



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

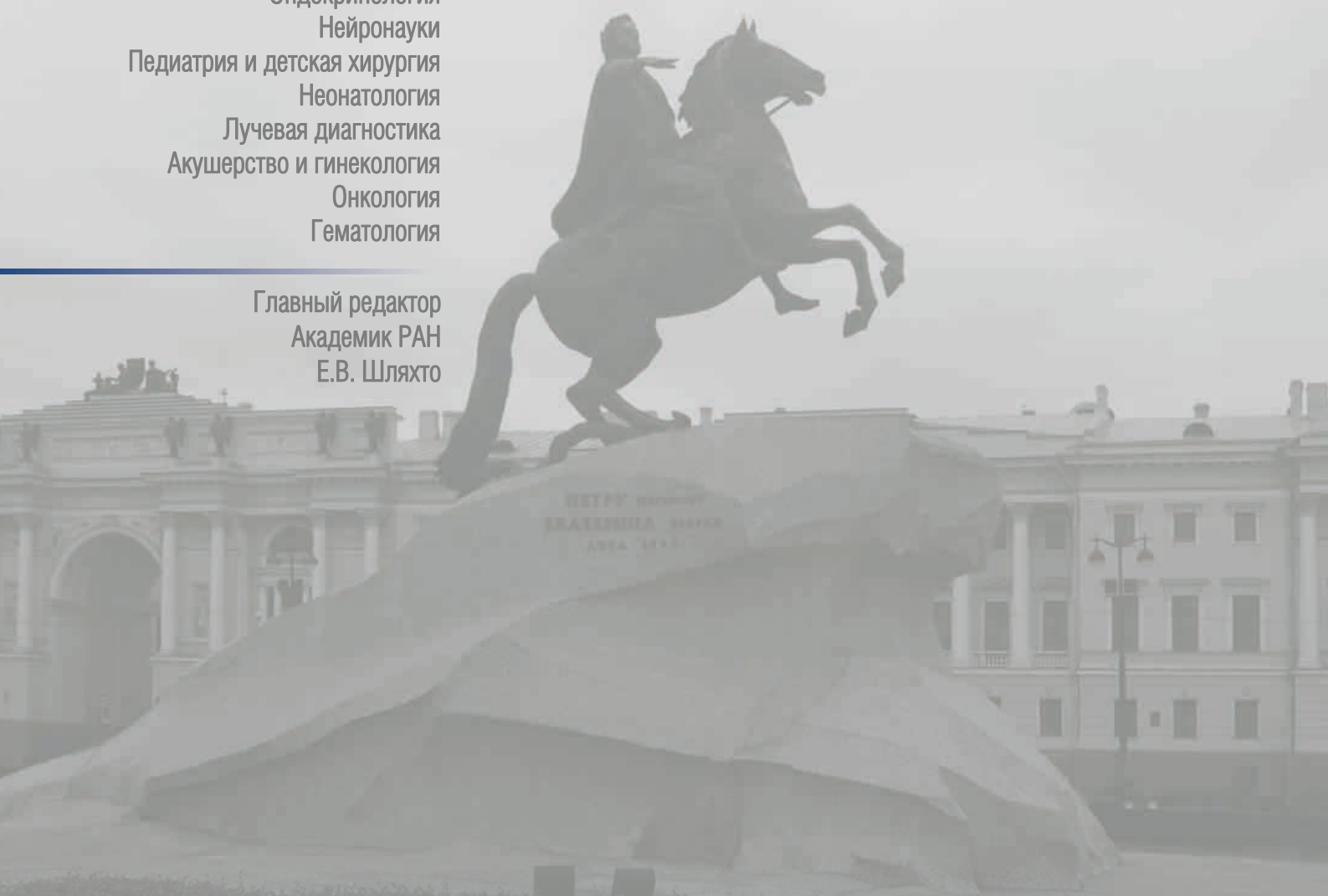
# Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 6 № 6 / 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





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

# Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 6 №6 / 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. Корректра — 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:** bulletin@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.

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.*

18+

## СОДЕРЖАНИЕ

### СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

**5** Драганова А. С., Полякова Е. А., Колодина Д. А., Беляева О. Д., Беркович О. А., Каронова Т. Л., Шляхто Е. В.  
**КОНЦЕНТРАЦИЯ ОМЕНТИНА-1 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

**14** Алексеева Н. П., Горлова И. А., Бондаренко Б. Б.  
**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПОТРЕБНОСТИ В ГОСПИТАЛИЗАЦИЯХ ПОСЛЕ КАРДИО-ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА ОСНОВЕСИМПТОМНО-СИНДРОМАЛЬНОГО СТРУКТУРИРОВАНИЯ ФАКТОРОВ**

### НЕВРОЛОГИЯ

**23** Архипова Н. Б., Александров М. В.  
**ВЛИЯНИЕ СЕВОФЛУРАНА НА ВЫСОКОЧАСТОТНУЮ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

### АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ

**29** Баутин А. Е., Бельских Ю. Н., Москаленко В. В., Фредерикс Е. В., Якубов А. В., Пожидаева А. М., Арам-Балык Н. В., Радовская В. А., Меркулова Л. Г., Абуталимова Н. Р., Мазурок В. А.  
**РЕГИОНАРНАЯ АНЕСТЕЗИЯ У БЕРЕМЕННЫХ С СОПУТСТВУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ**

### РАДИОЛОГИЯ

**40** Чегина Д. С., Сергиеня О. В., Ефимцев А. Ю., Труфанов Г. Е., Зазерская И. Е., Зубарева Т. М., Цнобиладзе И. Г.  
**МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ЭНДОМЕТРИОЗА**

### ДИАГНОСТИКА

**51** Асатрян Т. Т., Гайковая Л. Б., Слепышева В. В.  
**ЗНАЧИМОСТЬ ГЛИЦЕРИНОВОГО ТЕСТА С ГРАФИЧЕСКИМ ОПРЕДЕЛЕНИЕМ СКОРОСТИ ЛИЗИСА ЭРИТРОЦИТОВ ДЛЯ СКРИНИНГА НАСЛЕДСТВЕННОГО СФЕРОЦИТОЗА**

## CONTENT

### CARDIOVASCULAR MEDICINE

**5** Draganova A. S., Polyakova E. A., Kolodina D. A., Belyaeva O. D., Berkovich O. A., Karonova T. L., Shlyakhto E. V.  
**CONCENTRATION OMENTIN-1 IN THE SERUM OF PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE**

**14** Alekseeva N. P., Gorlova I. A., Bondarenko B. B.  
**FORECASTING OF NEED IN POSTCARDIOSURGERY HOSPITALIZATIONS ON THE BASIS OF SYMPTOM-SYNDROME STRUCTURING OF FACTORS**

### NEUROLOGY

**23** Arkhipova N. B., Aleksandrov M. V.  
**EFFECT OF SEVOFLURANE ON HIGH-FREQUENCY BRAIN ELECTRICAL ACTIVITY**

### PAIN, CRITICAL CARE AND ANESTHESIA

**29** Bautin A. E., Bel'skih Y. N., Moskalenko V. V., Frederiks E. V., Yakybov A. V., Pozhidaeva A. M., Aram-Balik N. V., Radovskaya V. A., Merkulova L. G., Abutalimova N. R., Mazurok V. A.  
**REGIONAL ANAESTHESIA IN PREGNANT WOMEN WITH CARDIOVASCULAR DISEASES**

### RADIOLOGY

**40** Chegina D. S., Sergienya O. V., Efimtsev A. Yu., Trufanov G. E., Zazerskaya I. E., Zubareva T. M., Tsnobiladze I. G.  
**MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN THE DIAGNOSIS OF ENDOMETRIOSIS**

### DIAGNOSTICS

**51** Asatryan T. T., Gaikovaya L. B., Slepishcheva V. V.  
**THE VALUE OF THE ACIDIFIED GLYCEROL LYSIS TEST WITH A GRAPHICAL DETERMINATION FOR SCREENING OF HEREDITARY SPHEROCYTOSIS**



## КОНЦЕНТРАЦИЯ ОМЕНТИНА-1 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Драганова А. С.<sup>1,2</sup>, Полякова Е. А.<sup>1,2</sup>, Колодина Д. А.<sup>1</sup>,  
Беляева О. Д.<sup>1,2</sup>, Беркович О. А.<sup>1,2</sup>, Каронова Т. Л.<sup>1,2</sup>,  
Шляхто Е. В.<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Драганова Анна Сергеевна,  
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова  
Минздрава России,  
ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Россия, 197022.  
E-mail: anchous0\_0@mail.ru

Статья поступила в редакцию 17.06.2019  
и принята к печати 09.10.2019.

### Резюме

Оментин-1 (ОМ-1) — один из важнейших противовоспалительных адипоцитокинов, вырабатываемых жировой тканью. Известно, что концентрация его снижена у больных ожирением. Однако роль ОМ-1 в патогенезе ишемической болезни сердца (ИБС), в том числе острого коронарного синдрома (ОКС), до конца не определена.

**Цель исследования:** оценить уровень ОМ-1 в сыворотке крови у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбПСТ), перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), и у больных со стабильным течением ИБС.

**Материал и методы.** Обследовано 104 пациента с ОКСбПСТ, перенесших ЧКВ. Группы сравнения составили 38 пациентов без ИБС, отсутствие ИБС у которых было доказано отрицательным результатом стресс-эхокардиографии или диагностической коронарографией, а также 80 пациентов со стабильным течением ИБС. Всем пациентам проводилась оценка антропометрических показателей: рост, вес, окружность талии (ОТ), индекс массы тела (ИМТ). Концентрацию ОМ-1 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (DRG, США), показатели липидного спектра сыворотки крови определяли ферментативным методом. **Результаты.** У больных ОКСбПСТ, перенесших ЧКВ, концентрация ОМ-1 в крови ниже, чем у обследованных без атеросклеротического поражения коронарных артерий [7,53 (5,00–10,55) нг/мл и 12,56 (7,84–15,34) нг/мл соответственно;  $p < 0,001$ ]. Концентрация ОМ-1 в крови у больных с ОКСбПСТ и стабильным течением ИБС не отличалась ( $p > 0,05$ ). У больных ОКСбПСТ концентрация ОМ-1 крови при многососудистом поражении коронарных артерий ниже, чем при однососудистом поражении [7,30 (3,91–8,17) нг/мл и 9,44 (6,54–9,93) нг/мл соответственно;  $p < 0,001$ ]. Аналогичные закономерности были установлены и у больных со стабильным течением ИБС ( $p < 0,001$ ).

Концентрация ОМ-1 в крови у женщин с ОКСбПСТ со стабильным течением ИБС и у обследованных без ИБС была выше, чем у мужчин соответствующих групп ( $p < 0,001$ ).

У больных с ОКСбПСТ и со стабильным течением ИБС с избыточной массой тела и ожирением (ВОЗ, 1999) концентрация ОМ-1 в сыворотке крови ниже, чем у пациентов с ИБС и нормальным ИМТ ( $p < 0,001$ ). У пациентов с ОКСбПСТ и абдоминальным ожирением (АО) уровень ОМ-1 в крови ниже, чем у пациентов с ОКСбПСТ без АО, как у мужчин, так и у женщин ( $p < 0,001$ ). При проведении регрессионного анализа было установлено, что концентрация ОМ-1 в крови у больных с ОКСбПСТ определяется

ИМТ ( $b = -0,30$ ;  $\beta = -0,23$ ;  $p = 0,002$ ) и полом пациента ( $b = 2,21$ ;  $\beta = 0,16$ ;  $p = 0,029$ ); у больных со стабильным течением ИБС — ИМТ ( $b = -0,38$ ;  $\beta = -0,27$ ;  $p = 0,029$ ).

**Заключение.** Для больных ИБС как с ОКСБПСТ, так и со стабильным течением ИБС характерен низкий уровень ОМ-1 в крови. Наиболее низкие значения ОМ-1 выявлены у больных с многососудистым поражением коронарных артерий и ожирением. Установлены гендерные особенности концентрации ОМ-1 в сыворотке крови: концентрация ОМ-1 в сыворотке крови у женщин выше, чем у мужчин. Снижение концентрации ОМ-1 в крови у пациентов с ОКСБПСТ и со стабильным течением ИБС ассоциируется с ИМТ, полом пациента, а также тяжестью коронарного атеросклероза.

**Ключевые слова:** ожирение, адипоцитокينات, оментин-1, острый коронарный синдром, ишемическая болезнь сердца, чрескожные коронарные вмешательства.

*Для цитирования:* Драганова А.С., Полякова Е.А., Колодина Д.А. и др. Концентрация оментина-1 в сыворотке крови у больных ишемической болезнью сердца. Трансляционная медицина. 2019;6(6):5–13.

## CONCENTRATION OMENTIN-1 IN THE SERUM OF PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

Draganova A. S.<sup>1,2</sup>, Polyakova E. A.<sup>1,2</sup>, Kolodina D. A.<sup>1</sup>,  
Belyaeva O. D.<sup>1,2</sup>, Berkovich O. A.<sup>1,2</sup>, Karonova T. L.<sup>1,2</sup>,  
Shlyakhto E. V.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Education Institution of Higher Education «Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

### Corresponding author:

Draganova Anna S.,  
FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH  
Russia,  
L'va Tolstogo str. 6/8, Saint Petersburg,  
Russia, 197022.  
Email: anchous0\_0@mail.ru

Received 17 June 2019; accepted 09 October 2019.

### Abstract

**Background.** Omentin-1 (OM-1) — one of the most important anti-inflammatory adipocytokines produced by adipose tissue. It is known that its concentration is reduced in obese patients. However, the role of OM-1 in the pathogenesis of coronary heart disease (CHD), including acute coronary syndrome (ACS), is not fully determined.

**The objective** of the study — to assess the level of OM-1 in blood serum of patients with ACS without ST-segment elevation (ACSWEST) who underwent percutaneous coronary intervention (PCI) and patients with stable CHD.

**Design and methods.** Examined 104 patients with ACSWEST undergoing PCI. Comparison groups consisted of 38 patients without CHD according to negative results of stress-echocardiography or coronary angiography, as well as 80 patients with stable CHD. All patients were evaluated anthropometric indicators: height, weight, waist circumference (WC), body mass index (BMI). Serum concentrations of OM-1 were determined by enzyme immunoassay (DRG, USA), serum lipid profile was determined by enzymatic method.

**Results.** In patients with ACSWEST who underwent PCI, the concentration of OM-1 in the blood is lower than in those examined without atherosclerotic lesions of the coronary arteries [7.53 (5.00–10.55) ng/ml and 12.56 (7.84–15.34) ng/ml, respectively;  $p < 0.001$ ]. The concentration of OM-1 in the blood in patients with ACSWEST and a stable CHD did not differ ( $p > 0.05$ ). In patients with ACSWEST, the concentration of OM-1 in blood with multivascular lesions of the coronary arteries is lower than with 1–2 vascular lesions [7.30 (3.91–8.17) ng/ml and 9.44 (6.54–9.93) ng/ml, respectively;  $p < 0.001$ ]. Similar patterns were established in patients with a stable CHD ( $p < 0.001$ ).

The concentration of OM-1 in the blood in women with ACSWEST, with stable CHD and in those examined without CHD was higher than in men of the corresponding groups ( $p < 0.001$ ).

In patients with ACSWEST and with a stable CHD with overweight and obesity (WHO, 1999), the concentration of OM-1 in blood serum is lower than in patients with CHD and normal BMI ( $p < 0.001$ ). In patients with ACSWEST and AO, the level of OM-1 in the blood is lower than in patients with ACSWEST without AO, both in men and women ( $p < 0.001$ ). When conducting a regression analysis, it was found that the concentration of OM-1 in the blood of patients with ACSWEST is determined by BMI ( $b = -0.30$ ,  $\beta = -0.23$ ,  $p = 0.002$ ) and patient gender ( $b = 2.21$ ,  $\beta = 0.16$ ,  $p = 0.029$ ); in patients with a stable CHD — BMI ( $b = -0.38$ ,  $\beta = -0.27$ ,  $p = 0.029$ ).

**Conclusion.** For patients with CHD, both with ACSWEST and with stable CHD, a low level of OM-1 in the blood is characteristic. The lowest OM-1 values were found in patients with multivascular coronary artery disease and obesity. The gender characteristics of the concentration of OM-1 in serum were established: the concentration of OM-1 in serum in women is higher than in men. A decrease in the concentration of OM-1 in the blood in patients with ACSWEST and with stable CHD is associated with BMI, the patient's gender, and the severity of coronary atherosclerosis.

**Key words:** obesity, adipocytokine, omentin-1, acute coronary syndrome, coronary artery disease, percutaneous coronary intervention.

**For citation:** Draganova AS, Polyakova EA, Kolodina DA et al. Concentration omentin-1 in the serum of patients with coronary heart disease. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2019;6(6):5–13. (In Russ.)

**Список сокращений:** АО — абдоминальное ожирение, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ОКС/ПСТ — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, OM-1 — оментин-1, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, ХСЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

### Введение

Последние десятилетия ознаменованы широким применением эндоваскулярных методов лечения ишемической болезни сердца (ИБС) и, в частности, острого коронарного синдрома (ОКС) — чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ). Однако несмотря на это, ИБС, и в том числе ОКС, сохраняют за собой лидирующие позиции в причинах смертности среди населения не только в России, но и во всем мире [1].

Хорошо известно, что ожирение является одним из важнейших факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Так, результаты крупного эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ [2], проведенного в 2012–2013 годах в России, свидетельствуют о том, что ожирение занимает третье место среди факторов сердечно-сосудистого риска после дислипидемии и артериальной гипертензии. При этом до настоящего времени патогенетические механизмы влияния ожирения на возникновение и течение ИБС до конца не определены и требуют уточнения.

Большинство исследователей считают, что ключевую роль в патогенезе ожирения и ассоциированных с ним состояний играют биологически

активные вещества, продуцируемые жировой тканью, — адипоцитокينات [3]. К ним относятся адипонектин, лептин, фактор некроза опухоли альфа, резистин, хемерин, оментин-1 (OM-1) и другие.

OM-1 рассматривается как противовоспалительный адипоцитокин. В ряде исследований было установлено, что его концентрация в крови и уровень экспрессии его гена в жировой ткани снижены у больных с ожирением и инсулинорезистентностью [4, 5]. Кроме этого, в работе Yamawaki H, et al. (2010) было показано, что OM-1 усиливает вазодилатацию в изолированных кровеносных сосудах в экспериментальном исследовании у крыс [6]. Более того, в другом экспериментальном исследовании было выявлено, что OM-1 способствует неореваскуляризации в ишемизированном миокарде крыс [7]. Таким образом, вполне вероятно, что OM-1 может принимать участие в ассоциированных с ожирением морфофункциональных перестройках при ССЗ.

Однако результаты опубликованных работ о роли OM-1 при ОКС малочисленны, а их данные противоречивы. Так, в исследовании Kadoglou NP, et al. (2015) было установлено, что концентрация OM-1 в крови ниже у пациентов с ОКС, чем у обследованных без ОКС [8]. Вместе с тем, в проспективном исследовании, выполненном Saely CH, et al. (2015), было показано, что у пациентов с ИБС и высоким уровнем OM-1 в крови частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, и в том числе ОКС, была выше, чем у больных ИБС с низким уровнем OM-1 в сыворотке крови [9].

Таким образом, в настоящее время единого мнения о роли OM-1 в патогенезе ИБС и, в частности,



ОКС нет. В связи с этим цель данного исследования — определить уровень ОМ-1 в сыворотке крови у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST и со стабильным течением ИБС.

### Материал и методы

В исследование включено 104 человека (72 мужчины и 32 женщины) с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСБПST), перенесшие ЧКВ, составившие основную группу. Первую группу сравнения составили 38 (15 мужчин и 23 женщины) обследованных без клинических признаков ИБС с отрицательными результатами стресс-эхокардиографии или без атеросклеротического поражения коронарных артерий по данным диагностической коронарографии. Вторую группу сравнения составили 80 больных со стабильным течением ИБС (57 мужчин и 23 женщины), которые имели стенокардию напряжения I–IV функционального класса. Обследованные основной группы и групп сравнения были сопоставимы по возрасту ( $p > 0,05$ ).

Критериями не включения в исследование были перенесенное ранее коронарное шунтирование, вторичный характер ожирения и артериальной гипертензии, хроническая обструктивная болезнь легких, злокачественное новообразование, хроническая болезнь почек, патология печени, системное заболевание соединительной ткани, хроническая ревматическая болезнь сердца, инфекционный эндокардит, гипо/гипертиреоз, органические заболевания головного мозга, алкоголизм, наркомания и другие значимые сопутствующие заболевания.

Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

ЧКВ было выполнено всем больным основной группы с ОКСБПST [10]. Решение о методе и объеме ревакуляризации принималось кардиологической командой в составе кардиолога, кардиохирурга и рентгенэндоваскулярного хирурга. В ходе оперативного лечения имплантировалось от одного до четырех стентов, полная ревакуляризация была достигнута у 37 больных (35 %). Все пациенты с ОКСБПST получали терапию в соответствии с рекомендациями по ведению больных с ОКС (двойная антиагрегантная терапия,  $\beta$ -блокаторы, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы рецепторов к ангиотензину II (сартаны) [11]. У всех больных были собраны анамнестические данные, определяли антропометрические показатели, рост, вес, окружность талии (ОТ), рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) в  $\text{кг}/\text{м}^2$ . Ожирение верифицировалось при ИМТ более или равным  $30 \text{ кг}/\text{м}^2$  в соответствии с критериями ВОЗ (1999). Диагноз абдоминального ожирения (АО) устанавливался согласно критериям Международной федерации диабета (IDF, 2005): у мужчин при ОТ более или равной 94 см, у женщин при ОТ более или равной 80 см.

В сыворотке крови определяли показатели липидного спектра [общий холестерин (ОХС), триглицериды, холестерин липопротеинов высокой плотности, холестерин липопротеинов низкой плотности (ХСЛПНП)] — ферментативным методом. Концентрацию ОМ-1 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием набора реактивов «Omentin ELISA» (DRG, США).

Среди больных ОКСБПST гипертоническая болезнь была верифицирована у 86,5 % ( $n = 90$ ), в группе сравнения 1 — у 58 % ( $n = 22$ ), а в группе сравнения 2 — у 89 % ( $n = 69$ ) пациентов ( $\chi^2_{\text{осн-ср1}} = 12,04$ ;  $p_{\text{осн-ср1}} < 0,001$ ).

При оценке показателей липидного спектра было установлено, что уровни ОХС и ХСЛПНП у пациентов с ОКСБПST и стабильным течением ИБС были ниже, чем у пациентов без атеросклеротического поражения коронарного русла (ОХС:  $3,40 \pm 0,10$  ммоль/л;  $4,23 \pm 0,10$  ммоль/л и  $5,18 \pm 0,19$  ммоль/л; ХСЛПНП:  $1,35 \pm 0,10$  ммоль/л;  $2,32 \pm 0,11$  ммоль/л;  $3,08 \pm 0,14$  ммоль/л соответственно;  $p_{\text{осн-ср1}} < 0,001$ ;  $p_{\text{ср1-ср2}} < 0,001$ ). Наиболее вероятно, данные различия обусловлены небольшим количеством больных с дебютом ИБС в основной группе — 17 больных (16 %) — и регулярным приемом ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы пациентами с ИБС на догоспитальном этапе. Концентрация ОМ-1 у больных, принимающих ранее статины и не принимающих их, не отличалась ( $p > 0,05$ ).

Статистическая обработка материала выполнялась с использованием программы SPSS 20.0 для Windows методами параметрической и непараметрической статистики. Значения нормального распределения выражены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение (Mean  $\pm$  SD), при неправильном распределении производился расчет медианы, максимума и минимума. Для оценки межгрупповых различий использовался ранговый Укритерий Вилкоксона–Манна–Уитни. Производился анализ частотных таблиц, анализ корреляционных связей между анализируемыми параметрами, а также анализ частотных характеристик качественных показателей с помощью  $\chi^2$  критерия Пирсона и точного метода Фишера. Для установления связи ОМ-1 с совокупностью различных потенциально влияющих на него показателей было проведено построение множественной линейной регрессионной модели. При построении линейной модели проводили анализ регрессионных остатков для выявления существенно влияющих на коэффициенты выбросов и анализировали вошедшие в модель признаки на предмет их возможной тесной связи друг с другом и наличия мультиколлинеарности. За критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали значение  $p$  менее 0,05.

### Результаты

В проведенном исследовании был проанали-

зирован уровень ОМ-1 в сыворотке крови у пациентов с ОКСБПСТ и в группах сравнения. У пациентов с ОКСБПСТ, перенесших ЧКВ, и у больных со стабильным течением ИБС выявлен более низкий уровень ОМ-1 в крови, чем у пациентов без атеросклеротического поражения коронарных артерий [7,53 (5,00–10,55) нг/мл; 8,05 (5,03–11,80) нг/мл и 12,56 (7,84–15,34) нг/мл соответственно;  $p < 0,001$ ] (рис. 1). Вместе с тем концентрация ОМ-1 в крови у больных ОКСБПСТ и у пациентов со стабильным течением ИБС не различалась ( $p > 0,05$ ) (рис. 1).

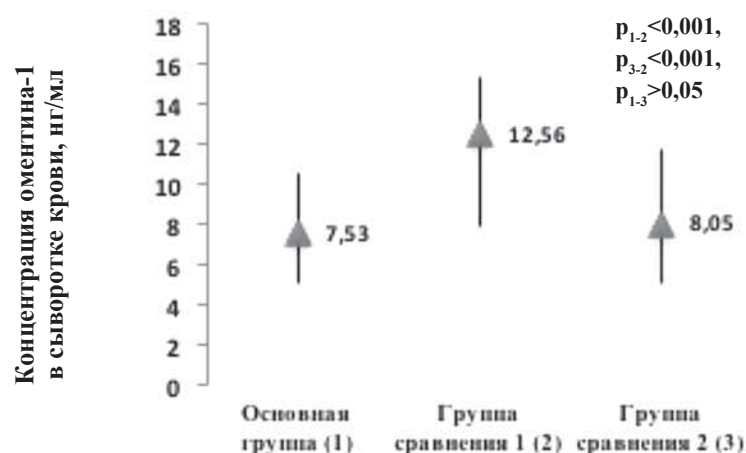
У больных ОКСБПСТс гипертонической болезнью и без данной патологии концентрация ОМ-1 не отличалась [7,23 (0,18–43,09) нг/мл и 10,16 (2,29–37,86) нг/мл соответственно;  $p > 0,05$ ].

Все пациенты с ОКСБПСТ и со стабильным течением ИБС были разделены на две группы по тяжести поражения коронарных артерий в соответствии с результатами коронарографии. У 53 пациентов (51 %) с ОКСБПСТ было выявлено одно-двухсосудистое поражение коронарных артерий, а у 51 больного (49 %) — многососудистое поражение коронарного русла. У больных ОКСБПСТ концентрация ОМ-1 в крови при многососудистом поражении коронарного русла была ниже, чем при одно-двухсосудистом поражении коронарного русла [7,30 (3,91–8,17) нг/мл и 9,44 (6,54–9,93) нг/мл соответственно;  $p < 0,001$ ]. У 29 пациентов (36 %) со стабильным течением ИБС было верифицировано одно-двухсосудистое поражение коронарного русла, а у 51 пациента (64 %) — многососудистое поражение коронарного русла. У больных со стабильным течением ИБС и многососудистым поражением коронарного русла концентрация ОМ-1 в крови была также ниже, чем при одно-двухсосудистом поражении [7,10 (4,41–11,14) нг/мл и 10,82 (7,25–14,38) нг/мл соответственно;  $p < 0,001$ ].

Концентрация ОМ-1 в сыворотке крови у женщин с ОКСБПСТ была выше, чем у мужчин [9,43 (6,59–17,50) нг/мл и 7,43 (4,40–9,93) нг/мл соответственно;  $p < 0,001$ ]. Аналогичные закономерности были установлены и в группах сравнения (у обследованных без ИБС и у больных со стабильным течением ИБС) [14,59 (6,23–19,56) нг/мл и 12,32 (8,52–16,92) нг/мл соответственно;  $p < 0,001$ ; 9,29 (2,40–31,98) и 7,30 (2,60–21,36) нг/мл соответственно;  $p < 0,001$ ].

Были проанализированы антропометрические показатели у пациентов с ОКСБПСТ и обследованных в группах сравнения (табл. 1). Оказалось, что значения ОТ у мужчин с ОКСБПСТ были больше, чем у мужчин со стабильным течением ИБС, и не отличались от значений ОТ у обследованных без атеросклеротического поражения коронарных артерий ( $p_{\text{осн-ср2}} = 0,004$ ) (табл. 1). У женщин ОТ в основной группе и группах сравнения не отличалась ( $p > 0,05$ ) (табл. 1). АО (IDF, 2005) было диагностировано у 89 (86 %) больных ОКСБПСТ: 60 (58 %) мужчин и 29 (28 %) женщин. При анализе встречаемости АО в основной группе и в группах сравнения достоверных различий выявлено не было ( $p > 0,05$ ). При оценке концентрации ОМ-1 в сыворотке крови, в зависимости от наличия АО, проводился перерасчет ОТ из количественного признака в качественные градации с учетом различных норм для мужчин и женщин. У больных ОКСБПСТ и АО концентрация ОМ-1 в сыворотке крови была ниже, чем у пациентов с ОКСБПСТ без АО [6,61 (3,89–9,63) нг/мл и 11,42 (8,70–19,18) нг/мл соответственно;  $p < 0,001$ ].

У 44 (42 %) больных с ОКСБПСТ было верифицировано ожирение, диагностируемое по ИМТ. В изучаемых группах пациентов достоверных различий по ИМТ выявлено не было ( $p > 0,05$ ) (табл. 1). Было определено, что у пациентов с ОКСБПСТ



**Рис. 1.** Концентрация оментина-1 в сыворотке крови у пациентов ОКСБПСТ со стабильным течением ИБС и у обследованных без атеросклеротического поражения коронарных артерий

Основная группа — больные ОКСБПСТ (1); группа сравнения 1 — пациенты без ИБС (2); группа сравнения 2 — больные со стабильным течением ИБС (3)

**Таблица 1. Антропометрические показатели у больных ОКСБПСТ, пациентов без атеросклеротического поражения коронарных артерий и пациентов со стабильным течением ИБС**

| Параметр               |         | Основная группа<br>n = 104 | Группа сравнения 1<br>n = 38 | Группа сравнения 2<br>n = 80 | P <sub>1-3</sub> |
|------------------------|---------|----------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------|
|                        |         | 1                          | 2                            | 3                            |                  |
| ОТ, см                 | Мужчины | 107,18 ± 2,19              | 88,67 ± 7,69                 | 99,19 ± 1,32                 | 0,004            |
|                        | Женщины | 94,67 ± 2,65               | 95,04 ± 3,10                 | 93,13 ± 3,00                 | НД               |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> |         | 29,24 ± 0,54               | 28,41 ± 1,07                 | 28,63 ± 0,47                 | НД               |

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; основная группа — больные ОКСБПСТ; группа сравнения 1 — пациенты без ИБС; группа сравнения 2 — больные со стабильным течением ИБС.

и нормальным ИМТ концентрация ОМ-1 в сыворотке крови выше, чем у пациентов с ОКСБПСТ, избыточной массой тела и ожирением [11,57 (8,95–19,87) нг/мл; 7,63 (5,74–9,84) нг/мл и 5,86 (3,49–7,39) нг/мл соответственно;  $p < 0,001$ ]. Аналогичные закономерности установлены и у больных со стабильным течением ИБС ( $p < 0,001$ ).

При проведении корреляционного анализа у больных ОКСБПСТ были установлены отрицательные корреляционные связи между концентрацией ОМ-1 и ОТ ( $r = -0,486$ ;  $p = 0,002$ ), ИМТ ( $r = -0,388$ ;  $p = 0,001$ ).

Методом множественной линейной регрессии, построенной пошаговым способом, из всех анализируемых показателей были выделены наиболее значимые факторы, определяющие концентрацию ОМ-1 в сыворотке крови. У больных ОКСБПСТ к ним относятся: ИМТ ( $b = -0,30$ ;  $\beta = -0,23$ ;  $p = 0,002$ ) и пол пациента ( $b = 2,21$ ;  $\beta = 0,16$ ;  $p = 0,029$ ). Регрессионное уравнение выглядит следующим образом:

Концентрация ОМ-1 в сыворотке крови (нг/мл) =  $15,32 + 2,21 \times X_1 - 0,30 \times X_2$ ,

где  $X_1$  — пол (для мужчин пол = 1, для женщин пол = 2),  $X_2$  — ИМТ. Статистическая значимость для модели:  $F = 5,0$ ;  $p = 0,029$ , что говорит о ее высокой предсказательной значимости. У больных со стабильным течением ИБС наиболее значимым фактором, определяющим уровень ОМ-1 в сыворотке крови, является ИМТ ( $b = -0,38$ ;  $\beta = -0,27$ ;  $p = 0,029$ ). Регрессионное уравнение выглядит следующим образом:

Концентрация ОМ-1 в сыворотке крови (нг/мл) =  $20,62 - 0,38 \times X_1$ ,

где  $X_1$  — ИМТ. Статистическая значимость для модели:  $F = 6,6$ ;  $p = 0,001$ .

### Обсуждение

Хорошо известно, что для предотвращения рестенозов и тромбозов стентов, улучшения

качества и продолжительности жизни у больных с ОКСБПСТ, перенесших ЧКВ, необходима не только медикаментозная терапия, но и модификация факторов риска [12].

Артериальная гипертензия — один из важнейших факторов риска ИБС, вместе с тем в нашем исследовании не получено данных о том, что ОМ-1 связан с наличием гипертонической болезни у больных ОКСБПСТ, что согласуется с результатами других исследований [13, 14].

Другим не менее значимым фактором риска ИБС является ожирение. Большинство исследователей придерживаются точки зрения, что ожирение может влиять на возникновение и развитие дислипидемии и ИБС опосредованно через адипоцитокينات — биологически активные молекулы, выделяемые жировой тканью [3, 15, 16]. Установлено, что при ожирении возникает дисбаланс адипоцитокinov — уменьшен уровень противовоспалительных факторов и повышен уровень провоспалительных молекул, в связи с чем в последние годы активно обсуждается роль данных молекул в качестве возможных участников патогенеза ССЗ, и в том числе ИБС [17, 18]. ОМ-1 — относительно новый адипоцитокин, который был открыт в 2003 году и представляет собой секреторный белок, состоящий из 313 аминокислот [19]. Он определяется преимущественно в висцеральной жировой ткани человека, а также в сыворотке крови. В ряде работ было показано, что концентрация ОМ-1 в крови у женщин, выше чем у мужчин, что согласуется с полученными нами данными [20]. Более того, в проведенном нами исследовании пол явился одним из наиболее значимых факторов, определяющих уровень ОМ-1 в сыворотке крови у больных ОКСБПСТ. Причины, приводящие к увеличению концентрации ОМ-1 в крови, продолжают изучаться. Некоторые авторы связывают этот факт с возможным половым диморфизмом жировой ткани, и, в частности, предполагается, что андрогены могут влиять не только



на распределение жировой ткани, но и на ее функции [21].

Еще одним фактором, который может определять концентрацию ОМ-1 в сыворотке крови, является ожирение. Так, в работе Panagiotou G, et al. (2014) были установлены низкие уровни ОМ-1 в крови у больных ожирением и выявлены отрицательные корреляционные связи между уровнем ОМ-1 и ИМТ [22]. Кроме того, в 2018 году были опубликованы результаты исследования, выполненного у пациентов с ожирением, перенесших бариатрическую операцию. Согласно этим данным, в множественную регрессионную модель, определяющую уровень ОМ-1 в крови у этих больных, вошел, наряду с возрастом и полом, именно ИМТ [23]. В проведенном исследовании нами также были получены аналогичные результаты. У больных ОКСБПСТ и АО, а также с ИМТ более или равным 30 кг/м<sup>2</sup> выявлены более низкие уровни ОМ-1 в крови, чем у больных без ожирения. Эти результаты подтверждаются и данными корреляционного анализа, в ходе которого была выявлена отрицательная корреляционная связь между концентрацией ОМ-1 и ОТ, ИМТ. Вместе с тем методом построения множественной линейной регрессии нами было установлено, что к важным факторам, оказывающим влияние на концентрацию ОМ-1 в сыворотке крови у больных ИБС, относятся именно ИМТ, а не ОТ.

Результаты опубликованных ранее работ, посвященных изучению роли ОМ-1 в патогенезе ССЗ, и в том числе ИБС, малочисленны и противоречивы. Так, результаты популяционного исследования EPIC-Potsdam study свидетельствуют о том, что концентрация ОМ-1 в крови не связана с риском развития сердечной недостаточности любой этиологии, кроме ишемического генеза [24]. Вместе с тем в ряде исследований было установлено, что уровень ОМ-1 в крови у пациентов со стабильным течением ИБС ниже, чем у обследованных без атеросклеротического поражения коронарных артерий [25, 26, 27]. Результаты этих исследований согласуются с полученными нами данными. Так, у больных без атеросклеротического поражения коронарных артерий уровень ОМ-1 в сыворотке крови был выше, чем у больных ИБС, причем у больных ИБС с большим числом пораженных коронарных артерий отмечалась более низкая концентрация ОМ-1. Также в 2014 году были опубликованы результаты исследования, в котором тоже была выявлена связь между сниженным уровнем ОМ-1 в крови и тяжестью атеросклеротического поражения сонных артерий [28], а в 2018 году — с нестабильностью атеросклеротических бляшек [29].

Обсуждается особая роль ОМ-1 и при остром повреждении миокарда. В работе Zhong X, et al. (2011) [30] было показано, что уровень ОМ-1 в крови ниже у пациентов с ОКС, чем у здоровых добровольцев, что согласуется с результатами проведен-

ного нами исследования. В нашей работе уровень ОМ-1 в сыворотке крови у больных ОКСБПСТ был ниже, чем у обследованных без атеросклеротического поражения коронарных артерий.

В проведенном крупном когортном исследовании было установлено, что после острой ишемии миокарда уровень экспрессии гена ОМ-1 в ткани левого желудочка снижается, тогда как уровень ОМ-1 в сыворотке крови резко повышается [31]. Авторы считают, что эти результаты могут свидетельствовать о потенциальной протективной роли ОМ-1 при ОКС. Поэтому особый интерес представляет оценка концентрации ОМ-1 в сыворотке крови у пациентов со стабильным течением ИБС и ОКС. В проведенном нами исследовании уровень ОМ-1 в крови между этими группами больных не отличался. В работе Smékal A, et al. (2019) были получены аналогичные данные [32]. Наиболее вероятно, такие результаты можно объяснить тем, что антиатерогенные и неореваскуляризирующие свойства ОМ-1 могут проявляться впоследствии, за счет активации коллатерального кровоснабжения. Так, в работе Zhou JP, et al. (2017) было показано, что пациенты, имевшие после ОКС более развитую сеть коллатерального кровоснабжения, имели и более высокий уровень ОМ-1 в сыворотке крови [33].

Таким образом, установлено, что у больных ИБС концентрация ОМ-1 в сыворотке крови ниже, чем у обследованных без ИБС, а наиболее низкие его значения выявлены у больных с многососудистым поражением коронарных артерий и ожирением. Вместе с тем, убедительных данных о том, что ОМ-1 является маркером ОКС, в проведенной работе не получено. Концентрация ОМ-1 в сыворотке крови у больных ИБС ассоциируется с полом пациента, с наличием ожирения, диагностируемого по величине ИМТ, и с количеством пораженных коронарных артерий. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что концентрация ОМ-1 в сыворотке крови у женщин без ИБС, со стабильным течением ИБС и с ОКСБПСТ выше, чем у мужчин в соответствующих исследуемых группах.

#### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

#### Список литературы / References

1. Artamonova GV, Maksimov SA, Tabakaev MV et al. A rank-order method for the integrated assessment of trends in all-cause and cardiovascular mortality rates in the subjects of the Russian Federation in 2006–2012. *Terapevticheskij arhiv=Therapeutic archive*. 2016;88(1):11–16. In Russian [Артамонова Г.В., Максимов С.А., Табакаев М.В. и др. Комплексная оценка тенденций динамики общей и сердечно-сосудистой смертности в субъектах Российской Федерации в 2006–2012

гг. по методу ранжирования. Терапевтический архив. 2016;88(1):11–16].

2. Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012–2013 years. The results of ECVD-RF. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika=Cardiovascular therapy and prevention. 2014; 13 (6): 4–11. In Russian. [Муromцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4–11].

3. Mattu HS, Randeva HS. Role of adipokines in cardiovascular disease. J Endocrinol. 2013;216(1):T17–36.

4. Pan HY, Guo L, Li Q. Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2010;88(1):29–33.

5. Li XP, Zeng S, Wang M et al. Relationships between serum omentin-1, body fat mass and bone mineral density in healthy Chinese male adults in Changsha area. J Endocrinol Invest. 2014;37(10):991–1000.

6. Yamawaki H, Tsubaki N, Mukohda M et al. Omentin, a novel adipokine, induces vasodilation in rat isolated blood vessels. Biochem Biophys Res Commun. 2010;393(4):668–672.

7. Maruyama S, Shibata R, Kikuchi R et al. Fat-derived factor omentin stimulates endothelial cell function and ischemia-induced revascularization via endothelial nitric oxide synthase-dependent mechanism. J Biol Chem. 2012;287(1):408–417.

8. Kadoglou NP, Tahmatzidis DK, Giannakoulas C et al. Serum levels of novel adipokines, omentin-1 and chemerin, in patients with acute myocardial infarction: KOZANI STUDY. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2015;16(5):341–346.

9. Saely CH, Leihner A, Muendlein A et al. Coronary patients with high plasma omentin are at a higher cardiovascular risk. Data Brief. 2015;6:158–161.

10. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) et al. Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2010;31(20):2501–2555.

11. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal=Russian Journal of Cardiology. 2016;3(131):9–63. In Russian. [... Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST 2015. Российский кардиологический журнал. 2016;3(131):9–63].

12. Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The fifth joint task force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J. 2012;33(13):1635–1701.

13. Antonio de Luis D, Izaola O, Primo D et al. Modifications of serum levels of omentin-1 and other cardiovascular risk factors following weight loss secondary to a Mediterranean hypocaloric diet. Clin Nutr. 2018;37(6 PtA):2280–2283.

14. Herder C, Ouwens DM, Carstensen M et al. Adiponectin may mediate the association between omentin, circulating lipids and insulin sensitivity: results from the KORA F4 study. Eur J Endocrinol. 2015;172(4):423–432.

15. Trujillo ME, Scherer PE. Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease. Endocr Rev. 2007;27(7):762–778.

16. Scherer PE. The multifaceted roles of adipose tissue — therapeutic targets for diabetes and beyond: the 2015 Banting lecture. Diabetes. 2016;65(6):1452–1461.

17. Stejskal D, Vaclavik J, Smekal A et al. Omentin-1 levels in patients with premature coronary artery disease, metabolic syndrome and healthy controls. Short communication. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2016;160(2):219–221.

18. Saely CH, Leihner A, Muendlein A et al. High plasma omentin predicts cardiovascular events independently from the presence and extent of angiographically determined atherosclerosis. Atherosclerosis. 2016;244:38–43.

19. Tsuji S, Uehori J, Matsumoto M et al. Human intelectin is a novel soluble lectin that recognizes galactofuranose in carbohydrate chains of bacterial cell wall. J Biol Chem. 2001;276(26):23456–23463.

20. Zabetian-Targhi F, Mirzaei K, Keshavarz SA et al. Modulatory role of omentin-1 in inflammation: cytokines and dietary intake. J Am Coll Nutr. 2016;35(8):670–678.

21. Martínez-García MÁ, Montes-Nieto R, Fernández-Durán E et al. Evidence for masculinization of adipokine gene expression in visceral and subcutaneous adipose tissue of obese women with polycystic ovary syndrome (PCOS). J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(2):E388–396.

22. Panagiotou G, Mu L, Na B et al. Circulating irisin, omentin-1, and lipoprotein subparticles in adults at higher cardiovascular risk. Metabolism. 2014;63(10):1265–1271.

23. de Luis DA, García Calvo S, Lopez Gomez JJ et al. Omentin-1 changes following biliopancreatic diversion and relationship with cardiovascular risk factors. Ann Nutr Metab. 2018;73(2):106–112.

24. Menzel J, di Giuseppe R, Biemann R et al. Association between chemerin, omentin-1 and risk of heart failure in the population-based EPIC-Potsdam study. Sci Rep. 2017;7(1):14171.

25. Motawi TMK, Mahdy SG, El-Sawalhi MM et al. Serum levels of chemerin, apelin, vaspin, and omentin-1 in obese type 2 diabetic Egyptian patients with coronary artery stenosis. Can J Physiol Pharmacol. 2018;96(1):38–44.

26. Du Y, Ji Q, Cai L et al. Association between omentin-1 expression in human epicardial adipose tissue and coronary atherosclerosis. Cardiovasc Diabetol. 2016;15:90.

27. Harada K, Shibata R, Ouchi N et al. Increased expression of the adipocytokine omentin in the epicardial adipose tissue of coronary artery disease patients. Atherosclerosis. 2016;251:299–304.

28. Kadoglou NP, Lambadiari V, Gastounioti A et al. The relationship of novel adipokines, RBP4 and omentin-1, with carotid atherosclerosis severity and vulnerability. Atherosclerosis. 2014;235(2):606–612.

29. Xu T, Zuo P, Cao L et al. Omentin-1 is associated with carotid plaque instability among ischemic stroke patients. J Atheroscler Thromb. 2018;25(6):505–511.

30. Zhong X, Zhang HY, Tan H et al. Association of serum omentin-1 levels with coronary artery disease. Acta Pharmacol Sin. 2011;32(7):873–878.



31. Saddic LA, Nicolero SM, Gupta OT et al. Joint analysis of left ventricular expression and circulating plasma levels of Omentin after myocardial ischemia. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):87.

32. Smékal A, Václavík J, Stejskal D et al. Plasma levels and leucocyte RNA expression of adipokines in young patients with coronary artery disease, in metabolic syndrome and healthy controls. *Cytokine.* 2019;122:154017.

33. Zhou JP, Tong XY, Zhu LP et al. Plasma omentin-1 level as a predictor of good coronary collateral circulation. *J Atheroscler Thromb.* 2017;24(9):940–948.

#### Информация об авторах:

Драганова Анна Сергеевна, аспирант кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

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, ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной 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, заведующий лабораторией артериальной гипертензии НИИ сердечно-сосудистых заболеваний Научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

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

Каронова Татьяна Леонидовна, д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики, заведующий НИЛ клинической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Шляхто Евгений Владимирович, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

#### Author information:

Draganova Anna S., MD, PhD Student, Department of Therapy № 2 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics, FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia;

Polyakova Ekaterina A., MD, PhD, Assistant, Department of Therapy № 2 with the Course of

Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics; Researcher, Laboratory for Hypertension, Research Institution of Cardiovascular Diseases, FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia; Researcher, Laboratory of metabolic syndrome, Almazov National Medical Research Centre;

Kolodina Diana A., MD, Assistant, Department of Therapy № 2 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics, FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia;

Belyaeva Olga D., MD, PhD, Dr. Sc., Professor, Department of Therapy № 2 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics; Head of Laboratory for Hypertension, Research Institution for Cardiovascular Diseases, Research Medical Scientific Centre, FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia;

Berkovich Olga A., MD, PhD, Dr. Sc., Professor, Department of Therapy № 2 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics; Head of Laboratory for Coronary Heart Disease, Research Institution for Cardiovascular Diseases, Research Medical Scientific Centre, FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia;

Karonova Tatyana L., MD, PhD, Dr. Sc., Professor, Department of Therapy № 2 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics, Head of Research Laboratory of Clinical Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre;

Shlyakhto Evgeny V., MD, PhD, Dr. Sc., Professor, Head of Department of Therapy № 2 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics, FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia; Director of Almazov National Medical Research Centre.

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПОТРЕБНОСТИ В ГОСПИТАЛИЗАЦИЯХ ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА ОСНОВЕ СИМПТОМНО-СИНДРОМАЛЬНОГО СТРУКТУРИРОВАНИЯ ФАКТОРОВ

Алексеева Н. П.<sup>1,2,3</sup>, Горлова И. А.<sup>1</sup>, Бондаренко Б. Б.<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 бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Горлова Ирина Александровна,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
E-mail: gorlova\_ia@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 15.07.2019  
и принята к печати 19.09.2019.

### Резюме

**Актуальность.** Определение вероятной потребности в госпитализациях в прогностических целях до сих пор не проводилось, хотя оно представляется перспективным для решения как медицинских, так и социально-экономических задач здравоохранения.

**Цель.** Изучение возможности прогнозирования вероятности повторных госпитализаций в различные сроки после кардиохирургического вмешательства по набору характеристик больного в до- и послеоперационном (госпитальном) периодах.

**Материалы и методы.** Проанализированы результаты длительного регулярного послеоперационного наблюдения (в сроки до 12 лет) за 114 больными (80 мужчин и 34 женщины) инфекционным эндокардитом (ИЭ), перенесшими протезирование клапанов сердца различных локализаций. Исходная база данных включала 133 показателя — демографические, клинические, лабораторные и инструментальные характеристики больных. Учитывались частота и причины госпитализаций, особенности осложнений заболевания — протезозависимых и независимых. Для решения поставленной прогностической задачи использован симптомно-синдромальный подход, обеспечивающий расширение пространства факторов за счет наиболее значимых их комбинаций, и метод проективной классификации больных, позволяющий уменьшить степень случайности в прогнозировании.

**Результаты.** Выделены три интегральных фактора, наиболее значимых для прогнозирования повторных госпитализаций. Первый, интерпретированный как фактор «адекватного лечения», включает принадлежность к мужскому полу, сохранение трудоспособности до операции и отсутствие необходимости в послеоперационном использовании сердечных гликозидов; второй фактор объединяет такие показатели, как наличие постоянной фибрилляции предсердий или необходимости осуществления временной кардиостимуляции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III–IV ФК. Третий интегральный фактор сформирован сочетанием показателей: протезирование аортального клапана, нефизический труд и потребность в послеоперационном использовании катехоламинов (инотропной

поддержки). При комбинации двух и более интегральных факторов обеспечивается высокая вероятность (значимость различия 0,000007) выделения групп с низким риском повторных госпитализаций (9,5 %; 4 из 43 больных) и с высоким (58,1 %; 18 больных из 31).

**Заключение.** Данная методика может быть использована для аналогичных исследований у различных категорий пациентов для перспективного планирования лечебно-профилактических и социально-экономических мероприятий.

**Ключевые слова:** инфекционный эндокардит, протезирование клапанов, госпитализация, прогнозирование, симптомно-синдромальный анализ, проективная классификация.

*Для цитирования:* Алексеева Н.П., Горлова И.А., Бондаренко Б.Б. Прогнозирование потребности в госпитализациях после кардиохирургического вмешательства на основе симптомно-синдромального структурирования факторов. Трансляционная медицина 2019;6(6):14–22.

////////////////////////////////////

## FORECASTING OF NEED IN POSTCARDIOSURGERY HOSPITALIZATIONS ON THE BASIS OF SYMPTOM-SYNDROME STRUCTURING OF FACTORS

Alekseeva N. P.<sup>1,2,3</sup>, Gorlova I. A.<sup>1</sup>, Bondarenko B. B.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education “Saint-Petersburg State University”, Saint Petersburg, Russia

<sup>3</sup>Federal State Budgetary Education Institution of Higher Education “Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University” of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

**Corresponding author:**

Gorlova Irina A.,  
Almazov National Medical Research Centre,  
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,  
197341.

E-mail: gorlova\_ia@almazovcentre.ru

Received 15 July 2019; accepted 19  
September 2019.

////////////////////////////////////

### Abstract

**Background.** Study of predictive need in the future hospitalizations still was not carried out though it can be useful for solution of both medical and social-economic issues of health care.

**Objective.** Study of a possibility of forecasting of repeated hospitalizations in various terms after cardiac surgery on a set of characteristics of the patients in pre- and postoperative (hospital) periods.

**Design and methods.** Results of long regular postoperative follow up (in terms up to 12 years) for 114 patients (80 men and 34 women) with the infective endocarditis (IE) after valve replacement of various localizations are analysed. The initial database included 133 factors — demographic, clinical, laboratory and tool characteristics of patients. Frequency and the reasons of hospitalizations, symptoms of disease complications — the prosthesis depended and independent were considered. In order to solve the prognostic problem, there were used a symptom-syndrome approach, providing expansion of the factor space due to the most significant factor combinations and the method of projective classification of patients, which provides a reduction of the degree in predictive randomness.

**Results.** Three integrated factors, the most significant for forecasting of repeated hospitalizations are allocated. The first interpreted as “a factor of adequate treatment” included belonging to a male gender, maintaining working capacity and no need in postoperative use of cardiac glycosides (CG); the second one unites such variants as existence of either regular atrial fibrillation or need in implementation of temporary cardiostimulation in patients with HF III–IV (NYHA). The third integrated factor consisted of a combination of aortic valve prosthesis, nonphysical work and need in postsurgery inotropic support. Combination of two and more integrated factors

resulted in high probability (the importance of distinction 0.000007) allocations of groups with low and high risk of repeated hospitalizations — 9.5 % (4 of 43 patients) and 58.1 % (18 patients from 31) correspondingly.

**Conclusion.** The proposed technique can be used for similar purposes in various categories of patients for advance planning of treatment, preventive, social and economic measures.

**Key words:** infective endocarditis, valve prosthesis, hospitalization, forecasting, symptom-syndrome analysis, projective classification.

*For citation: Alekseeva NP, Gorlova IA, Bondarenko BB. Forecasting of need in postcardiosurgery hospitalizations on the basis of symptom-syndrome structuring of factors. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2019;6(6):14–22. (In Russ.)*

**Список сокращений:** АК — аортальный клапан, ВИЭ — вторичный инфекционный эндокардит, ИЭ — инфекционный эндокардит, МК — митральный клапан, МСЭК — медико-социальная экспертная комиссия, ПИЭ — первичный инфекционный эндокардит, СГ — сердечные гликозиды, ТК — трикуспидальный клапан, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

## Введение

Показатель «госпитализация» принято использовать в кардиологии как один из критериев результативности различных лечебно-профилактических мероприятий, включающих медикаментозные воздействия, интервенционные и хирургические вмешательства. Он рассматривается обычно и в качестве суррогатной конечной точки в протоколах клинических испытаний лекарственных средств для суждения об особенностях эволюции заболеваний и эффективности изучаемых препаратов. В то же время определение вероятной потребности в госпитализациях, то есть использование данной характеристики в прогностических целях, до сих пор не проводилось, хотя, по нашему мнению, оно может оказаться полезным для решения как медицинских, так и социально-экономических задач здравоохранения [1, 2, 3].

Ранее нами обсуждались значимость отдельных факторов и их соотношений [4] и сложности клинической прогностики, обусловленные эволюционными изменениями при различных заболеваниях (в том числе в условиях лечебно-профилактических воздействий). Наряду с этим подчеркивалась закономерная значимость по мере увеличения сроков прогнозирования роста риска случайности [5, 6]. Этим обосновывалась целесообразность использования при решении прогностических задач симптомно-синдромального подхода, предполага-

ющего расширение пространства факторов за счет рассмотрения наиболее значимых их комбинаций, то есть формирования интегральных факторов-синдромов, и метода проективной классификации пациентов с разными формами патологического процесса, позволяющего уменьшить степень случайности в прогнозировании [4, 7]. В настоящей работе данные методы использованы для оценки вероятности повторных госпитализаций на примере больных, перенесших кардиохирургическое вмешательство.

## Цель исследования

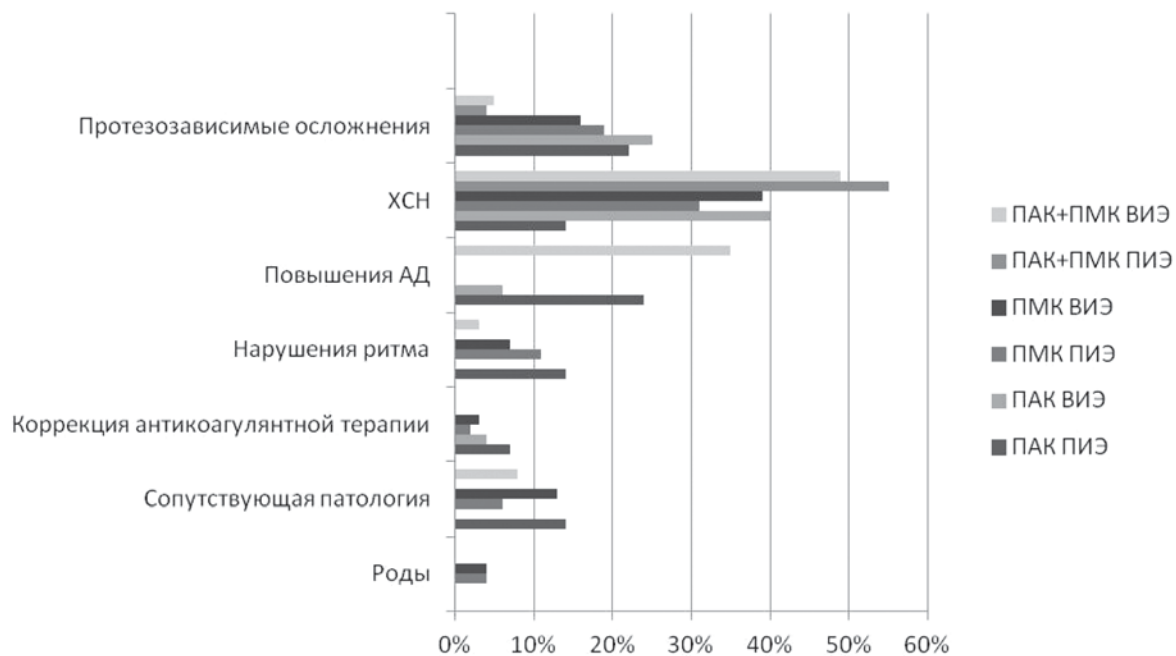
Изучение возможности прогнозирования вероятности повторных госпитализаций в различные сроки после кардиохирургического вмешательства по набору характеристик больного в до- и послеоперационном (госпитальном) периодах.

## Материалы и методы

Проанализированы результаты длительного регулярного послеоперационного наблюдения (в сроки до 12 лет) за 114 больными (80 мужчин и 34 женщины) инфекционным эндокардитом (ИЭ), перенесшими протезирование клапанов сердца различных локализаций. Исходная база данных включала 133 показателя: демографические, клинические, лабораторные и инструментальные характеристики больных. Учитывались частота и причины госпитализаций, особенности осложнений заболевания — протезозависимых и независимых (рис. 1).

Пациенты с ИЭ аортального клапана (АК) составили 49,1 % от общего числа — мужчины 43 (76,8 %), женщины 13 (23,2 %); средний возраст — 41,8 (от 9 до 68 лет). Второй по численности была группа с ИЭ митрального клапана (МК) (n = 35; 30,7 %) — 21 мужчина (60 %) и 14 женщин (40 %); средний возраст — 41,1 (от 16 до 66 лет). У двух пациенток 30 и 34 лет было осуществлено протез-





**Рис. 1. Причины госпитализаций в зависимости от характера поражения клапанов больных инфекционным эндокардитом:**

ХСН — хроническая сердечная недостаточность, АД — артериальное давление, ПАК — протезирование аортального клапана, ПМК — протезирование митрального клапана, ВИЭ — вторичный инфекционный эндокардит, ПИЭ — первичный инфекционный эндокардит

зирование трикуспидального клапана (ТК). Поражение двух клапанов сердца (МК и АК) имело место у 20 больных (17,5 %) — 15 мужчин (75 %) и 5 женщин (25 %) в возрасте от 17 до 64 лет (средний возраст — 41,5). Одномоментное протезирование МК, АК и ТК было выполнено одному пациенту 60 лет. Все операции проводились в плановом порядке в кардиохирургическом отделении ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Выбор приемов статистического анализа для решения прогностической задачи настоящего исследования осуществлялся с учетом постоянно обсуждаемых ограничений, определяемых численностью и неоднородностью больных по характеру ИЭ (первичный/вторичный), особенностями эволюции заболевания, клапанного поражения, вариантами коморбидности, объемом и риском хирургического вмешательства, послеоперационными осложнениями.

В связи с преобладанием категориальных показателей и необходимостью привлечения неполных данных были использованы два специально разработанных статистических метода: симптомно-синдромальный анализ [4–6, 8] и проективная классификация [7, 9]. Первый применялся для выявления нетривиальных латентных факторов, определяющих необходимость повторных госпитализаций. В статистическом анализе количественных данных

широко используется метод множественной регрессии, предназначенный для прогнозирования одной переменной, называемой обычно «зависимой», по набору нескольких других «независимых» переменных. Применение этого метода для определения значимости категориальных данных, которые сводятся к порядковым, реализуемым только на определенном этапе, затруднено, что не позволяет полноценно и ответственно интерпретировать результаты. Тем не менее задача сопоставления одной категориальной переменной («зависимого» фактора с произвольным числом градаций или даже количественной переменной) с совокупностью нескольких «независимых» факторов (дихотомических переменных) актуальна, особенно если при первичном изучении все локальные зависимости оказываются незначимыми. Именно для решения такого рода задач предназначен симптомно-синдромальный анализ, основная идея которого заключается в выражении предсказания зависимой переменной через «независимые» факторы при помощи разнообразных сочетаний логических операций. Это продиктовано тем, что, как правило, группа «риска», формируемая по зависимой переменной, всегда является «условно» однородной в клинических исследованиях и не может быть описана только каким-то одним показателем. Для выявления такой группы наибольшего

риска разработано программное обеспечение в среде статистических программ R. Ввиду специфичности новой терминологии описание этого алгоритма в рамках данной статьи не представляется возможным. Однако нельзя не отметить его высокую трудоемкость, из-за которой пока приходится ограничиваться рассмотрением трех-четырех «независимых» факторов.

Формально, если обозначить факторы через  $x_1, x_2, x_3$ , то в отличие от интегрального фактора типа «симптом»  $b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 \pmod{2}$ , интегральный фактор, называемый суперсимптомом (синдром), можно выразить в виде линейной комбинации из семи слагаемых  $a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_1x_2 + a_4x_3 + a_5x_1x_3 + a_6x_2x_3 + a_7x_1x_2x_3 \pmod{2}$  с коэффициентами, принимающими значения 0 или 1. Задача состоит в том, чтобы найти суперсимптом, который разделяет исследуемую совокупность на две противоположные группы, наибольшим образом отличающиеся по степени риска. Несмотря на потенциально высокую сложность этих выражений, больше половины из них имеют достаточно простую логическую интерпретацию.

Например, в случае трех факторов  $x_1, x_2, x_3$  имеется  $127 = 2^7 - 1$  суперсимптомов. Для половины суперсимптомов (63 из 127) может быть предложена следующая интерпретация:

- 23 вида логических произведений\*  $x^a y^b z^c$ , где  $x, y, z$  — факторы или их противоположности степени  $a, b, c$ , принимающие значения 0 или 1;
- 4 полинома вида  $xy + yz + zx \pmod{2}$ , которые означают наличие двух и более факторов;
- 24 суперсимптома вида  $x(y + z + yz)$ , соответствующие наличию факторов  $x$  одновременно с  $y$  или  $x$  одновременно с  $z$ .

К последним можно добавить еще 12 выражений вида  $xy + (x + 1)z$ , соответствующих наличию фактора  $x$  вместе с  $y$  или противоположности фактора  $x$  с фактором  $z$ .

В случае, если значимости нескольких суперсимптомов соизмеримы, имеется возможность выбрать в качестве номинативного представителя фактор, более доступный для интерпретации. Для проверки гипотезы о независимости пары категориальных признаков использован точный критерий Фишера. В случае количественной «зависимой» переменной используются критерии однородности типа Вилкоксона, Краскела-Уоллиса или отношение Фишера в дисперсионном анализе.

Суперсимптомы, которые могут иметь самостоятельное значение как ведущие факторы, в данной работе применялись в качестве дополнительных

характеристик, усиливающих эффективность прогнозирования потребности повторной госпитализации. Для решения этой задачи был использован метод проективной классификации, согласно которому вместо одного классификатора по множеству всех переменных строятся частные классификаторы по различным их подмножествам, что особенно актуально при необходимости учета всех имеющихся данных, в том числе и неполных. В таком случае для отдельного частного классификатора отбираются только те индивиды, у которых по переменным, входящим в классификатор, нет пропущенных данных. Все классификаторы сортируются по степени их эффективности, формируется список лучших, и для каждого индивида рассматриваются результаты всех доступных для него классификаторов из этого списка в виде значений непрерывных функций (откликов) или в виде переменных типа класс. Для вычисления интегральной классификации или усредняются отклики, или отбирается класс с наибольшей частотой. Для интерпретации результатов могут также анализироваться веса наиболее значимых для классификации дискриминантных функций. Дальнейшее исследование весов линейных классификаторов позволяет выделить переменные, наиболее значимые для классификации.

### Результаты исследования и их обсуждение

С учетом цели исследования из общей совокупности больных были выделены две группы: первую составили 37 больных с двумя и более госпитализациями, вторую — 75 больных с отсутствием ( $n = 34$ ) или с одной госпитализацией ( $n = 41$ ) за период наблюдения. Согласно общепринятым представлениям рассматривались следующие причины госпитализаций:

- протезозависимые осложнения ( $n = 51$ ) — в случаях ИЭ протезированного клапана (ПК), дисфункции протеза (в связи с его тромбозом, поломкой, развитием паннуса), возникновения парапротезных фистул, тромбозэмболических осложнений;
- протезонезависимые осложнения ( $n = 153$ ) — прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН), повышения артериального давления (АД), нарушения ритма;
- необходимость коррекции дозы антикоагулянтов;
- некардиальные причины — сопутствующая патология.

Причины и сроки госпитализаций пациентов с различным поражением клапанов приведены в таблице 1.

\* Логическое произведение означает одновременное осуществление событий

Таблица 1. Причины госпитализаций в зависимости от характера поражения клапанов

| Причины госпитализаций         | ПАК ПИЭ   | ПАК ВИЭ   | ПМК ПИЭ   | ПМК ВИЭ   | ПАК + ПМК ПИЭ | ПАК + ПМК ВИЭ | Всего |
|--------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|---------------|---------------|-------|
| Протезозависимые осложнения    | 9 (22 %)  | 18 (25 %) | 9 (19 %)  | 12 (16 %) | 1 (4 %)       | 2 (5 %)       | 51    |
| ХСН                            | 6 (14 %)  | 28 (40 %) | 15 (31 %) | 30 (39 %) | 12 (55 %)     | 18 (49 %)     | 109   |
| Повышения АД                   | 10 (24 %) | 4 (6 %)   | —         | —         | —             | 13 (35 %)     | 27    |
| Нарушения ритма                | 6 (14 %)  | —         | 5 (11 %)  | 5 (7 %)   | —             | 1 (3 %)       | 17    |
| Коррекция дозы антикоагулянтов | 3 (7 %)   | 3 (4 %)   | 1 (2 %)   | 2 (3 %)   | —             | —             | 9     |
| По рекомендации МСЭК           | 2 (5 %)   | 8 (11 %)  | 13 (27 %) | 14 (18 %) | 9 (41 %)      | —             | 46    |
| Сопутствующая патология        | 6 (14 %)  | 10 (14 %) | 3 (6 %)   | 10 (13 %) | —             | 3 (8 %)       | 32    |
| Роды                           | —         | —         | 2 (4 %)   | 3 (4 %)   | —             | —             | 5     |
| Итого                          | 42        | 71        | 48        | 76        | 22            | 37            | 296   |

Примечания: ПАК — протезирование аортального клапана, ПИЭ — первичный инфекционный эндокардит, ВИЭ — вторичный инфекционный эндокардит, ПМК — протезирование митрального клапана, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, АД — артериальное давление, МСЭК — медико-социальная экспертная комиссия.

У пациентов, прооперированных по поводу первичного ИЭ (ПИЭ) АК, в первые 8 лет после операции было зарегистрировано 12 случаев протезозависимых осложнений (28,6 %). Из 42 госпитализаций 9 (21,4 %) были обусловлены протезозависимыми осложнениями, 22 (52,5 %) — протезонезависимыми осложнениями, 3 (7,1 %) — для коррекции дозы антикоагулянтов, 6 (14,2 %) — в связи с сопутствующей патологией, 2 (4,8 %) — по направлению медико-социальной экспертной комиссии (МСЭК). Наиболее часто госпитализации требовались в первые 8 лет после операции.

В совокупности больных, прооперированных по поводу вторичного ИЭ (ВИЭ) АК, зарегистрировано 17 случаев протезозависимых осложнений (48,6 %) в первые 6 лет после операции. В целом им потребовалась 71 госпитализация, 18 из них (25,3 %) были обусловлены протезозависимыми осложнениями, еще 32 (45,1 %) — протезонезависимыми, 3 — из-за необходимости коррекции дозы антикоагулянтов (4,2 %), 10 (14,1 %) — в связи с сопутствующей патологией и 8 (11,3 %) — по рекомендации МСЭК. Наиболее часто (87,3 %) госпитализации также имели место в первые 8 лет после операции.

В группе прооперированных по поводу ПИЭ МК зарегистрировано 10 случаев протезозависимых осложнений (22,7 %), возникших в сроки до 16 лет после операции, 9 из них — в сроки от 4

до 8 лет после операции. Наиболее частым кардиальным протезонезависимым осложнением было прогрессирование ХСН (43,2 %). Из общего числа госпитализаций ( $n = 48$ ) протезозависимыми осложнениями было обусловлено 9 (18,8 %). Еще 20 (41,7 %) — в связи с протезонезависимыми осложнениями, 1 — для коррекции дозы антикоагулянтов и 13 (27,1 %) госпитализаций — по рекомендации МСЭК. Из 5 некардиальных госпитализаций две были связаны с родами. Наибольшее число госпитализаций — 38 (79,2 %) имело место в первые 9 лет после операции.

В группе прооперированных по поводу ВИЭ МК зарегистрировано 13 случаев протезозависимых осложнений (22,8 %), из них 12 развились в первые 2 года после операции. Больным обсуждаемой группы потребовалось 75 госпитализаций, из числа которых 12 (15,8 %) были связаны с протезозависимыми осложнениями, остальные 35 (46,1 %) — с протезонезависимыми, 2 (2,6 %) — с необходимостью коррекции дозы антикоагулянтов, 9 (11,8 %) — в связи с сопутствующей патологией и 14 (18,4 %) — по рекомендации МСЭК, 3 госпитализации были связаны с родами. Наиболее часто (51,3 %) госпитализации требовались в первые 3 года после операции.

У больных ПИЭ с двухклапанным поражением (протезированием) риск умереть сохраняется

на различных сроках наблюдения в случаях исходного поражения сердечной мышцы, определяющего прогрессирование ХСН. На протяжении всего наблюдения в срок до 11 лет сохраняется риск протезонезависимых осложнений при практическом отсутствии риска протезозависимых (лишь один случай позднего ИЭ протезированного клапана на 12 больных на 10 году наблюдения). К числу наиболее частых протезонезависимых осложнений относятся нарушения ритма, декомпенсация ХСН и дестабилизация уровня артериального давления. Оба последних состояния, риск которых сохраняется на протяжении всего наблюдения, оказались и основными причинами госпитализаций.

Таким образом, в обсуждаемой группе больных ( $n = 12$ ) зарегистрировано только 1 протезозависимое осложнение (8,3 %), возникшее на 10 год после операции, и потребовались 22 госпитализации: 1 (4,6 %) — для реоперации, 12 (54,5 %) — в связи с усугублением ХСН и 9 (41,0 %) — по направлению МСЭК (решение экспертных задач). Отличительной особенностью больных этой группы с наиболее гемодинамически неблагоприятным сочетанием пороков клапанов — аортальной (АН) и митральной (МН) недостаточности — была низкая исходная сократительная способность миокарда, чем, скорее всего, и объясняется отсутствие при коррекции порока ее эффективного восстановления и высокая летальность у данной категории пациентов.

В группе с одновременным протезированием МК и АК по поводу ВИЭ было зарегистрировано 11 протезозависимых осложнений, имевших место в первые 5 лет после операции. В данной группе было 37 госпитализаций, из которых 2 (5,4 %) связаны с реоперациями, 3 — с сопутствующей патологией, остальные 32 (86,5 %) — с протезонезависимыми осложнениями.

В суммарной группе больных, перенесших одновременное протезирование МК и АК, риск развития протезозависимых осложнений невелик и постоянен в первые 5 лет наблюдения. Риск протезонезависимых (повышения АД, прогрессирования ХСН, нарушений ритма) значительно выше, чем протезозависимых, и отличается постоянством в течение всего срока наблюдения, являясь основной причиной госпитализаций.

Из двух больных с протезированием трикуспидального клапана у одной имела место 1 госпитализация в связи с протезозависимым осложнением, у второй — 3 с протезонезависимыми осложнениями.

Одномоментное трехклапанное протезирование (МК, АК и ТК) было выполнено одному пациенту, который госпитализировался ежегодно 6 раз по ре-

комендации МСЭК, и в остальных случаях в связи с протезонезависимыми осложнениями.

Для иллюстрации результативности симптомо-синдромального анализа категориальных данных рассмотрим совокупные данные у 37 больных, у которых в течение 12 лет наблюдения имели место 2 и более госпитализации в связи с утяжелением состояния, в сопоставлении с остальными 77 больными (34 без госпитализаций и 43 с одной госпитализацией в связи с утяжелением состояния).

Первый значимый интегральный фактор имеет вид:  $AB + C \pmod{2}$ , где

A — фактор принадлежности к мужскому полу,

B — фактор сохранения трудоспособности,

C — фактор отсутствия необходимости в послеоперационном использовании сердечных гликозидов (СГ).

Данный интегральный показатель может интерпретироваться как фактор адекватного лечения, поскольку с его помощью выделяются две подгруппы с низкой потребностью в повторных госпитализациях — 14,2 и 13,9 % и две подгруппы с высокой потребностью в них — 44 и 48 %. Первые две подгруппы состоят из женщин и мужчин, исходно имевших 2 группу инвалидности, нуждавшихся в послеоперационном использовании СГ, и мужчины с сохраненной трудоспособностью, которым СГ не назначались. Вторые две подгруппы представлены больными обоего пола, инвалидами 2 группы, не нуждавшимися в использовании СГ, и исходно трудоспособных мужчин, которым СГ назначались. Информативность обсуждаемого интегрального фактора подтверждается значимостью отличия частот при данной выборке — 14 и 46 %, равной 0,0005 по точному критерию Фишера.

Второй значимый интегральный фактор объединяет показатели:

a — ХСН III–IV ФК (NYHA);

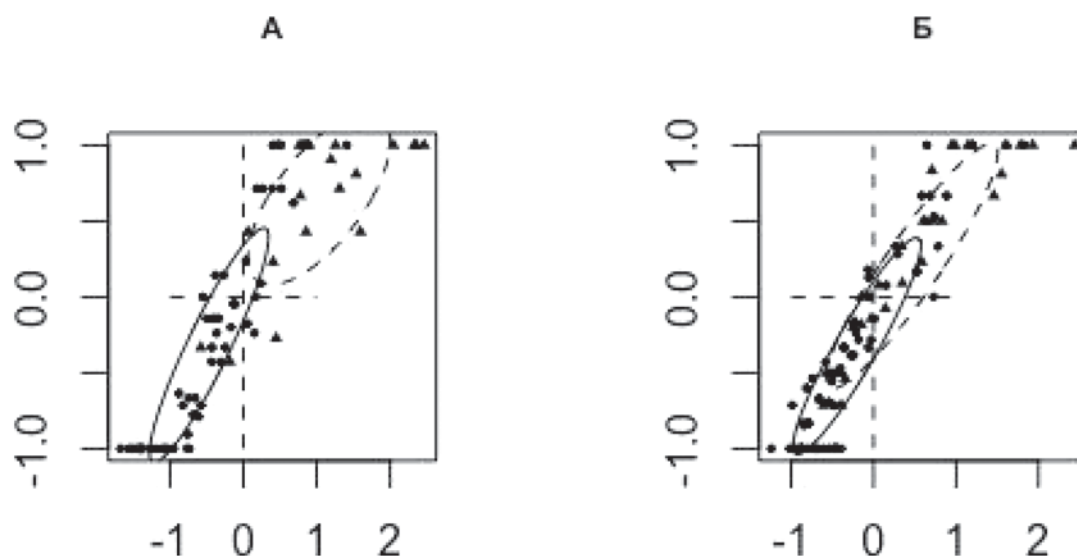
b — постоянная форма фибрилляции предсердий;

c — потребность во временной кардиостимуляции.

Он имеет вид  $b + ac + abc \pmod{2}$  и отражает наличие или постоянной фибрилляции предсердий, или необходимости осуществления временной кардиостимуляции у пациентов с ХСН III–IV ФК. Данной категории больных свойственно 64,7 % повторных госпитализаций по сравнению с 26,9 % у остальных пациентов (значимость различия 0,004).

Третий интегральный фактор сформировало сочетание показателей: протезирование АК, нефизический труд и потребность в использовании катехоламинов (инотропной поддержки). Если





**Рис. 2. Двумерные диаграммы объединенных дискриминантных функций**

(точками обозначены объединенные дискриминантные функции больных с числом госпитализаций не более одной, треугольниками — с числом госпитализаций не менее двух; эллипсы рассеяния соответственно отличаются сплошной и пунктирной линиями):

- а — по метрическим характеристикам с включением интегральных факторов, точность 0,78;
- б — по метрическим характеристикам без включения интегральных факторов, точность 0,69

они отсутствуют или присутствуют по отдельности, то вероятность повторной госпитализации составляет 46,7 % (21 из 45). Если же эти факторы присутствуют вместе или попарно, то вероятность последующих госпитализаций существенно меньше — 13,8 % (5 из 36);  $p = 0,002$ .

При объединении трех перечисленных интегральных факторов наиболее значимой для прогнозирования повторных госпитализаций оказывается комбинация двух и более интегральных факторов. При этом условии обеспечивается высокая вероятность (значимость различия 0,000007) выделения групп с низким риском повторных госпитализаций (9,5 %; 4 из 43 больных) и с высоким (58,1 %; 18 больных из 31).

Сформированные интегральные факторы могут быть использованы в прогнозировании необходимости госпитализаций наряду с количественными характеристиками: возраст, индекс массы тела, длительность заболевания и длительность ИЭ, фракция выброса, длительность экстракорпорального кровообращения и ишемии, давление в легочной артерии, размеры предсердия и левого желудочка. Результаты классификации с точностью 78 % представлены на рисунке 2, а. Классификация осуществлялась при помощи линейного дискриминантного анализа по всевозможным тройкам из указанных переменных. По дискриминантным функциям, вероятность правильной классификации которых

была выше 80 %, было осуществлено усреднение (д. ф. 1). Через д. ф. 2 обозначено усреднение соответствующих классифицирующих функций. Если ограничиться только количественными показателями, то точность классификации уменьшается до 69 % (рис. 2, б). Основной вклад в ошибку классификации был внесен более тяжелыми 15 больными, информация о повторных госпитализациях которых отсутствовала из-за смерти или потери связи с ними в дальнейшем. Трое больных, наоборот, по показаниям не отличались от больных более благополучной группы, не нуждавшихся в госпитализациях, но которым в дальнейшем она потребовалась. Двоим — для уточнения генеза лихорадки, одному — в связи с прогрессированием ХСН.

### Заключение

Результаты выполненного исследования свидетельствуют о возможности использования методов статистического анализа для прогнозирования потребности в повторных госпитализациях после оперативного вмешательства по поводу инфекционного эндокардита на основе до- и послеоперационных характеристик больных. Показана перспективность применения симптомно-синдромального подхода к формированию наиболее информативных факторов через сочетания отдельных показателей для описания неоднородных групп риска. Данная методика может быть использована для

аналогичных исследований у различных категорий пациентов для перспективного планирования лечебно-профилактических и социально-экономических мероприятий.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### Список литературы / References

1. Zyryanov SK, Arutyunov GP. Clinical and economical aspects of novel approaches to the treatment of chronic heart failure decompensation. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal*=Russian Journal of Cardiology. 2015;(3):103–107. In Russian [Зырянов С.К., Арутюнов Г.П. Клинико-экономические аспекты новых подходов лечения декомпенсации хронической сердечной недостаточности. Российский кардиологический журнал. 2015;(3):103–107].

2. Kostenko VA, Sitnikova MU, Skorodumova EA et al. 2-years follow-up for patients after hospitalization caused by acute decompensated heart failure. *Medicina v Kuzbasse*=Medicine in Kuzbass. 2016;1(15):27–32. In Russian [Костенко В.А., Ситникова М.Ю., Скородумова Е.А. и др. Результаты двухлетнего наблюдения за пациентами, перенесшими госпитализацию по поводу острой декомпенсированной сердечной недостаточности. Медицина в Кузбассе. 2016;1(15):27–32].

3. Nikolaeva OA, Zhirov IV, Nasonova SN et al. Decompensation of heart failure as the cause of hospitalization patients in specialized cardiology hospital: results of a monocentric retrospective study. *Trudnyj pacient*=Difficult patient. 2016;6–7(14):21–24. In Russian [Николаева О.А., Жиров И.В., Насонова С.Н. и др. Декомпенсация сердечной недостаточности как причина госпитализации пациентов в специализированный кардиологический стационар: результаты одноцентрового ретроспективного исследования. Трудный пациент. 2016;6–7(14):21–24].

4. Alekseeva NP, Gorlova IA, Bondarenko BB. Forecasting hypertension risk based on the method of projective classification. *Arterial'naya gipertenziya*=Arterial hypertension. 2017;23(5):472–480. In Russian [Алексеева Н.П., Горлова И.А., Бондаренко Б.Б. Возможности прогнозирования возникновения артериальной гипертензии на основе метода проективной классификации. Артериальная гипертензия. 2017;23(5):472–480].

5. Bondarenko BB, Bart VA, Amelchenko EA et al. Actual aspects of clinical and statistical analysis methodology. *Clinical and experimental cardiology. For ed. EV Shlyakhto*. SPb.: LLC AMTs, 2005:136–148. In Russian [Бондаренко Б.Б., Барт В.А., Амелченко Е.А. и др. Актуальные аспекты методологии клинико-статистического анализа. В кн.: Клиническая и экспериментальная кардиология. Под. ред. Е. В. Шляхто. СПб.: ООО «АМЦ», 2005:136–148].

6. Alexeyeva N, Alexeyev A, Gracheva P et al. Symptom and syndrome analysis of categorical series, logical principles and forms of logic. *Proceedings of 3rd International Conference on BioMedical Engineering and Informatics*. 2010;6:2603–2606.

7. Alekseeva NP, Alekseev AO, Ananyevskaya PV et al. The method of multilayer classification for predicting postoperative complications. *Translyatsionnaya meditsina*=Translational Medicine. 2014;(4):11–18. In Russian [Алексеева Н.П., Алексеев А.О., Ананьевская П.В. и др. Метод многослойной классификации в задаче прогнозирования послеоперационных осложнений. Трансляционная медицина. 2014;(4):11–18].

8. Alexeyeva N, Smirnov I, Ananyevskaya (Gracheva) P et al. The finitely geometric symptom analysis in the glioma survival study. *Proceedings of the 2nd International Conference on BioMedical Engineering and Informatics*. 2009;1–4.

9. Esmedlyaeva DS, Alekseeva NP, Gavrilov PV et al. The predictive function of rates of matrix metalloproteinases/inhibitors system when assessing reparative changes in the lung tissue in those with infiltrate pulmonary tuberculosis. *Tuberkulëz i bolezni lëgkih*=Tuberculosis and pulmonary diseases. 2018;96(9):38–44. In Russian [Эсмедляева Д.С., Алексеева Н.П., Гаврилов П.В. и др. Прогностическая роль показателей системы матриксные металлопротеиназы/ингибиторы в оценке характера репаративных изменений легочной ткани при инфильтративном туберкулезе легких. Туберкулез и болезни легких. 2018;96(9):38–44].

### Информация об авторах:

Алексеева Нина Петровна, к.ф.-м.н., доцент кафедры статистического моделирования математико-механического факультета СПбГУ; ведущий научный сотрудник НИЛ математического моделирования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; заведующий лабораторией биомедицины статистики отдела фармакоэпидемиологии и биомедицинской статистики Института фармакологии им. А. В. Вальдмана, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Горлова Ирина Александровна, к.м.н., научный сотрудник НИЛ профилактической кардиологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

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

### Author information:

Alexeyeva Nina P., PhD, Associate Professor of Statistical Modeling of the Mathematics and Mechanics Faculty, Saint-Petersburg State University; Leading Researcher Department of Mathematical Modeling, Almazov National Medical Research Centre; Head Laboratory of Biomedicine Statistics of Department of a Pharmacoepidemiology and Biomedical Statistics of the A. V. Valdman Institute of Pharmacology, FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia;

Gorlova Irina A., PhD, Research Associate Department of Preventive Cardiology, Almazov National Medical Research Centre;

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

## ВЛИЯНИЕ СЕВОФЛУРАНА НА ВЫСОКОЧАСТОТНУЮ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Архипова Н. Б., Александров М. В.

Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Контактная информация:**

Архипова Настасья Борисовна,  
РНХИ им. проф. А. Л. Поленова,  
ул. Маяковского, д. 12, Санкт-Петербург,  
Россия, 191014.  
E-mail: exeast@gmail.com, arkhipova\_nb@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 30.10.2019  
и принята к печати 12.11.2019.

### Резюме

**Актуальность.** У 30 % пациентов с эпилепсией заболевание соответствует критериям фармакорезистентности и требует хирургического лечения. Для повышения эффективности хирургии эпилепсии необходимо усовершенствование алгоритма предоперационного и интраоперационного обследования. Интраоперационная широкополосная электрокортикография является новым методом определения объема резекции при фокальной структурной эпилепсии. Комбинированный анализ высокочастотной и эпилептиформной активности дает дополнительную информацию и позволяет прогнозировать исходы хирургического лечения. Однако корректная оценка результатов интраоперационного исследования возможна только с учетом влияния общих анестетиков на параметры биоэлектрической активности.

**Целью данного исследования** является оценка влияния ингаляционного анестетика севофлурана на высокочастотную биоэлектрическую активность, регистрируемую непосредственно на коре и в глубоких структурах головного мозга.

**Материалы и методы.** В исследование включено 8 пациентов (2 женщины, 6 мужчин) в возрасте от 19 до 47 лет с длительным течением структурной эпилепсии (стаж заболевания от 15 до 38 лет), которым был показан длительный предоперационный инвазивный мониторинг с целью локализации эпилептогенной зоны и функционально-значимых зон. Проводилась регистрация и анализ широкополосной электрокортикографии (ЭКоГ) в условиях медленного сна и в условиях наркоза ингаляционным анестетиком севофлураном (0,8–1,1 МАК).

**Результаты.** При сравнении с интраоперационной электрокортикограммой все зоны, генерирующие патологические высокочастотные осцилляции (пВЧО), демонстрировали стабильность, не отмечалось уменьшения или увеличения их площади. Средняя амплитуда фоновой активности интраоперационно была статистически значимо снижена ( $z = 2,45$ ;  $p = 0,014$ ), что при визуальном анализе облегчало маркировку пВЧО. Статистически значимых различий между экстраоперационным и интраоперационным индексом пВЧО не обнаружено ( $z = 0$ ;  $p = 0,5$ ).

**Заключение.** При контролируемых уровнях общей анестезии ингаляционным анестетиком севофлураном (0,8–1,1 МАК) влияние на высокочастотный компонент биоэлектрической активности минимально. Ингаляционный анестетик севофлуран дает возможность осуществлять полноценный анализ широкополосной электрокортикограммы без пробуждения пациента и получить больше информации о протяженности эпилептогенной зоны и тотальности ее удаления интраоперационно.

**Ключевые слова:** эпилепсия, хирургия эпилепсии, нейрофизиология, электрокортикография, высокочастотная биоэлектрическая активность, патологические высокочастотные осцилляции, севофлуран.

Для цитирования: Архипова Н.Б., Александров М.В. Влияние севофлурана на высокочастотную биоэлектрическую активность головного мозга. Трансляционная медицина. 2019;6(6):23–28.

## EFFECT OF SEVOFLURANE ON HIGH-FREQUENCY BRAIN ELECTRICAL ACTIVITY

Arkhipova N. B., Aleksandrov M. V.

Polenov Neurosurgical Institute (branch of Almazov National Medical Research Centre), Saint Petersburg, Russia

**Corresponding author:**

Arkhipova Nastasia B.,  
Polenov Neurosurgical Institute,  
Mayakovskaya str. 12, Saint Petersburg,  
Russia, 191014.  
E-mail: exeast@gmail.com, arkhipova\_nb@almazovcentre.ru

Received 30 October 2019; accepted  
12 November 2019.

### Abstract

**Background.** In 30 % of cases with epilepsy, it qualifies as medically intractable and requires surgical treatment. The need for improvement of epilepsy surgery effectiveness demands updating of the preoperative assessment protocols. Intraoperative wide-range electrocorticography is a novel technique for defining resection volume in focal structural epilepsy. Combined analysis of high-frequency and epileptiform activity provides additional information and allows prognosticating of surgery outcome. However, consistent evaluation of intraoperative monitoring results is only possible when general anesthetic effect on brain electrical activity is taken into account.

**Objective.** This study was aimed at evaluation of anesthetic gas sevoflurane effect on high-frequency brain electrical activity, recorded directly from the cortex or deep brain structures.

**Design and methods.** Eight patients were included in this study (2 females, 6 males), aged 19 to 47, with a long-term epilepsy (disease duration 15 to 38 years). Prolonged electrocorticographic monitoring was indicated to these patients, combined with eloquent zones mapping in some cases. Patients were implanted with grid electrodes on frontal and temporal cortex, and deep brain Spencer electrodes into the mesial temporal lobe. Wide-range electrocorticography was recorded during slow-wave sleep and intraoperatively under sevoflurane anesthesia. Pathological high-frequency oscillations (pHFOs) rate was counted.

**Results.** In seven patients pHFOs were recorded extraoperatively. Pathological HFO rate varied between 13 and 30 % (mean — 19 %). Distribution of pHFO did not change due to anesthesia effects. Mean background noise amplitude was significantly decreased intraoperatively ( $z = 2.45$ ;  $p = 0.014$ ). This effect facilitated visual marking of pHFOs. There were no trends in comparison between extraoperative and intraoperative pHFO rate.

**Conclusion.** Well-controlled levels of general anesthesia obtained with sevoflurane (0,9–1,1 MAC) showed minimal effect on high-frequency brain electrical activity. This allows thorough analysis of wide-range electrocorticography without waking the patient and provides more information about the extension of the epileptogenic zone and its resection rate intraoperatively.

**Keywords:** epilepsy, epilepsy surgery, neurophysiology, electrocorticography, high-frequency brain electrical activity, pathological high-frequency oscillations, sevoflurane.

*For citation: Arkhipova NB, Aleksandrov MV. Effect of sevoflurane on high-frequency brain electrical activity. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2019;6(6):23–28. (In Russ.)*



**Список сокращений:** ЗНП — зона начала приступа, ЗР — зона раздражения, МАК — минимальная альвеолярная концентрация, пВЧО — патологические высокочастотные осцилляции, ЭЗ — эпилептогенная зона, ЭКоГ — электрокортикография.

### Введение

Целью интраоперационного нейрофизиологического мониторинга при хирургическом лечении эпилепсии является определение границ резекции эпилептогенного очага. Для этого применяется стандартная методика интраоперационной электрокортикографии (ЭКоГ) в диапазоне от 0,5 до 70 Гц [1]. Эта методика позволяет локализовать зону раздражения (ЗР), генерирующую межприступную эпилептиформную активность. Однако ЗР зачастую не совпадает с эпилептогенной зоной (ЭЗ), ответственной за генерацию приступов. Перспективной методикой локализации ЭЗ является широкополосная электрокортикография с регистрацией биоэлектрической активности головного мозга в диапазоне от 0,5 до 500 Гц [2]. Широкополосная ЭКоГ позволяет локализовать зону, генерирующую патологические высокочастотные осцилляции (пВЧО) [3]. Удаление зоны, генерирующей пВЧО, ассоциировано с лучшими исходами хирургического лечения фокальной структурной эпилепсии [4].

При анализе интраоперационной электрокортикографии необходимо учитывать влияние вида анестезии на параметры биоэлектрической активности. В центрах по лечению эпилепсии открытое хирургическое вмешательство под контролем электрокортикографии может производиться с применением тотальной внутривенной анестезии пропофолом или под ингаляционным наркозом галогенсодержащими анестетиками (севофлуран, изофлуран) [5, 6].

Известно, что пропофол вызывает выраженное подавление как эпилептиформной, так и высокочастотной биоэлектрической активности [7, 8]. При пробуждении после интраоперационного снижения дозировки пропофола индекс пВЧО также не является оптимальным, поскольку его максимальные значения достигаются во время медленного сна.

Севофлуран в высоких дозировках может вызывать появление эпилептиформной активности и эпилептические приступы у пациентов без эпилепсии в анамнезе [9]. Однако при контролируемом уровне минимальной альвеолярной концентрации (МАК) отмечается лишь умеренная экзальтация эпилептиформной активности у пациентов с уже диагностированной эпилепсией [4]. Влияние анестезии севофлураном на высокочастотную биоэ-

лектрическую активность на настоящий момент не изучено.

Целью данного исследования было оценить влияние севофлурана на индекс и морфологию высокочастотных осцилляций головного мозга у пациентов с фармакорезистентной структурной эпилепсией.

### Материалы и методы

Данное исследование проводилось на базе клиники РНХИ им. проф. А. Л. Поленова в 2018–2019 годах. Критериями включения в исследование были: 1) фармакорезистентная эпилепсия; 2) необходимость инвазивного продолженного нейрофизиологического мониторинга биоэлектрической активности.

В исследование включено 8 пациентов (2 женщины, 6 мужчин) в возрасте от 19 до 47 лет с длительным течением структурной эпилепсии (стаж заболевания от 15 до 38 лет), которым показан длительный предоперационный инвазивный мониторинг с целью локализации эпилептогенной зоны и функционально-значимых зон. Пациентам были имплантированы субдуральные электродные сетки  $2 \times 4$ ,  $4 \times 5$ ,  $8 \times 8$ , стрип-электроды и глубинные электроды в соответствии с предположительной локализацией на основании данных неинвазивных методов обследования. Из 426 электродов для анализа ВЧО было выбрано 248 (по 31 у каждого пациента). Регистрация биоэлектрической активности коры проводилась на аппаратно-программном комплексе «Мицар-ЭЭГ-202» (ООО «Мицар», Санкт-Петербург) с полосой пропускания от 0,3 до 500 Гц. Анализ высокочастотного компонента ЭКоГ выполнялся при помощи программного обеспечения «Data Studio» (ООО «Мицар», Санкт-Петербург) с параметрами фильтрации для диапазонов частот 80–250 Гц и 250–500 Гц, чувствительностью 10–20 мкВ/см, разверткой 240 мм/сек.

Пациентам были имплантированы электродные сетки на кору лобной и височной доли, в 5 случаях инвазивный мониторинг был комбинированным и включал стереотаксическую имплантацию глубинного электрода типа Spencer в область медиальных височных структур (гиппокампа и миндаля).

У 6 из 8 пациентов было зарегистрировано минимум одно иктальное событие, из них у одного — на фоне электростимуляционного экстраоперационного картирования коры головного мозга.

У всех пациентов были отмаркированы электроды зоны, генерирующей пВЧО. Затем для каждого пациента рассчитывался индекс пВЧО на экстра- и интраоперационной электрокортикографии. Оценивалась локализация зоны пВЧО до и во время

наркоза севофлураном и динамика индекса и морфологии пВЧО.

Было попарно проанализировано 248 треков продолжительностью 10 минут в биполярных монтажах.

Регистрация проводилась в течение 1–5 суток, не менее чем через сутки после имплантации. Для анализа были выбраны фрагменты 1–2 стадий медленного сна. Проводилось сравнение с интраоперационной электрокортикографией в условиях наркоза севофлураном (1,8–2,3 об. %, 0,8–1,1 МАК).

Для каждого пациента был вычислен индекс ВЧО. Индекс ВЧО – это доля времени (в процентах), в течение которого регистрируются ВЧО при

эпохе анализа 1 мин. Итоговым показателем индекса ВЧО принималось максимальное значение, рассчитанное для всех выбранных эпох. В анализ включались только безартефактные фрагменты ЭКоГ-вч.

Оценивались следующие морфологические характеристики высокочастотной биоэлектрической активности: средняя амплитуда фоновой активности, средняя амплитуда и продолжительность осцилляций (табл. 1). Оценка проводилась при помощи критерия знаков. Для оценки значимости различий между индексом пВЧО в треках, зарегистрированных экстраоперационно и интраоперационно, также использовался критерий знаков.

**Таблица 1. Морфологические характеристики высокочастотной активности, зарегистрированной экстраоперационно и интраоперационно**

| Характеристика                             | Экстраоперационно | Интраоперационно | Критерий знаков       |
|--------------------------------------------|-------------------|------------------|-----------------------|
| Средняя амплитуда фоновой активности (мкВ) | 5,6 ± 1,1         | 3,6 ± 0,7        | z = 2,45<br>p = 0,014 |
| Средняя амплитуда осцилляций (мкВ)         | 15,8 ± 3,8        | 14,6 ± 2,3       | z = 0,81<br>p = 0,41  |
| Средняя продолжительность осцилляций (с)   | 0,03 ± 0,08       | 0,03 ± 0,05      | z = 0,81<br>p = 0,41  |

**Таблица 2. Характеристика обследованной группы и результаты широкополосной электрокортикографии**

| № | Возраст | Пол | Стаж | ЗНП            | ЗР    | пВЧО extraOP                             | пВЧО intraOP                             | фВЧО | Зона резекции  | Приступы после операции |
|---|---------|-----|------|----------------|-------|------------------------------------------|------------------------------------------|------|----------------|-------------------------|
| 1 | 22      | м   | 15   | Л слева        | Л     | Л 30 %                                   | Л 28 %                                   | +    | Л слева        | –                       |
| 2 | 44      | м   | 38   | Вне электродов | Т     | Г 15 %                                   | нет                                      | +    | Т слева        | +                       |
| 3 | 31      | м   | 26   | Л справа       | Л     | Л 23 %                                   | Л 21 %                                   | +    | Л справа       | –                       |
| 4 | 28      | м   | 25   | Л справа       | Л + В | нет                                      | нет                                      | –    | Л справа       | +                       |
| 5 | 33      | м   | 28   | В слева        | В     | Л, В 20 %                                | Л, В 23 %                                | –    | В слева        | +                       |
| 6 | 30      | ж   | 20   | –              | Л + В | Верхние отделы Л, передние отделы В 20 % | Верхние отделы Л, передние отделы В 18 % | +    | Л + В слева    | –                       |
| 7 | 29      | ж   | 20   | –              | Л + В | Л, Г 13 %                                | Л, Г 15 %                                | –    | Л + Г справа   | –                       |
| 8 | 47      | м   | 15   | Полус Л слева  | Л     | Задние отделы Л 13 %                     | Задние отделы Л 15 %                     | +    | Не проводилась | –                       |

Примечания: Л – лобная доля, В – височная доля, Т – теменная доля, Г – гиппокамп.

## Результаты

По результатам продолженного инвазивного мониторинга у 7 пациентов из 8 были зарегистрированы пВЧО. Индекс пВЧО варьировал от 13 до 30 %, составив в среднем 19 %.

Зоны, генерирующие пВЧО, у всех пациентов не выходили за пределы ЗР. В тех случаях, когда был зарегистрирован иктальный паттерн, зона начала приступа (ЗНП) характеризовалась меньшей площадью в сравнении с зоной, генерирующей пВЧО. Во всех случаях, когда была локализована ЗНП, она находилась в пределах зоны, генерирующей пВЧО.

У 5 пациентов были локализованы физиологические высокочастотные осцилляции (фВЧО) преимущественно в диапазоне от 80 до 250 Гц в области функционально значимых зон.

Характеристика обследованной группы представлена в таблице 2.

Интраоперационно у 6 пациентов были зарегистрированы пВЧО. У одного пациента зона пВЧО локализовалась в гиппокампе, однако, в связи со смещением глубинного электрода, интраоперационная регистрация не представлялась возможной. Все зоны, генерирующие пВЧО, демонстрировали стабильность, не отмечалось уменьшения или увеличения их площади.

Статистически значимые различия при сравнении параметров экстраоперационной и интраоперационной высокочастотной биоэлектрической активности получены для средней фоновой амплитуды ( $z = 2,45$ ;  $p = 0,014$ ). Средняя амплитуда фоновой активности интраоперационно была значимо снижена. Следует отметить, что при визуальном анализе это облегчает маркировку пВЧО. Средняя амплитуда и продолжительность осцилляций статистически значимо не менялись под воздействием севофлурана.

Практически отсутствовали изменения среднего показателя индекса пВЧО. Средний индекс интраоперационно составил 20 %. Уровень различия составил 2–3 %. У 3 пациентов отмечается снижение индекса пВЧО в этих пределах, у 3 пациентов — повышение.

Статистически значимых различий индекса пВЧО на экстраоперационной и интраоперационной электрокортикографии не обнаружено ( $z = 0$ ;  $p = 0,5$ ).

## Заключение

Уровень общей анестезии ингаляционным анестетиком севофлураном, достигаемый при 0,8–1,1 МАК, считается умеренным и достаточным для проведения нейрохирургических операций. При сравнении параметров биоэлектрической активности в период медленного сна и при умеренной анестезии севофлураном было обнаружено минималь-

ное влияние наркоза. Это влияние заключалось в изменении соотношения «сигнал–шум» в связи со снижением амплитуды фоновой активности.

Это свойство ингаляционной анестезии можно применять при интраоперационной регистрации высокочастотной активности с последующим визуальным анализом. В отличие от интериктальной эпилептиформной активности, указывающей на зону раздражения, пВЧО являются более специфическим маркером эпилептогенной зоны. Кроме того, регистрация пострезекционной высокочастотной электрокортикографии позволяет более точно прогнозировать исход хирургического лечения структурной эпилепсии.

Возможность осуществлять полноценный анализ широкополосной электрокортикограммы без пробуждения пациента позволит получить больше информации о протяженности эпилептогенной зоны и степени ее резекции.

По данным литературы, севофлуран ослабляет функциональные связи в двигательной нейронной сети головного мозга [8]. Это согласуется с гипотезой о дозозависимом специфическом угнетении функции головного мозга под действием анестетика. Однако патологические высокочастотные осцилляции генерируются небольшими локальными источниками [4], в связи с чем могут не зависеть от изменений в межнейронных связях более высокого уровня. В сравнении с интериктальной эпилептиформной активностью и паттернами зоны начала приступа, пВЧО обладают большей диагностической значимостью при локализации ЭЗ [5]. Пострезекционные пВЧО позволяют более точно прогнозировать исход хирургического лечения эпилепсии.

Таким образом, возможность проведения широкополосной электрокортикографии крайне важна для полноценной интраоперационной оценки индивидуальных характеристик эпилептической системы и уровня дезинтеграции при дисконнекции или резекции ЭЗ.

Дальнейшие фундаментальные исследования могут быть сфокусированы на оценке изменений межнейронных связей под действием севофлурана при помощи количественного анализа высокочастотного компонента биоэлектрической активности. Информация об этих изменениях позволит оценить параметры эпилептической системы, вовлекающей корковые и подкорковые структуры, доступные для хирургического воздействия.

## Конфликт интересов / Conflict of interest

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

conflict of interest.

# **Список литературы / References**

1. Arkhipova NB, Ulitin AY, Tastanbekov MM et al. High-frequency electrocorticographic marker of the epileptogenic zone. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2018;5(6):23–30. In Russian [Архипова Н.Б., Улитин А.Ю., Тастанбеков М.М. и др. Высокочастотные электрокортикографические маркеры эпилептогенной зоны. *Трансляционная медицина*. 2018;5(6):23–30].
2. Arkhipova NB, Aleksandrov MV, Ulitin AY. Localization of the epileptogenic zone based on analysis of parameters of high frequency electrocorticography. *Rossijskij nejrohirurgicheskij zhurnal im. professora A.L. Polenova=Russian Neurosurgical Journal named after professor A.L. Polenov*. 2018;10(2):5–11. In Russian. [Архипова Н.Б., Александров М.В., Улитин А.Ю. Локализация эпилептогенной зоны на основе анализа параметров высокочастотной электрокортикографии. *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова*. 2018;10(2):5–11].
3. Arkhipova NB, Ulitin AY, Alexandrov MV. Analysis of decreased bioelectric activity of a brain with pharmacoresistant epilepsy. *Vestnik Rossijskoj Voenno-Medicinskoj Akademii=Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2018;2(62):76–80. In Russian [Архипова Н.Б., Улитин А.Ю., Александров М.В. Анализ высокочастотной биоэлектрической активности мозга при фармакорезистентной эпилепсии. *Вестник Российской Военно-Медицинской Академии*. 2018;2(62):76–80].
4. Frauscher B, Bartolomei F, Kobayashi K et al. High-frequency oscillations: the state of clinical research. *Epilepsia*. 2017;58(8):1316–1329.
5. Hisada K, Morioka T, Fukui K et al. Effects of sevoflurane and isoflurane on electrocorticographic activities in patients with temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2001;13(4):333–337.
6. Cimbalka J, Kuciewicz MT, Worrell G. Interictal high-frequency oscillations in focal human epilepsy. *Curr Opin Neurol*. 2016;29(2):175–181.
7. Zijlmans M, Huiskamp GM, Cremer OL et al. Epileptic high-frequency oscillations in intraoperative electrocorticography: the effect of propofol. *Epilepsia*. 2012;53(10):1799–1809.
8. Samra SK, Sneyd JR, Ross DA et al. Effects of propofol sedation on seizures and intracranially recorded epileptiform activity in patients with partial epilepsy. *Anesthesiology*. 1995;82(4):843–851.
9. Sato K, Shamoto H, Kato M. Effect of sevoflurane on electrocorticogram in normal brain. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2002;14(1):63–65.

## **Информация об авторах:**

Архипова Настасья Борисовна, врач-невролог лаборатории клинической нейрофизиологии РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Александров Михаил Всеволодович, д.м.н., профессор, заведующий НИЛ физиологических исследований в нейрохирургии и неврологии РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

## **Author information:**

Arkhipova Nastasia B., Neurologist, Polenov Neurosurgical Institute;

Aleksandrov Mikhail V., PhD, Dr. Sc., Chief of the Research Laboratory of Physiological Research in Neurosurgery and Neurology, Polenov Neurosurgical Institute.



## РЕГИОНАРНАЯ АНЕСТЕЗИЯ У БЕРЕМЕННЫХ С СОПУТСТВУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Баутин А. Е.<sup>1</sup>, Бельских Ю. Н.<sup>2</sup>, Москаленко В. В.<sup>2</sup>,  
Фредерикс Е. В.<sup>2</sup>, Якубов А. В.<sup>1</sup>, Пожидаева А. М.<sup>1</sup>,  
Арам-Балык Н. В.<sup>1</sup>, Радовская В. А.<sup>3</sup>, Меркулова Л. Г.<sup>1</sup>,  
Абуталимова Н. Р.<sup>1</sup>, Мазурок В. А.<sup>1</sup>

### Контактная информация:

Баутин Андрей Евгеньевич,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
E-mail: abautin@mail.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>Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение  
здравоохранения «Родильный дом № 13», Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский  
государственный медицинский университет имени академика  
И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской  
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Статья поступила в редакцию 13.07.2019  
и принята к печати 18.10.2019.

### Резюме

**Актуальность.** В настоящее время в развитых странах до 4 % беременных страдают заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ССС), которые являются одной из ведущих причин материнской летальности. В случае оперативного родоразрешения у данной категории пациенток важную роль играет выбор анестезиологического пособия. **Цель исследования.** Обобщить опыт применения различных методов анестезии при абдоминальном родоразрешении у беременных с сопутствующими заболеваниями ССС. **Материалы и методы.** Выполнен ретроспективный анализ применения различных методов анестезии при абдоминальном родоразрешении беременных с сопутствующими заболеваниями ССС. **Результаты.** В ГБУЗ «Родильный дом № 13» и ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России за период с 2014 по 2018 год проведено 2140 оперативных родоразрешений у беременных с сопутствующими заболеваниями сердца (1450 и 690 соответственно). В ГБУЗ «Родильный дом № 13» 1374 (94,8 %) оперативных вмешательств были проведены под регионарной анестезией, 76 (5,2 %) — под общей анестезией. В ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России 513 (74,3 %) оперативных вмешательств были проведены под регионарной анестезией, 177 (25,7 %) — под общей анестезией. Представлены особенности гемодинамического профиля общей и регионарной анестезии у беременных с различными вариантами сопутствующих заболеваний сердца. **Выводы.** У беременных с заболеваниями сердца 88 % операций кесарева сечения выполняются под регионарной анестезией. Общая анестезия используется при наличии противопоказаний к проведению регионарной, а также по акушерским показаниям. Применение расширенного мониторинга, методики медленного титрования дозы местного анестетика и использование вазопрессорных препаратов позволяют избежать нарушений гемодинамики у пациенток с сопутствующими заболеваниями сердца.

**Ключевые слова:** регионарная анестезия, анестезия у беременных, беременные с сопутствующими заболеваниями сердца, кесарево сечение.

Для цитирования: Баутин А.Е., Бельских Ю.Н., Москаленко В.В. и др. Региональная анестезия у беременных с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Трансляционная медицина. 2019;6(6):29–39.

## REGIONAL ANAESTHESIA IN PREGNANT WOMEN WITH CARDIOVASCULAR DISEASES

Bautin A. E.<sup>1</sup>, Bel'skih Y. N.<sup>2</sup>, Moskalenko V. V.<sup>2</sup>, Frederiks E. V.<sup>2</sup>, Yakybov A. V.<sup>1</sup>, Pozhidaeva A. M.<sup>1</sup>, Aram-Balik N. V.<sup>1</sup>, Radovskaya V. A.<sup>3</sup>, Merkulova L. G.<sup>1</sup>, Abutalimova N. R.<sup>1</sup>, Mazurok V. A.<sup>1</sup>

**Corresponding author:**

Bautin Andrey E.,  
Almazov National Medical Research Centre,  
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,  
197341.  
E-mail: abautin@mail.ru

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

<sup>2</sup>Maternity hospital № 13, Saint Petersburg, Russia

<sup>3</sup>Federal State Budgetary Education Institution of Higher Education  
«Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical  
University» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation  
University, Saint Petersburg, Russia

Received 13 July 2019; accepted 18 October 2019.

### Abstract

**Background.** Currently in developed countries, up to 4 % of pregnant women have cardiovascular diseases, which are one of the leading causes of maternal mortality. Anesthesia method have an important role in the abdominal delivery in this category of patients. **Objective.** To summarize the experience of different anesthesia approaches to abdominal delivery in pregnant women with cardiovascular diseases. **Materials and methods.** A retrospective analysis of the use of various methods of anesthesia during abdominal delivery of pregnant women with cardiovascular diseases was performed. **Results.** In “Maternity Hospital № 13” and the Almazov National Medical Research Centre for the period from 2014 to 2018 2140 abdominal deliveries were carried out in pregnant women with heart diseases (1450 and 690, respectively). In the Maternity Hospital №13 1374 (94.8 %) of abdominal deliveries were performed under regional anesthesia, 76 (5.2 %) under general anesthesia. In Almazov National Medical Research Centre 513 (74.3 %) of abdominal deliveries were performed under regional anesthesia, 177 (25.7 %) under general anesthesia. The features of the hemodynamic profile of general and regional anesthesia in pregnant women with various heart disease are presented. **Conclusion.** In pregnant women with heart disease, up to 88 % of cesarean section are performed under regional anesthesia. General anesthesia is used for contraindications to regional anesthesia, as well as for obstetric indications. The use of advanced monitoring, methods of slow titration of local anesthetic dose and the use of vasopressors allow to avoid hemodynamic disorders in patients with concomitant heart disease.

**Key words:** regional anaesthesia, anaesthesia in pregnant women, pregnant women with cardiovascular diseases, cesarean section.

**For citation:** Bautin AE, Bel'skih YN, Moskalenko VV et al. Regional anaesthesia in pregnant women with cardiovascular diseases. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2019;6(6):29–39. (In Russ.)

**Список сокращений:** АД — артериальное давление, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, НМГ — низкомолекулярные гепарины, НФГ — нефракционированный гепарин.

### Введение

В настоящее время в развитых странах до 4 % беременных имеют какое-либо заболевание сердечно-сосудистой системы, причем наблюдается отчетливая тенденция к увеличению этого показателя за два последних десятилетия [1, 2]. По данным европейского регистра беременных с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, материнская летальность в этой группе пациенток составляет 0,6 % [3], при этом в общей структуре причин материнской летальности на заболевания сердечно-сосудистой системы приходится до 15 % [1, 2]. Сегодня в развитых странах заболевания сердечно-сосудистой системы стали ведущей причиной материнской летальности, причем имеется четкая тенденция к тому, что в скором времени этот приоритет будет иметь общемировое значение [2, 3].

В Европе в структуре сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы у беременных преобладают врожденные пороки сердца, на долю которых приходится 57,4 %, патологические изменения клапанного аппарата составляют 28,7 %, кардиомиопатии — 7,6 % (перипартальная кардиомиопатия — 5,3 %), ишемическая болезнь сердца представлена 1,6 % [2].

Учитывая тот факт, что роды через естественные родовые пути, в сравнении с абдоминальным родоразрешением, сопровождаются меньшей кровопотерей, а также меньшим риском инфекционных и тромбоэмболических осложнений, международные и национальные руководства определяют самостоятельные роды методом выбора у большинства пациенток с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы (класс клинических рекомендаций IC) [1]. Показания для оперативного абдоминального родоразрешения сегодня ограничены тяжелой сердечной недостаточностью, тяжелым аортальным стенозом, синдромом Эйзенменгера, случаями расширения восходящей аорты более 45 мм, а также преждевременными родами у пациенток, получающих пероральные непрямые антикоагулянты (класс клинических рекомендаций IIaC) [1, 4].

При подготовке к оперативному родоразрешению пациенток с заболеваниями сердечно-сосудистой системы необходим персонифицированный подход к выбору метода анестезии. По мнению экспертов, для таких беременных предпочтительно проведение регионарных методов, а не общей анестезии

[1]. Так, имеются сведения о том, что использование общей анестезии почти в четыре раза увеличивает риск материнской смертности у женщин с тяжелой легочной артериальной гипертензией [1].

Оценивая преимущества общей или регионарной анестезии при конкретном варианте сопутствующего заболевания со стороны сердечно-сосудистой системы, необходимо учитывать разнонаправленное влияние искусственной вентиляции легких (ИВЛ) на функцию правого и левого желудочков. Хорошо известно, что ИВЛ увеличивает внутригрудное давление, вследствие чего затрудняется венозный приток к сердцу и снижается преднагрузка левого желудочка. Повышение внутригрудного давления приводит к снижению интрамурального напряжения стенки левого желудочка и уменьшает его постнагрузку. Таким образом, в целом, ИВЛ оказывает благоприятное влияние на поврежденный левый желудочек. Напротив, характерная для ИВЛ компрессия полых вен, правого предсердия и правого желудочка в сочетании с увеличением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) может привести к декомпенсации правожелудочковой сердечной недостаточности. У пациенток с синдромом Эйзенменгера в этих условиях увеличивается шунтирование крови справа налево.

Существуют клинические состояния, при которых общая анестезия обеспечивает более безопасный гемодинамический профиль, чем регионарная. При стенозе аортального клапана и тяжелой форме стеноза митрального клапана, а также их сочетании, проведение регионарных методов обезболивания при оперативном родоразрешении противопоказано. У человека со здоровым сердцем при развитии характерного для регионарной анестезии снижения сосудистого сопротивления возникает компенсаторное увеличение ударного объема и частоты сердечных сокращений (ЧСС), что в достаточной мере предупреждает снижение артериального давления (АД). У больных с тяжелым аортальным или митральным стенозом указанный компенсаторный механизм не работает, так как ударный объем фиксирован за счет патологического сужения аортального/митрального клапанов. В результате значительно увеличивается риск развития артериальной гипотонии, а преинфузия в таких ситуациях малоэффективна. Указанные обстоятельства определяют общую анестезию методом выбора при обеспечении кесарева сечения у пациенток с сопутствующим тяжелым стенозом аортального или митрального клапанов.

Таким образом, сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, в соответствии с риском развития тяжелых гемодинамических нарушений

в ответ на применение общей комбинированной или регионарной анестезии, можно разделить на три группы (табл. 1). К первой мы относим клинические состояния, при которых одинаково безопасны как общая, так и регионарная методики. В этих случаях, вследствие указанной выше акушерской специфики, необходимо отдавать предпочтение регионарным методикам. Ко второй группе относятся ранее упомянутые заболевания, при которых развитие тяжелых гемодинамических сдвигов делает неприемлемым использование при кесаревом сечении регионарных методик. В этих ситуациях должна быть выбрана общая комбинированная анестезия. Наконец, в третью группу мы включили сопутствующие заболевания с повышенным риском летального исхода при применении общей комбинированной анестезии в условиях ИВЛ. В этих случаях при кесаревом сечении требуется применение регионарных методик. Учитывая вышеизложенное, в большинстве случаев у беременных с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы регионарные методы обезболивания имеют преимущества. Во-первых, за счет отсутствия болевого синдрома снижена выработка катехоламинов; во-вторых, в результате расширения венозных и артериальных сосудов происходит снижение преднагрузки и постнагрузки, что является благоприятным фактором для поврежденного левого желудочка; в-третьих, регионарная анестезия позволяет избежать применения ИВЛ, неблагоприятно воздействующей на правый желудочек при его дисфункции.

Принимая во внимание указанные выше положительные влияния регионарной анестезии, нельзя

забывать о неблагоприятных эффектах этого метода. Все местные анестетики увеличивают рефрактерный период сердца, угнетают возбудимость, проводимость и сократимость миокарда. Эти эффекты являются следствием блокады симпатической иннервации в области действия анестетика на корешки спинного мозга. Также большинство местных анестетиков обладают и прямым действием на артериолы — в высоких концентрациях вызывают вазодилатацию и снижают общее сосудистое сопротивление. Помимо этого, местный анестетик, поступающий в кровь в результате резорбции, снижает чувствительность  $\beta$ -адренорецепторов. Однако блокада симпатических волокон на уровне корешков не сопровождается блокадой  $\alpha$ -адренорецепторов периферических кровеносных сосудов, сохраняя их реакцию на эндо- и экзогенные катехоламины, что играет большую роль при коррекции сосудистого тонуса. Таким образом, сочетание прямого действия местных анестетиков на миокард, артериолы,  $\beta$ -рецепторы и ганглии, несмотря на компенсаторные механизмы, может привести к значительному снижению артериального давления.

Круг профилактических мер для предупреждения негативного влияния регионарной анестезии на гемодинамику хорошо известен — это преинфузия, использование компрессионного белья на нижние конечности, медленное титрование расчетной дозы местного анестетика. У беременных с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы использование указанных мер имеет свою специфику. Так, учитывая исходное превышение у беременных объема циркулирующей крови (ОЦК)

**Таблица 1. Распределение сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы в соответствии с риском развития тяжелых гемодинамических нарушений при применении общей комбинированной или регионарной анестезии**

| Группа | Риск развития тяжелых гемодинамических нарушений                         | Сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы                                                                                       |
|--------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I      | Равный риск при применении общей комбинированной или регионарной методик | Систолическая дисфункция левого желудочка; недостаточность АК; недостаточность МК; недостаточность ТК                                       |
| II     | Высокий риск при регионарной анестезии                                   | Тяжелый стеноз МК; тяжелый стеноз АК; констриктивный перикардит; тяжелая коарктация аорты (угроза нарушения плацентарного кровотока)        |
| III    | Высокий риск при общей комбинированной анестезии в условиях ИВЛ          | Тяжелая легочная артериальная гипертензия, в том числе при ВПС; синдром Эйзенменгера; выраженная систолическая дисфункция правого желудочка |

Примечания: АК — аортальный клапан; МК — митральный клапан; ТК — трикуспидальный клапан.



на 40–50 %, а также ожидаемый закономерный прирост преднагрузки после извлечения новорожденного, связанный с прекращением кавальной компрессии и сокращением матки, следует сдержанно относиться к преинфузии. Возможность развития интраоперационной перегрузки объемом поврежденных правого и/или левого желудочков, вплоть до формирования кардиогенного отека легких, указывает на необходимость ограничения объема преинфузии 250,0–500,0 мл кристаллоидного раствора. В подобных условиях у пациенток с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы основным методом профилактики нарушений гемодинамики становится медленное титрование местного анестетика, подразумевающее введение препарата в эпидуральный катетер 3–4 болюсами до достижения расчетной дозы за период 30–40 минут. В случае развития артериальной гипотонии вазоплегию следует купировать постоянной инфузией норэпинефрина в дозе 0,03–0,1 мкг/кг/мин. При развитии синусовой брадикардии показано введение атропина, в случаях необходимости длительного поддержания нормосистолии может быть назначен дофамин в дозе 3–8 мкг/кг/мин.

Необходимо отметить, что вероятность неблагоприятных изменений гемодинамики больше при спинальной анестезии, что связано с более широкой зоной действия анестетика на симпатическую иннервацию. Кроме того, при спинальной анестезии быстрее, чем при эпидуральной, развивается блокирующий эффект, что ограничивает мобилизацию адаптивных механизмов сердечно-сосудистой системы. Однако, как уже упоминалось, подобные недостатки регионарной анестезии нивелируются применением вазопрессоров и инфузионной терапии.

Ряд особенностей в применении регионарной анестезии у беременных с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы вносит использование антикоагулянтов. Известно, что у этой категории пациенток необходимость назначения таких препаратов значимо выше, чем в общей популяции, а наиболее частыми показаниями являются фибрилляция предсердий, механические протезы клапанов сердца, тромбозы и тромбозмболии в анамнезе. В этих случаях на сроке 12 недель беременным назначают варфарин, терапия которым продолжается до 36 недели. После этого переходят на использование низкомолекулярных гепаринов (НМГ) в лечебных дозировках или нефракционированного гепарина (НФГ) с целевым активированным частичным тромбопластиновым временем (АЧТВ), в два раза превышающим верхнюю границу нормы [1]. В случае выполнения планового кесарева сечения в условиях эпидуральной анестезии при использовании ле-

чебных доз, НМГ отменяют за 24 часа до операции. Удаление эпидурального катетера в послеоперационном периоде возможно через 24 часа после последней инъекции, следующее введение НМГ должно быть выполнено через 24 часа [5, 6].

Терапия НФГ должна быть прекращена за 4 часа до установки эпидурального катетера, а безопасное его удаление возможно через 4 часа после отмены НФГ, с возобновлением терапии НФГ не ранее чем через 4 часа после удаления катетера [5, 6].

Необходимо помнить о том, что противопоказаниями для использования регионарных методик являются врожденные и приобретенные коагулопатии, имеющие следующие проявления: международное нормализованное отношение (МНО) более 1,5; активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) более 1,5 от нормы; фибриноген менее 1,0 г/л. Тромбоцитопения ниже  $100 \times 10^9/\text{л}$  является противопоказанием для эпидуральной анестезии, а ниже  $75 \times 10^9/\text{л}$  — для спинальной. Более подробно об особенностях анестезии и интенсивной терапии у пациенток, получающих антикоагулянты, можно ознакомиться в существующих российских [4, 5] и зарубежных рекомендациях [6].

Цель исследования: обобщить опыт применения различных методов анестезии при абдоминальном родоразрешении беременных с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

### Материалы и методы

Выполнен ретроспективный анализ применения различных методов анестезии при абдоминальном родоразрешении беременных с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы в двух специализированных стационарах Санкт-Петербурга — СПб ГБУЗ «Родильный дом № 13» и Перинатальном центре при ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Материалом для исследования послужили данные, указанные в медицинской документации (историях родов, картах анестезии и картах интенсивной терапии) пациенток, которым операции кесарева сечения были выполнены в указанных учреждениях за пятилетний период (2014–2018 гг.).

Статистический анализ проведен с помощью пакета Statistica 7.0 (Statsoft Inc., США). Сравнение качественных показателей проводили с помощью точного критерия Фишера. Критическим уровнем значимости считали  $p = 0,05$ .

### Результаты

Анестезиологическое обеспечение абдоминального родоразрешения у пациенток с сопутствующими заболеваниями сердца

В СПб ГБУЗ «Родильный дом № 13» за период с 2014 по 2018 год проведено 1450 оперативных родоразрешений у беременных с сопутствующими заболеваниями сердца (табл. 2).

При выборе метода анестезиологического обеспечения предпочтение отдавали регионарной анестезии. Общую выбирали только в случаях наличия противопоказаний к регионарной, в том числе связанных с акушерской ситуацией. Как следует из данных, представленных в таблице 3, в подавляющем большинстве случаев (94,8 %) оперативные родоразрешения были проведены под регионарной анестезией. Общую анестезию использовали исключительно по акушерским показаниям, связанным либо с гипоксией плода, либо с наличием продолжающегося кровотечения.

Во время оперативных вмешательств проводили стандартный мониторинг витальных функций. Клиническое течение всех представленных для анализа анестезий характеризовалось отсутствием значимых отклонений со стороны гемодинамики и газообмена.

Сведения о заболеваниях сердца у 690 беременных, которым выполнялись операции кесарева сечения в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, представлены в таблице 4.

Несмотря на достаточно серьезные отклонения со стороны сердечно-сосудистой системы, предпочтение при проведении операций кесарева сечения отдавали эпидуральной анестезии. Причем, как свидетельствуют данные таблицы 5, наблюдалась отчетливая тенденция к снижению частоты при-

**Таблица 2. Виды сопутствующих заболеваний сердца, при которых пациенткам СПб ГБУЗ «Родильный дом № 13» выполнялись операции кесарева сечения**

| Заболевание сердца                            | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 |
|-----------------------------------------------|------|------|------|------|------|
| Врожденные пороки сердца некорригированные    | 55   | 59   | 56   | 54   | 63   |
| Врожденные пороки сердца корригированные      | 10   | 10   | 15   | 17   | 16   |
| Приобретенные пороки сердца некорригированные | 224  | 205  | 239  | 221  | 205  |
| Приобретенные пороки сердца корригированные   | 0    | 0    | 0    | 1    | 0    |
| Всего                                         | 289  | 274  | 310  | 293  | 284  |

**Таблица 3. Методы анестезии, использованные при операциях кесарева сечения у пациенток с сопутствующими заболеваниями сердца, данные СПб ГБУЗ «Родильный дом № 13»**

| Заболевание сердца                            | Вид анестезии | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 |
|-----------------------------------------------|---------------|------|------|------|------|------|
| Врожденные пороки сердца некорригированные    | Общая         | 6    | 3    | 2    | 1    | 3    |
|                                               | Регионарная   | 49   | 56   | 54   | 53   | 60   |
| Врожденные пороки сердца корригированные      | Общая         | 4    | 1    | 2    | 0    | 1    |
|                                               | Регионарная   | 6    | 9    | 13   | 17   | 15   |
| Приобретенные пороки сердца некорригированные | Общая         | 20   | 16   | 10   | 4    | 3    |
|                                               | Регионарная   | 204  | 189  | 229  | 217  | 202  |
| Приобретенные пороки сердца корригированные   | Общая         | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    |
|                                               | Регионарная   | 0    | 0    | 0    | 1    | 0    |
| Всего                                         | Общая         | 30   | 20   | 14   | 5    | 7    |
|                                               | Регионарная   | 259  | 254  | 296  | 288  | 277  |

**Таблица 4. Виды сопутствующих заболеваний сердца, при которых пациенткам ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России выполняли операции кесарева сечения**

| Заболевание сердца                            | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 |
|-----------------------------------------------|------|------|------|------|------|
| Врожденные пороки сердца некорригированные    | 53   | 61   | 83   | 51   | 49   |
| Врожденные пороки сердца корригированные      | 13   | 17   | 8    | 10   | 7    |
| Приобретенные пороки сердца некорригированные | 68   | 89   | 87   | 47   | 43   |
| Приобретенные пороки сердца корригированные   | 1    | 1    | 1    | 1    | 0    |
| Всего                                         | 135  | 168  | 179  | 109  | 99   |

**Таблица 5. Методы анестезии, использованные при операциях кесарева сечения у пациенток с сопутствующими заболеваниями сердца, данные ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России**

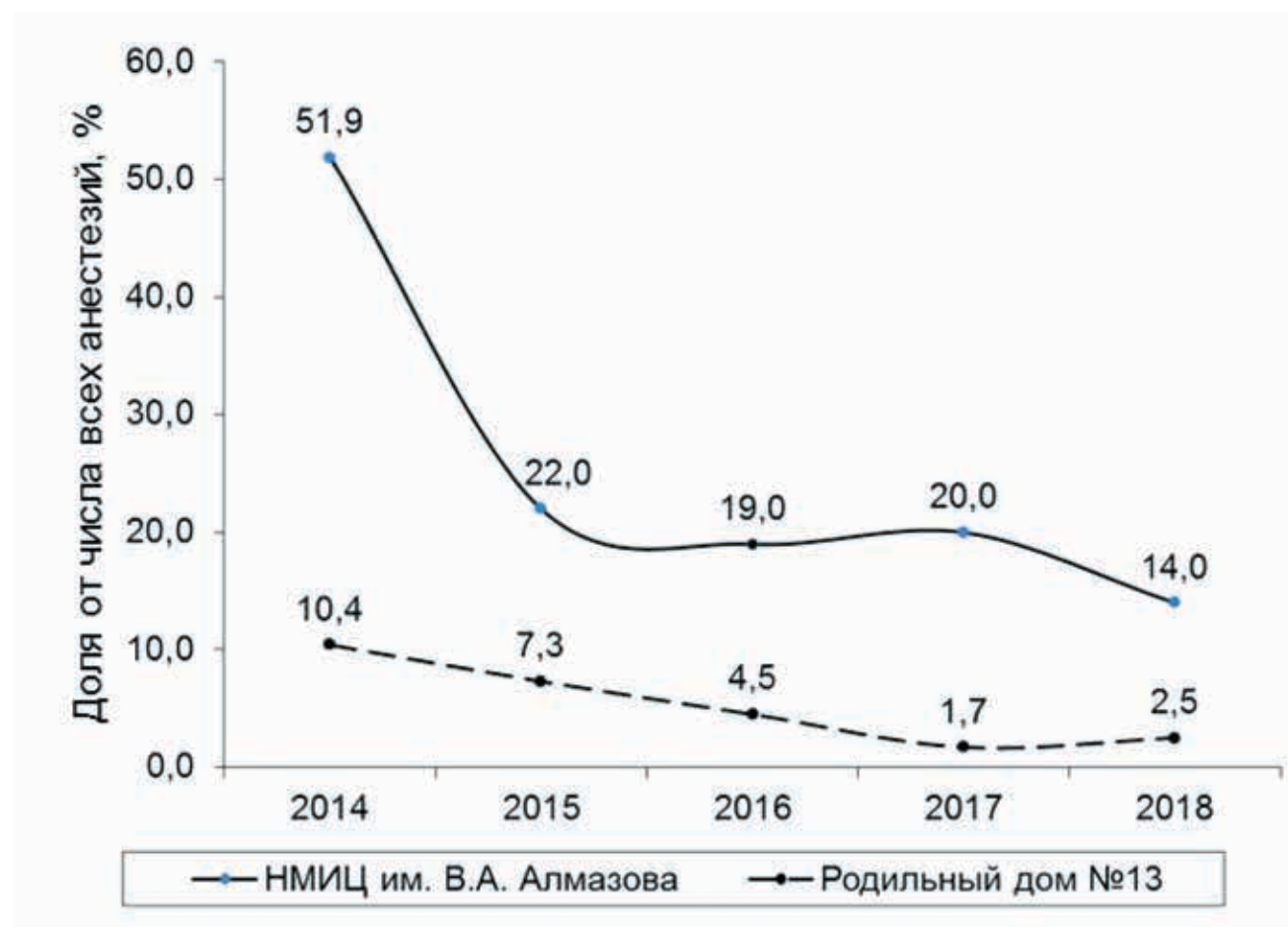
| Заболевание сердца                            | Вид анестезии | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 |
|-----------------------------------------------|---------------|------|------|------|------|------|
| Врожденные пороки сердца некорригированные    | Общая         | 22   | 11   | 22   | 9    | 7    |
|                                               | Регионарная   | 31   | 50   | 61   | 42   | 42   |
| Врожденные пороки сердца корригированные      | Общая         | 7    | 6    | 1    | 4    | 0    |
|                                               | Регионарная   | 6    | 11   | 7    | 6    | 7    |
| Приобретенные пороки сердца некорригированные | Общая         | 40   | 20   | 11   | 8    | 7    |
|                                               | Регионарная   | 28   | 69   | 76   | 39   | 36   |
| Приобретенные пороки сердца корригированные   | Общая         | 1    | 0    | 0    | 1    | 0    |
|                                               | Регионарная   | 0    | 1    | 1    | 0    | 0    |
| Всего                                         | Общая         | 70   | 37   | 34   | 22   | 14   |
|                                               | Регионарная   | 65   | 131  | 145  | 87   | 85   |

менения общей анестезии. В последние два года случаи использования этого метода ограничены экстренными операциями и клиническими ситуациями с абсолютными противопоказаниями для выполнения регионарных методов.

При сравнении показателей, полученных в двух специализированных стационарах акушерского профиля, обращает на себя внимание значимое различие в частоте применения общей комбинированной анестезии у беременных с сопутствующими заболеваниями сердца (рис. 1).

Так, в СПб ГБУЗ «Родильный дом № 13» доля общей анестезии за весь изученный период составила 5,2 % (76 из 1450 случаев), в то время как

в Перинатальном центре ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России — 25,7 % (177 из 690 анестезий). Это различие мы связываем с несколькими обстоятельствами. Во-первых, в НМИЦ им. В. А. Алмазова в большинстве случаев пациентки с сопутствующими заболеваниями сердца допускаются к родам через естественные родовые пути, и в структуре выполненных операций кесарева сечения преобладали ситуации, связанные с неотложными акушерскими показаниями, когда выполнение регионарной анестезии было невозможно или крайне затруднительно. Во-вторых, среди указанных 177 операций, 29 раз кесарево сечение проводили у беременных с состояниями фиксированного сердечно-



**Рис. 1. Частота применения общей комбинированной анестезии при абдоминальном родоразрешении у беременных с сопутствующими заболеваниями сердца в двух специализированных стационарах акушерского профиля**

го выброса (митральный стеноз, аортальный стеноз, гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией выходного отдела левого желудочка), что являлось противопоказанием для использования регионарной анестезии.

В целом, обобщив полученные данные и приняв во внимание особенности работы каждого специализированного стационара, мы можем утверждать, что при оперативном родоразрешении 2140 беременных с сопутствующими заболеваниями сердца регионарные методы использовались 1887 раз, это составило 88,2 %.

#### **Регионарная анестезия у пациенток с наиболее выраженными нарушениями гемодинамики**

Особое внимание следует уделить особенностям использования регионарных методов у наиболее проблемной группы больных — беременных с сопутствующей тяжелой легочной артериальной гипертензией. За изученный период в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России

операции кесарева сечения были выполнены у 33 таких пациенток. У 24 (72,7 %) из этих женщин легочная артериальная гипертензия сформировалась на фоне врожденного порока сердца, причем 17 женщин имели синдром Эйзенменгера.

У 32 (97 %) пациенток применяли сочетанную анестезию на основе эпидуральной блокады, у одной женщины, ввиду выраженной тромбоцитопении ( $16 \cdot 10^3/\text{мкл}$ ), провели общую комбинированную анестезию в условиях ИВЛ с использованием севофлурана.

Осуществляли расширенный мониторинг витальных функций, включавший во всех случаях прямое измерение АД и центральное венозное давление (ЦВД). Катетер Swan-Ganz в легочную артерию был установлен во время 6 операций. Один раз интраоперационно осуществляли транспищеводную эхокардиографию (ЭхоКГ), три раза — трансторакальную ЭхоКГ.

Эпидуральную блокаду выполняли на уровне L2–L3. В катетер вводили тест-дозу раствора лидокаина (20 мг/мл, 2 мл), а затем — раствор



ропивакаина (7,5 мг/мл) в объеме 15–20 мл, в зависимости от массы тела пациентки. Во всех наблюдениях использовали методику медленного титрования, которая заключалась в достижении расчетного объема ропивакаина введением 3–4 болюсов препарата по 5 мл за 30–40 минут. Подобная методика позволила избежать развития артериальной гипотонии без использования предварительной инфузионной нагрузки (во всех наблюдениях объем кристаллоидного раствора, введенного до развития блока, не превышал 300 мл). При 18 анестезиях внутривенно вводили ди-азепам в дозе от 5 до 10 мг.

Интраоперационная интенсивная терапия предполагала продолжение применения вазодилаторов малого круга, у всех пациенток применяли ингаляцию оксида азота (NO) в дозе 40–60 ppm, у трех женщин дополнительно ингалировали илопрост в дозе 20 мкг. В 26 (78,8 %) наблюдениях для поддержания достаточного уровня артериального давления требовалось назначение норэпинефрина в дозе 0,05–0,2 мкг/кг/мин. Инотропную терапию добутамином в дозе 5–12 мкг/кг/мин применяли при 27 (81,8 %) операциях.

Спустя 3–5 минут после извлечения ребенка и удаления плаценты наблюдали увеличение веноз-

ного возврата к сердцу, связанное с сокращением матки, прекращением аортокавальной компрессии и перемещением крови в сосудистое русло. Это событие определяли по росту ЦВД, а при установленном катетере Swan-Ganz — по увеличению среднего давления в легочной артерии (ДЛА). Учитывая неблагоприятное влияние объемной нагрузки на функцию правого желудочка пациенток с легочной артериальной гипертензией, в этот период вводили 1–4 болюса изосорбида динитрата (250 мкг) под контролем АД, ЦВД или давления в легочной артерии (ДЛА).

С целью предотвращения выраженного снижения сосудистого тонуса и связанной с этим артериальной гипотонии в ответ на введение окситоцина, данный препарат назначали медленно микроструйно со скоростью 2,5 МЕ в час.

На фоне выполнения указанных выше мер во время всех 33 анестезий сохранялась стабильная гемодинамика, а показатели газообмена не отличались от дооперационных значений (рис. 2). В единственном наблюдении использования общей комбинированной анестезии в условиях ИВЛ пациентка была экстубирована в операционной и переведена в ОРИТ с восстановленным сознанием и сохраненным спонтанным дыханием [7, 8].

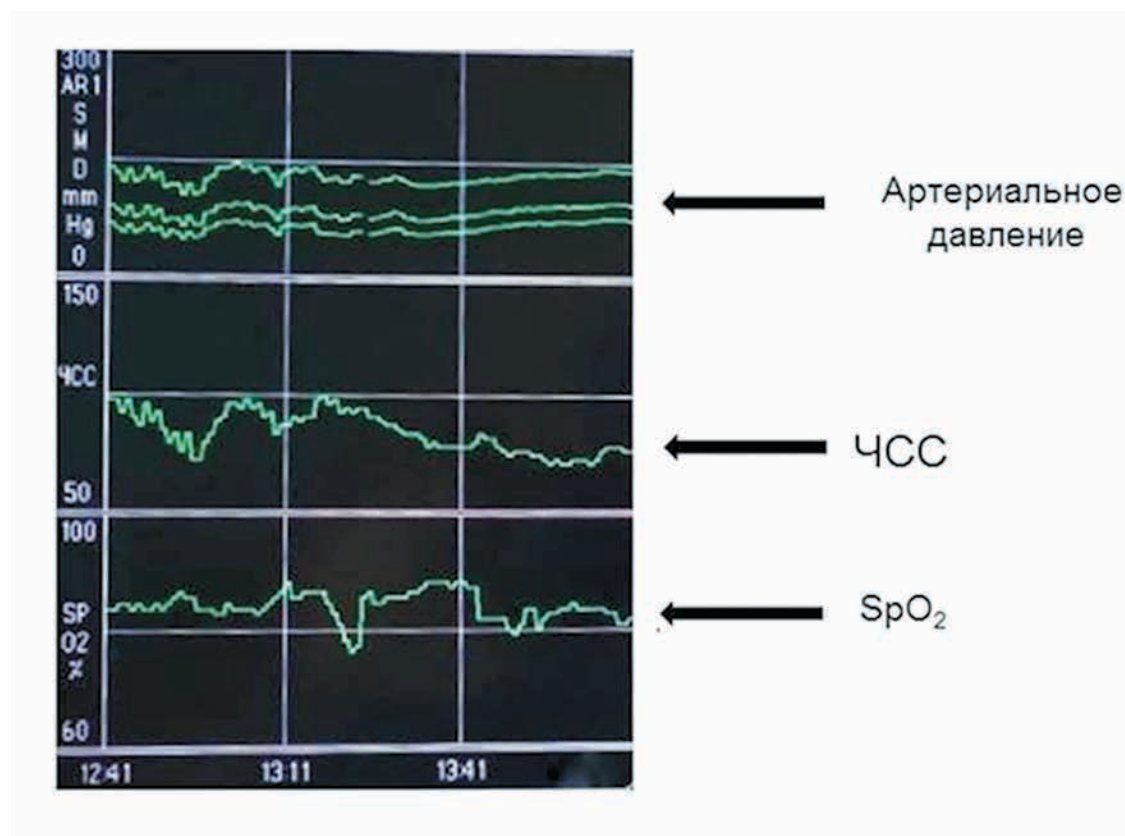


Рис. 2. Запись показателей гемодинамики и оксигенации во время операции кесарева сечения, выполненной под эпидуральной анестезией у пациентки с дефектом межжелудочковой перегородки и синдромом Эйзенменгера

**Выводы**

1. У беременных с сопутствующими заболеваниями сердца до 88 % операций кесарева сечения выполняются под регионарной анестезией.

2. Использование общей комбинированной анестезии у беременных с сопутствующими заболеваниями сердца в большинстве случаев продиктовано акушерской ситуацией, наличием абсолютных противопоказаний к регионарной анестезии, но не характером заболевания сердца. Применение регионарной анестезии противопоказано для пациенток с состоянием фиксированного сердечного выброса (аортальный стеноз, митральный стеноз, обструкция выходного отдела левого желудочка).

3. Применение расширенного гемодинамического мониторинга, методики медленного титрования расчетной дозы местного анестетика и рациональное использование инотропных и вазопрессорных препаратов позволяют избежать интраоперационных нарушений гемодинамики даже у пациенток с тяжелыми сопутствующими заболеваниями сердца.

**Конфликт интересов / Conflict of interest**

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

**Список литературы / References**

1. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2018;39(34):3165–3241.
2. Knight M, Nair M, Tuffnell D et al. Saving lives, improving mothers' care. Lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland confidential enquiries into maternal deaths and morbidity 2013–15. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford; 2017. p. 84.
3. Roos-Hesselink J, Baris L, Johnson M et al. Pregnancy outcomes in women with cardiovascular disease: evolving trends over 10 years in the ESC Registry Of Pregnancy And Cardiac disease (ROPAC). *Eur Heart J*. 2019. pii: ehz136
4. Anesthesia for cesarean section. Clinical guidelines approved by the decision of the Presidium of the FAR, 2018. Electronic document <http://far.org.ru/recomendation>. In Russian. [Анестезия при операции кесарева сечения. Клинические рекомендации, утверждены решением президиума ФАР, 2018. Электронный документ <http://far.org.ru/recomendation>].
5. Anesthesia and intensive care in patients taking anticoagulants for the prevention and treatment of venous thromboembolic complications in obstetrics. Guidelines are approved by the decision of the Presidium of FAR, 2018. Electronic document <http://far.org.ru/recomendation>. In Russian. [Анестезия и интенсивная терапия у пациенток, получающих антикоагулянты для профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве. Клинические рекомендации утверждены

решением Президиума ФАР, 2018. Электронный документ <http://far.org.ru/recomendation>].

6. Leffert L, Butwick A, Carvalho B et al. The society for obstetric anesthesia and perinatology consensus statement on the anesthetic management of pregnant and postpartum women receiving thromboprophylaxis or higher dose anticoagulants. *Anesth Analg*. 2018;126(3):928–944.

7. Kudlachev VA, Pobedinceva YA, Bautin AE et al. Anesthetic management and intensive care during perioperative period of abdominal delivery in pregnant woman with severe pulmonary hypertension. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii=Bulletin of anesthesiology and intensive care*. 2014;11(5):62–66. In Russian [Кудлачев В. А., Побединцева Ю. А., Баутин А. Е. и др. Анестезиологическое обеспечение и интенсивная терапия в периперационном периоде абдоминального родоразрешения у пациентки с тяжелой легочной гипертензией. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2014;11(5):62–66.]

8. Bautin AE, Yakubov AV, Kokonina YuA et al. Anesthetic management and intensive care during perioperative period of abdominal delivery in pregnant women with pulmonary arterial hypertension. *Anesteziologiya i reanimatologiya=Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2016;61(6):455–461. In Russian [Баутин А. Е., Якубов А. В., Коконина Ю. А. и др. Анестезиологическое обеспечение и интенсивная терапия в периперационном периоде абдоминального родоразрешения у беременных с легочной артериальной гипертензией. Анестезиология и реаниматология. 2016;61(6):455–461.]

**Информация об авторах:**

Баутин Андрей Евгеньевич, д.м.н., доцент, заведующий НИЛ анестезиологии и реаниматологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Бельских Юрий Николаевич, заведующий отделением анестезиологии и реанимации, СПб ГБУЗ «Родильный дом № 13»;

Москаленко Виталий Вячеславович, врач — анестезиолог-реаниматолог, СПб ГБУЗ «Родильный дом № 13»;

Фредерикс Елена Вадимовна, главный врач СПб ГБУЗ «Родильный дом № 13»;

Якубов Андрей Владимирович, заведующий отделением анестезиологии и реанимации для взрослых в Перинатальном центре ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Пожидаева Анна Михайловна, врач — анестезиолог-реаниматолог, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Арам-Балык Никита Владимирович, врач — анестезиолог-реаниматолог, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Радовская Влада Андреевна, студентка 6 курса ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Меркулова Людмила Геннадьевна, врач — анестезиолог-реаниматолог, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Абуталимова Написат Руслановна, врач — анестезиолог-реаниматолог, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Мазурок Вадим Альбертович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

**Author information:**

Bautin Andrey E., PhD, Dr. Sc., Head of the Laboratory of Anesthesiology and Intensive Care, Almazov National Medical Research Centre;

Bel'skikh Yuri N., Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Maternity Hospital № 13;

Moskalenko Vitaly V., Anesthesiologist-Resuscitator, Maternity Hospital № 13;

Frederiks Elena V., Head Physician, Head of the Maternity Hospital № 13;

Yakybov Andrey V., Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care for Adults in the Perinatal Center, Almazov National Medical Research Centre;

Pozhidaeva Anna M., Anesthesiologist-Resuscitator, Almazov National Medical Research Centre;

Aram-Balik Nikita V., Anesthesiologist-Resuscitator, Almazov National Medical Research Centre;

Radovskaya Vlada V., Student, FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia;

Merkulova Lyudmila G., Anesthesiologist-Resuscitator, Almazov National Medical Research Centre;

Abutalimova Napisat R., Anesthesiologist-Resuscitator, Almazov National Medical Research Centre;

Mazurok Vadim A., PhD, Dr. Sc., Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2311-4495  
ISSN 2410-5155 (Online)  
УДК 616-073

## МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ЭНДОМЕТРИОЗА

Чегина Д. С., Сергиеня О. В., Ефимцев А. Ю., Труфанов Г. Е.,  
Зазерская И. Е., Зубарева Т. М., Цнобиладзе И. Г.

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

**Контактная информация:**

Чегина Дарья Сергеевна,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
E-mail: dashachegina@gmail.com

Статья поступила в редакцию 11.07.2019  
и принята к печати 20.09.2019.

### Резюме

Эндометриоз — одно из самых распространенных гинекологических заболеваний, которое негативно сказывается на качестве жизни женщин и является одной из главных причин бесплодия. Необходима как можно более ранняя и точная диагностика заболевания для предупреждения развития осложнений. Из инструментальных методов диагностики эндометриоза в настоящее время используются ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография и лапароскопия. МРТ органов малого таза имеет высокую точность в диагностике эндометриоза и позволяет визуализировать большинство эндометриoidных очагов, в том числе экстраперитонеальных, что позволяет правильно спланировать лечение и предупредить осложнения заболевания.

**Ключевые слова:** магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование, эндометриоз, лапароскопия, аденомиоз, эндометриoidные кисты.

Для цитирования: Чегина Д.С., Сергиеня О.В., Ефимцев А.Ю. и др. Магнитно-резонансная томография в диагностике эндометриоза. Трансляционная медицина. 2019;6(6):40–50.



# MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN THE DIAGNOSIS OF ENDOMETRIOSIS

**Chegina D. S., Sergienya O. V., Efimtsev A. Yu., Trufanov G. E., Zazerskaya I. E., Zubareva T. M., Tsnobiladze I. G.**

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

**Corresponding author:**

Chegina Daria S.,  
Almazov National Medical Research Centre,  
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,  
197341.  
E-mail: dashachegina@gmail.com

Received 11 June 2019; accepted  
20 September 2019.

## Abstract

Endometriosis is one of the most common gynecological diseases, which has a negative effect on the women's life quality and is one of the main causes of infertility. The early and precise disease detection is essential to prevent the possibility of sequelae. From instrumental methods for the diagnosis of endometriosis ultrasound, magnetic resonance imaging and laparoscopy are currently used. MRI is the most informative non-invasive method in instrumental diagnosis of various forms of endometriosis. MRI of the pelvic organs has a high accuracy in the diagnosis of endometriosis and allows visualization of most endometriotic foci, including extraperitoneal, that allows you to properly plan treatment and prevent complications of the disease.

**Key words:** magnetic resonance imaging, ultrasound, endometriosis, laparoscopy, adenomyosis, endometrioid cysts.

*For citation: Chagina DS, Sergienya OV, Efimtsev AY et al. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of endometriosis. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2019;6(6):40–50. (In Russ.)*

**Список сокращений:** ВИ — взвешенные изображения, ЛСК — лапароскопия, МРТ — магнитно-резонансная томография, УЗИ — ультразвуковое исследование.

## Введение

Эндометриоз — это гинекологическое заболевание, при котором эндометрий распространяется за пределы полости матки и вызывает воспалительную реакцию, вследствие чего начинается формирование спаечного процесса в малом тазу за счет фиброза [1].

Данное заболевание поражает 13–60 % женщин [2] и имеет хроническое, прогрессирующее течение с обострениями и ремиссиями.

В структуре гинекологической заболеваемости эндометриоз находится на 3-м месте после воспалительных заболеваний органов малого таза и миомы матки и клинически вызывает хронические тазовые боли (72–88 %) и бесплодие (22–47 %) [3]. По дан-

ным статистике, эндометриоз поражает 1 из 10 женщин в возрасте от 15 до 49 лет. Примерно 176 млн женщин в мире сталкиваются с симптомами данной патологии [4, 5, 6]. Особенно важна диагностика заболевания на ранних стадиях для предупреждения возникновения тяжелых осложнений, однако задержка в диагностике составляет от 7 до 10 лет [7]. Для инструментальной диагностики эндометриоза в настоящее время используют ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансную томографию (МРТ) и лапароскопию (ЛСК) [8, 9]. На протяжении последних десятилетий «золотым стандартом» диагностики и, в первую очередь, лечения эндометриоза остается ЛСК, при которой все очаги удаляются с последующим гистологическим исследованием. Выявление в биоптате эндометриoidных желез и стромы с признаками воспаления, и фиброза подтверждает диагноз [10]. Операция по поводу эндометриоза в идеале должна быть единственной. В связи с этим ЛСК считается основным методом

лечения и представляется ценной для формулировки окончательного диагноза, согласно современным международным классификациям [11]. Однако в плане диагностики ЛСК не является методом выбора из-за ее инвазивности. В связи с этим значимость приобретают другие методы диагностики, такие как УЗИ и МРТ. Эти методы позволяют с высокой точностью оценить состояние не только органов, но и брюшины, визуализация которой может быть затруднена при ЛСК.

Обычно УЗИ является первым методом для исследования органов малого таза [12]. С помощью УЗИ можно предположить наличие аденомиоза, эндометриoidных кист и очагов глубокого инфильтративного эндометриоза, особенно в стенке кишки [13]. К преимуществам данного метода относятся невысокая стоимость и быстрота исследования. Недостатками метода являются высокая операторозависимость и трудности выявления мелких эндометриoidных очагов. Несмотря на более высокую стоимость и длительность исследования, МРТ в большинстве случаев является методом выбора в неинвазивной диагностике эндометриоза. По данным Европейского общества урогенитальной радиологии (ESUR), более чем в 90 % случаев МРТ проводится для диагностики эндометриоза при недостаточной информативности УЗИ [14]. МРТ имеет высокую точность в диагностике аденомиоза, эндометриoidных кист, а также поверхностного и глубокого инфильтративного эндометриоза и позволяет выявлять очаги, расположенные в структуре спаек и субперитонеально [15]. К преимуществам метода также относится возможность визуализации всех отделов малого таза при одном исследовании за счет получения полипроекционных изображений [16].

**Цель исследования:** проанализировать современные данные отечественной и зарубежной литературы по данной теме, а также обобщить МР-семиотику заболевания на основании анализа МР-исследований.

#### Материалы и методы

Был проведен ретро- и проспективный анализ МР-исследований 78 пациенток в возрасте 20–46 лет с подозрением на эндометриоз. При проведении МР-исследования органов малого таза пациентка лежала на спине, головой по направлению к магниту. Абдоминальную катушку центровали над подвздошным гребнем. При опорожненном или слишком наполненном мочевом пузыре отмечается отклонение тела матки и смещение петель тонкой кишки, из-за чего можно пропустить эн-

дометриoidные очаги небольшого размера [15]. За три дня до проведения МРТ рекомендуется ограничить прием газообразующих продуктов и напитков, а также продуктов, богатых клетчаткой. За 40 минут до исследования рекомендуется прием препарата, ингибирующего перистальтику кишечника (20 мг бускопана в/м или в/в, глюкагон 2 мл в/в, 120 мг «Но-шпа»). Нет единого мнения и соответствующих рекомендаций по проведению МРТ в определенные дни менструального цикла. Ряд авторов считает, что день цикла не влияет на проведение данного метода обследования [14]. При подозрении на наружный генитальный эндометриоз исследование целесообразнее проводить на 3–4 день менструального цикла, так как очаги эндометриоза во время менструации активны и хорошо визуализируются при МРТ. Исследования проводили на томографе Magnetom Espree Siemens с индукцией магнитного поля 1,5 Тл. Единый протокол сканирования включал получение T2-взвешенные изображения (ВИ) в трех стандартных плоскостях, T1-ВИ, T2-ВИ и T1-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани, ДВИ. При подозрении на эндометриoidную инфильтрацию кишечника исследование дополняли внутривенным контрастным усилением (Магневист в дозировке 0,2 мг/кг).

Полученные данные МРТ у всех пациенток были подтверждены результатами ЛСК и последующего гистологического исследования.

#### Результаты и обсуждение

У 78 пациенток при проведении МРТ был выявлен эндометриоз различной локализации. Из них пациентки в возрасте 20–30 лет составили 28 % группы (22 человека), пациентки в возрасте 31–40 лет составили 56 % группы (44 человека), пациентки в возрасте 41–45 лет составили 16 % группы (12 человек). У 73 пациенток (93,5 %) был выявлен генитальный эндометриоз, из них у 39 (53 %) был выявлен внутренний эндометриоз и у 55 (75 %) наружный. У 21 пациентки (28 %) было выявлено сочетание внутреннего и наружного эндометриоза. Экстрагенитальный эндометриоз был выявлен у 8 женщин (10 %).

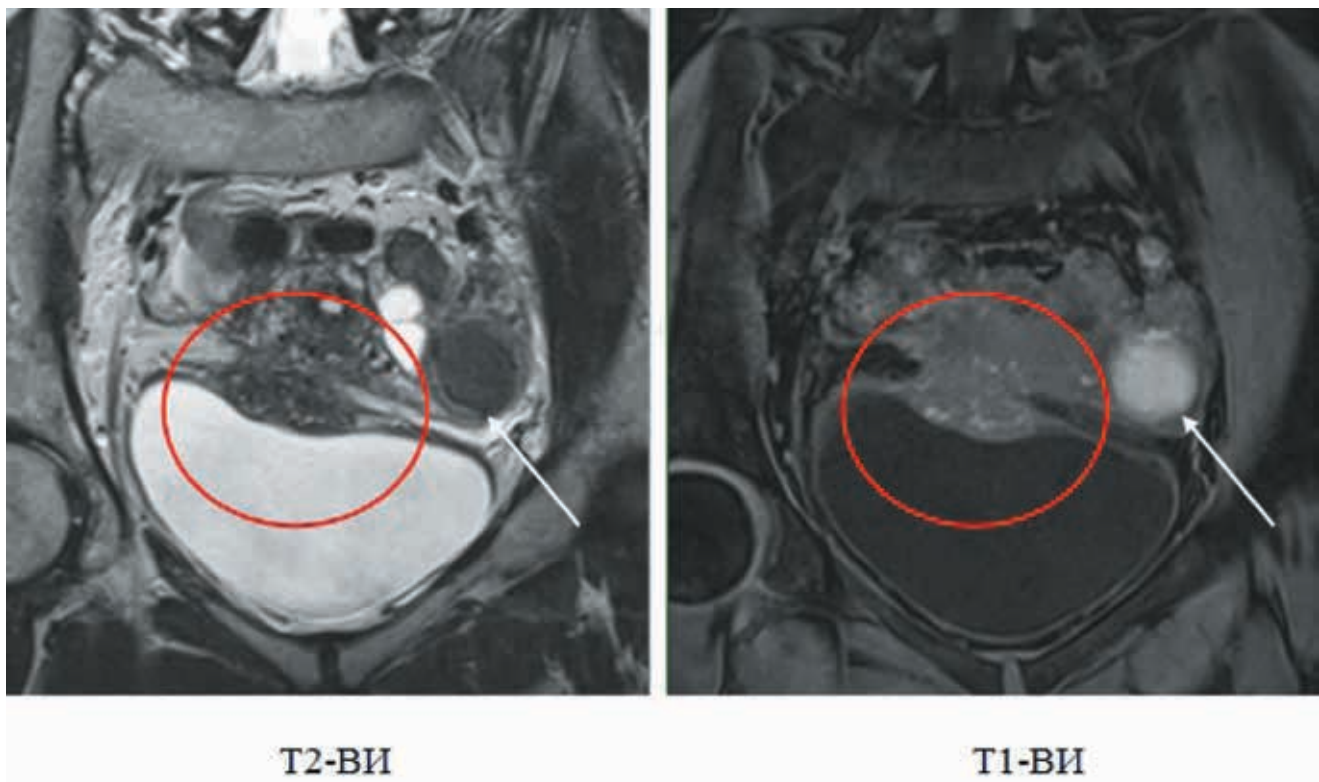
Не возникает затруднений в определении наличия эндометриoidных кист или аденомиоза при МРТ. Микроскопически очаги эндометриоза бывают активными и неактивными, и в зависимости от этого наблюдается различная их МР-семиотика [16]. Самой большой трудностью является визуализация неактивных очагов эндометриоза небольших размеров. Эндометриoidные гетеротопии, как и нормальный эндометрий, подвержены гормональному воздействию и в них происходят те же циклические

изменения. Повторяющиеся менструальные кровотечения со временем приводят к развитию в очагах воспаления и фиброза, в результате чего образуются соединительнотканые конгломераты [17], а в полых органах развиваются стриктуры и обструкции [18]. Фиброз на МРТ имеет изогипоинтенсивный МР-сигнал на T1-ВИ и гипоинтенсивный на T2-ВИ. На T2-ВИ в гипоинтенсивных узлах могут определяться мелкие гиперинтенсивные участки — расширенные эктопированные железы. На T1- или T1-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани в гипоинтенсивном узле эндометриоза могут выявляться гиперинтенсивные геморрагические включения [19]. Эндометриoidные очаги имеют нечеткие неровные контуры и по-разному накапливают парамагнитный контрастный препарат.

**Эндометриоз переднего отдела женского малого таза был выявлен у 11,5 % (9 женщин).** В переднем отделе женского малого таза эндометриозом могут поражаться мочевой пузырь, мочеочники, пузырно-маточный карман, пузырно-влагалищная перегородка и брюшина. Эндометриоз мочевыделительной системы был выявлен у 3 женщин, у 2 из них было выявлено поражение мочевого пузыря. При подозрении на эндометриоз мочевого

пузыря исследование следует проводить при его повышенном наполнении для лучшей визуализации небольших очагов. При вовлечении в процесс мочевого пузыря эндометриoidные очаги чаще располагаются на серозной оболочке в области его дна кпереди от маточно-пузырного кармана, однако они могут инфильтрировать мышечный слой и слизистую оболочку, имитируя внутрипросветные образования.

Внутрипросветный эндометриоз мочевого пузыря был выявлен у одной пациентки и протекал с выраженной клинической симптоматикой в виде дизурии и циклической гематурии во время менструации. По данным литературы, в 43–50 % случаев эндометриоз мочевого пузыря обнаруживается у пациенток, в анамнезе которых были хирургические операции на малом тазу [15], поэтому в таких случаях следует внимательнее оценивать мочевой пузырь на предмет поражения его эндометриозом. У данной пациентки в анамнезе была ЛСК по поводу удаления кисты яичника. Внутрипросветный эндометриоз мочевого пузыря на МРТ проявляется в виде диффузного или локального фиброзного утолщения стенок мочевого пузыря с наличием в них гиперинтенсивных на T2- и T1-ВИ очагов



**Рис. 1. Пациентка А., 29 лет, эндометриоз пузырно-маточного кармана**

Клетчатка между маткой и мочевым пузырем облитерирована за счет узлового фиброзного гипоинтенсивного на T2-ВИ в корональной проекции инфильтрата с множественными мелкими гиперинтенсивными на T1-ВИ в корональной проекции кровоизлияниями, с признаками инвазии верхней стенки мочевого пузыря и передней стенки матки (круг). Визуализируется эндометриoidная киста левого яичника (стрелка)



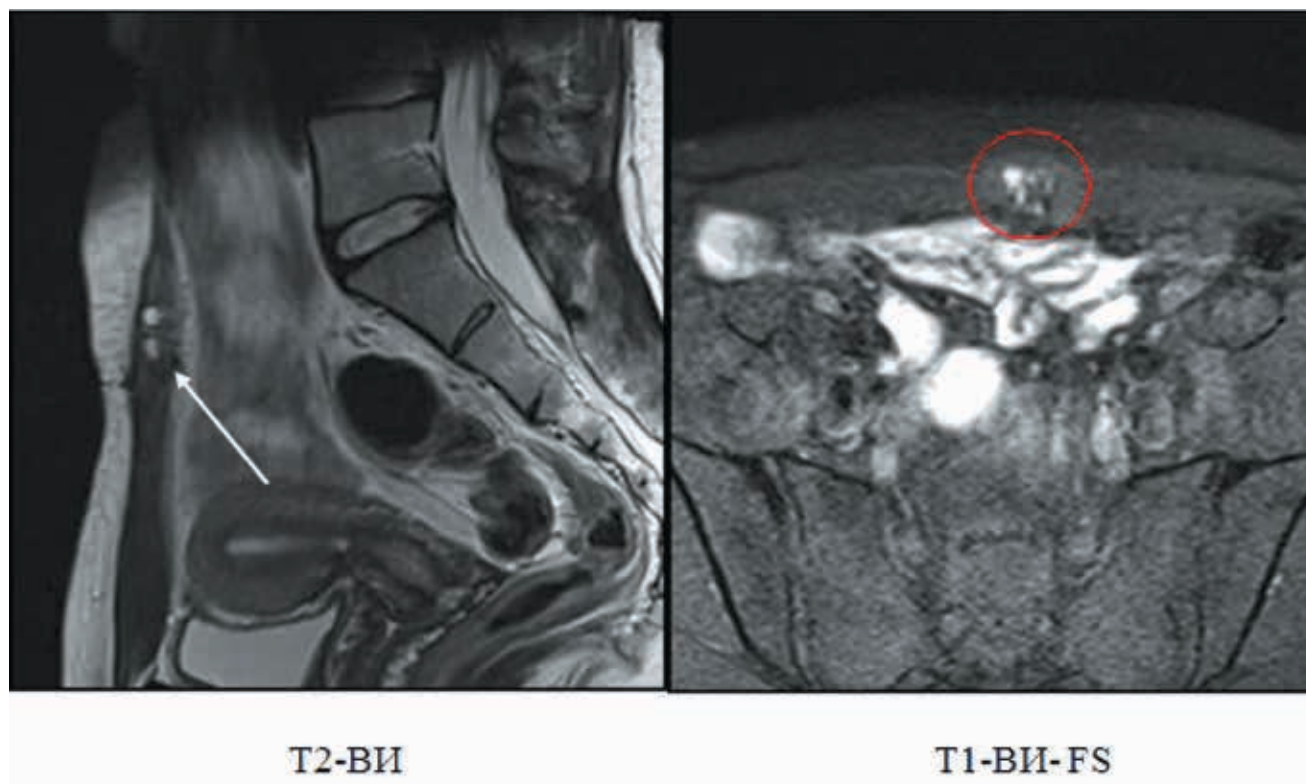
увеличенных желез или геморрагических включений соответственно. При внутривенном введении парамагнитного контрастного вещества очаги эндометриоза накапливают его более интенсивно, чем неизмененный детрузор [15].

Эндометриоз мочеточников так же может быть наружным и внутрипросветным. Мы наблюдали наружный эндометриоз мочеточника у одной пациентки, у которой был выявлен эндометриоз сочетанной формы. Симптомы эндометриоза мочеточника могут быть схожи с симптомами эндометриоза других органов малого таза или же иметь урологический характер. При эндометриозе мочеточников выявляются гипоинтенсивные на T2-ВИ очаги фиброза с нечеткими неровными контурами, муфтообразно охватывающие мочеточник и суживающие его просвет. Определяется расширение мочеточника выше уровня обструкции. Внутреннее поражение мочеточников эндометриозом встречается крайне редко из-за бессимптомного течения и чаще всего диагностируется уже после развития осложнений и терминальной почечной недостаточности. Дифференциальную диагностику эндометриоза мочеточника следует проводить

с новообразованием, которое также может приводить к сужению мочеточника, однако опухолевая ткань имеет изоинтенсивный МР-сигнал и ограничение на диффузионно-взвешенных изображениях с признаками выраженного снижения измеряемого коэффициента диффузии.

Эндометриоз пузырно-маточного кармана был выявлен у 5 пациенток, имел вид гипоинтенсивных на T2-ВИ фиброзных изменений неправильной формы с четкими неровными контурами (рис. 1), в большинстве случаев спаянных с передней стенкой матки. Тело матки при этом было отклонено кпереди, пузырно-маточный карман обтурирован за счет спаечного процесса. Структура эндометриозных очагов часто неоднородна за счет кистозных и геморрагических включений. Эндометриоз пузырно-влагалищной перегородки был выявлен у одной пациентки и сочетался с эндометриозом влагалища и ретроцервикальным эндометриозом.

У одной пациентки был выявлен эндометриоз рубца по передней брюшной стенке (рис. 2). Этой пациентке за 2 года до настоящего исследования было выполнено родоразрешение через кесарево сечение. С тех пор ежемесячно пациентка предъ-



**Рис. 2. Пациентка А., 28 лет, эндометриоз рубца после кесарева сечения**

При МР-исследовании непосредственно в области послеоперационных рубцовых изменений определяется инфильтрат неправильной формы, выполняющий прямую мышцу на всю толщину, гипоинтенсивный на T2-ВИ в сагиттальной проекции с мелкими гиперинтенсивными кистозными включениями (стрелка). На T1-ВИ в аксиальной проекции с жироподавлением структура очага неоднородная за счет наличия мелких гиперинтенсивных кровоизлияний (круг)

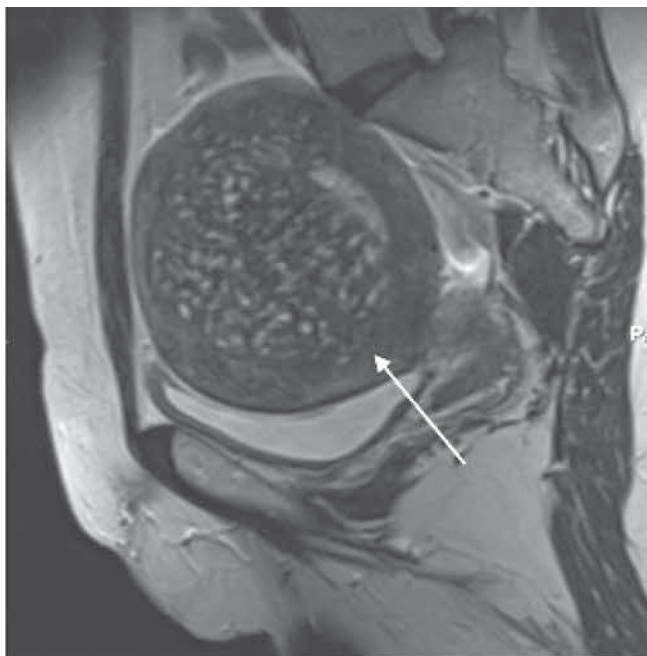


являла жалобы на боли в области рубца, усиливающиеся перед и во время менструации. В большинстве случаев эндометриоз рубца сочетается с эндометриозом другой локализации.

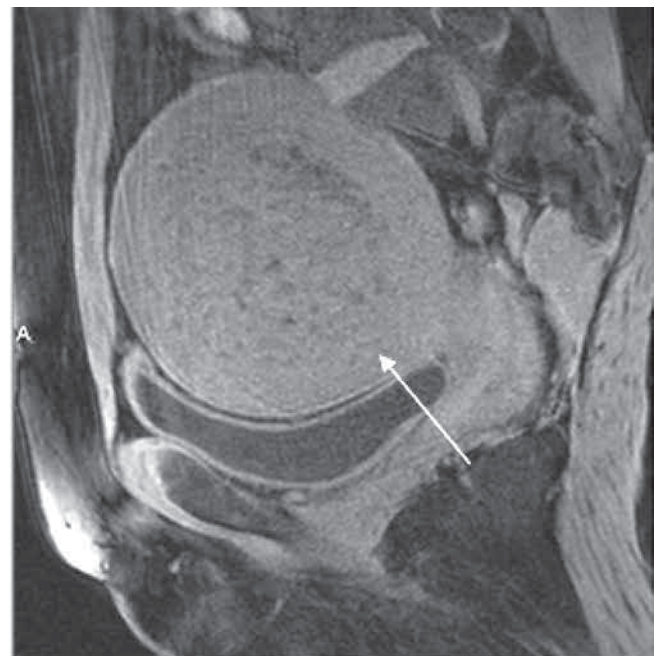
**Эндометриоз среднего отдела женского малого таза был выявлен у 70,5 % (55 женщин).** Эндометриоз среднего отдела женского малого таза включает поражение матки, яичников, фаллопиевых труб, влагалища и маточных связок. В матке эндометриоз может локализоваться на серозной оболочке и в миометрии. Поражение миометрия эндометриозом — это внутренний генитальный эндометриоз, или аденомиоз. Аденомиоз представляет собой неопухольное заболевание, при котором происходит дислокация желез и стромы базального слоя эндометрия в подлежащий миометрий. Аденомиоз был выявлен у 39 пациенток. Выделяют три формы аденомиоза: диффузная, узловатая и очаговая. У 16 пациенток при МРТ была выявлена диффузная форма аденомиоза, проявляющаяся диффузным расширением гипоинтенсивной на T2-ВИ переходно-соединительной зоны более 11 мм при однородной структуре и более 7 мм, если в переходной зоне имеются включения, гиперинтенсивные на T2-ВИ или на T1-ВИ. При выраженном диффузном аденомиозе матка увеличивается в раз-

мерах, приобретает шаровидную форму и визуализируется по типу «швейцарского сыра» (рис. 3).

Узловая форма аденомиоза была выявлена у 2 пациенток. Проявляется она изолированным расположением в миометрии узлов различной величины с нечеткими контурами, связанных с переходно-соединительной зоной, часто с наличием в структуре узлов, гиперинтенсивных на T2-ВИ мелких кист или гиперинтенсивных на T2-ВИ участков кровоизлияний. Очаговая форма аденомиоза была выявлена у 8 пациенток. Проявляется она наличием в структуре переходно-соединительной зоны очаговых образований округлой формы с нечеткими неровными контурами без деформации полости матки (основное отличие от лейомиом), часто с гиперинтенсивными на T2-ВИ участками кистозной перестройки, соответствующими гипертрофированным эндометриальным железам. Также в структуре очагов могут выявляться гиперинтенсивные на T1-ВИ мелкие зоны кровоизлияний, что является специфичным признаком аденомиоза. В нашем наблюдении у 11 пациенток были выявлены сочетанные формы аденомиоза: у 6 пациенток — диффузно-очаговая форма, а у 5 — диффузно-узловая. Поражение шейки матки для аденомиоза не характерно.



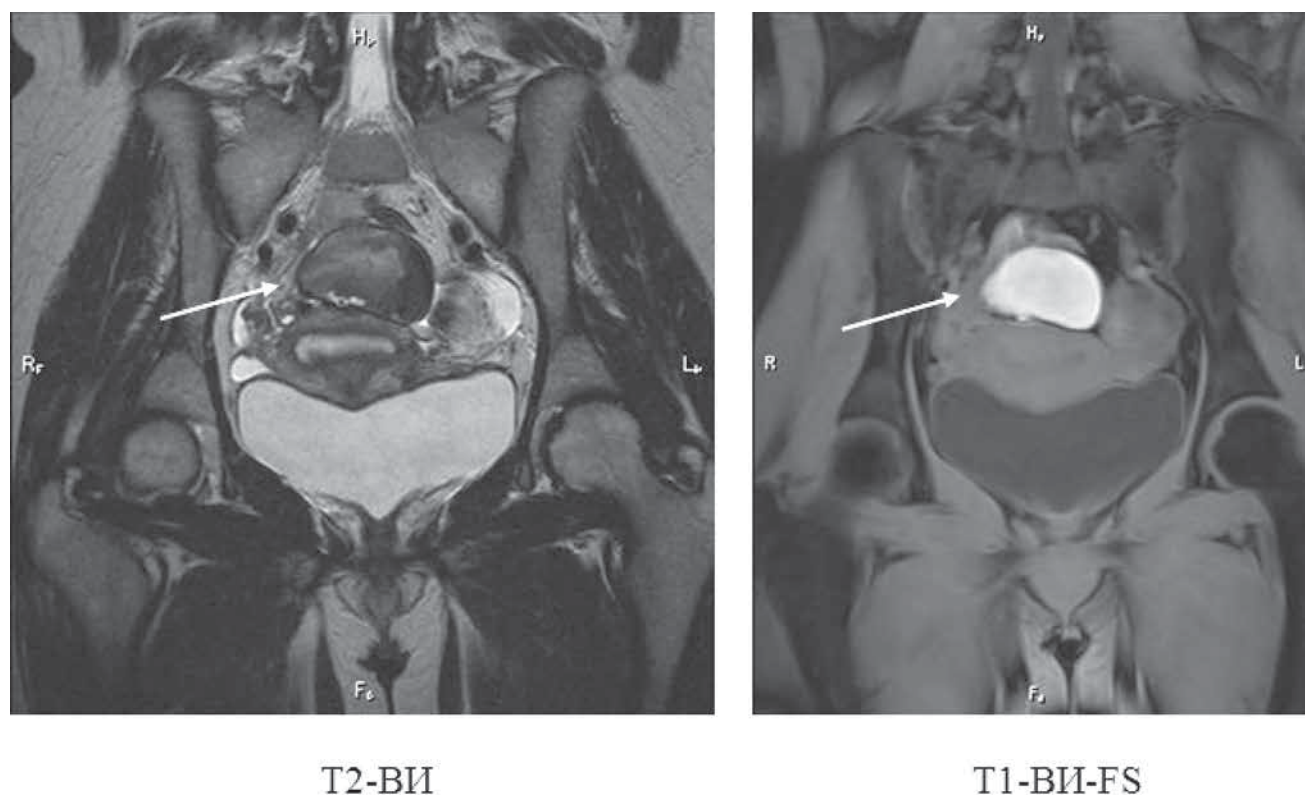
T2-ВИ



T1-ВИ

**Рис. 3. Пациентка М., 32 года, диффузная форма аденомиоза**

Матка увеличена в размерах, имеет шаровидную форму с гиперинтенсивными на T2-ВИ в сагиттальной плоскости и изогипоинтенсивными на T1-ВИ в сагиттальной плоскости участками кистовидной перестройки («швейцарский сыр»)



**Рис. 4. Пациентка Л., 28 лет, эндометриома правого яичника:**

*а* — T2-ВИ в корональной плоскости — неоднородный изогипоинтенсивный МР-сигнал от кисты (стрелка);  
*б* — на T1-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани в корональной плоскости — гиперинтенсивный МР-сигнал от кисты (стрелка)

При эндометриозе серозной оболочки матки определяется ее деформация гипоинтенсивными на T2-ВИ узловыми образованиями с нечеткими неровными контурами, а также с кистозными и геморрагическими включениями, что позволяет проводить дифференциальный диагноз с миомой. С серозной оболочки матки эндометриоз часто распространяется на связочный аппарат матки. В нашем исследовании очаги эндометриоза на серозной оболочке матки были выявлены у 3 пациенток.

Поражение яичников эндометриозом было выявлено у 55 пациенток. Оно может быть в виде поверхностного или глубокого фиброзного очага или в виде эндометриоидной кисты (синоним — эндометриома). В нашем исследовании были выявлены эндометриоидные гетеротопии в правом яичнике у 2 пациенток и в левом яичнике у 1 пациентки. Эндометриома — киста с тонкой или толстой капсулой, не накапливающая контрастное вещество, которая содержит продукты распада гемоглобина и характеризуется гиперинтенсивным МР-сигналом на T1-ВИ и гетерогенным МР-сигналом на T2-ВИ (часто с двухслойной структурой) (рис. 4), может содержать перегородки [18].

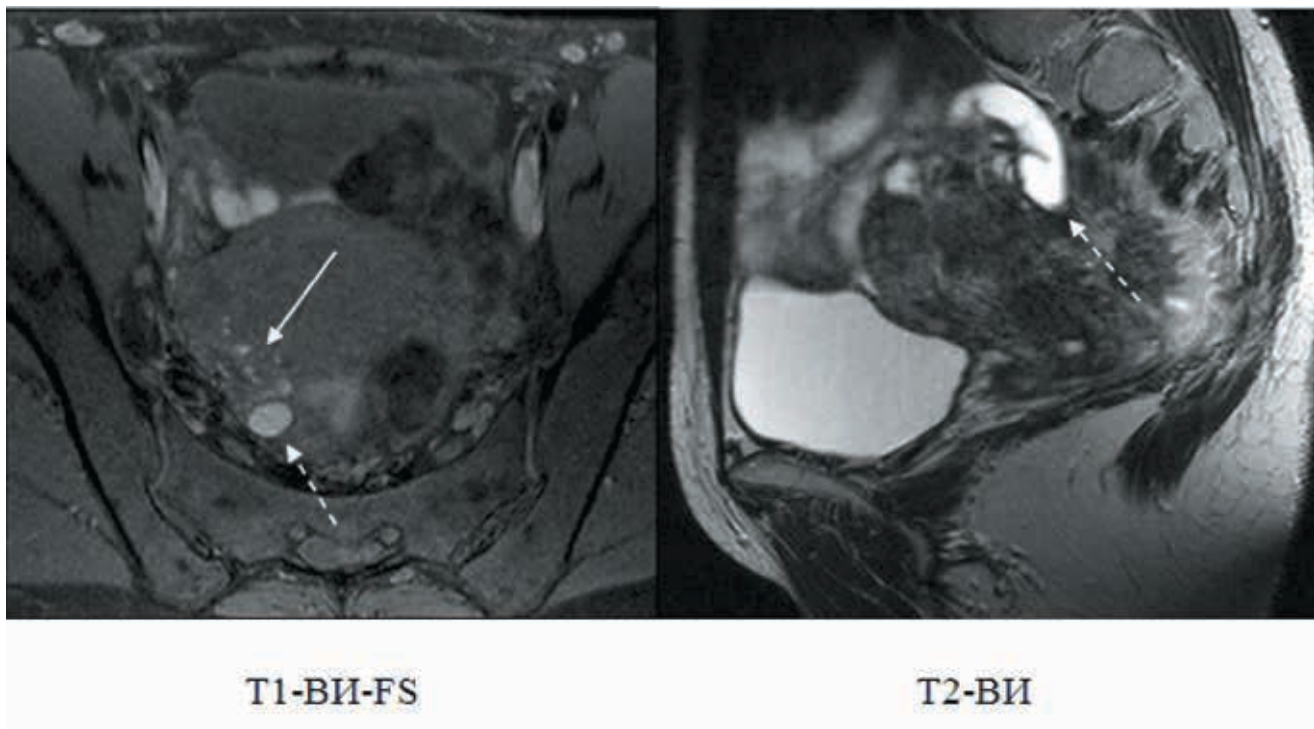
Эндометриомы были диагностированы у 54 женщин. Чаще наблюдалось двустороннее поражение (26 женщин). Кисты правого яичника были обнаружены у 12 женщин, левого яичника — у 16. Изолированно эндометриоидные кисты были обнаружены у 39 женщин, в остальных случаях они сочетались с эндометриозом другой локализации. Размеры кист были различными, от 3 до 75 мм. При лапароскопическом исследовании кисты имели «шоколадный» цвет. Кисты могут быть одиночными или множественными. Врачам-рентгенологам следует знать, что вероятность развития эндометриоза множественной локализации с вовлечением в процесс кишечника у пациенток с эндометриоидными кистами в 2–3 раза выше, чем у больных с эндометриозом, но без эндометриоидных кист [20].

Вовлечение в процесс фаллопиевых труб обычно возникает в субсерозном слое и часто приводит к их непроходимости. Эндометриодные очаги в фаллопиевых трубах могут быть причиной бесплодия (полная непроходимость трубы) или развития трубной беременности [21]. Выявить эндометриоз фаллопиевых труб при МРТ крайне сложно. Любые изменения сигнала от фаллопиевых труб, их асимметрия или изменение размеров должны

быть отмечены в протоколе исследования как возможные проявления эндометриоза. Для уточнения диагноза возможно дополнить исследование МР-гистеросальпингографией. В нашем исследовании непроходимость фаллопиевых труб была выявлена у 7 пациенток, у 5 из них был выявлен эндометриоз другой локализации. Если у пациентки имеются признаки эндометриоза другой локализации, то с большой вероятностью изменения фаллопиевых труб также связаны с эндометриозом. В нашем исследовании у одной пациентки был выявлен эндометриоз маточной трубы с вовлечением широкой связки матки. (рис. 5)

Эндометриоз влагалища чаще всего диагностируется на этапе гинекологического осмотра. Пациентки уже приходят с диагнозом для выявления эндометриоза другой локализации. В нашем исследовании эндометриоз влагалища в анамнезе был у 2 пациенток и впервые обнаружен при МР-исследовании у 1 пациентки. Очень редко эндометриоз влагалища встречается изолированно, чаще он сочетается с эндометриозом другой локализации (чаще с ретроцервикальным эндометриозом). Чаще поражается верхняя треть задней стенки влагалища.

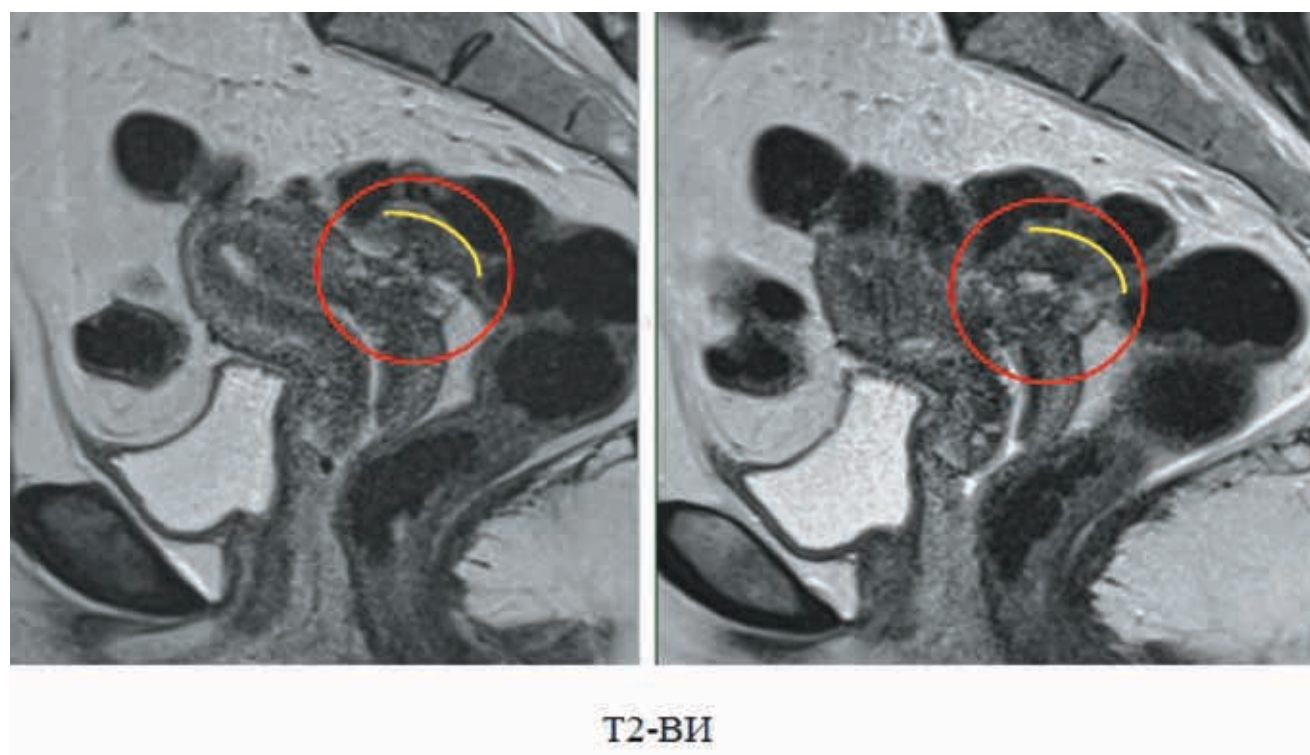
**Эндометриоз заднего отдела женского малого таза был выявлен у 18 % (14 женщин).** Инфильтративные формы эндометриоза задних отделов малого таза включают ретроцервикальный эндометриоз, поражение крестцово-маточных связок, заднего свода влагалища, прямокишечно-влагалищной перегородки и прямой кишки. Большинство очагов эндометриоза локализованы в ретроцервикальной области. Ретроцервикальный эндометриоз — экстраперитонеальная форма наружного генитального эндометриоза с локализацией очагов в клетчатке между задней поверхностью шейки матки и прямой кишкой, был выявлен у 7 пациенток. (рис. 6). У 4 пациенток в процесс были вовлечены прямокишечно-влагалищная перегородка, задний свод влагалища и толстая кишка, что привело к формированию массивного спаечного процесса. Очаги эндометриоза чаще локализуются в верхней части задней поверхности шейки матки и визуализируются как гипоинтенсивные на T1-ВИ и T2-ВИ тяжистые структуры, распространяющиеся к маточно-крестцовым связкам. Поражение маточно-крестцовых связок может быть одно- и двухсторонним. У 2 пациенток при МРТ отмечалась



**Рис. 5. Пациентка С., 35 лет, эндометриоз широкой связки матки с вовлечением маточной трубы справа**

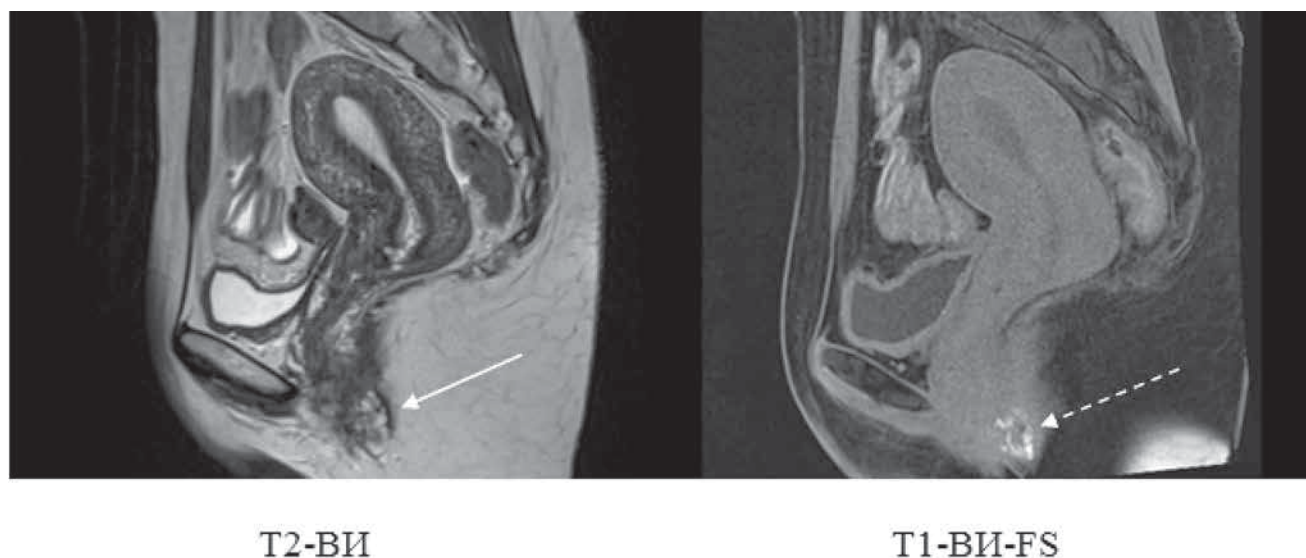
В аксиальной плоскости на T1-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани в структуре правой широкой связки матки определяется инфильтрат гипоинтенсивного МР-сигнала с множественными мелкими геморрагическими включениями (стрелка). Кзади от тела матки справа определяется кистозное образование с ровными стенками и белковым содержимым (пунктирная стрелка). При выполнении T2-ВИ в сагиттальной плоскости очевидно, что это расширенная маточная труба





**Рис. 6. Пациентка М., 34 года, ретроцервикальный эндометриоз с распространением на шейку матки и инвазией передней стенки верхнеампулярного отдела прямой кишки**

На Т2-ВИ в сагиттальной плоскости (два среза) в ретроцервикальном пространстве (от задней стенки шейки матки по направлению к передней стенке верхнеампулярного отдела прямой кишки) определяется инфильтрат, представленный фиброзной тканью с мелкими участками кровоизлияния, распространяющийся на переднюю стенку верхнеампулярного отдела прямой кишки глубиной до 9,5 мм



**Рис. 7. Пациентка Т., 36 лет, эндометриоидный инфильтрат в области сфинктера прямой кишки**

На Т2-ВИ в сагиттальной плоскости в области сфинктера прямой кишки отмечается гипоинтенсивный с кистозными включениями эндометриоидный инфильтрат, с четкими и неровными контурами без признаков инвазивного роста в стенку прямой кишки (стрелка). На Т1-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани в структуре инфильтрата определяются гиперинтенсивные геморрагические включения (пунктирная стрелка)



асимметрия связок, их локальное или диффузное утолщение с наличием на Т2-ВИ очагов инфильтрации неправильной формы с нечеткими неровными контурами.

Эндометриоз кишечника встречается в 12–37 % случаев и у большинства больных сочетается с эндометриозом другой локализации [20]. Наиболее часто поражаются передняя стенка прямой кишки и ректосигмоидный переход [20]. В нашем исследовании эндометриоз сигмовидной кишки был выявлен у 2 пациенток. Эндометриоидные очаги у одной пациентки локализовались на серозной оболочке кишки по передней стенке, у второй наблюдалось распространение в мышечный слой, вызывая его неравномерное утолщение и фиброз. Эндометриоз прямой кишки был выявлен у 2 пациенток и выглядел как ассиметричное утолщение стенки кишки с формированием тупого угла между участком неизменной стенки и пораженным участком. Подлежащая слизистая оболочка не изменена, что является важным критерием в дифференциальной диагностике с опухолями кишечника. Очаги поражения имеют гипointенсивный МР-сигнал на Т2-ВИ, изоинтенсивный по сравнению с мышечной оболочкой на Т1-ВИ и накапливают контрастное вещество менее интенсивно, чем неизменная слизистая оболочка. У одной из пациенток был выявлен эндометриоз прямой кишки на уровне анального сфинктера (рис. 7).

Формирующийся при эндометриозе спаечный процесс кишечника может приводить к воспалительным изменениям в стенке кишки и к циклическим кровотечениям. Типичными симптомами являются боли во время дефекации, вздутие живота и кишечные спазмы, усиливающиеся в предменструальный период [22].

### Заключение

Своевременная инструментальная диагностика эндометриоза в сочетании с клинической картиной играет ключевую роль в раннем лечении и предупреждении осложнений. МРТ позволяет с высокой точностью выявить различные формы аденомиоза, эндометриоидные кисты и инфильтративные очаги перитонеальной и экстраперитонеальной локализации.

По данным нашего исследования, из обследованных с помощью МРТ 73 пациенток, чаще всего эндометриозом поражаются яичники в виде эндометриом (74 %), на втором месте по частоте встречаемости находится аденомиоз (53 %). В 19 % случаев поражается брюшина заднего отдела женского малого таза. Врачу-рентгенологу необходимо знать МР-семиотику генитального и экстрагенитально-

го эндометриоза, а также помнить о местах наиболее частой локализации очагов для своевременной и правильной диагностики. Также необходимо помнить о сочетании различных форм эндометриоза и более внимательно оценивать все органы малого таза для предупреждения осложнений.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### Список литературы / References

1. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. Hum Reprod. 2005;20(10):2698–2704.
2. Adamyan LV, Kulakov VI, Andreeva EH. Endometriosis: a guide for physicians. 2nd ed. M.: Medicine, 2006. p. 410. In Russian [Адамян Л. В., Кулаков В. И., Андреева Е. Н. Эндометриозы: руководство для врачей. 2-е изд. М.: Медицина, 2006. с. 410].
3. Adamyan LV, Spitsyn VA, Andreeva EN. Genetic aspects of gynecological diseases. M.: GEOTAR-Media. 2008. p. 192. In Russian [Адамян Л. В., Спицын В. А., Андреева Е. Н. Генетические аспекты гинекологических заболеваний. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008. с. 192].
4. Adamyan LV, Aznaurova YaB. Review of modern data concerning molecular aspects of endometriosis is presented. Problemy reprodukcii=Problems of reproduction. 2015;21(2):67–77. In Russian [Адамян Л. В., Азнаурова Я. Б. Молекулярные аспекты патогенеза эндометриоза. Проблемы репродукции. 2015;21(2):67–77].
5. Sourial S, Tempest N, Hapangama DK. Theories on the pathogenesis of endometriosis. Int J Reprod Med. 2014;2014:179515.
6. Adamson GD, Kennedy S, Hummelshoj L. Creating solutions in endometriosis: global collaboration through the World Endometriosis Research Foundation. J Endometr. 2010;2(1):3–6.
7. Campana A, de Agostini A, Bischof P et al. Evaluation of infertility. Hum Reprod Update. 1995;1(6):586–606.
8. Abrao MS, Gonçalves MO, Dias JAJ et al. Comparison between clinical examination, transvaginal sonography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of deep endometriosis. Hum Reprod. 2007;22(12):3092–3097.
9. Bazot M, Lafont C, Rouzier R et al. Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis. Fertil Steril. 2009;92(6):1825–1833.
10. Clement PB. The pathology of endometriosis: a survey of the many faces of a common disease emphasizing diagnostic pitfalls and unusual and newly appreciated aspects. Adv Anat Pathol. 2007;14(4):241–260.
11. Chapron C, Marcellin L, Borghese B et al. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. Nat Rev Endocrinol. 2019 Sep 5.
12. Demidov VN, Zykin BI. Ultrasound diagnostics in gynecology. M.: Medicine, 1990. p. 220. In Russian [Демидов В. Н., Зыкин Б. И. Ультразвуковая диагностика в гинекологии. М.: Медицина, 1990. с. 220].

13. Piketty M, Chopin N, Dousset B et al. Preoperative work-up for patients with deeply infiltrating endometriosis: transvaginal ultrasonography must definitely be the first-line imaging examination. *Hum Reprod.* 2009;24(3):602–607.

14. Guerriero S, Ajossa S, Minguez JA et al. Accuracy of transvaginal ultrasound for diagnosis of deep endometriosis in uterosacral ligaments, rectovaginal septum, vagina and bladder: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(5):534–545.

15. Coutinho A Jr, Bittencourt LK, Pires CE et al. MR imaging in deep pelvic endometriosis: a pictorial essay. *Radiographics.* 2011;31(2):549–567.

16. Anichkov NM, Pechenikova VA. Combination of uterine adenomyosis with leiomyoma. *Arhiv patologii=Archives of pathology.* 2005;67(3):31–34. In Russian [Аничков Н. М., Печеникова В. А. Сочетание аденомиоза и лейомиомы матки. *Архив патологии.* 2005;67(3):31–34].

17. Choudhary S, Fasih N, Papadatos D et al. Unusual imaging appearances of endometriosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;192(6):1632–1644.

18. Del Frate C, Girometti R, Pittino M et al. Deep retroperitoneal pelvic endometriosis: MR imaging appearance with laparoscopic correlation. *Radiographics.* 2006;26(6):1705–1718.

19. Guidelines for radiology in gynecology. For ed. Trufanov GE, Panov VO. SPb.: ALBI-SPb, 2008. p. 589. In Russian [Руководство по лучевой диагностике в гинекологии. Под ред. Труфанова Г. Е., Панова В. О. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2008. с. 589].

20. Chamié LP, Pereira RM, Zanatta A et al. Transvaginal US after bowel preparation for deeply infiltrating endometriosis: protocol, imaging appearances, and laparoscopic correlation. *Radiographics.* 2010;30(5):1235–1249. Aketayeva AS. Modern view on fallopian tubes anatomy and function. *Klinicheskaya medicina Kazakhstana=Clinical medicine of Kazakhstan* 2016;2(40):14–21. In Russian [Акетаева А. С. Современный взгляд на анатомию и функцию маточных труб. *Клиническая медицина Казахстана.* 2016;2(40):14–21].

21. Adamyan LV, Chuprynin VD, Yarotskaya EL. Modern view on the problem of endometriosis. Quality of life. *Medicine. Diseases of the reproductive system.* 2004;6(3):21–27. In Russian [Адамян Л.В., Чупрынин В.Д., Яроцкая Е.Л. Современный взгляд на проблему эндометриоза. Качество жизни. *Медицина. Болезни органов репродуктивной системы.* 2004;6(3):21–27].

#### Информация об авторах:

Чегина Дарья Сергеевна, аспирант кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Сергиеня Ольга Валерьевна, врач-рентгенолог, отделение МРТ, Перинатальный центр, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ефимцев Александр Юрьевич, к.м.н., заведующий отделением МРТ, Перинатальный центр, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Труфанов Геннадий Евгеньевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики и медицинской визуализации, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Зазерская Ирина Евгеньевна, д.м.н., заведующая ка-

федрой акушерства и гинекологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Зубарева Татьяна Михайловна, заведующая отделением репродуктивной гинекологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Цнобиладзе Ия Гиевна, врач отделения репродуктивной гинекологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

#### Author information:

Chegina Daria S., PhD student in the Department of Radiology and Medical Visualization, Almazov National Medical Research Centre;

Sergienya Olga V., MD, Radiologist of MRI Office, Almazov National Medical Research Centre;

Efimtsev Alexander Yu., PhD, Head of MRI Office, Almazov National Medical Research Centre;

Trufanov Gennady E., Dr. Sc., Professor, Head of the Department of Radiology and Medical Visualization, Almazov National Medical Research Centre;

Zazerskaya Irina E., Dr. Sc., Head of Gynecological Office, Almazov National Medical Research Centre;

Zubareva Tatiana M., MD, Head of Reproductive Gynecological Office, Almazov National Medical Research Centre;

Tsnobiladze Iya G., MD, Reproductive Gynecological Office, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2311-4495  
ISSN 2410-5155 (Online)  
УДК 616.15

## ЗНАЧИМОСТЬ ГЛИЦЕРИНОВОГО ТЕСТА С ГРАФИЧЕСКИМ ОПРЕДЕЛЕНИЕМ СКОРОСТИ ЛИЗИСА ЭРИТРОЦИТОВ ДЛЯ СКРИНИНГА НАСЛЕДСТВЕННОГО СФЕРОЦИТОЗА

Асатрян Т. Т., Гайковая Л. Б., Слепышева В. В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Асатрян Татевик Тиграновна,  
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова  
Минздрава России,  
ул. Кирочная, д. 41, Санкт-Петербург,  
Россия, 191015.  
E-mail: tatevik.asatryan@szgmu.ru

Статья поступила в редакцию 19.07.2019  
и принята к печати 11.10.2019.

### Резюме

Наследственный сфероцитоз (НС) является самой распространенной причиной развития гемолитической анемии различной степени тяжести, может приводить к осложнениям: желчнокаменная болезнь, сепсис и т. д. Трудности в диагностике представляют бессимптомные и атипично протекающие случаи НС. Актуальным является поиск методов надежной диагностики микросфероцитарных анемий.

В статье описана методика выполнения глицеринового теста по определению скорости лизиса эритроцитов, полученные результаты и аналитические характеристики метода. Представленный усовершенствованный глицериновый тест (ГТ) с инкубированной кровью, выполняемый на автоматическом биохимическом анализаторе с графической регистрацией лизиса эритроцитов является чувствительным, быстро выполнимым и надежным способом идентификации НС для широкого применения в клинико-диагностических лабораториях.

**Ключевые слова:** микросфероцитоз, глицериновый тест, гемолиз, анемия.

Для цитирования: Асатрян Т.Т., Гайковая Л.Б., Слепышева В.В. Значимость глицеринового теста с графическим определением скорости лизиса эритроцитов для скрининга наследственного сфероцитоза. Трансляционная медицина. 2019;6(6):51–59.

# THE VALUE OF THE ACIDIFIED GLYCEROL LYSIS TEST WITH A GRAPHICAL DETERMINATION FOR SCREENING OF HEREDITARY SPHEROCYTOSIS

Asatryan T. T., Gaikovaya L. B., Slepisheva V. V.

North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov,  
Saint Petersburg, Russia

**Corresponding author:**

Asatryan Tatevik T.,  
North-Western State Medical University  
named after I. I. Mechnikov,  
Kirochnaya str. 41, Saint Petersburg, Russia,  
191015.  
E-mail: tatevik.asatryan@szgmu.ru

Received 19 July 2019; accepted 11 October 2019.

## Abstract

Hereditary spherocytosis (HS) is the most common cause of hemolytic anemia of varying severity can lead to complications such as cholelithiasis, sepsis, etc. Difficulties in diagnosis are asymptomatic and atypical cases HS. It is important to search methods that can detect microspherocytic anemia.

The article describes the technique of acidified glycerol lysis test (AGLT), the results and analytical characteristics of the method. Presents a refined acidified glycerol lysis test (AGLT) with incubated blood performed on the automatic biochemical analyzer with a graphical check of the lysis of erythrocytes is a sensitive, fast and reliable method of identification of HS and can be used in clinical diagnostic laboratories.

**Key words:** spherocytosis, glycerol test, hemolysis, anemia.

*For citation: Asatryan TT, Gaikovaya LB, Slepisheva VV. The value of the acidified glycerol lysis test with a graphical determination for screening of hereditary spherocytosis. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2019;6(6):51–59. (In Russ.)*

**Список сокращений:** ГА — гемолитическая анемия, ГТ — глицериновый тест, НС — наследственный сфероцитоз, ОП — оптическая плотность, ФСБ — фосфатно-солевой буфер.

Наследственный сфероцитоз (НС, по МКБ 10: D58.0) представляет собой наследственное заболевание, связанное с дефектом мембраны эритроцита, сопровождающееся развитием гемолитической анемии (ГА) различной степени тяжести [1]. В северной части Европы НС является самой распространенной причиной наследственной гемолитической анемии. Распространенность среди других национальностей недостаточно изучена [2].

При анализе крови пациентов с НС обнаруживаются морфологически измененные эритроциты — микросфероциты [3]. В перечень рекомендуемых исследований для подтверждения диагноза наслед-

ственного сфероцитоза включен метод определения осмотической резистентности эритроцитов [4]. Однако вследствие трудоемкости и недостаточной чувствительности он мало приспособлен для скрининга и дифференциальной диагностики НС от других гемолитических анемий, что особенно актуально для легких или атипично протекающих случаев [5]. При латентном течении возникают трудности в диагностике, поскольку существующие лабораторные методы не обладают необходимой чувствительностью и специфичностью.

В 1974 году E. L. Gottfried и N. A. Robertson [6, 7] предложили количественный метод оценки скорости лизиса эритроцитов. Для этого цельную кровь (антикоагулянт Na<sub>2</sub>EDTA) инкубировали в глицериновом буфере (pH = 7,40) и определяли изменение оптической плотности (ОП). По скорости снижения ОП оценивали скорость лизиса эри-



троцитов в течение 1800 с. Регистрацию кинетики разрушения эритроцитов проводили ручным методом на спектрофотометре. Результат определяли, как время, необходимое для снижения ОП в 2 раза от исходной ОП (GLT50). Однако чувствительность данного метода составляла лишь 14 %.

В 1980 году A. Zanella [8] модифицировал тест, при этом он изменил условия инкубации эритроцитов путем снижения pH фосфатно-солевого буфера (ФСБ) до 6,85, а также добавления в реакционную смесь глицерина в концентрации 300 ммоль/л. Для этого к 20 мкл цельной крови (антикоагулянт Na<sub>2</sub>EDTA) добавляли 5,0 мл ФСБ (pH 6,85). Суспензию тщательно и аккуратно перемешивали, 1,0 мл переносили в чистую пробирку, добавляли 2,0 мл глицерина (300 ммоль/л), перемешивали. Далее незамедлительно начинали ручную регистрацию изменения ОП при помощи спектрофотометра в течение 1800 с. Результат определяли, как время, необходимое для снижения ОП в 2 раза от исходного значения ОП (AGLT50). Тест проводили с образцом крови сразу после взятия и повторяли его после 24-часовой инкубации при температуре 37 °C в термостате. По мнению авторов, данная модификация теста позволяет выявлять скрытые формы НС и имеет большую чувствительность (73 %) по сравнению с методом, предложенным E. L. Gottfried и N. A. Robertson (1974) [7]. Однако он может быть ложноположительным при различных физиологических и патологических состояниях организма, таких как беременность, онкологические заболевания и т. д.

Ранее предложенные методы оценки осмотической резистентности эритроцитов не стандартизированы, трудоемки, поэтому актуален поиск новых современных методов или совершенствование имеющихся, особенно в связи с развитием современных лабораторных технологий и оснащением клиничко-диагностических лабораторий автоматическими биохимическими анализаторами.

В связи с этим, целью нашей работы было усовершенствовать глицериновый тест (ГТ) путем автоматизации его выполнения, регистрации кинетики

лизиса эритроцитов на биохимическом анализаторе и оценить его значимость для скрининга НС.

### Материалы и методы

В основную группу были включены 18 пациентов с диагнозом «наследственный сфероцитоз». В связи с тяжелым течением заболевания 5 пациентам ранее была проведена спленэктомия. Группа сравнения (ГА, 32 пациента) включала пациентов с различными типами несфероцитарных гемолитических анемий. Контрольную группу («здоровые» лица) составили 25 человек с отсутствием гематологических заболеваний.

Характеристика групп больных по полу и возрасту представлена в таблице 1. Приведены медиана (Me), нижний (25) и верхний (75) квартили. Все пациенты на момент обследования проживали в Санкт-Петербурге.

Материалом для исследования явилась венозная кровь. Забор крови производили в пробирки с антикоагулянтом Li-гепарин (Vacuette, GreinerBio-One, Австрия), натошак.

В ходе наших исследований и в связи с недостатками известных методов и техническими возможностями современных клиничко-диагностических лабораторий методика проведения ГТ нами была модифицирована и полностью автоматизирована. Усовершенствование теста заключалось в изменении условий проведения теста: использование одного глицеринового реактива, который позволяет начать измерение ОП без предварительного разведения пробы, автоматизация всего процесса с использованием биохимического анализатора и сокращение времени проведения ГТ до 600 с. Автоматизация процесса состояла в непрерывной регистрации снижения ОП в течение 600 с и расчете разности значений начальной ОП и конечной ОП. В дальнейшем для удобства представления результатов лизиса эритроцитов использовали коэффициент 1000 и визуальную оценку графиков зависимости снижения ОП во времени.

Для проведения усовершенствованного ГТ необходим биохимический анализатор открытого типа.

**Таблица 1. Характеристика групп больных по полу и возрасту**

| Группы                                       | Возраст, годы |    |      |      | Пол     |         |
|----------------------------------------------|---------------|----|------|------|---------|---------|
|                                              | min-max       | Me | M    |      | Мужской | Женский |
| Основная группа (НС, n = 18)                 | 6             | 61 | 25,5 | 27,8 | 9       | 9       |
| Группа сравнения (ГА, n = 32)                | 8             | 56 | 27,0 | 29,8 | 16      | 16      |
| Контрольная группа («Здоровые» лица, n = 25) | 2             | 61 | 20,0 | 21,5 | 13      | 12      |

Для приготовления глицеринового реактива 11 мл (13,81 г) глицерина растворяли в 400 мл фосфатно-солевом буфере (ФСБ, PBS) с pH = 6,85 и доводили объем до 1 л дистиллированной водой. Готовый реактив хранили при температуре 2–8 °С, а перед использованием доводили до комнатной температуры.

Для выполнения ГТ в биохимическом анализаторе (ГТ-0: сразу после взятия крови; ГТ-инк: после 24-часовой инкубации) необходимо установить следующие параметры: объем дозируемой жидкости (297 мкл реактива и 3 мкл цельной крови), тип реакции (кинетика), время исследования (600 с), температура исследования (37 °С). Таким образом, в автоматическом биохимическом анализаторе после дозирования реактива в измерительную кювету, реактив нагревался до 37 °С, затем в кювету дозировались 3 мкл цельной крови. После перемешивания незамедлительно начиналось измерение снижения ОП. Измерение ОП проводили с интервалом 1 с в течение 600 с. Результат выражали в условных единицах в виде разницы между начальной и конечной ОП. Для удобства предоставления данных ввели фактор 1000.

В нашем исследовании регистрацию скорости разрушения эритроцитов проводили на автоматическом анализаторе Sapphire-400 (Hirose Electronic System Co., Япония), который дает возможность оценки результатов как в виде разницы между начальной и конечной ОП, так и в виде графиков кинетики разрушения эритроцитов.

Для повышения надежности диагностики микросфероцитарных анемий тест проводили с кровью сразу после взятия и после 24-часовой инкубации с глицериновым реактивом при комнатной температуре.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с использованием методов непараметрической статистики. Методы описательной статистики включали в себя оценку медианы (Me), нижнего (25 %) и верхнего (75 %) квартилей. Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли ранговый U-критерий Вилкоксона–Манна–

Уитни. Диагностическую значимость исследуемых маркеров оценивали с помощью ROC-анализа, включающего показатели чувствительности (доля истинно положительных случаев) и специфичности (доля истинно отрицательных случаев). Точки наиболее оптимального расположения пересечения на ROC-кривой положительных и отрицательных примеров определяются как пороговые значения, или Cut-off. Для получения численного значения клинической значимости теста, а также для сравнения двух тестов, использовали показатель AUC (Area Under Curve), или значение площади под характеристической ROC-кривой. Статистическую обработку материала выполняли с использованием программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows, v. 6.0 и MedCalc).

### Результаты и их обсуждение

Результаты глицеринового теста по определению скорости лизиса эритроцитов с кровью сразу после взятия в основной группе (НС) и контрольной группе («здоровые» лица) представлены в таблице 2. Приведены медиана (Me), нижний (25) и верхний (75) квартили.

У пациентов основной группы разность начальной и конечной ОП достоверно ( $p < 0,001$ ) выше при сравнении с пациентами контрольной группы.

При сравнении результатов глицеринового теста у пациентов основной группы (НС) и группы сравнения (ГА) (таблица 3) не было установлено достоверных различий по разности начальной и конечной ОП. Приведены медиана (Me), нижний (25) и верхний (75) квартили.

Сравнение результатов глицеринового теста по скорости лизиса эритроцитов с кровью сразу после взятия в группе сравнения (ГА) и контрольной группе («здоровые» лица) отражено в таблице 4 и показало достоверные различия между группами ( $p < 0,001$ ). Приведены медиана (Me), нижний (25) и верхний (75) квартили.

Был проведен анализ диагностической ценности исследуемого параметра, проводимого сразу после взятия крови. Аналитические характеристики глицеринового теста, проводимого с кровью

**Таблица 2. Разность начальной и конечной ОП при проведении глицеринового теста с кровью сразу после взятия в основной и контрольной группах**

| Показатель<br>Основная |          | Группа      |          | p       |
|------------------------|----------|-------------|----------|---------|
|                        |          | Контрольная |          |         |
| ГТ-0, усл. ед.         | Квартили | 894; 1256   | 517; 732 | < 0,001 |
|                        | Me       | 949         | 573      |         |

Таблица 3. Разность начальной и конечной ОП при проведении глицеринового теста с кровью сразу после взятия в основной группе и группе сравнения

| Показатель<br>Основная |          | Группы    |          | p      |
|------------------------|----------|-----------|----------|--------|
|                        |          | Сравнения |          |        |
| ГТ-0, усл. ед.         | Квартили | 894; 1256 | 888; 987 | 0,4983 |
|                        | Me       | 949       | 952      |        |

Таблица 4. Разность начальной и конечной ОП при проведении глицеринового теста с кровью сразу после взятия в группе сравнения и контрольной группе

| Показатель<br>Сравнения |          | Группа      |          | p       |
|-------------------------|----------|-------------|----------|---------|
|                         |          | Контрольная |          |         |
| ГТ-0, усл. ед.          | Квартили | 888; 987    | 517; 732 | < 0,001 |
|                         | Me       | 952         | 573      |         |

Таблица 5. Аналитические характеристики глицеринового теста, проводимого с инкубированной кровью для основной группы

| Исследуемый параметр | Результат |
|----------------------|-----------|
| AUC                  | 0,902     |
| Чувствительность     | 77        |
| Специфичность        | 96        |
| Индекс Youden        | 0,7378    |
| Cut-off              | >864      |

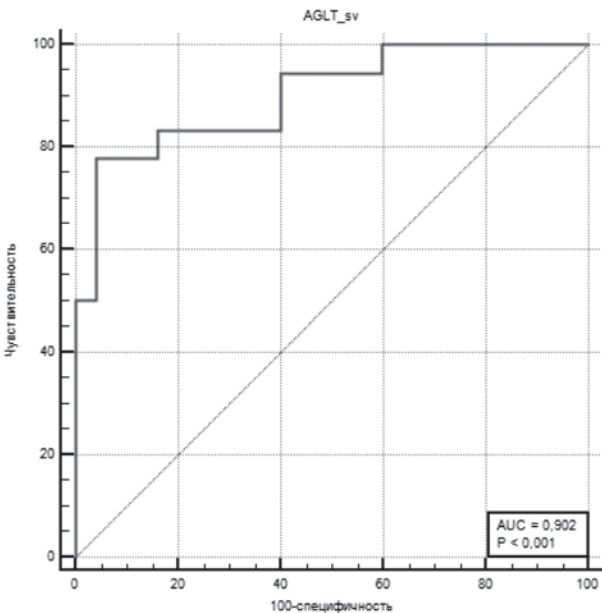


Рис. 1. ROC-кривая глицеринового теста, проводимого с кровью сразу после взятия для выявления пациентов с НС

сразу после взятия, представлены в таблице 5 и на рисунке 1.

Чувствительность и специфичность теста составили 77 и 96 % соответственно. Следовательно, ГТ, проводимый с кровью сразу после взятия, обладает достаточной чувствительностью, но не надежен для диагностики НС. В связи с этим тест повторили с кровью после 24-часовой инкубации при комнатной температуре.

Результаты глицеринового теста по определению скорости лизиса эритроцитов, теста с инкубированной кровью в основной группе (НС) и контрольной группе («здоровые» лица) представлены в таблице 6. Приведены медиана (Me), нижний (25) и верхний (75) квартили.

Как видно из таблицы 6, установлены достоверные различия ( $p < 0,001$ ) в разности начальной и конечной ОП у пациентов с наследственным сфероцитозом и лиц, не имеющих гематологических заболеваний, аналогично, как и при глицериновом тесте, сразу после взятия крови.

При сравнении результатов глицеринового теста по определению скорости лизиса эритроцитов с инкубированной кровью в основной группе (НС) и группе сравнения (ГА) (табл. 7) выявлено достоверное изменение ( $p < 0,001$ ) показателя ГТ-инк в отличие от теста, проведенного сразу после взятия крови. Приведены медиана (Me), нижний (25) и верхний (75) квартили.

Показатели глицеринового теста с инкубированной кровью (ГТ-инк) в группе сравнения (ГА) и контрольной группе («здоровые» лица) представленные в таблице 8, также достоверно отличаются в группах, как и сразу после взятия крови. Приведены медиана (Me), нижний (25) и верхний (75) квартили.

Для показателя ГТ, проводимого после инкубации, также проводился расчет чувствительности и специфичности. Аналитические характеристики глицеринового теста, проводимого с инкубированной кровью, для основной группы с использованием ROC-анализа представлены в таблице 9 и на рисунке 2.

**Таблица 6. Разность начальной и конечной ОП при проведении глицеринового теста с инкубированной кровью в основной и контрольной группе**

| Показатель<br>Основная |          | Группа      |          | p       |
|------------------------|----------|-------------|----------|---------|
|                        |          | Контрольная |          |         |
| ГТ-инк, усл.<br>ед.    | Квартили | 1094; 1957  | 530; 745 | < 0,001 |
|                        | Me       | 1843        | 586      |         |

**Таблица 7. Разность начальной и конечной ОП при проведении глицеринового теста с инкубированной кровью в основной группе и группе сравнения**

| Показатель<br>Основная |          | Группы     |           | p       |
|------------------------|----------|------------|-----------|---------|
|                        |          | Сравнения  |           |         |
| ГТ-инк, усл.<br>ед.    | Квартили | 1094; 1957 | 901; 1000 | < 0,001 |
|                        | Me       | 1843       | 965       |         |

**Таблица 8. Разность начальной и конечной ОП при проведении глицеринового теста с инкубированной кровью в группе сравнения и контрольной группе**

| Показатель<br>Сравнения |          | Группы      |          | p       |
|-------------------------|----------|-------------|----------|---------|
|                         |          | Контрольная |          |         |
| ГТ-инк, усл.<br>ед.     | Квартили | 901; 1000   | 530; 745 | < 0,001 |
|                         | Me       | 965         | 586      |         |



Таблица 9. Аналитические характеристики глицеринового теста, проводимого с инкубированной кровью для основной группы

| Исследуемый параметр | Результат |
|----------------------|-----------|
| AUC                  | 0,987     |
| Чувствительность     | 94,44     |
| Специфичность        | 99        |
| Индекс Youden        | 0,94      |
| Cut-off              | > 968     |

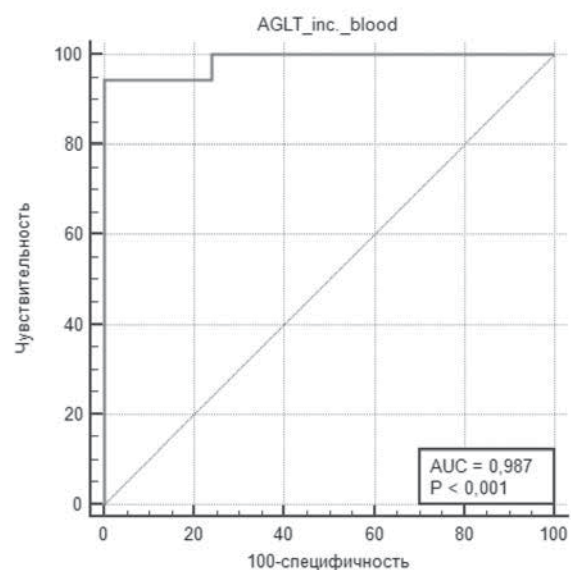


Рис. 2. ROC-кривая для глицеринового теста, проводимого с инкубированной кровью для основной группы (НС)

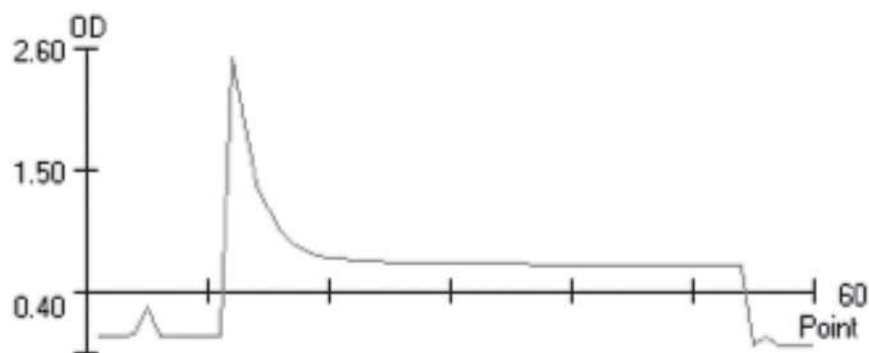


Рис. 3. Графическое представление скорости лизиса эритроцитов у пациента основной группы (НС)

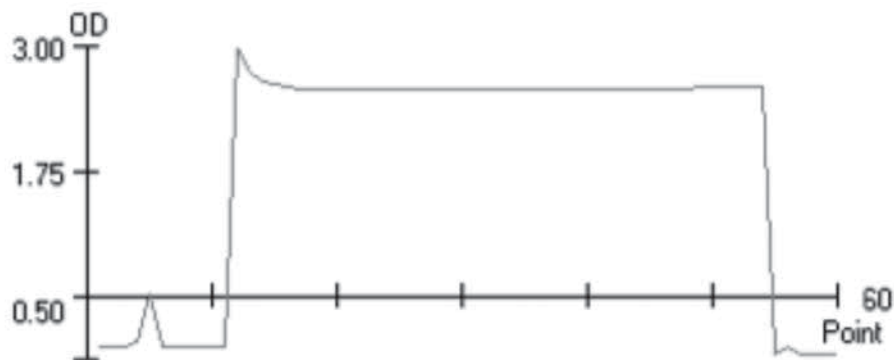
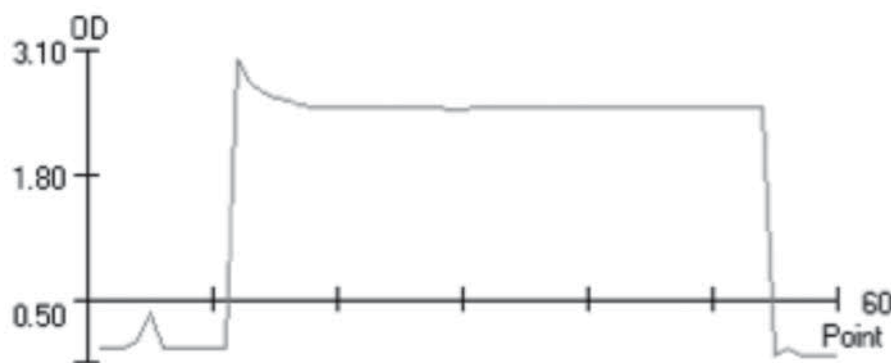


Рис. 4. Графическое представление скорости лизиса эритроцитов у пациента из группы сравнения (ГА) с β-талассемией



**Рис. 5. Графическое представление скорости лизиса эритроцитов у пациента контрольной группы («здоровые» лица)**

Из представленных данных видно, что 24-часовая инкубация крови с глицериновым реактивом при комнатной температуре позволила увеличить диагностическую значимость теста (94 % чувствительность и 99 % специфичность).

Для быстрой визуальной оценки глицеринового теста использовались графики. На рисунках 3–5 представлены примеры графиков скорости лизиса эритроцитов у пациентов различных групп.

Изучение кинетики гемолиза эритроцитов у пациентов основной группы (НС) отчетливо показало наличие двух фаз: в начальный период, который у всех пациентов в среднем составлял от 50 до 100 с, снижение оптической плотности происходило быстрее, чем во второй. Это может указывать, что в данной группе лизис эритроцитов протекает быстрее по сравнению с контрольной группой и группой сравнения за счет наличия большого количества микросфероцитов, которые, как известно, обладают сниженной резистентностью.

Таким образом, полученные нами результаты позволяют сделать ряд выводов:

1. Проведение глицеринового теста по определению скорости лизиса эритроцитов может использоваться для подтверждения наличия у пациента НС.
2. Достоинством глицеринового теста является простота, доступность его выполнения, возможность выполнения на биохимическом анализаторе.
3. Выполнение глицеринового теста с инкубированной 24 часа кровью позволяет увеличить диагностическую ценность теста.
4. Графическое представление скорости лизиса эритроцитов дает возможность быстро оценивать функцию мембран эритроцитов.

#### **Заключение**

Представленный усовершенствованный ГТ с инкубированной кровью, выполняемый на авто-

матическом биохимическом анализаторе с графической регистрацией лизиса эритроцитов, позволяет с высокой степенью надежности установить диагноз наследственный сфероцитоз, и может быть рекомендован для внедрения в клиничко-диагностических лабораториях.

#### **Конфликт интересов / Conflict of interest**

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

#### **Список литературы / References**

1. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems 10th revision. 2016;5(3):47.
2. Pediatrics: national guidelines. For ed. Baranov AA. M.: GEOTAR-Media, 2009; Vol. 1. P. 1024. In Russian. [Педиатрия: национальное руководство. Под ред. А.А. Баранова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т. 1. С. 1024].
3. Papayan AV, Zhukova LYu. Anemia in children. SPb.: Piter, 2001. P. 384. In Russian. [Папаян, А.В., Жукова Л.Ю. Анемии у детей: руководство для врачей. СПб.: Питер, 2001. с. 384].
4. Kuvshinnikov VA, Zakharevich VI. Diagnostics and modern approaches to the treatment of hereditary spherocytosis in children. Medicinskij zhurnal=Medical Journal. 2013; 17–21. In Russian [Кувшинников В.А., Захаревич В.И. Диагностика и современные подходы к лечению наследственной сфероцитарной гемолитической анемии Минковского–Шоффара у детей. Медицинский журнал. 2013;4(46):17–21].
5. Smetanina NS, Kuzminova ZA, Maschan AA, Lugovskaya SA. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hereditary spherocytosis. M.: Media Medica. 2013. In Russian [Сметанина Н.С., Кузминова Ж.А., Масчан А.А., Луговская С.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению наследственного сфероцитоза. М.: Медиа Медика, 2013].
6. Gottfried EL, Robertson NA. Glycerol lysis time as a screening test for erythrocyte disorders. J Lab Clin Med. 1974;83(2):323–333.

7. Gottfried EL, Robertson NA. Glycerol lysis time of incubated erythrocytes in the diagnosis of hereditary spherocytosis. *J Lab Clin Med.* 1974;84(5):746–751.

8. Zanella A, Izzo C, Rebulli P, et al. The first stable variant of erythrocyte glucose-phosphate isomerase associated with severe hemolytic anemia. *Am J Hematol.* 1980;9(1):1–11.

#### **Информация об авторах:**

Асатрян Татевик Тиграновна, аспирант кафедры биологической и общей химии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России;

Гайковая Лариса Борисовна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой биологической и общей химии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России;

Слепышева Виктория Валерьевна, к.м.н., доцент, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России.

#### **Author information:**

Asatryan Tatevik T., Postgraduate Student of the Department of Biological and General Chemistry, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Gaikovaya Lyudmila B., Dr. Sc., Professor, Head of the Department of Biological and General Chemistry, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Slepisheva Viktoriya V., PhD, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov.