возрастной нормы, 20 (5,6 %) пациентов имели начальные атеросклеротические изменения, у 34 (9,4 %) пациентов

**АСБ****Рис. 2. Распределение атеросклеротических бляшек по типам**



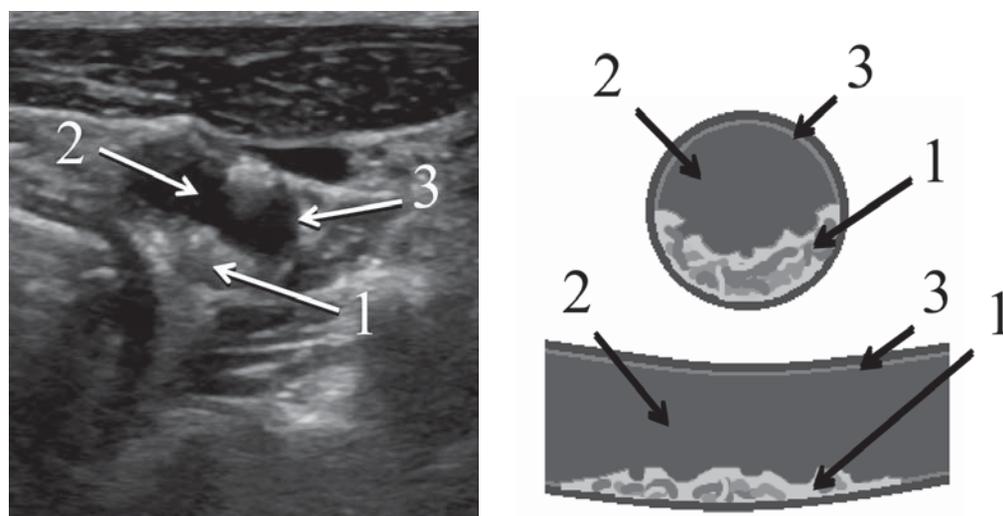
**Рис. 3. Атеросклеротическая бляшка 1 типа — гомогенная гиперэхогенная бляшка с ровным контуром, четко визуализирующейся покрывшейся:**

1 — атеросклеротическая бляшка, 2 — покрывшая атеросклеротической бляшки, 3 — просвет сосуда, 4 — комплекс интима-медиа



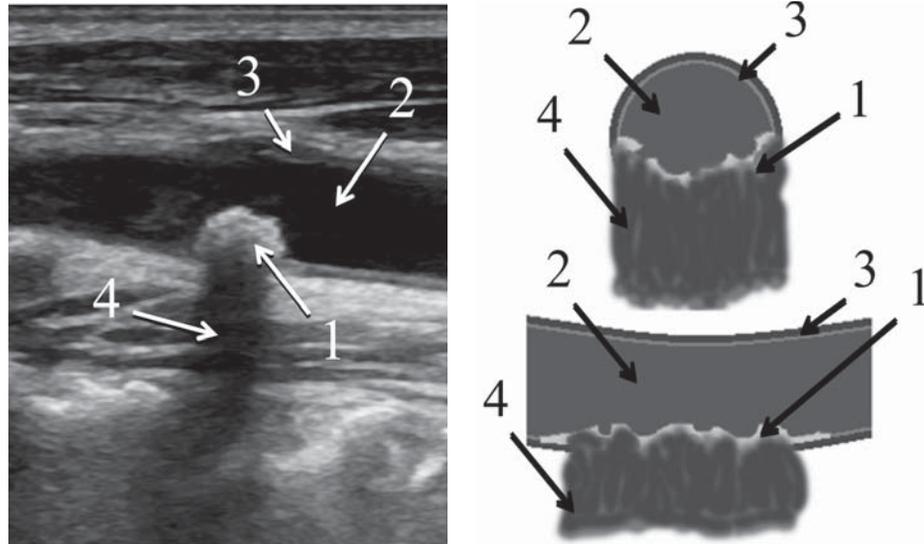
**Рис. 4. Атеросклеротическая бляшка 2 типа — гомогенная гипозоногенная бляшка, может быть анэхононой и трудно визуализироваться в просвете артерии в В-режимо:**

1 — атеросклеротическая бляшка, 2 — просвет сосуда, 3 — комплекс интима-медиа



**Рис. 5. Атеросклеротическая бляшка 3 типа — гетерогенная, преимущественно гиперэхоногенная бляшка с неровным контуром, наличием на поверхности углублений с подрывными краями:**

1 — атеросклеротическая бляшка, 2 — просвет сосуда, 3 — комплекс интима-медиа



**Рис. 6. Атеросклеротическая бляшка 4 типа — кальцинированная бляшка содержит множественные отложения солей кальция, которые затрудняют исследование структуры:**

1 — атеросклеротическая бляшка, 2 — просвет сосуда, 3 — комплекс интима-медиа, 4 — акустическая тень

были выявлены диффузные атеросклеротические изменения в виде уплотнения, утолщения комплекса интима-медиа ОСА и ВСА от 1,1 до 1,5 мм.

### Обсуждение

Триплексное ультразвуковое исследование позволяет оценить морфологию бляшек, степень стеноза, нарушения гемодинамики. Данный диагностический метод безопасен (отсутствие лучевой нагрузки, инвазивности), удобен в применении как на этапе приемного отделения, так и в условиях стационарного отделения, палаты интенсивной терапии, реанимации, операционной (портативность), для него также характерен минимальный дискомфорт для обследуемого пациента. На настоящий момент накоплена обширная информация по поводу признаков нестабильности АСБ, которые возможно выявить при ультразвуковом исследовании. Однако данный метод имеет ряд существенных недостатков: низкая информативность при значительных отложениях солей кальция, наличие акустической тени при определенных конституциональных особенностях (короткая шея, высокая бифуркация общей сонной артерии, выраженный слой подкожно-жировой клетчатки), сложность достоверно охарактеризовать повреждение фиброзной покрышки, кровоизлияние в бляшку, липидное ядро, субъективность результатов исследования [2, 6, 10, 11, 12].

В последнее время стали появляться отечественные публикации о возможностях применения контрастного усиления при исследовании брахиоцефальных артерий. Данный метод, дополняющий стандартные режимы, позволяет более детально охарактеризовать поверхность АСБ, имеющиеся

деформации покрышки, оценить наличие и степень неоваскуляризации как еще одного признака нестабильности, при этом значительно снижая степень субъективности оценки [13]. Наряду с повышением информативности значительно увеличивается стоимость исследования, появляется необходимость в УЗ-аппарате экспертного класса с наличием соответствующего программного обеспечения, что сильно затрудняет использование метода в рутинной диагностической практике.

Ряд авторов указывает на высокую информативность 3D ультразвуковой диагностики в сравнении с обычным 2D-методом. 3D-реконструкция позволяет визуализировать исследуемый сосуд в пространстве в различных проекциях, сечениях, более точно оценить процент стенозирования и структурные характеристики АСБ. Как обычное УЗИ, так и 3D-УЗИ остается в значительной степени оператор- и аппаратно-зависимым методом, что диктует необходимость дальнейшего сравнения с другими диагностическими методами визуализации [14].

### Заключение

Значимыми факторами для назначения своевременного хирургического лечения с атеросклеротическим поражением сонных артерий являются диагностический поиск, превентивное скрининговое обследование групп риска, выявление признаков нестабильности бляшки, ее эмбологенности.

Ультразвуковая доплерография является высокоинформативным методом исследования атеросклеротического поражения сонных артерий, позволяющим выявить признаки нестабильности АСБ, но имеющее определенные объективные ограничения. В связи с этим в неоднозначных

клинических ситуациях целесообразно использование нескольких диагностических методов визуализации сонных артерий.

Очевидно, что степень эмбологенности, а значит и риск инсульта при различных признаках нестабильности значительно варьирует. В связи с этим, а также учитывая постепенное внедрение в практику новых методов УЗ-диагностики (контрастное усиление, 3D), необходимо оптимизировать и объективизировать методику определения степени эмбологенности каждого признака нестабильности и их сочетания. Также, учитывая полученные данные, нельзя недооценивать неровность контура и гетерогенность структуры бляшки при отсутствии более опасных признаков (изъязвление покрышки, кровоизлияние в бляшку).

Основное количество исследований по данным направлениям посвящены изучению объема АСБ и оценке динамики на фоне проводимой терапии. Учитывая постоянное совершенствование как ультразвуковой аппаратуры, так и КТ, МРТ, не теряет актуальности сравнение диагностической информации, получаемой разными методами.

#### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

#### Список литературы / References

1. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. *Lancet*. 2008;371(9624):1612–1623.
2. Arai D, Yamaguchi S, Murakami M, et al. Characteristics of Carotid Plaque Findings on Ultrasonography and Black Blood Magnetic Resonance Imaging in Comparison with Pathological Findings. *Acta Neurochir Suppl*. 2011; 112:15–19.
3. Gronholdt ML, Wagner A, Wiebe BM, et al. Spiral Computed Tomographic Imaging Related to Computerized Ultrasonographic Images of Carotid Plaque Morphology and Histology. *J Ultrasound Med*. 2001;20(5):451–458.
4. Kukharchuk VV, Tararak EM. Atherosclerosis: From A.L. Myasnikov to Our days. The journal Russian Cardiology Bulletin =Kardiologicheskij Vestnik. 2010;5:12–20. In Russian. [Кухарчук В.В., Тарарак Э.М. Атеросклероз: от А.Л. Мясникова до наших дней. Кардиологический вестник. 2010;5:12–20].
5. National Guidelines for the Management of Patients with Brachiocephalic Artery Disease. *Angiology and Vascular Surgery*. 2013;19(2):4–72. In Russian. [Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий. Ангиология и сосудистая хирургия. 2013;19(2):4–72].
6. Gulevskaya TS, Kuntsevich GI, Tanashyan MM. Ultrasound and Morphological Characteristics of Atherosclerotic Plaques Removed by Carotid Endarterectomy. *Functional Diagnostics*. 2011;4:3–10. In Russian. [Гулевская Т.С., Кунцевич Г.И., Танащян М.М. и соавт. Ультразвуковая и морфологическая характеристика атеросклеротических бляшек, удаленных при каротидной эндартерэктомии. Функциональная диагностика. 2011;4:3–10].
7. Kulikov VP. Ultrasound Diagnosis of Vascular Diseases. A Guideline for Medicals. 2nd edition. M.: STROM, 2011. P. 512. In Russian. [Куликов В.П. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: Фирма СТРОМ, 2011.с. 512].
8. Pogorelova OA, Tripoten MI, Guchaeva DA. Carotid Plaque Instability in Patients with Acute Coronary Syndrome as Assessed by Ultrasound Duplex Scanning. *Cardiology=Kardiologiya*. 2017;57(12):5–15. In Russian. [Погорелова О.А., Трипотень М.И., Гучаева Д.А. и соавт. Признаки нестабильности атеросклеротической бляшки в сонных артериях у больных с острым коронарным синдромом по данным ультразвукового дуплексного сканирования. Кардиология. 2017;57(12):5–15].
9. Pellerito J, Polak JF. Introduction to Vascular Ultrasonography, 6th edition. Elsevier, 2012:147–157.
10. Tanashyan MM, Kuntsevich GI, Kudukhova AV, et al. Atherosclerotic Lesion of the Carotid Arteries in Patients with Ischemic Cerebrovascular Diseases Against the Background of the Metabolic Syndrome. *Clinical neurology=Klinicheskaya nevrologiya*. 2016;2:3–8. In Russian. [Танащян М.М., Кунцевич Г.И., Кудухова А.В. и соавт. Атеросклеротическое поражение сонных артерий у больных с ишемическими цереброваскулярными заболеваниями на фоне метаболического синдрома. Клиническая неврология. 2016;2:3–8].
11. Tanashyan MM, Lagoda OV. Atherosclerosis of the Carotid Arteries and Ischemic Disorders of Cerebral Circulation. *Clinical Pharmacology and Therapy=Klinicheskaya farmakologiya I terapiya*. 2011;20(5):79–82. In Russian. [Танащян М.М., Лагода О.В. Атеросклероз сонных артерий и ишемические нарушения мозгового кровообращения. Клиническая фармакология и терапия. 2011;20(5):79–82].
12. Гулевская Т.С., Моргунов В.А., Ануфриев П.Л. и соавт. Морфологическая структура атеросклеротических бляшек синуса внутренней сонной артерии и их ультразвуковая характеристика. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2004.№4.С.68–69.
13. Chechetkin AO, Druina LD, Evdokimenko AN. Novel Approaches to Assessing the Signs of Atherosclerosis Plaque Instability in the Carotid Arteries. *Annals of Clinical and Experimental Neurology=Annaly nevrologii*. 2017;11(1):47–54. In Russian. [Чечеткин А.О., Друина Л.Д., Евдокименко А.Н. и соавт. Новые подходы к оценке признаков нестабильности атеросклеротической бляшки в сонных артериях. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017;11(1):47–54].
14. Koshurnikova MV, Balakhonova TV, Karpov YA. 3D-ultrasonic Visualization Capabilities Studying Size and Structure of Atherosclerotic Plaques. *Atherosclerosis and Dyslipidemias=Ateroskleroz I dislipidemii*. 2013;4:31–38. In Russian. [Кошурникова М.В., Балахонова Т.В., Карпов Ю.А. Возможности ультразвуковой трехмерной визуализации при изучении размеров и структуры атеросклеротической бляшки. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2013;4:31–38].

**Информация об авторах:**

Зайцев Дмитрий Евгеньевич, аспирант кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Труфанов Геннадий Евгеньевич, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела лучевой диагностики, заведующий кафедрой лучевой диагностики и медицинской визуализации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

**Author information:**

Zaitsev Dmitry E., Postgraduate Student, Department of Radiation Diagnostics and Medical Imaging, Almazov National Medical Research Centre;

Trufanov Gennady E., MD, PhD, Professor, Chief Researcher of Radiology Scientific Research Department, Head of the Department of Radiation Diagnostics and Medical Imaging, Almazov National Medical Research Centre.

## ОСОБЕННОСТИ ЭНДОМЕТРИАЛЬНОЙ ЭКСПРЕССИИ Е-КАДГЕРИНА У ЖЕНЩИН С РЕПРОДУКТИВНЫМИ ДИСФУНКЦИЯМИ И У ЗДОРОВЫХ ФЕРТИЛЬНЫХ ЖЕНЩИН ПРИ ОВУЛЯТОРНОМ МЕНСТРУАЛЬНОМ ЦИКЛЕ

Аганезов С. С.<sup>1</sup>, Эллиниди В. Н.<sup>2</sup>, Мороцкая А. В.<sup>1</sup>,  
Артемьева А. С.<sup>3</sup>, Нюганен А. О.<sup>3</sup>, Аганезова Н. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет

имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А. М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Мороцкая Анастасия Владиславовна,  
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова  
Минздрава России,  
ул. Кирочная, д. 41, Санкт-Петербург,  
Россия, 191015.  
E-mail: morotskayaanastasia@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 30.04.2019  
и принята к печати 05.06.2019.

### Резюме

Е-кадгерин — один из биомаркеров эндометриальной рецептивности. **Цель исследования:** провести сравнительный анализ экспрессии Е-кадгерина в эндометрии у пациенток с репродуктивными дисфункциями в анамнезе и у здоровых фертильных женщин при овуляторном менструальном цикле. **Материалы и методы.** Основную группу составили пациентки с бесплодием ( $n = 81$ ) и невынашиванием беременности ранних сроков ( $n = 40$ ), контрольную группу — 16 здоровых фертильных женщин. Всем участницам выполнены биопсия эндометрия и венепункция для получения периферической крови (определение уровней эстрадиола и прогестерона в крови) на 6–8 день после овуляции. Проведено исследование образцов эндометрия с применением гистологического и иммуногистохимического (оценка экспрессии Е-кадгерина) методов. **Результаты.** У пациенток с репродуктивными дисфункциями частота выраженной экспрессии Е-кадгерина в люминальном (89 %,  $n = 84$  из 94) и железистом (74 %,  $n = 89$  из 121) эпителиях достоверно не отличалась от соответствующих показателей у женщин контрольной группы (люминальный эпителий — 94 %,  $n = 15$  из 16, железы — 88 %,  $n = 14$  из 16) ( $p > 0,05$  для всех показателей). Частота сниженной экспрессии Е-кадгерина в эндометрии была сопоставима у пациенток основной группы с полноценной (1), неполноценной (2) секреторной трансформацией эндометрия и у женщин контрольной группы (3): соответственно в люминальном эпителии — 7 % ( $n = 3$  из 43) (1), 14 % ( $n = 7$  из 52) (2), 6 % ( $n = 1$  из 16) ( $p > 0,05$ ); в железах — 20 % ( $n = 10$  из 51) (1), 31 % ( $n = 22$  из 70) (2), 13 % ( $n = 2$  из 16) (3) ( $p > 0,05$ ). **Заключение.** Не выявлено достоверных отличий характеристик эндометриальной экспрессии Е-кадгерина у пациенток с репродуктивными дисфункциями и у здоровых женщин при овуляторном менструальном цикле в зависимости от гистологических данных о полноценности фазовой трансформации эндометрия (средняя фаза секреции).

**Ключевые слова:** рецептивность эндометрия, секреторная трансформация эндометрия, Е-кадгерин.

Для цитирования: Аганезов С.С., Эллиниди В.Н., Мороцкая А.В. и др. Особенности эндометриальной экспрессии Е-кадгерина у женщин с репродуктивными дисфункциями и у здоровых фертильных женщин при овуляторном менструальном цикле. Трансляционная медицина. 2019;6(3):44–52.

## ENDOMETRIAL E-CADHERIN EXPRESSION IN WOMEN WITH REPRODUCTIVE DYSFUNCTIONS AND HEALTHY FERTILE WOMEN WITH OVULATORY MENSTRUAL CYCLE

Aganezov S. S.<sup>1</sup>, Ellinidi V. N.<sup>2</sup>, Morotskaya A. V.<sup>1</sup>, Artemyeva A. C.<sup>3</sup>, Nuganen A. O.<sup>3</sup>, Aganezova N. V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> «The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine» The Ministry of Russian Federation for Civil Defense, Emergencies and Elimination of Consequences of Natural Disasters, Saint Petersburg, Russia

<sup>3</sup> N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia

**Corresponding author:**

Morotskaya Anastasia V.,  
North-Western State Medical University  
named after I. I. Mechnikov,  
Kirochnaya str. 41, Saint Petersburg, Russia,  
191015.  
E-mail: morotskayaanastasia@yandex.ru

Received 30 April 2019;  
accepted 05 June 2019.

### Abstract

**Background.** E-cadherin is known as one of the endometrial receptivity biomarkers. **Objective:** to conduct a comparative analysis of the endometrial E-cadherin expression in healthy fertile women and patients with reproductive dysfunctions with the ovulatory menstrual cycle. **Design and methods.** The main group consisted of patients with infertility (n = 81) and early pregnancy loss (n = 40), the control group — of 16 healthy fertile women. All subjects underwent endometrial biopsy and venipuncture to receive peripheral blood sample (to determine estradiol and progesterone levels) at 6–8 days after ovulation. Endometrial specimens were assessed by histological and immunohistochemical (evaluation of e-cadherin expression) methods. **Results.** In patients with reproductive failure, the frequency of apparent E-cadherin expression in the luminal (89 %, n = 84 out of 94) and glandular (74 %, n = 89 out of 121) epithelium did not differ from the corresponding indicators in fertile women (luminal epithelium — 94 %, n = 15 out of 16, gland — 88 %, n = 14 out of 16) (p > 0.05 for all indicators). The frequency of reduced E-cadherin endometrial expression was similar in patients of the main group with complete secretory transformation of the endometrium (1), incomplete secretory transformations (2) and in healthy women (3): respectively in the luminal epithelium — 7 % (n = 3 out of 43) (1), 14 % (n = 7 out of 52) (2), 6 % (n = 1 out of 16) (p > 0.05); in the glands — 20 % (n = 10 out of 51) (1), 31 % (n = 22 out of 70) (2), 13 % (n = 2 out of 16) (3) (p > 0.05). **Conclusion.** In patients with the history of reproductive disfunctions frequency of lower/higher E-cadherin expression was similar to those in healthy fertile women.

**Key words:** endometrial receptivity, endometrial secretory transformation, E-cadherin

*For citation: Aganezov SS, Ellinidi VN, Morotskaya AV et al. Endometrial E-cadherin Expression in Women with Reproductive Dysfunctions and Healthy Fertile Women with Ovulatory Menstrual Cycle. Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2019;6(3):44–52. (In Russ.)*

**Список сокращений:** ДГЭА-С — дигестро-эпиандростерона-сульфат; д. м. ц. — день менструального цикла; ЛГ — лютеинизирующий гормон;

ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; E<sub>2</sub> — эстрадиол; FTest — свободный тестостерон; 17-ОНР — 17-гидроксипрогестерон.

Бесплодие и невынашивание беременности остаются нерешенными проблемами современной медицины. Одной из причин репродуктивных неудач считают эндометриальную дисфункцию [1].

Слизистая тела матки обладает наиболее рецептивными свойствами в период «окна» имплантации,

наступающего на 6–8 день после овуляции [2, 3, 4]. Эндометрий «окна» имплантации соответствует средней стадии фазы секреции.

Одним из биомаркеров эндометриальной рецептивности считают E-кадгерин — гликопротеин, участвующий в формировании кальций-зависимых

межклеточных контактов в люминальном и железистом эпителиях эндометрия. Исследователи отмечают повышенную экспрессию матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК), кодирующей синтез E-кадгерина, в слизистой тела матки в секреторную фазу эндометриального цикла [4]. Предполагают, что E-кадгерин вовлечен в первичное взаимодействие слизистой тела матки с бластоцистой и является одной из молекул, обеспечивающих успешную имплантацию [3, 4].

Функциональная активность E-кадгерина зависит от концентрации ионов кальция в клетке. Кальцитонин-опосредованное увеличение внутриклеточного содержания кальция запускает реорганизацию клеточного цитоскелета и в конечном итоге ведет к диссоциации E-кадгерина и нарушению межклеточных соединений [5]. В начале средней секреторной фазы имеет место выраженная экспрессия E-кадгерина в эндометрии, необходимая для обеспечения полноценных адгезионных свойств слизистой тела матки. В дальнейшем экспрессия E-кадгерина снижается, а межклеточные контакты в люминальном и железистом эпителиях разрушаются, что значимо для успешной инвазии плодного яйца [5].

### Материалы и методы

Основная группа сформирована из 121 пациентки с бесплодием ( $n = 81$ ), в том числе женщин с неудачами имплантации бластоцисты в циклах экстракорпорального оплодотворения ( $n = 33$ ), и ранними потерями беременности в анамнезе ( $n = 40$ ). В контрольную группу включены 16 женщин безотягощенного гинекологического анамнеза. Средний возраст испытуемых основной и контрольной групп составил  $32,7 \pm 0,4$  и  $32,5 \pm 0,6$  лет соответственно ( $p > 0,05$ ).

Критерии включения в основную группу: возраст 20–40 лет, наличие репродуктивных неудач в анамнезе (бесплодие, невынашивание, в том числе привычное, беременности ранних сроков в анамнезе), нормальный уровень гонадотропинов и пролактина в крови, эутиреоз, овуляторный менструальный цикл, наличие подписанного информированного согласия.

Критерии включения в контрольную группу: возраст 20–40 лет, отсутствие репродуктивных дисфункций в прошлом, наличие подписанного информированного согласия. Контрольную группу составили женщины, проходившие обследование в связи с наличием диагноза «бесплодный брак, мужской фактор бесплодия»; участницы, добровольно давшие согласие на включение в исследование, а также женщины из базы данных архива патологоанатомического отделения ФГБУ ВЦЭРМ им. А. М. Никифорова МЧС России.

Критерии исключения из исследования: экстрагенитальные заболевания (сахарный диабет, артериальная гипертензия, системные аутоиммунные заболевания, кроме аутоиммунного тиреоидита при эутиреозе, тяжелые заболевания печени, почек и др.), любые злокачественные и гормон-продуцирующие новообразования, ожирение, тромбофилии или факторы риска их наличия в личном и семейном анамнезах, аномалии развития матки, эндометриоз, клинически значимая миома матки (миоматозные узлы диаметром 30 мм и более, субмукозная форма миомы матки), прием эстроген- и гестагенсодержащих препаратов менее чем за 3 месяца до включения в исследование.

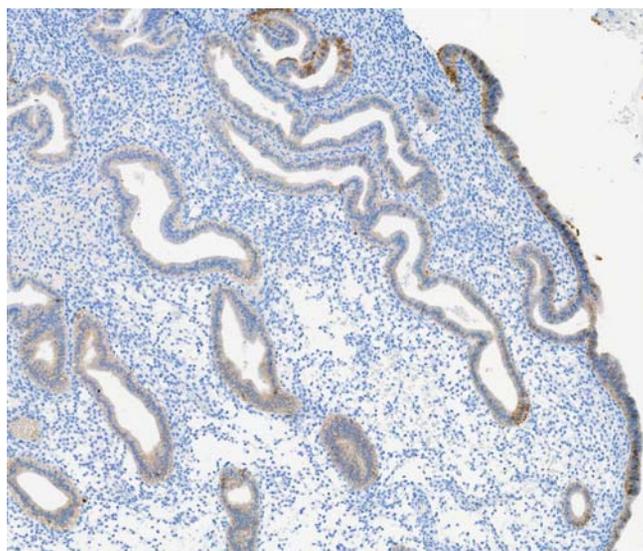
Дизайн исследования утвержден Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России.

Всем участницам проводили гормональное обследование. В венозной крови иммуноферментным методом определяли уровни гонадотропных гормонов — фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ) — на 2–3 день менструального цикла (д. м. ц.), свободного тестостерона (FTest), дегидроэпиандростерона-сульфата (ДГЭА-С), 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП) (на 3–5 д. м. ц.) (тест-системы компании «АлкорБио», Россия). Также в венозной крови хемилюминесцентным методом оценивали концентрацию пролактина, тиреотропного гормона (ТТГ) и свободной фракции тироксина (любой д. м. ц.) (тест-системы компании «АлкорБио», Россия), эстрадиола ( $E_2$ ) и прогестерона (P) (на 6–8 день после овуляции) (применяли анализатор «Beckman Coulter», США).

На 6–8 день после овуляции всем женщинам в амбулаторных условиях выполняли аспирационную биопсию эндометрия (при условии нормобиоценоза влагалища) с использованием урогенитального зонда типа Pipelle («Jiangsu Suyun Medical Materials Co. Ltd.», Китай) и венепункцию для получения периферической крови с целью определения уровней  $E_2$  и P. В цикле проведения биопсии эндометрия мониторировали фолликулогенез, овуляцию и величину М-эха (ультразвуковым методом).

Для гистологической проводки образцы эндометрия помещали в аппарат Leica ASP200 (Германия) и изготавливали парафиновые блоки, с которых делали срезы толщиной 3–4 мкм при помощи микротомы Microm HM340E (Thermo Scientific, США). Микропрепараты окрашивали эозином и гематоксилином для гистологической оценки образцов эндометрия.

Для иммуногистохимического исследования изготовили 18 ТМА-матриц (мультиблоков) в установке ТМА Grand Master (3D Histech, Венгрия).



**Рис. 1. Иммуногистохимическое окрашивание: сниженная экспрессия Е-кадгерина в железах эндометрия (6–8 день после овуляции), ×400 (пациентка А., 2018 г.)**



**Рис. 2. Иммуногистохимическое окрашивание: выраженная экспрессия Е-кадгерина в люминальном и железистом эпителиях (6–8 день после овуляции), ×400 (пациентка Б., 2018 г.)**

С каждой ТМА-матрицы сделали срезы 3–4 мкм. Срезы с ТМА-матриц окрашивали по иммуногистохимической методике в установке Ventana BenchMark ULTRA (Ventana, США) с применением моноклональных кроличьих антител E-cadherin (EP700Y). Цифровые изображения микропрепаратов эндометрия получали в сканирующем микроскопе Panoramic 250 (3D Histech, Венгрия), в дальнейшем их оценивали в программе Case Viewer 3D (Histech, Венгрия). Степень экспрессии Е-кадгерина определяли с использованием визуально-количественной шкалы: 0 — отсутствие окрашивания, 1 — слабое окрашивание, 2 — выраженное окрашивание. Экспрессию Е-кадгерина оценивали в люминальном и железистом эпителии эндометрия как сниженную (умеренное окрашивание или его отсутствие) (рис. 1) или выраженную (выраженное окрашивание) (рис. 2).

Статистический анализ данных выполняли в программе «Statistica portable v.10.0» (TIBCO Software Inc., США). Для оценки количественных показателей применяли методы непараметрической (критерии Краскала–Уоллиса, Манна–Уитни) и параметрической (критерий Стьюдента) статистики. Для оценки качественных показателей использовали двусторонний критерий Фишера и  $\chi^2$ . Применяли многофакторный линейный дискриминантный анализ для выявления предикторов нарушения рецептивности эндометрия. Статистически достоверными считали различия при  $p < 0,05$  — 95 % уровень значимости.

#### Результаты исследования

Основные показатели менструальной функции у женщин основной (I) и контрольной (II) групп были сравнимы: возраст менархе составил  $13,1 \pm 1,2$  лет (I) и  $12,9 \pm 0,7$  лет (II) соответственно ( $p > 0,05$ ); длительность менструаций —  $5,5 \pm 0,3$  дней (I) и  $5,7 \pm 0,2$  дней (II) ( $p > 0,05$ ); длительность менструального цикла —  $30,8 \pm 1,1$  дней (I) и  $30,9 \pm 0,9$  (II) дней ( $p > 0,05$ ).

У женщин с репродуктивными дисфункциями в структуре гинекологических заболеваний имели место хронический сальпингоофорит вне обострения (24 %,  $n = 29$ ) и клинически незначимая миома матки (13 %,  $n = 16$ ). У женщин с бесплодием и ранними потерями беременности в каждом втором (45 %,  $n = 54$ ) случае в прошлом имели место выскабливания матки, у половины (у 27 из 54) из них были неоднократные (2 и более) внутриматочные вмешательства (выскабливания матки). В группе здоровых женщин не было гинекологических заболеваний и внутриматочных вмешательств в анамнезе.

У женщин основной и контрольной групп значения уровней ФСГ, ЛГ, пролактина, 17-ОНП, ДГЭА-С, FTest, гормонов, характеризующих функцию щитовидной железы, в периферической крови были в пределах референсных интервалов, достоверно не отличались между группами, а также в зависимости от варианта репродуктивной дисфункции в анамнезе (бесплодие, невынашивание беременности) (табл. 1).

**Таблица 1. Результаты гормонального обследования женщин основной и контрольной групп\***

Показатели	Группы	Основная группа (n = 121) M ± m		Группа контроля (n = 16) M ± m	Референсные значения
		Ia Бесплодие (n = 81)	Iб Невынашивание беременности (n = 40)		
ФСГ (2–3 д. м. ц.), МЕ/мл	7,3 ± 0,4		6,2 ± 0,5	1,8–11,3	
	7,2 ± 0,5	7,6 ± 0,6			
ЛГ (2–3 д. м. ц.), мМЕ/мл	5,2 ± 0,3		5,3 ± 0,4	1,1–8,7	
	5,4 ± 0,4	4,6 ± 0,4			
Пролактин, мМЕ/мл	285,6 ± 19,3		285,4 ± 25,7	70–566	
	281,9 ± 23,0	295,7 ± 35,6			
17-ОНР (3–5 д. м. ц.), нмоль/л	1,8 ± 0,5		1,7 ± 0,5	0,3–2,8	
	1,9 ± 0,3	1,8 ± 0,3			
ДГЭА-С (3–5 д. м. ц.), мкмоль/л	4,7 ± 0,4		4,6 ± 0,4	0,8–10,1	
	5,1 ± 0,5	4,2 ± 0,5			
FTest (3–5 д. м. ц.), пмоль/л	3,5 ± 0,4		4,1 ± 0,2	0,1–9,89	
	3,3 ± 0,5	3,9 ± 0,8			
FT <sub>4</sub> , нмоль/л	12,2 ± 0,7		12,4 ± 0,4	10,2–23,2	
	12,8 ± 0,8	10,8 ± 1,6			
ТТГ, мМЕ/мл	1,6 ± 0,1		1,5 ± 0,3	0,34–3,5	
	1,6 ± 0,2	1,9 ± 0,2			

\* p > 0,05 для всех показателей

У всех участниц были овуляторные значения прогестерона и нормальные уровни E<sub>2</sub> в периферической крови; не было выявлено достоверных отличий данных показателей в сравниваемых группах, а также в когортах женщин с различными вариантами репродуктивных дисфункций (p > 0,05). Величина М-эха на 12–14 день менструального цикла не отличалась у пациенток основной группы (8,4 ± 0,3 мм) и у здоровых фертильных женщин (8,3 ± 0,8 мм) (p > 0,05) (табл. 2).

При гистологическом исследовании выявлены полноценные секреторные преобразования эндометрия у всех женщин контрольной группы (n = 16) и у 42 % (n = 51) испытуемых с репродуктивными дисфункциями (p < 0,01). У 58 % (n = 70) пациенток основной группы эндометрий не соответствовал средней стадии фазы секреции (установлена неполноценная секреторная трансформация эндометрия): железы, преимущественно ранней стадии фазы секреции,

**Таблица 2. Значения уровней E<sub>2</sub>, P в периферической крови и величина М-эха у женщин основной и контрольной групп**

Показатели	Группы	Основная группа (n = 121) M ± m		Группа контроля (n = 16) M ± m	p
		Ia Бесплодие (n = 81)	Iб Невынашивание беременности (n = 40)		
		1	2		
E <sub>2</sub> , пмоль/л (6–8 день после овуляции)	692,2 ± 29,1		707,4 ± 66,1	p <sub>1-2</sub> = 0,6 p <sub>1-3</sub> = 0,7 p <sub>2-3</sub> = 1,0	
	678,5 ± 32,4	718,6 ± 58,3			
P, нмоль/л (6–8 день после овуляции)	45,1 ± 2,0		39,1 ± 4,9	p <sub>1-2</sub> = 0,1 p <sub>1-3</sub> = 0,4 p <sub>2-3</sub> = 0,9	
	43,6 ± 2,5	48,2 ± 3,1			
E <sub>2</sub> /P (6–8 день после овуляции)	17,0 ± 0,9		19,9 ± 1,8	p <sub>1-2</sub> = 0,4 p <sub>1-3</sub> = 0,2 p <sub>2-3</sub> = 0,05	
	17,8 ± 1,2	15,4 ± 1,1			
М-эхо, мм (12–14 д. м. ц.)	8,4 ± 0,3		8,3 ± 0,8	p <sub>1-2</sub> = 0,06 p <sub>1-3</sub> = 0,6 p <sub>2-3</sub> = 0,2	
	8,8 ± 0,4	7,7 ± 0,4			

**Таблица 3. Значения уровней  $E_2$ , P в периферической крови и величины М-эха у пациенток основной группы при полноценной и неполноценной секреторной трансформации эндометрия и у женщин контрольной группы\***

Показатели	Основная группа (n = 121) M ± m		Группа контроля (n = 16) M ± m
	Полноценная (n = 51)	Неполноценная (n = 70)	Полноценная (n = 16)
$E_2$ , пмоль/л (6–8 день после овуляции)	659,5 ± 35,2	730,5 ± 40,1	707,4 ± 66,1
P нмоль/л (6–8 день после овуляции)	40,8 ± 2,6	47,9 ± 2,5	37,5 ± 5,3
$E_2/P$ (6–8 день после овуляции)	17,8 ± 1,0	16,8 ± 1,2	22,0 ± 2,3
М-эхо (12–14 д. м. ц)	8,7 ± 0,4	8,3 ± 0,3	8,3 ± 0,8

\*  $p > 0,05$  для всех показателей

единичные мелкие железы гипопластического типа со слабо секреторными изменениями, строма с отставанием в развитии.

В результате проведения линейного многофакторного дискриминантного анализа продемонстрировано, что предиктором неадекватных секреторных преобразований эндометрия является наличие повторных (2 и более) выскабливаний матки в анамнезе ( $p = 0,02$ ).

У пациенток основной группы с полноценными и неполноценными секреторными изменениями эндометрия, а также у женщин контрольной группы значения уровней  $E_2$ , P в периферической крови и величина М-эха были сравнимы ( $p > 0,05$ ) (табл. 3).

Экспрессию E-кадгерина определяли в люминальном эпителии и железах эндометрия. Иммуно-

позитивного окрашивания элементов стромы ни в одном случае не было. В ряде случаев в ТМА-матрице отсутствовали участки поверхностного эпителия слизистой тела матки. Экспрессия E-кадгерина в люминальном эпителии была оценена у 94 пациенток основной группы и у 16 здоровых фертильных женщин.

Степень экспрессии E-кадгерина в эндометрии была сравнима у женщин основной и контрольной групп, а также не отличалась у пациенток с бесплодием и ранними потерями беременности в прошлом (табл. 4).

Был проведен сравнительный анализ экспрессии E-кадгерина у пациенток основной группы с полноценной/неполноценной секреторной трансформацией эндометрия и у здоровых фертильных

**Таблица 4. Степень экспрессии E-кадгерина в эндометрии у женщин основной и контрольной групп\***

Экспрессия E-кадгерина	Основная группа		Группа контроля
	Бесплодие	Невынашивание беременности	
Экспрессия E-кадгерина в люминальном эпителии эндометрия			
	n = 63	n = 31	n = 16
Сниженная (0–1)	10,6 % (10)		6,2 (1)
	11,1 % (7)	9,7 % (3)	
Выраженная (2)	89,4 % (84)		93,8 (15)
	88,9 % (56)	90,3 % (28)	
Экспрессия E-кадгерина в железистом эпителии эндометрия			
	n = 81	n = 40	n = 16
Сниженная (0–1)	26,4 % (32)		12,5 % (2)
	24,7 % (20)	30,0 % (12)	
Выраженная (2)	73,6 % (89)		87,5 % (14)
	75,3 % (61)	70,0 % (28)	

\*  $p > 0,05$  для всех показателей

**Таблица 5. Степень экспрессии Е-кадгерина в люминальном и железистом эпителии эндометрия у пациенток основной группы с полноценными/неполноценными секреторными преобразованиями эндометрия и у женщин контрольной группы**

Группы/Секреторная трансформация эндометрия	Основная группа (n = 94) %, n		Группа контроля (n = 16) %, n	p
	Полноценная	Неполноценная	Полноценная	
	1	2	3	
<b>Экспрессия Е-кадгерина</b>				
Экспрессия Е-кадгерина в люминальном эпителии эндометрия				
	n = 43	n = 52	n = 16	
Сниженная (0–1)	7,0 (3)	13,5 (7)	6,2 (1)	p <sub>1-2</sub> = 0,3 p <sub>1-3</sub> = 0,9
Выраженная (2)	93,0 (40)	86,5 (45)	93,8 (15)	p <sub>2-3</sub> = 0,4
Экспрессия Е-кадгерина в железистом эпителии эндометрия				
	n = 51	n = 70	n = 16	
Сниженная (0-1)	19,6 (10)	31,4 (22)	12,5 (2)	p <sub>1-2</sub> = 0,1 p <sub>1-3</sub> = 0,5
Выраженная (2)	80,4 (41)	68,6 (48)	87,5 (14)	p <sub>2-3</sub> = 0,1

участниц. Степень экспрессии Е-кадгерина не зависела от функциональной полноценности эндометрия в среднюю стадию фазы секреции ( $p > 0,05$ ) (табл. 5).

В целом, характеристики экспрессии Е-кадгерина в люминальном и железистом эпителии эндометрия были сходны у пациенток с репродуктивными дисфункциями и у здоровых фертильных женщин при овуляторном менструальном цикле. Не было получено достоверных отличий активности экспрессии Е-кадгерина в слизистой тела матки у пациенток с бесплодием и невынашиванием беременности в анамнезе.

### Обсуждение

Нарушения репродукции (бесплодие, невынашивание беременности) полиэтиологичны. В данное исследование были включены пациентки с репродуктивными дисфункциями в анамнезе, причина которых неясна. У всех участниц были нормогонадотропное, нормапролактинемическое состояние, эутиреоз, нормальные значения андрогенов и 17-ОНР в периферической крови, овуляторный менструальный цикл. В анамнезе у участниц исследования не было отмечено серьезных соматических и гинекологических заболеваний, значимых для репродукции. Учитывая неясные причины нарушенной фертильности, пациенткам было проведено углубленное морфологическое исследование слизистой тела матки с целью выявления/исключения эндометриальной дисфункции.

У всех женщин контрольной группы ( $n = 16$ ) при гистологическом исследовании определены полноценные секреторные преобразования эндометрия; у пациенток основной группы сходные

характеристики слизистой тела матки определены существенно реже (42 %,  $n = 51$ ) ( $p < 0,01$ ), при сопоставимых значениях уровней прогестерона и эстрадиола в периферической крови и при сходной величине М-эха. Таким образом, более чем у половины пациенток с репродуктивными дисфункциями имели место признаки «недостаточности лютеиновой фазы» менструального цикла на эндометриальном уровне, несмотря на значения прогестерона, соответствующие овуляторному менструальному циклу, и достаточной эстрогенной насыщенности. Неполноценные секреторные преобразования эндометрия средней стадии фазы секреции (время «окна имплантации») отражают недостаточность биологических эффектов половых стероидов в эндометрии, что является проявлением эндометриальной дисфункции на гистологическом уровне. Значимым предиктором нарушения секреторной трансформации эндометрия является факт наличия двух и более выскабливаний матки в анамнезе. Однократные выскабливания матки в прошлом были у каждой второй (45 %,  $n = 54$ ) пациентки с нарушениями фертильности, у половины (50 %,  $n = 27$  из 54) из них — повторные.

С целью оценки более «тонких» молекулярных механизмов, значимых для успешной имплантации, в соответствии с дизайном исследования, был проведен анализ эндометриальной экспрессии Е-кадгерина в основной и контрольной группах женщин. Е-кадгерин считают одним из биомаркеров рецептивности эндометрия, однако в современной литературе представлено небольшое количество данных о его роли в процессе имплантации бластоцисты. В единичных публикациях (Makker A. et al., 2017; Bellati F. et al., 2019) сообщено, что у пациенток с

бесплодием и привычным невынашиванием беременности экспрессия Е-кадгерина в эндометрии ниже, чем у здоровых фертильных женщин [3, 6]. При этом в исследовании Makker A. и соавторов (2017) включены пациентки с бесплодием, у которых была клинически значимая миома матки (интрамуральные узлы более 3 см в диаметре) [3]. Таких женщин не было в наших исследованных группах. В нашей работе не получено достоверных отличий экспрессии Е-кадгерина в эндометрии у испытуемых с репродуктивными дисфункциями и у женщин контрольной группы, что не совпадает с приведенными выше результатами других авторов. В то же время критерии включения в основную группу были различны. Возможно, снижение эндометриальной экспрессии Е-кадгерина у женщин с бесплодием в исследовании Makker A. и соавторов (2017) [3] в большей степени связано с наличием клинически значимой миомы матки. Более того, в приведенных выше работах у участниц исследований не изучали уровни эстрадиола и прогестерона в периферической крови, в связи с чем не представлено информации о сопоставимых/различных показателях содержания половых стероидов в крови у здоровых женщин и пациенток с репродуктивными дисфункциями. В нашей работе все значения уровней эстрадиола, прогестерона в крови, а также их соотношения были сопоставимы у здоровых женщин и у женщин с репродуктивными дисфункциями.

Нами также определено, что у участниц исследования с бесплодием и ранними потерями беременности частота выраженной/невыраженной экспрессии Е-кадгерина была сопоставима. В работе Bellati F. и соавторов (2019) получены сходные данные: характеристики экспрессии Е-кадгерина в эндометрии были сравнимы у женщин с бесплодием и привычным невынашиванием беременности [6].

В доступной научной литературе представлены данные о том, что у здоровых фертильных женщин уровень мРНК, кодирующей синтез Е-кадгерина, в слизистой тела матки увеличивается в секреторную фазу эндометриального цикла по сравнению с фазой пролиферации [4]. Однако не найдено никакой информации о том, что кто-либо из авторов проводил сравнительный анализ выраженности эндометриальной экспрессии Е-кадгерина в соотношении с результатами гистологического исследования о полноценной/неполноценной секреторной трансформации эндометрия. В нашем исследовании не получено достоверных отличий активности экспрессии Е-кадгерина в зависимости от характера секреторной трансформации слизистой тела матки.

В доступной литературе отсутствуют данные о комплексном подходе к изучению эндометри-

альной экспрессии Е-кадгерина в зависимости от уровня стероидных гормонов (прогестерона, эстрадиола) в крови и фазовой трансформации эндометрия у здоровых фертильных женщин и у женщин с репродуктивными дисфункциями в анамнезе.

Очевидно, что полноценность фазовой трансформации играет существенную роль для успешной реализации репродуктивной функции. Неслучайно в основной группе в нашей работе у 58 % женщин с репродуктивными дисфункциями определена недостаточность секреторных преобразований эндометрия при полноценном овуляторном менструальном цикле. В то же время гистологический критерий разделения женщин с репродуктивными дисфункциями на когорты для сравнения эндометриальной экспрессии Е-кадгерина со здоровыми фертильными женщинами, вероятно, не является достаточным. В наших более ранних публикациях [7] указано, что сочетанное морфологическое (гистологическое и иммуногистохимическое с определением счета рецепторов к половым стероидам — рецепторов эстрогенов, рецепторов прогестерона — в эндометриальных железах и строме) эндометрия, представляет более объективную и детальную информацию о гормонально-рецепторных взаимодействиях в эндометрии. Вероятно, для понимания ультраструктурных механизмов эндометриальной дисфункции, в том числе в отношении экспрессии Е-кадгерина, требуется более детальное морфологическое исследование слизистой тела матки.

### Выводы

Обнаружено, что в норме у здоровых женщин при овуляторном менструальном цикле и полноценной секреторной трансформации эндометрия экспрессия Е-кадгерина определяется в люминальном и железистом эпителии, при этом в строме эндометрия экспрессия Е-кадгерина отсутствует. В то же время у женщин с нарушениями репродуктивной функции при нормальных сывороточных уровнях стероидных гормонов (прогестерона, эстрадиола), соответствующих овуляторному менструальному циклу, экспрессия Е-кадгерина не имеет отличий от контрольной группы и не зависит от полноценности секреторной трансформации эндометрия. Частота выраженной/сниженной экспрессии Е-кадгерина в эндометрии была сопоставима у пациенток с бесплодием и ранними потерями беременности.

Необходимы углубленные исследования гормонально-рецепторных взаимодействий в эндометрии и экспрессии протеомных молекул у женщин с репродуктивными дисфункциями.

**Конфликт интересов / Conflict of interest**

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

**Список литературы / References**

1. Aylamazyan EK, Tolibova GK, Tral TG et al. New Approaches to the Estimation of Endometrial Dysfunction. *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej = Journal of obstetrics and women's diseases*. 2017;66(3):8–15. In Russian [Айламазян Э. К., Толибова Г. Х., Траль Т. Г. и др. Новые подходы к оценке эндометриальной дисфункции. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017;66(3): 8–15].
2. Krylova YuS, Kvetnoy IM, Aylamazyan EK. Endometrial Receptivity: The Molecularmechanisms Regulation of Implantation. *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej = Journal of obstetrics and women's diseases*. 2013;62(2): 63–74. In Russian [Крылова Ю. С., Кветной И. М., Айламазян Э. К. Рецептивность эндометрия: молекулярные механизмы регуляции имплантации. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2013;62(2):63–74].
3. Makker A, Goel MM, Nigam D et al. Endometrial Expression of Homeobox Genes and Cell Adhesion Molecules in Infertile Women with Intramural Fibroids During Window of Implantation. *Reprod Sci*. 2017;24(3):435–444.
4. Achache H, Revel A. Endometrial Receptivity Markers, the Journey to Successful Embryo Implantation. *Hum Reprod Update*. 2006;12(6):731–746.
5. Li Q, Wang J, Armant DR et al. Calcitonin Down-Regulates E-cadherin Expression in Rodent Uterine Epithelium During Implantation. *J Biol Chem*. 2002;277(48): 46447–46455.
6. Bellati F, Costanzi F, De Marco MP et al. Low Endometrial Beta-Catenin and Cadherins Expression Patterns are Predictive for Primary Infertility and Recurrent Pregnancy Loss. *Gynecol Endocrinol*. 2019;1–5.
7. Aganezov SS, Ellinidi VN, Ponomarenko KYu et al. Features of the Hormone-Receptor Interaction in the Endometrium During Ovulatory Menstrual Cycle in Women with Reproductive Failure. *Vestnik Rossijskoj Voenno-meditsinskoj akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2018;2(62):63–67. In Russian [Аганезов С. С., Эллиниди В. Н., Пономаренко К. Ю. и др. Особенности гормон-рецепторного взаимодействия в эндометрии при

овуляторном менструальном цикле у женщин с нарушением репродуктивной функции. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2018;2(62):63–67].

**Информация об авторах**

Аганезов Сергей Станиславович, к.м.н., доцент, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России;

Эллиниди Вера Николаевна, к.м.н., доцент, заведующая патологоанатомическим отделением, ФГБУ ВЦЭРМ им. А. М. Никифорова МЧС России;

Мороцкая Анастасия Владиславовна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России;

Артемьева Анна Сергеевна, к.м.н., заведующая патологоанатомическим отделением, руководитель научной лаборатории морфологии опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России;

Нюганен Анна Олеговна, врач-патологоанатом, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России;

Аганезова Наталия Владимировна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России.

**Author information:**

Aganezov Sergey S., PhD, MD, Department of Obstetrics and Gynecology, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Ellinidi Vera N., PhD, MD, Department of Pathology, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia;

Morotskaya Anastasia V., MD, Postgraduate, Department of Obstetrics and Gynecology, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Artemyeva Anna S., PhD, MD, Head of the Pathology Department, Head of the Laboratory of Tumor Morphology, N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology;

Nuganen Anna O., MD, Pathologist, Department of Pathology, N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology;

Aganezova Natalia V., Dr. Sc., PhD, MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov.

## ОЦЕНКА АКТИВАЦИОННЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ТВЕРДОФАЗНЫХ ПОВЕРХНОСТЕЙ ПО СКОРОСТИ АДГЕЗИИ КЛЕТОК КРОВИ

Киричук О. П.<sup>1,2</sup>, Буркова Н. В.<sup>1</sup>, Романчук Е. В.<sup>2</sup>,  
Литвиненко Е. В.<sup>1</sup>, Киселева А. Д.<sup>1</sup>, Кузнецов С. И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Буркова Наталья Владимировна,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Пархоменко, д. 15, лит. Б,  
Санкт-Петербург, Россия, 194156.  
E-mail: burkova\_nv@almazovcentre.ru,  
n.burk@list.ru

Статья поступила в редакцию 18.04.2019  
и принята к печати 09.06.2019.

### Резюме

При использовании в клинике метода малообъемной гемоперфузии (МОГ), лечебное действие которого заключается в реализации механизмов гемомодуляции и активации сорбционной процедуры, важно учитывать активационные свойства твердофазных гранулированных препаратов. Гемоконтактное взаимодействие проводили в стендовых условиях с использованием донорской крови в ротационном режиме. Пробы крови брали до начала эксперимента и через 5, 20, 40 и 60 мин. Оценивали изменения в клеточных и субклеточных популяциях крови с помощью гематологического анализатора Sysmex XT 1800i (26 параметров), что давало возможность косвенно судить об активации клеток крови. Проведено 20 экспериментов. Для анализа активационных функций гемоконтактного препарата СКТ-6А ВЧ использовали скоростно-временной адгезивный профиль клеток крови на сорбенте. Максимальную скорость адгезии отмечали в период «5 мин» от начала контакта. Скорость адгезии гранулоцитов во все временные интервалы была значительно выше, чем у агранулоцитов. Процесс адгезии может быть индикатором активации клеток крови, контактирующих с чужеродными поверхностями, и служить оценочным критерием активационных возможностей этих поверхностей.

**Ключевые слова:** малообъемная гемоперфузия, контактная активация крови, углеродный сорбент, клеточные популяции крови, адгезия, тромбоциты, лейкоциты.

Для цитирования: Киричук О.П., Буркова Н.В., Романчук Е.В. и соавт. Оценка активационных возможностей твердофазных поверхностей по скорости адгезии клеток крови. Трансляционная медицина. 2019; 6(3):53–60.

## VALUATION OF ACTIVATION CAPABILITIES OF SOLID-PHASE SURFACES BY THE RATE OF ADHESION OF BLOOD CELLS

Kirichuk O. P.<sup>1,2</sup>, Burkova N. V.<sup>1</sup>, Romanchuk E. V.<sup>2</sup>,  
Litvinenko E. V.<sup>1</sup>, Kiseleva A. D.<sup>1</sup>, Kuznetsov S. I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Centre,  
Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University,  
Saint Petersburg, Russia

**Corresponding author:**

Burkova Natalya V.,  
Almazov National Medical Research Centre,  
Parkhomenko Str. 15-B, Saint Petersburg,  
Russia, 194156.  
E-mail: burkova\_nv@almazovcentre.ru  
n.burk@list.ru

Received 18 April 2019;  
accepted 09 June 2019.

### Abstract

When using the method of low-volume hemoperfusion (MOG) in the clinic, the therapeutic effect of which is to implement the mechanisms of hemomodulation and activation of the sorption procedure, it is important to take into account the activation properties of solid-phase granular drugs. Blood-contact interaction was carried out in bench conditions with the use of donated blood in rotary mode. Blood samples were taken before the experiment and after 5, 20, 40 and 60 minutes. Changes in blood cell and subcellular populations were evaluated using the Sysmex XT 1800i hematological analyzer (26 parameters), which made it possible to indirectly judge the activation of blood cells. 20 experiments were conducted. To analyze the activation functions of the hemocontact preparation SCT 6A HP, the speed-time adhesive profile of blood cells on the sorbent was used. The maximum rate of adhesion was noted in the period of “5 min” from the beginning of contact. The rate of adhesion of granulocytes in all time intervals was significantly higher than that of agranulocytes. The adhesion process can be an indicator of the activation of blood cells in contact with foreign surfaces, and serve as an evaluation criterion for the activation capabilities of these surfaces.

**Key words:** low-volume hemoperfusion, contact activation of blood, carbon sorbent, blood cell populations, adhesion, platelets, leukocyte.

*For citation: Kirichuk OP, Burkova NV, Romanchuk EV et al. Valuation of Activation Capabilities of Solid-Phase Surfaces by the Rate of Adhesion of Blood Cells. Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2019;6(3):53–60. (In Russ.)*

**Список сокращений:** МОГ — малообъемная геморперфузия; СВАП — скоростно-временной

адгезивный профиль; СКТ-6А ВЧ — медицинский углеродный адсорбент высокой чистоты.

### Введение

В процессе эволюции обеспечена универсальность реакции клеток (в частности клеток крови) на субстраты любой природы за счет формирования разнообразного набора адгезивных структур. Адгезия является одним из показателей активации клеток крови. В природе молекулы адгезии представлены в основном четырьмя классами: суперсемейство ин-

тегринов, семейство селектинов, суперсемейство иммуноглобулинов и семейство кадгеринов, которые обеспечивают все разнообразие межклеточных, клеточно-матриксных и клеточно-субстратных (чужеродные поверхности) взаимодействий. Именно клеточно-субстратные взаимодействия являются предметом данного исследования. Ведущие адгезивные структуры клеток крови представлены в пре-

обладающем количестве молекулами суперсемейства интегринов (для лейкоцитов — FLA-1 (CD11a/CD18), Mac-1 (CD11b/CD18), p150,95 (CD11c/CD18); для тромбоцитов — GPIIb/IIIa (αIIbβ3-интегрин, CD41/CD61) и еще ряд β-интегринов, обеспечивающих адгезию к белковым структурам матрикса: к витронектину (αvβ3-интегрин, CD51/CD61), к коллагену (α2β1-интегрин, CD49b/CD29), к ламинину (α6β1-интегрин, CD49f/CD29) и другие. По данным ряда авторов, именно эти структуры обеспечивают главным образом адгезию клеток крови к чужеродным поверхностям, так как использование в эксперименте моноклональных антител против CD11b или CD18 полностью блокировало прилипание и распластывание нейтрофильных лейкоцитов на пластике [1, 2]. С другой стороны, существует предположение, что адгезия и активация клеток на чужеродной поверхности опосредуется эндогенными белками (фибриноген, фибронектин и другие), которые в процессе контакта крови с искусственным субстратом сорбируются на его поверхности, обеспечивая дальнейшее специфическое взаимодействие с ними адгезинов клеточной поверхности [3]. Адгезивные молекулы (в частности β2-интегрины) выполняют две основные функции: обеспечивают прилипание клеток к различным субстратам (непосредственно адгезию) и выполняют сигнальную функцию (передают сигнал внутрь клетки), включая активационные процессы, например обеспечивают «дыхательный взрыв» и секреторные проявления для гранулоцитов, являясь в прямом смысле молекулами двойного назначения [4]. Очевидно, что адгезивные структуры имеют непосредственное отношение к активации клеток: процессы адгезии способны трансдуцировать активационные сигналы внутрь клетки, поэтому при возрастании эффективности действия адгезивных структур активация клеток будет усиливаться. Методы исследования адгезии клеток крови достаточно многочисленны, все они направлены на изучение свойств самих клеток, их функциональной активности, экспрессии на их плазмолемме тех или иных белковых структур, изменения развития метаболических процессов, активации внутренних каскадов и т. д. В нашем исследовании мы использовали прилипающие клетки крови как метод оценки (оценочный индикатор) для регистрации активационных возможностей гемоконтактных препаратов и других чужеродных материалов, контактирующих с кровью. Возможно предположить, что процесс адгезии может быть индикатором активации клеток крови, контактирующих с чужеродными поверхностями, и служить оценочным критерием активационных возможностей этих поверхностей.

### Цель исследования

Состояла в оценке активационных свойств твердофазных материалов (сорбентов) при их контактно-взаимодействии с кровью по скорости адгезии прилипающих клеток (тромбоцитов и лейкоцитов).

### Материалы и методы

Эксперименты по контактному взаимодействию крови с твердофазными материалами проводили в стендовых условиях. Донорскую кровь получали на станции переливания крови ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, которую забирали у здоровых волонтеров из локтевой вены в вакуумную пробирку с гепарином лития в объеме 9,0 мл. В качестве твердой фазы (гемоконтактного препарата) использовали углеродный сорбент СКТ-6А ВЧ, который был апробирован в клинике как активатор крови при лечении различных заболеваний методом малообъемной гемоперфузии (МОГ) [5].

В колонки, изготовленные из одноразовых шприцов объемом 20 мл, помещали фильтр из нетканого материала и капроновую сетку, которые плотно фиксировали у торцевой поверхности шприца прижимным кольцом, и загружали угольный сорбент СКТ-6А ВЧ, хранящийся в 20 %-ном растворе этанола, в объеме 1,8–2,0 мл. Перед началом работы из шприц-колонок удаляли раствор этанола, гемоконтактный препарат 3 раза промывали стерильным физиологическим раствором (1:10), а затем еще 3 раза физиологическим раствором с гепарином (20 ед/мл). Затем в шприц-колону забирали гепаринизированную донорскую кровь из вакуумной пробирки из расчета сорбент : кровь (1:4), предварительно отобрав пробу крови «до контакта». Загруженные кровью шприц-колону помещали в горизонтальном положении на роторную мешалку и включали вращение со скоростью 10 об/мин. Эксперименты (n = 20) проводили в течение 60 мин при комнатной температуре в постоянном ротационном режиме. Брали пробы крови каждые 5, 20, 40 и 60 мин от начала эксперимента в объеме 1,8–2,0 мл в пробирки с ЭДТА (этилендиаминтетрауксусной кислотой). До подсчета клеток пробы крови хранили в холодильнике. После завершения эксперимента во всех пробах регистрировали показатели крови (26 параметров) с использованием гематологического анализатора SySmex XT 1800i.

Во всех пробах исследовали прилипающие клетки крови — тромбоциты, лейкоциты и их субпопуляции (гранулоциты и агранулоциты), регистрировали количество фиксированных к субстрату (сорбенту) клеток по их числу, оставшихся в жидкой фазе крови. Скорость адгезии клеток за

каждый временной интервал рассчитывали по формуле:

$$V = (A - B) / t,$$

где:  $V$  — скорость адгезии клеток;  $A$  — количество клеток в единице объема крови в предыдущей пробе;  $B$  — количество клеток в единице объема крови в последующей пробе;  $t$  — время между соответствующими точками проведения анализа.

По полученным результатам оценивали активационные свойства углеродного сорбента СКТ-6А ВЧ. Скорость взаимодействия клеток с гранулами сорбента выражали в изменении количества клеток в единице объема в минуту (кл/мкл/мин). Данные величины позволяют судить, какие процессы (прилипания или отлипания) преобладают в гемоконтактной системе в данный промежуток времени и какое количество клеток каждую минуту прилипает к субстрату или уходит с него в жидкую фазу крови.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием прикладных пакетов Statistica 7.0 for Windows и Excel 2013. Достоверность изменения показателей внутри групп оценивали с помощью  $t$ -критерия Стьюдента для попарно связанных выборок и критерия Вилкоксона для парных сравнений, достоверность различий показателей между группами — с помощью  $t$ -критерия Стьюдента для независимых выборок и  $U$ -критерия Манн–Уитни. Для анализа непараметрических показателей применяли метод Фишера, тест  $\chi^2$  Пирсона. Статистически достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Процесс взаимодействия прилипающих клеток крови с твердофазным препаратом, приводящий к наведенной активности клеток, можно представить следующим образом: в начале контакта идет интенсивная адгезия прилипающих клеток крови к субстрату, затем скорость адгезии падает и наступает момент, когда скорости прилипания и отлипания клеток равны (наступает динамическое равновесие) и наконец в гемоконтактной системе начинает преобладать процесс отлипания клеток от субстрата и переход их обратно в жидкую фазу крови.

Для проведения анализа развития активационных процессов клеток в зависимости от скорости адгезии их к субстрату в разные временные интервалы контакта использовали скоростно-временной адгезивный профиль (СВАП) клеток крови на сорбенте. Исследования проводили в пробах крови «до», «5 мин», «20 мин», «40 мин» и «60 мин», но при анализе гемограмм для построения временного профиля были определены реперные точки:

1 — проба «5 мин» от начала контакта крови с сорбентом (по методике проведения МОГ в клинике время контакта крови с сорбентом СКТ-6А ВЧ составляло 3–5 мин) [5].

2 — временная точка, включающая период от начала контактного взаимодействия и до точки, в которой еще преобладает адгезия клеток к субстрату над их отлипанием и уходом в жидкую фазу крови.

3 — временная точка, завершающая период преобладания отлипания клеток крови от сорбента. Этот период длится от второй реперной точки, когда начинают превалировать процессы ухода клеток с сорбента, и до конца эксперимента — «60 мин».

Для получения скоростного профиля реакции прилипающих клеток крови на контактное взаимодействие с сорбентами рассчитывали скорости адгезии клеток в периоды между реперными точками. Таким образом, для каждого сорбента (гемоконтактного материала) можно рассчитать, составить и графически представить СВАП. Анализируя полученные профили, можно сравнить различные твердофазные гемоконтактные препараты и определить, какие из них в большей степени обладают способностью активировать клеточные элементы крови, что важно учитывать при проведении процедуры МОГ.

СВАП для тромбоцитов крови человека при ее контакте с углеродным сорбентом СКТ-6А ВЧ представлен на рис. 1. В течение первых 5 минут скорость прилипания тромбоцитов к гранулам была максимальной и составляла  $(21,2 \pm 1,47) \times 10^3$  кл/мкл/мин. В период временного интервала «0–20 мин» отмечали снижение скорости адгезии тромбоцитов до  $(6,17 \pm 0,368) \times 10^3$  кл/мкл/мин, в данный период еще преобладало прилипание клеток к гранулам над их отлипанием. Средняя скорость адгезии в период «20–60 мин» является отрицательной величиной  $(-1,02 \pm 0,122) \times 10^3$  кл/мкл/мин, так как в этот временной интервал процессы отлипания клеток от сорбента преобладали над их фиксацией. Учитывая незначительную скорость отлипания клеток и длительное время преобладания данного процесса можно полагать, что существенное количество тромбоцитов в конце контактного взаимодействия возвращается в жидкую фазу крови в активированном состоянии. Агрегации тромбоцитов при этом не наблюдается.

Диаграмма скорости взаимодействия лейкоцитов с сорбентом представлена на рис. 2. Она схожа реакцией тромбоцитов на контактное взаимодействие. Максимальную скорость адгезии отмечали в период «5 мин» от начала контакта. В период «0–20 мин» преобладали процессы адгезии, затем в

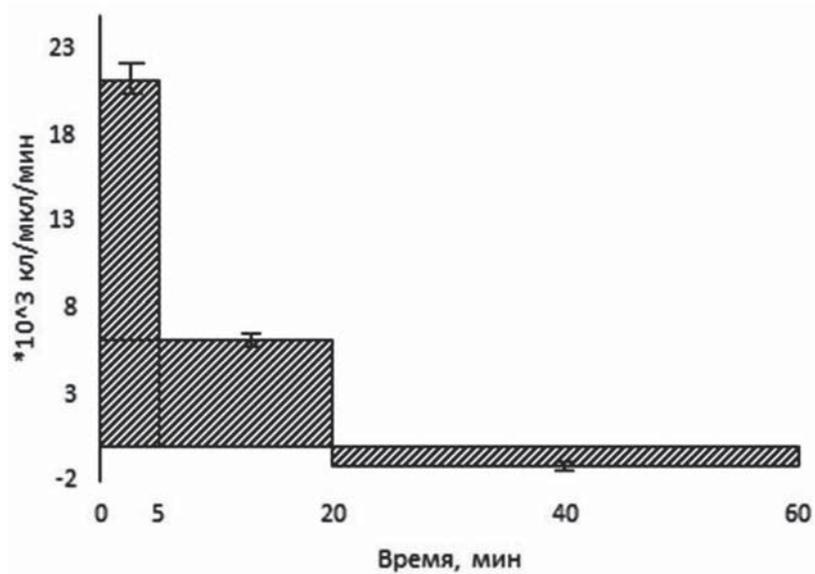


Рис. 1. Скоростно-временной адгезивный профиль для тромбоцитов при контакте крови с углеродным сорбентом СКТ-6А ВЧ

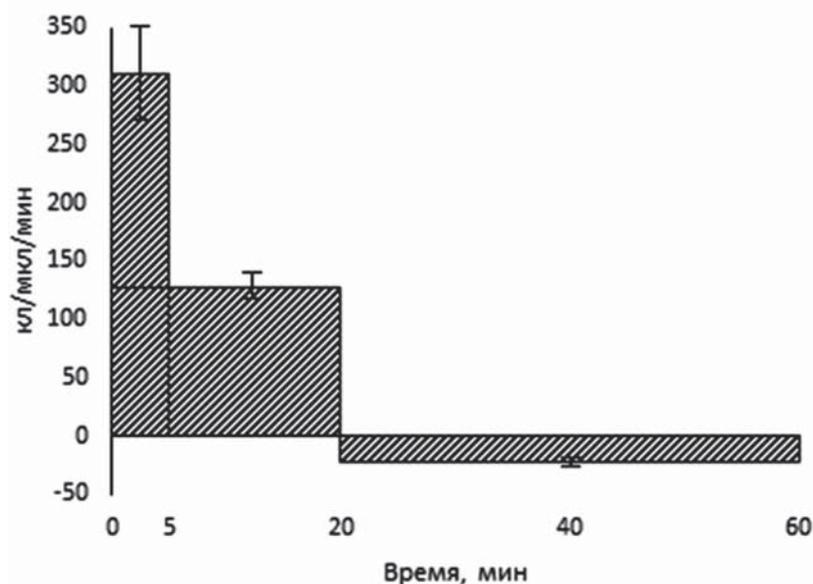


Рис. 2. Скоростно-временной адгезивный профиль для лейкоцитов (общее количество) при контакте крови с углеродным сорбентом СКТ-6А ВЧ

период «20–60 мин» превалировал процесс отлипания клеток. Но можно выделить и некоторые отличия. Во-первых, скорость адгезии лейкоцитов в период «5 мин» значительно ниже ( $310,6 \pm 43,2$  кл/мкл/мин), чем скорость прилипания тромбоцитов. Во-вторых, соотношение скорости адгезии тромбоцитов в периоды «0–5 мин» / «0–20 мин» составило 3,44, а для лейкоцитов этот показатель равен 2,44. Эти различия могут быть связаны с размером и количеством клеток в единице объема крови. В период «0–20 мин» скорость адгезии лейкоцитов составляла  $126,8 \pm 13,3$  кл/мкл/мин. Начиная с «20 мин» начинал преобладать процесс отлипания клеток,

но его скорость (в отличие от тромбоцитов) была значительно ниже (более чем в 45 раз). В период «20–60 мин» средняя скорость адгезии лейкоцитов составляла  $-22,4 \pm 6,17$  кл/мкл/мин.

Диаграмма, характеризующая скорости прилипания и отлипания различных субпопуляций лейкоцитов к гранулам сорбентов представлена на рис. 3. По форме она повторяет динамику поведения общей популяции лейкоцитов. Нужно отметить, что скорость адгезии гранулоцитов во все временные интервалы была значительно выше, чем у агранулоцитов. Гранулоциты: «0–5 мин» —  $255,4 \pm 38,87$  кл/мкл/мин; «0–20 мин» —

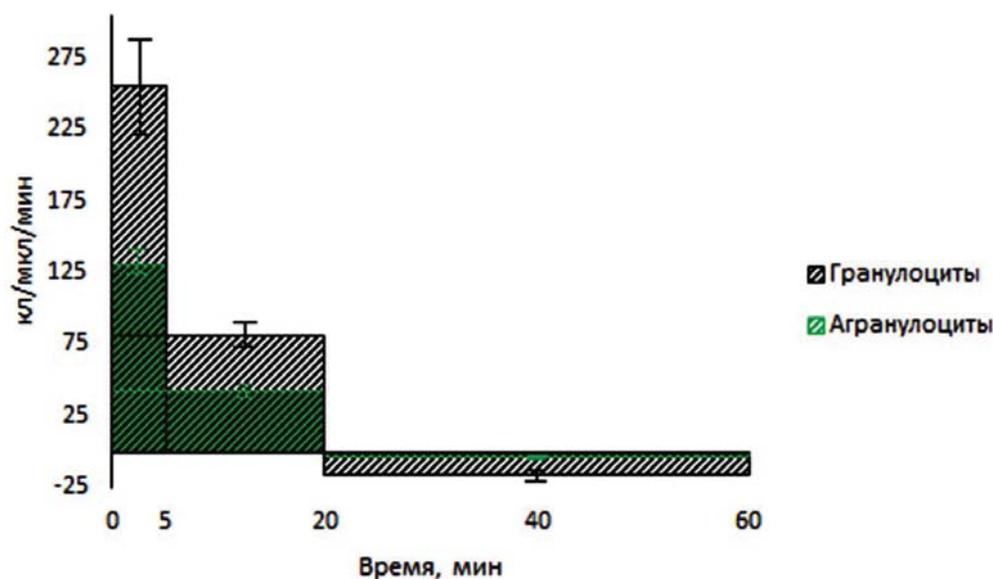


Рис. 3. Скоростно-временной адгезивный профиль для гранулоцитов и агранулоцитов при контакте крови с углеродным сорбентом СКТ-6А ВЧ

81,6 ± 10,29 кл/мкл/мин; «20–60 мин» — (–15,9) ± 3,27 кл/мкл/мин. Агранулоциты: «0–5 мин» — 130,0 ± 16,68 кл/мкл/мин; «0–20 мин» — 42,6 ± 5,09 кл/мкл/мин; «20–60 мин» — (–3,4) ± 0,68 кл/мкл/мин. Вероятно, это связано с более развитым адгезивным аппаратом гранулоцитов.

Проведенное исследование позволяет регистрировать запуск активационных процессов в прилипающих клетках крови по скорости их адгезии к субстрату и оценивать активационные свойства любых чужеродных материалов, контактирующих с кровью, путем построения конкретного СВАП. Известно, что адгезия клеток крови к искусственным поверхностям зависит от ряда их характеристик: от гидрофильности (гидрофобные структуры обладают менее выраженной адгезивностью, чем гидрофильные) [6]; от топографии поверхности (грубые поверхности обладают более выраженной адгезивностью, но и большей повреждающей способностью, чем гладкие) [7]. Таким образом, каждый гемоконтактный материал может иметь индивидуальный СВАП.

Исследуемые характеристики важны при использовании в клинике метода малообъемной гемоперфузии (МОГ), при котором реализуются активационные (не сорбционные) механизмы лечебного действия гемоконтактной (сорбционной) процедуры. Контактное взаимодействие крови с гранулами сорбентов приводит к активации всех ее гуморальных и клеточных систем, результатом которой является изменение общего эффекторно-регуляторного потенциала крови, приводящее к изменению воздействия на патологический процесс [8]. Включение метода МОГ в схемы

лечения больных с тяжелыми видами патологии (критическая ишемия нижних конечностей, термические поражения нижних конечностей, воспалительные и гнойно-некротические заболевания пальцев и кисти) продемонстрировало выраженный лечебный эффект. В качестве гемоконтактного препарата при проведении МОГ использовали углеродный гемосорбент СКТ-6А ВЧ, разрешенный для проведения лечебных мероприятий у больных [9, 10]. Поэтому данный сорбент был выбран и для оценки активационных свойств гранул угля по адгезии к ним прилипающих клеток крови. Он был рассмотрен как некий активационный «стандарт», при применении которого были получены «классические» показатели изменения скорости адгезии при контакте гепаринизированной крови человека с гранулами углеродного гемосорбента СКТ-6А ВЧ. Так как это пока единственный препарат, который прошел клиническую апробацию при использовании метода МОГ при ряде тяжелых заболеваний с явно выраженным лечебным эффектом, то он может служить эталоном для сравнения его активационных способностей с другими гемоконтактными препаратами. При увеличении или снижении скорости адгезии на других сорбентах либо изменении характера реакции (смена реперных точек, удлинение или укорочение времени и скорости максимума адгезии, то есть изменение СВАП гемоконтактного материала) можно ожидать усиление либо снижение эффективности лечебного действия того или иного твердофазного гранулированного гемоконтактного препарата при проведении малообъемной гемоперфузии.

**Выводы**

По скорости адгезии прилипающих клеток крови можно оценивать активационные свойства твердофазных материалов, например углеродного гемосорбента СКТ-6А ВЧ.

Активационные свойства гемоконтактных материалов целесообразно представлять в виде скоростно-временного адгезивного профиля (СВАП), который будет индивидуален для каждого твердофазного препарата.

По развитию процесса адгезии можно судить об активации клеток крови, подвергшихся контакту с любыми чужеродными поверхностями, и оценивать активационные возможности этих поверхностей.

**Конфликт интересов / Conflict of interest**

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

**Список литературы / References**

- Schleiffenbaum B, Moser R, Patarroyo M et al. The Cell Surface Glycoprotein Mac-1 (CD11b/CD18) Mediates Neutrophil Adhesion and Modulates Degranulation Independently of Its Quantitative Cell Surface Expression. *J Immunol.* 1989;142(10):3537–3545.
- Jaconi ME, Theler JM, Schlegel W et al. Cytosolic Free Ca<sup>2+</sup> Signals in Single Adherent Human Neutrophils: Generation and Functional Role. *Eur J Pediatr.* 1993;152(1):S26–32.
- Mazurov A.V. Physiology and Pathology of Platelets. M.: Litterra, 2011. p.480. In Russian [Мазуров А. В. Физиология и патология тромбоцитов. М.: Литтерра, 2011. с.480].
- Galkin AA, Demidova VS. The Role of Adhesion in Activation of Neutrophil and Their Cytotoxic Interaction with Endothelium. *Uspekhi sovremennoj biologii = Successes of modern biology.* 2011;131(1):62–78. In Russian [Галкин А. А., Демидова В. С. Роль адгезии в активации нейтрофилов и цитотоксическом взаимодействии нейтрофилов с эндотелием. *Успехи современной биологии.* 2011;131(1):62–78].
- Treatment of Critical Ischemia of Lower Extremities by the Method of the Target Small Hemoperfusion. *Methodical Recommendation.* SPb, 2003. p. 7. In Russian [Лечение критической ишемии нижних конечностей методом целевой малообъемной гемоперфузии. Методические рекомендации. Лечение критической ишемии нижних конечностей методом целевой малообъемной гемоперфузии. Методические рекомендации. СПб.: НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, 2003. с.7].
- Tomczok J, Sliwa-Tomczok W, Klein CL et al. Biomaterial-Induced Alterations of Human Neutrophils under Fluid Shear Stress: Scanning Electron Microscopical Study In Vitro. *Biomaterials.* 1996;17(14):1359–1367.
- Chang S, Popowich Y, Greco RS et al. Neutrophil Survival on Biomaterials Is Determined by Surface Topography. *J Vasc Surg.* 2003;37(5):1082–1090.
- Kuznetsov SI, Burkova NV, Tyukavin AI. Solid-Phase Contact Hemomodulation. *Byulleten' federal'nogo centra serdca, krovi i endokrinologii im. V.A. Almazova = Bulletin of the Federal Almazov Medical Research Centre.* 2013;6:28–33. In Russian [Кузнецов С. И., Буркова Н. В., Тюкавин А. И. Контактная твердофазная гемомодуляция. *Бюллетень федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова.* 2013;6:28–33].
- Burkova NV, Kuznetsov SI, Nohrin SP et al. Clinical Effects of Small Volume Hemoperfusion in Treatment of Critical Ischemia of the Lower Extremities. *Efferentnaya terapiya = Efferent therapy.* 2010;16(3):24–27. In Russian [Буркова Н. В., Кузнецов С. И., Нохрин С. П. и др. Клинические эффекты малообъемной гемоперфузии при лечении критической ишемии нижних конечностей. *Эфферентная терапия.* 2010;16(3):24–27].
- Burkova NV, Rutenburg DG, Arseniev NA et al. The Use of Regional Small Volume Hemoperfusion, Light Therapy and Laser Radiation in Complex Treatment of the Patients with Suppurative Pathology of Fingers and Hand. *Efferentnaya terapiya = Efferent therapy.* 2010;16(3):34–41. In Russian [Буркова Н. В., Рутенбург Д. Г., Арсениев Н. А. и др. Применение регионарной малообъемной гемоперфузии, светотерапии и лазерного излучения в комплексном лечении больных с гнойной патологией пальцев и кисти. *Эфферентная терапия.* 2010;16(3):34–41].

**Информация об авторах:**

Киричук Оксана Петровна, лаборант-исследователь НИЛ биопротезирования и кардиопротекции Центра экспериментального биомоделирования Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, студентка кафедры медицинской физики ФГАОУ ВО СПбПУ;

Буркова Наталья Владимировна, д.б.н., доцент, профессор лечебного факультета Института медицинского образования, ведущий научный сотрудник НИЛ биопротезирования и кардиопротекции Центра экспериментального биомоделирования Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Романчук Елизавета Вячеславовна, студентка кафедры медицинской физики ФГАОУ ВО СПбПУ;

Литвиненко Елена Валерьевна, заведующая клинико-диагностической лабораторией Лечебно-реабилитационного комплекса ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Киселева Анастасия Дмитриевна, студентка лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Кузнецов Сергей Иванович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник НИЛ биопротезирования и кардиопротекции Центра экспериментального биомоделирования Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

**Author information:**

Kirichuk Oksana P., Laboratory Researcher of the Research Laboratory of Biological Prosthetic Valve Replacement and Cardioprotection of the Center for Experimental Surgical Bio-Modelling of the Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre; Student of the Department of Medical Physics, Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University;

Burkova Natalya V., Dr. Sc., Professor of the Medical Faculty Institute of Medical Education, Leading Researcher of the Research Laboratory of Biological Prosthetic Valve Replacement and Cardioprotection of the Center for Experimental Surgical Bio-Modelling of the Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Romanchuk Elizabeth V., Student of the Department of Medical Physics, Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University;

Litvinenko Elena V., Head of the Clinical and Diagnostic Laboratory of Treatment and Rehabilitation Complex, Almazov National Medical Research Centre;

Kiseleva Anastasia D., Student of the Medical Faculty of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre;

Kuznetsov Sergei I., Dr. Sc., Professor, Chief Researcher of the Research Laboratory of Biological Prosthetic Valve Replacement and Cardioprotection of the Center for Experimental Surgical Bio-Modelling of the Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre.