



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

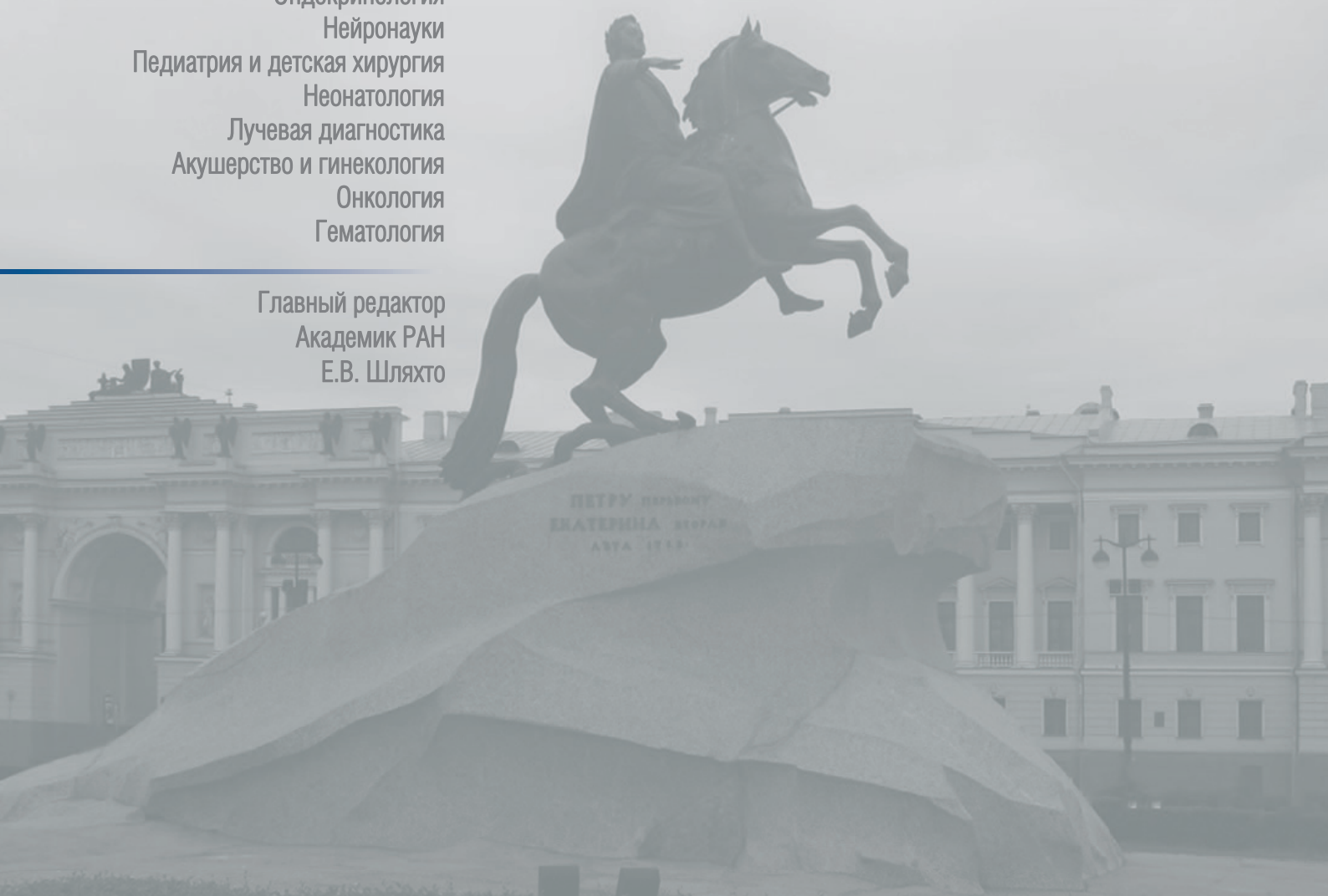
Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 12 № 2 / 2025

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 12 № 2 / 2025

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

**УЧРЕДИТЕЛЬ: Национальный медицинский
исследовательский центр им. В. А. Алмазова**

Министерства здравоохранения Российской Федерации



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Шляхто Е. В.

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:

Конради А. О.

Галагудза М. М.

ISSN 2311–4495 (печатная версия)

ISSN 2410–5155 (электронная версия)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Докшин П. М.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Беленков Ю. Н. (Москва)
Вавилова Т. В. (Санкт-Петербург)
Вебер В. Р. (Великий Новгород)
Волкова Н. И. (Ростов-на-Дону)
Галявич А. С. (Казань)
Гринева Е. Н. (Санкт-Петербург)
Гринштейн Ю. И. (Красноярск)
Даренская М. А. (Иркутск)
Ефремушкина А. А. (Барнаул)
Захарова И. Н. (Москва)
Зенин С. А. (Новосибирск)
Королев Д. В. (Санкт-Петербург)
Кашталап В. В. (Кемерово)
Климонтов В. В. (Новосибирск)
Костарева А. А. (Санкт-Петербург)
Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)
Лопатин Ю. М. (Волгоград)

Макаров С. А. (Кемерово)
Малашичева А. Б. (Санкт-Петербург)
Меликян М. А. (Москва)
Моисеева О. М. (Санкт-Петербург)
Неймарк М. И. (Барнаул)
Никитина И. Л. (Санкт-Петербург)
Протасов К. В. (Иркутск)
Рыжкова Д. В. (Санкт-Петербург)
Рябов В. В. (Томск)
Савченко А. А. (Красноярск)
Садыкова Д. И. (Казань)
Самородов А. В. (Уфа)
Сироткина О. В. (Санкт-Петербург)
Троян В. Н. (Москва)
Усов В. Ю. (Томск)
Чесникова А. И. (Ростов-на-Дону)
Шаповалов К. Г. (Чита)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Ольшанский Б. (США)
Ханссон Г. (Швеция)
Сёберг Г. (Швеция)
Керр Д. (США)
Бакс Ж. (Нидерланды)
Массард Ж. (Франция)
Орлов М. (США)
Содер О. (Швеция)
Феррари Р. (Италия)
Хельманн Р. (Германия)
Сили-Торок Т. (Нидерланды)
Сейерсен Т. (Швеция)
Вааге Я. (Норвегия)
Беркович О. А. (Санкт-Петербург)
Виллеальде С. В. (Санкт-Петербург)
Головкин А. С. (Санкт-Петербург)
Голухова Е. З. (Москва)
Гудкова А. Я. (Санкт-Петербург)
Гурьева И. В. (Москва)
Дземешкевич С. Л. (Москва)
Жлоба А. А. (Санкт-Петербург)
Зазерская И. Е. (Санкт-Петербург)
Заклязьменская Е. В. (Москва)
Звартау Н. Э. (Санкт-Петербург)
Калуев А. В. (Санкт-Петербург)
Карпенко М. А. (Санкт-Петербург)
Карпов Р. С. (Томск)
Козырев С. В. (Санкт-Петербург)
Кухарчик Г. А. (Санкт-Петербург)
Лишманов Ю. Б. (Томск)
Ломиворотов В. В. (Новосибирск)
Мазурок В. А. (Санкт-Петербург)
Маслов Л. Н. (Томск)
Мельниченко Г. А. (Москва)
Михайлов Е. Н. (Санкт-Петербург)
Мосоян М. С. (Санкт-Петербург)
Недошивин А. О. (Санкт-Петербург)
Неймарк А. Е. (Санкт-Петербург)
Поддубный И. В. (Москва)
Пузырев В. П. (Томск)
Салогуб Г. Н. (Санкт-Петербург)
Самочерных К. А. (Санкт-Петербург)
Сидоркевич С. В. (Санкт-Петербург)
Ткачук В. А. (Москва)
Труфанов Г. Е. (Санкт-Петербург)
Фадеев В. В. (Москва)
Чернявский М. А. (Санкт-Петербург)
Шевцов М. А. (Санкт-Петербург)

Свидетельство о рег. ПИ № ФС77–56793 от 29.01.2014 г.

Выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информацион-
ных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

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. В. Медведева

Издатель: ФОНД «ФОНД АЛМАЗОВА»

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

Телефон: +7(812)702–37–16

Отпечатано в типографии ИП Новиков Денис Борисович
Санкт-Петербург, ул. Манчестерская, 2

Подача рукописей и переписка с авторами, размещение рекламы и подписка —
e-mail: bulleten@almazovcentre.ru

Подписка по каталогу агентства «Роспечать»: подписной индекс 57996

Архив номеров: http://www.almazovcentre.ru/?page_id=20396

http://elibrary.ru/title_about.asp?id=50986

Все права защищены. © 2025.

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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов

Выход в свет 26.06.2025. Свободная цена

18+

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

**EDITOR-IN-CHIEF**

Evgeny Shlyakhto

DEPUTY EDITORS:

Alexandra Konradi

Mikhail Galagudza

ISSN 2311-4495 (printed)

ISSN 2410-5155 (online)

SCIENTIFIC EDITOR

Pavel Docshin

EDITORIAL BOARD:

Yu. Belenkov (Moscow)	M. Neimark (Barnaul)
A. Chesnikova (Rostov-on-Don)	I. Nikitina (St. Petersburg)
M. Darenskaya (Irkutsk)	K. Protasov (Irkutsk)
A. Efremushkina (Barnaul)	V. Ryabov (Tomsk)
A. Galyavich A. S. (Kazan)	D. Ryzhkova (St. Petersburg)
E. Grineva (St. Petersburg)	D. Sadykova (Kazan)
Yu. Grinshtein (Krasnoyarsk)	A. Samorodov (Ufa)
V. Kashtalap (Kemerovo)	A. Savchenko (Krasnoyarsk)
V. Klimontov (Novosibirsk)	K. Shapovalov (Chita)
D. Korolev (St. Petersburg)	O. Sirotkina (St. Petersburg)
A. Kostareva (St. Petersburg)	V. Troyan (Moscow)
D. Lebedev (St. Petersburg)	V. Usov (Tomsk)
Yu. Lopatin (Volgograd)	T. Vavilova (St. Petersburg)
S. Makarov (Kemerovo)	N. Volkova (Rostov-on-Don)
A. Malashicheva (St. Petersburg)	V. Weber (Veliky Novgorod)
M. Melikyan (Moscow)	I. Zakharova (Moscow)
O. Moiseeva (St. Petersburg)	S. Zenin (Novosibirsk)

INTERNATIONAL EDITORIAL COUNCIL:

J. Bax (Netherlands)
R. Ferrari (Italy)
G. Hansson (Sweden)
R. Hehlmann (Germany)
D. Kerr (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)
O. Berkovich (St. Petersburg)
M. Chernyavsky (St. Petersburg)
S. Dzemeshevich (Moscow)
V. Fadeev (Moscow)
A. Golovkin (St. Petersburg)
E. Golukhova (Moscow)
A. Gudkova (St. Petersburg)
I. Guryeva (Moscow)
A. Kaluev (St. Petersburg)
M. Karpenko (St. Petersburg)
R. Karpov (Tomsk)
S. Kozyrev (St. Petersburg)
G. Kukharchik (St. Petersburg)
Yu. Lishmanov (Tomsk)
V. Lomivorotov (Novosibirsk)
L. Maslov (Tomsk)
V. Mazurok (St. Petersburg)
G. Melnichenko (Moscow)
E. Mikhailov (St. Petersburg)
M. Mosoyan (St. Petersburg)
A. Nedoshivin (St. Petersburg)
A. Neumark (St. Petersburg)
I. Poddubny (Moscow)
V. Puzyrev (Tomsk)
G. Salogub (St. Petersburg)
K. Samochnykh (St. Petersburg)
M. Shevtsov (St. Petersburg)
S. Sidorkevich (St. Petersburg)
V. Tkachuk (Moscow)
G. Trufanov (St. Petersburg)
S. Villevalde (St. Petersburg)
E. Zaklyazmenskaya (Moscow)
I. Zazerskaya (St. Petersburg)
A. Zhloba (St. Petersburg)
N. Zvartau (St. Petersburg)

Registration certificate ПИ № ФС77-56793 on 29.01.2014

issued by Federal Service for Supervision in the Sphere of Communications, Information Technology and Mass Communications (Roskomnadzor)

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. V. Medvedeva

Publisher: FOUNDATION «ALMAZOV FOUNDATION»**Address of editorial office and publishing house:**

197341, Saint-Petersburg, Akkuratova str. 2

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

Printed by Typography PE Novikov D.B.

2 Manchesterskaaya street, St. Petersburg

18+

Manuscript submission and correspondence with authors, advertising and subscription — **e-mail:** bulleten@almazovcentre.ru

Subscription on catalogue of Rospechat agency: index 57996Archive: http://www.almazovcentre.ru/?page_id=20396http://elibrary.ru/title_about.asp?id=50986

All rights reserved. © 2025.

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.

Published June 26, 2025. Open price

СОДЕРЖАНИЕ

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

114 Салямова Л. И., Квасова О. Г., Голубева А. В., Алимов Н. В., Олейников В. Э.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПОСТИНФАРКТНОГО ПЕРИОДА У ПАЦИЕНТОВ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕМ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

125 Глушков Н. И., Хворик Ф. Д., Пузряк П. Д., Жданович К. В., Иванов М. А.

УСТРАНЕНИЕ КАРОТИДНОГО СТЕНОЗА И КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ

133 Недбаева Д. Н., Валдаев А. А., Кухарчик Г. А.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АНГИОГРАФИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ И АССОЦИИРОВАННЫХ С ВОСПАЛЕНИЕМ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST ПО ДАННЫМ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

144 Перевезенцев О. А., Мамедов И. С.
АССОЦИАЦИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА С ОТЯГОЩЕННЫМ АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИМ АНАМНЕЗОМ У ЖЕНЩИН И ВЕНОЗНЫМИ ТРОМБОЗАМИ ВО ВРЕМЯ ГЕСТАЦИИ

153 Садыкова Д. И., Сабирова Д. Р., Юнусова И. Г., Угаджарова А. В.

СЛУЧАЙ ВНУТРИУТРОБНОЙ ТАХИКАРДИИ ПЛОДА С ДАЛЬНЕЙШИМ КАТАМНЕСТИЧЕСКИМ НАБЛЮДЕНИЕМ РЕБЕНКА С СИНДРОМОМ WPW В ТЕЧЕНИЕ 10 ЛЕТ

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

161 Абусуева З. А., Сейдалиева К. Л., Эфендиева Р. М., Стефаниян Н. А., Ибрагимов Б. Р.
СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ: СОВРЕМЕННЫЕ ТРЕНДЫ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

РАДИОЛОГИЯ

171 Параскун К. А., Савелов А. А., Коростышевская А. М.

ВОЗМОЖНОСТИ МЕТОДА T2*-РЕЛАКСОМЕТРИИ В ДИАГНОСТИКЕ ГИПОКСИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПЛОДА

182 Гордеев А. Д., Коростовцева Л. С., Амелина В. В., Заброда Е. Н., Бочкарев М. В., Юдина О. В., Свиричев Ю. В., Рыжкова Д. В.
МЕТАБОЛИЗМ ГЛЮКОЗЫ И ПЕРФУЗИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С ИНСОМНИЕЙ

МЕДИЦИНСКАЯ ХИМИЯ

189 Киселева А. Д., Сорокин Д. В., Михайлова Н. В., Капирулин И. А., Кузнецов С. И., Буркова Н. В.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭЛЕКТРОФОРЕТИЧЕСКОЙ ПОДВИЖНОСТИ БЕЛКОВОЙ ФРАКЦИИ В ПЛАЗМЕ КРОВИ ПОСЛЕ КОНТАКТА С УГЛЕРОДНЫМ СОРБЕНТОМ

CONTENT

CARDIOVASCULAR MEDICINE

114 Lyudmila I. Salyamova, Olga G. Kvasova, Alyona V. Golubeva, Nikolay V. Alimov, Valentin E. Oleynikov
FEATURES OF THE COURSE OF THE POSTINFARCTION PERIOD IN PATIENTS WITH ADVERSE LEFT VENTRICULAR REMODELING

125 Nikolay I. Glushkov, Fedor D. Khvorik, Petr D. Puzdryak, Kristina V. Zhdanovich, Michael A. Ivanov
TREATMENT OF CAROTID STENOSIS AND COGNITIVE IMPAIRMENT

133 Daria N. Nedbaeva, Alexey A. Valdaev, Galina A. Kukharchik
PROGNOSTIC VALUE OF ANGIOGRAPHIC AND INFLAMMATORY PARAMETERS IN NON ST-SEGMENT ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROME BASED ON REAL-WORLD DATA

144 Oleg A. Perevesentsev, Ilgar S. Mamedov
ASSOCIATION OF GENETIC VARIANTS OF HEMOSTASIS SYSTEM GENES WITH A BURDENED OBSTETRIC-GYNECOLOGICAL HISTORY IN WOMEN AND VENOUS THROMBOSIS DURING GESTATION

153 Dinara I. Sadykova, Dina R. Sabirova, Ilsiyyar G. Yunusova, Angelina V. Ugadyarova
A CASE OF FETAL INTRAUTERINE TACHYCARDIA WITH FURTHER CATAMNESTIC OBSERVATION OF A CHILD WITH WPW SYNDROME FOR 10 YEARS

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

161 Zukhra A. Abusueva, Kira L. Seidalieva, Ramina M. Efendieva, Natella A. Stefanyan, Bakhmud R. Ibragimov
POLYCYSTIC OVARY SYNDROME: NEW TRENDS IN DIAGNOSIS AND TREATMENT

RADIOLOGY

171 Kseniia A. Paraskun, Andrey A. Savelov, Aleksandra M. Korostyshevskaya
POSSIBILITIES OF THE T2* RELAXOMETRY METHOD IN THE DIAGNOSIS OF HYPOXIA OF THE FETAL BRAIN

182 Alexey D. Gordeev, Lyudmila S. Korostovtseva, Valeria V. Amelina, Ekaterina N. Zabroda, Mikhail V. Bochkarev, Olga V. Yudina, Yuri V. Sviryaev, Daria V. Ryzhkova
GLUCOSE METABOLISM AND BRAIN PERFUSION IN PATIENTS WITH INSOMNIA

MEDICINAL CHEMISTRY

189 Anastasia D. Kiseleva, Dmitry V. Sorokin, Ninel V. Mikhailova, Ilya A. Kapirulin, Sergei I. Kuznetsov, Natalya V. Burkova
DETERMINATION OF ELECTROPHORETIC MOBILITY OF PROTEIN FRACTION IN BLOOD PLASMA AFTER A CONTACT WITH CARBON SORBENT

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПОСТИНФАРКТНОГО ПЕРИОДА У ПАЦИЕНТОВ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕМ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Салямова Л. И., Квасова О. Г., Голубева А. В., Алимов Н. В.,
Олейников В. Э.

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Пензенский государственный
университет», Пенза, Россия

Контактная информация:

Олейников Валентин Элиевич,
ФГБОУ ВО «Пензенский
государственный университет»,
ул. Красная, д. 40, Пенза, Россия, 440026.
E-mail: v.oleynikov@gmail.com

Статья поступила в редакцию 23.11.2024
и принята к печати 27.01.2025

Резюме

Актуальность. Неблагоприятное ремоделирование левого желудочка (НРЛЖ) после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) ассоциировано с высоким риском осложнений. **Цель.** Выявление лабораторных показателей, структурно-функциональных характеристик артерий, связанных с НРЛЖ после ИМпST и реваскуляризации. **Материалы и методы.** Включен 141 пациент. На 7–9-е сутки, через 24–48 недель проводили обследование. Конечные точки регистрировали в течение 192 недель. **Результаты.** Завершили наблюдение 125 больных, которых разделили на группы: 1-я «НРЛЖ» — 63 пациента с увеличением индекса конечного диастолического объема $> 20\%$ и/или индекса конечного систолического объема на $> 15\%$; 2-я группа «Без НРЛЖ» — 62 человека. Через 48 недель в 1-й группе у больных со скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) < 90 мл/мин/1,73 м² показатель увеличился на 12,2 %; у лиц с исходной рСКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м² она снизилась на 18,7 %. У больных «Без НРЛЖ» и исходной рСКФ < 90 мл/мин/1,73 м² показатель повысился на 6,2 %. Только во 2-й группе улучшились показатели эндотелиальной функции. Отношение шансов неблагоприятных событий в 1-й группе составило 2,8 [1,3–6,1] по сравнению со 2-й ($p = 0,007$). **Заключение.** Развитие НРЛЖ после ИМпST в среднесрочном периоде характеризовалось ухудшением фильтрационной способности почек и сохраняющейся эндотелиальной дисфункцией в течение 48 недель, высокой частотой неблагоприятных событий на протяжении 192 недель.

Ключевые слова: аортальное давление, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, конечные точки, неблагоприятное ремоделирование левого желудочка, скорость клубочковой фильтрации, эндотелиальная функция

Для цитирования: Салямова Л.И., Квасова О.Г., Голубева А.В. и др. Особенности течения постинфарктного периода у пациентов с неблагоприятным ремоделированием левого желудочка. Трансляционная медицина. 2025; 12(2): 114-124. DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-2-114-124. EDN: CZWTSM

FEATURES OF THE COURSE OF THE POSTINFARCTION PERIOD IN PATIENTS WITH ADVERSE LEFT VENTRICULAR REMODELING

Lyudmila I. Salyamova, Olga G. Kvasova, Alyona V. Golubeva,
Nikolay V. Alimov, Valentin E. Oleynikov

Penza State University, Penza, Russia

Corresponding author:

Valentin E. Oleynikov,
Penza State University,
Krasnaya str., 40, Penza, Russia, 440026.
E-mail: v.oleynikov@gmail.com

Received 23 November 2024; accepted
27 January 2025

Abstract

Background. Adverse left ventricular remodeling (ALVR) after ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) is associated with the high risk of complications. **Objective.** Identification of laboratory parameters, structural and functional characteristics of arteries associated with ALVR after STEMI and revascularization. **Design and methods.** 141 patients were included. On days 7–9, after 24–48 weeks, an examination was performed. The endpoints were recorded for 192 weeks. **Results.** 125 patients were followed up, who were divided into groups: 1st “ALVR” — 63 patients with an increase in end-diastolic volume index by $> 20\%$ and/or end-systolic volume index by $> 15\%$; 2nd group “Without ALVR” — 62 people. After 48 weeks, in the 1st group, in patients with glomerular filtration rate (eGFR) < 90 ml/min/1.73 m², the indicator increased by 12.2 %; in individuals with an initial eGFR ≥ 90 ml/min/1.73 m², it decreased by 18.7 %. In patients without ALVR and initial eGFR < 90 ml/min/1.73 m², the indicator increased by 6.2 %. Only in group 2, positive dynamics of endothelial function indicators was revealed. The odds ratio of adverse events in group 1 was 2.8 [1.3–6.1] compared with group 2 ($p = 0.007$). **Conclusion.** The development of ALVR after MI in the medium term was characterized by a deterioration in the filtration capacity of the kidneys and persistent endothelial dysfunction over 48 weeks, a high incidence of adverse events over 192 weeks.

Key words: adverse left ventricle remodeling, aortic pressure, endothelial function, endpoints, glomerular filtration rate, ST-segment elevation myocardial infarction

For citation: Salyamova LI, Kvasova OG, Golubeva AV, et al. Features of the course of the postinfarction period in patients with adverse left ventricular remodeling. Translational Medicine. 2025; 12(2): 114-124. (In Rus.) DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-2-114-124. EDN: CZWTSM

Список сокращений: вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ИКДО — индекс конечного диастолического объема, ИКСО — индекс конечного систолического объема, ИМ — инфаркт миокарда, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ЛЖ — левый желудочек, НРЛЖ — неблагоприятное ремоделирование левого желудочка, ПДао — пульсовое давление в аорте, ПЗВД — потокозависимая вазодилатация, рСКФ — расчетная скорость клубочковой филь-

трации, СДао — систолическое давление в аорте, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Введение

По данным Росстата в 2022 году в России зарегистрировано более 7,6 млн человек с ишемической болезнью сердца, из них 164,3 тыс. составили лица с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) [1]. Множество факторов риска и старение населения обуславливают тенденцию к повышению

распространенности сердечно-сосудистых заболеваний и, в частности, острых форм ишемической болезни сердца. По данным Всемирной организации здравоохранения в мире ожидается рост числа больных ИМ с 7 млн ежегодно до 9 млн к 2030 году [2]. В целом прогнозируется повышение смертности от кардиоваскулярной патологии до более чем 22,2 млн в 2030 году и 32,3 млн в 2050 году [3].

Применение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в комплексе с медикаментозным лечением привело к снижению госпитальной летальности и отдаленной смертности пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) [4]. Несмотря на эффективную стратегию лечения, ИМ остается важной причиной развития хронической сердечной недостаточности. В основе данного осложнения лежит патологическое ремоделирование миокарда левого желудочка (ЛЖ) вследствие его дезадаптации под влиянием нейрогуморального дисбаланса. Процесс трансформации зоны некроза и неповрежденных кардиомиоцитов после ИМ сопровождается изменением толщины стенок, размера, формы ЛЖ [4].

Развитие неблагоприятного ремоделирования ЛЖ (НРЛЖ) у пациентов с ИМпST и ЧКВ ассоциировано с высоким риском повторных сердечно-сосудистых событий [5]. Так, по данным L. Zhang и соавторов (2024), такие конечные точки, как рецидив стенокардии, повторный ИМ, аритмии, ишемический инсульт или кардиоваскулярная смерть, преобладали у больных с постинфарктным ремоделированием миокарда в течение года после индексного события [6]. В другом исследовании выявлена более высокая частота госпитализации по поводу сердечной недостаточности при отсутствии различий в общей смертности на протяжении 94 месяцев наблюдения [7].

Длительное время терапевтические мероприятия были ориентированы на замедление прогрессирования структурных изменений миокарда. Достичь этого пытались путем уменьшения пред- и постнагрузки на сердце. По мере углубления представлений о постинфарктном ремоделировании стали активно изучать роль таких патофизиологических механизмов, как воспаление, метаболические изменения, миокардиальный фиброз, а также возможности их коррекции [8].

Цель исследования: выявление некоторых лабораторных показателей, структурно-функциональных характеристик артерий, связанных с развитием НРЛЖ у пациентов с ИМпST и гемодинамически значимым стенозом одной коронарной артерии, подвергшихся реваскуляризации.

Материалы и методы

В открытое проспективное одноцентровое исследование включен 141 больной с медианой возраста 51 (45; 58) год. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом, все пациенты подписывали информированное согласие.

Критерии включения: возраст больных 35–65 лет, ИМпST 1-го типа в соответствии с Четвертым универсальным определением [9].

Критерии исключения: повторный или рецидивирующий ИМ, наличие по результатам коронароангиографии гемодинамически значимого стеноза двух и более коронарных артерий $> 50\%$, ствола левой коронарной артерии $> 30\%$; тяжелые сопутствующие заболевания.

Больные получали медикаментозное лечение по поводу ИМпST согласно актуальным клиническим рекомендациям [10]. Комплексное обследование выполняли на 7–9-е сутки от начала заболевания, а также через 24 и 48 недель.

Эхокардиографию проводили на ультразвуковом аппарате MyLab 90 (Esaote, Италия). Регистрировали конечный диастолический и конечный систолический объемы с последующим расчетом их индексированных значений (иКДО, иКСО), фракции выброса ЛЖ по биплановому методу; определяли индекс массы миокарда ЛЖ. Патологическое ремоделирование регистрировали при увеличении иКДО на $> 20\%$ и/или иКСО на $> 15\%$.

Лабораторное исследование крови выполняли на аппарате OLYMPUS AU400 (Olympus Corporation, Япония) с измерением высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) и креатинина сыворотки. Расчетную скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) определяли по формуле CKD-EPI.

Аппланационную тонометрию проводили с помощью прибора Sphygmocor (AtCor Medical, Австралия). По результатам контурного анализа пульсовой волны лучевой артерии и измерения артериального давления на плече регистрировали систолическое (СДао), диастолическое, пульсовое (ПДао) давление в аорте. Скорость распространения пульсовой волны анализировали на участке от сонной к бедренной артерии.

Эндотелиальную функцию плечевой артерии изучали по результатам пробы с постокклюзионной реактивной гиперемией по модифицированной методике D. Celermajer. Рассчитывали потокозависимую вазодилатацию (ПЗВД), индекс реактивности.

В течение 192 недель регистрировали конечные точки (смерть от всех причин, ЧКВ, коронарное шунтирование, пластика аневризмы ЛЖ, повторный ИМ, документально подтвержденная неста-

бильная стенокардия, инсульт).

Для статистического анализа использовали программу Statistica 13.0 (StatSoft Inc.). При параметрическом распределении данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения — $M \pm SD$. Непараметрические значения указывали в виде медианы и 25-го, 75-го межквартильного интервала — Me (Q25 %; Q75 %). Несвязанные выборки анализировали критерием Стьюдента при нормальном распределении, Манна-Уитни — при непараметрическом. Динамику показателей на трех визитах изучали с помощью метода ANOVA. Качественные характеристики сравнивали с помощью критерия χ^2 . Конечные точки анализировали с построением кривой Каплана-Мейера, рассчитывали отношение шансов с указанием 95 % доверительного интервала. Статистически значимым считали значение $p < 0,05$.

Результаты

В анализ включены 125 (88,7 %) больных, завершивших 48-недельное наблюдение. Трое были в связи с переездом, два человека умерли (причины — отек легких, наружный разрыв стенки ЛЖ), 11 пациентов отказались от дальнейшего наблюдения.

В зависимости от динамики объемных показателей ЛЖ на 24-й неделе больных разделили на группы: 1-я группа «НРЛЖ» — 63 (50,4 %) пациента с приростом ИКДО на > 20 % и/или ИКСО на > 15 % по сравнению с исходными значениями; 2-я группа «Без НРЛЖ» — 62 (49,6 %) человека без указанной динамики объемных показателей ЛЖ. Сравнительный анализ больных представлен в таблице 1.

По данным эхокардиографии в группе «НРЛЖ» произошло снижение фракции выброса ЛЖ с 45 (40;

Таблица 1. Отдельные показатели сравниваемых групп

Table 1. Individual indicators of the compared groups

Параметр	НРЛЖ (n = 63)	Без НРЛЖ (n = 62)	p
Возраст, лет	51,4 (45; 59)	51,5 (44; 56)	0,724
Мужчины/женщины, n/n (%/%)	54/9 (85,7/14,3)	56/6 (90,3/9,7)	0,492
Индекс массы тела, кг/м ²	28 (25; 30)	26,6 (24,1; 29)	0,056
Анамнез ишемической болезни сердца, n (%)	11 (17,5)	10 (16,1)	0,766
Наличие гипертонической болезни, n (%)	37 (58,7)	40 (64,5)	0,245
Первичное ЧКВ, n (%)	26 (41,3)	30 (48,4)	0,425
Фармакоинвазивная реваскуляризация, n (%)	37 (58,7)	31 (50)	0,329
тромболизис, n (%)	0 (0)	1 (1,6)	0,314
Время «боль–тромболизис», ч	2 (1,3; 4)	2 (0,9; 4,5)	0,823
Время «боль–стент», ч	6,3 (3,3; 9,8)	6,3 (4; 12,7)	0,427
Медикаментозное лечение			
Двойная антиагрегантная терапия, n (%)	63 (100)	62 (100)	1,000
Статины, n (%)	63 (100)	62 (100)	1,000
Бета-адреноблокаторы, n (%)	56 (89)	51 (82)	0,133
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента / блокаторы рецепторов ангиотензина II, n (%)	49 (78)	53 (86)	0,122
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	5 (8)	5 (8)	1,000
Диуретики, n (%)	12 (19)	10 (16)	0,329

Примечание: при параметрическом распределении данные представлены в виде $M \pm SD$, при непараметрическом — Me (Q25 %; Q75 %); НРЛЖ — неблагоприятное ремоделирование левого желудочка, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, n — количество больных, p — достоверность.

51) до 44 (40; 47) % к 48-й неделе ($p = 0,002$). У пациентов «Без НРЛЖ» показатель увеличился с 53 (49; 57) до 57 (53; 61) % ($p < 0,001$). При этом группы различались по фракции выброса исходно и на повторном визите ($p < 0,001$). На 7–9-е сутки больные имели сопоставимые значения индекса массы миокарда ЛЖ: в 1-й группе — 106,7 (93,5; 125,5) г/м², во 2-й — 101 (78,1; 112,7) г/м² ($p = 0,070$). Несмотря на отсутствие внутригрупповой динамики показателя, через 48 недель его уровень у пациентов с НРЛЖ составил 112,1 (98; 127,5) г/м² против 90,5 (79,2; 107,8) г/м² в группе «Без НРЛЖ» ($p = 0,001$).

В группах выявлено сопоставимое снижение вЧСРБ на повторных визитах. Однако у пациентов с НРЛЖ через 24 недели наблюдения показатель оказался в 1,95 раза выше, чем у больных без неблагоприятного постинфарктного ремоделирования, через 48 недель — в 2 раза ($p_{1,2} < 0,05$) (рис. 1).

Для анализа фильтрационной функции почек в каждой группе были выделены больные с рСКФ < 90 мл/мин/1,73 м² и ≥ 90 мл/мин/1,73 м². В группе «НРЛЖ» на 7–9-е сутки 31 (49,2 %) пациент имел сниженный показатель, который составил 70,5 (67,0; 74,1) мл/мин/1,73 м² и в дальнейшем увеличился на 12,2 % к окончанию наблюдения на 48-й

неделе. У 32 человек (50,8 %) исходно рСКФ превышала 90 мл/мин/1,73 м² и составила 102,5 (97,8; 107,3) мл/мин/1,73 м². К 24-й неделе показатель снизился на 12,6 %, к 48-й неделе — на 18,7 % по сравнению со значениями на 7–9-е сутки. У 44 (71 %) больных группы «Без НРЛЖ» и исходной рСКФ < 90 мл/мин/1,73 м² произошло улучшение показателя на 8,4 % и 6,2 % через 24 и 48 недель соответственно. В подгруппе пациентов с исходной рСКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м² динамики параметра не отмечено (рис. 1).

По данным аппланационной тонометрии у пациентов с НРЛЖ уровень СДао и ПДао на 7–9-е сутки был ниже по сравнению с больными без НРЛЖ при сопоставимых значениях диастолического давления в аорте (табл. 2). В дальнейшем в группах выявлено нарастание всех показателей центрального аортального давления на повторных визитах. Следует отметить, что спустя 48 недель уровень ПДао преобладал у лиц 2-й группы.

При детальном анализе показателей аппланационной тонометрии на 7–9-е сутки группы различались по частоте сниженного и нормального СДао и ПДао (рис. 2). В дальнейшем в 1-й группе уменьшилось число лиц со сниженным СДао и ПДао

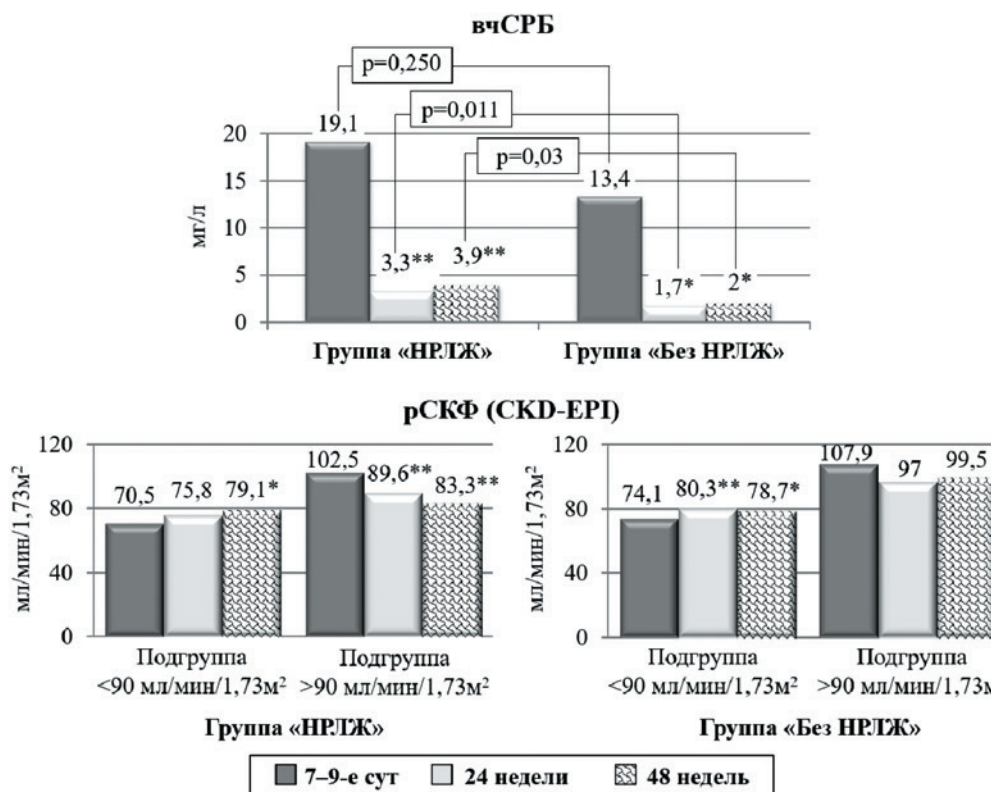


Рис. 1. Динамика лабораторных параметров в группах сравнения

Figure 1. Dynamics of laboratory parameters in comparison groups

Таблица 2. Динамика показателей аппланационной тонометрии в группах сравнения

Table 2. Dynamics of applanation tonometry parameters in comparison groups

Показатель	Группа	7–9-е сутки	24 недели	48 недель
Систолическое давление в аорте, мм рт. ст.	НРЛЖ	98,9 (96,4; 101,5)	107,5 (104,3; 110,7)**	108,6 (105,7; 111,4)**
	Без НРЛЖ	102,9 (100,3; 105,4) [#]	109,5 (106,3; 112,8)**	112,4 (108,4; 116,3)**
Диастолическое давление в аорте, мм рт. ст.	НРЛЖ	71,8 (69,6; 74,1)	74,8 (72,1; 77,5)*	77,4 (75,3; 79,4)**
	Без НРЛЖ	72,7 (70,4; 75,0)	76,3 (73,6; 79,0)*	77,1 (74,9; 79,3)*
Пульсовое давление в аорте, мм рт. ст.	НРЛЖ	27,2 (25,3; 29,0)	32,5 (30,5; 34,5)**	31,2 (29,2; 33,2)**
	Без НРЛЖ	30,4 (28,5; 32,3) [#]	33,2 (31,3; 35,2)*	35,4 (32,6; 38,1)** [#]
Каротидно-фemorальная скорость пульсовой волны, м/с	НРЛЖ	7,8 (7,4; 8,3)	7,7 (7,3; 8,2)	7,6 (7,1; 8,0)
	Без НРЛЖ	8,1 (7,7; 8,6)	8,0 (7,6; 8,5)	7,8 (7,3; 8,3)

Примечание (здесь и далее): * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ — достоверность для внутригрупповых различий на 7–9-е сутки с последующими визитами; [#] $p < 0,05$, ^{##} $p < 0,01$ — достоверность для межгрупповых различий.

за счет восстановления до нормальных значений уже через 24 недели, что и сохранялось спустя 48 недель. В группе «Без НРЛЖ» к окончанию наблюдения уменьшилась частота сниженного СД_{ао} и увеличилось число случаев повышенного СД_{ао} на повторных визитах. Также в данной группе выявлен рост частоты повышенного ПД_{ао} через 48 недель. При межгрупповом анализе к окончанию наблюдения у пациентов с НРЛЖ частота сниженного ПД_{ао} оказалась в 1,9 раза выше по сравнению с больными без НРЛЖ.

Оценка ПЗВД в группе «НРЛЖ» на исходном визите продемонстрировала патологические величины у 32 (50,8 %) человек. К 24-й неделе отмечалось восстановление эндотелиальной функции, проявлявшееся в снижении распространенности патологических значений ПЗВД в 1,7 раза (рис. 3). По окончании исследования количество пациентов с патологической реакцией стало сопоставимо с исходным уровнем. У больных без НРЛЖ признаки дисфункции эндотелия по данным ПЗВД выявлены исходно у 36 (58,1 %) человек. В дальнейшем через 24 и 48 недель уменьшилась частота патологической реакции в 1,65 и 2,2 раза соответственно. При этом к окончанию наблюдения в группе «НРЛЖ» преобладало число лиц с эндотелиальной дисфункцией по уровню ПЗВД по сравнению со 2-й группой ($p = 0,001$).

По индексу реактивности оценивали распространенность нормальной и патологической (от-

рицательной и парадоксальной) реакции скорости кровотока в плечевой артерии в ответ на компрессию. За все время наблюдения указанный выше показатель в группе «НРЛЖ» не изменился. У пациентов без НРЛЖ на повторных визитах регистрировался прирост нормального ответа плечевой артерии на пробу с постокклюзионной реактивной гиперемией за счет снижения частоты отрицательной и парадоксальной реакции.

Конечные точки в течение 192 недель после индексного события у пациентов с НРЛЖ выявлены в 47,6 % случаев ($n = 30$) против 24,2 % ($n = 15$) у больных без НРЛЖ ($p = 0,007$). Отношение шансов неблагоприятных событий в 1-й группе составило 2,8 [95 % ДИ 1,3–6,1] (рис. 4).

Обсуждение

В последнее десятилетие увеличилось число реваскуляризационных вмешательств в сроки до 12 часов от появления симптомов острого коронарного синдрома, что является благоприятным прогностическим фактором лучшей выживаемости пациентов с ИМпСТ [11]. Однако риск развития ремоделирования ЛЖ, ключевого патогенетического компонента хронической сердечной недостаточности, остается высоким [12].

Регистрация иКДО и иКСО на 7–9-е сутки и через 24 недели позволила разделить обследуемых на группы «НРЛЖ» и «Без НРЛЖ». Частота неблагоприятного постинфарктного ремоделирования

миокарда в настоящем исследовании оказалась достаточно высокой и составила 50,4 %. Развитие НРЛЖ сопровождалось ухудшением глобальной сократимости и геометрии ЛЖ.

Развитие постинфарктного ремоделирования ассоциировано с ранним ответом на воспаление, который, в свою очередь, обусловлен площадью некротизированного миокарда, нейрогуморальной реакцией, а также активностью провоспалительных белков [13, 14]. Превышение референсных значений вЧСРБ свидетельствует о воспалительной реакции, нарушении стабильности атеросклеротической бляшки и может быть предвестником сердечно-сосудистых осложнений [15]. В исследовании I. Swiatkiewicz и коллег (2021) концентрация вЧСРБ через 24 часа после госпитализации по поводу первичного ИМпСТ оказалась выше у больных с последующим развитием ремоделирования

сердца через 6 месяцев [13]. Результаты настоящей работы продемонстрировали сопоставимую динамику данного показателя. Однако уровень вЧСРБ на повторных визитах был выше в группе «НРЛЖ», что, очевидно, считается неблагоприятным прогностическим признаком.

Наличие хронической болезни почек является независимым фактором неблагоприятного исхода как во время госпитализации по поводу ИМпСТ, так и в отдаленном периоде [16]. Поэтому представляет несомненный интерес анализ рСКФ в настоящем исследовании. У больных с НРЛЖ и показателем < 90 мл/мин/1,73м² на 7–9-е сутки улучшение фильтрационной функции почек отмечено только к окончанию наблюдения. У пациентов с нормальной рСКФ в дальнейшем произошло ее ухудшение. В группе «Без НРЛЖ» у лиц с исходно сниженной рСКФ зарегистрирован ее прирост через 24 и 48

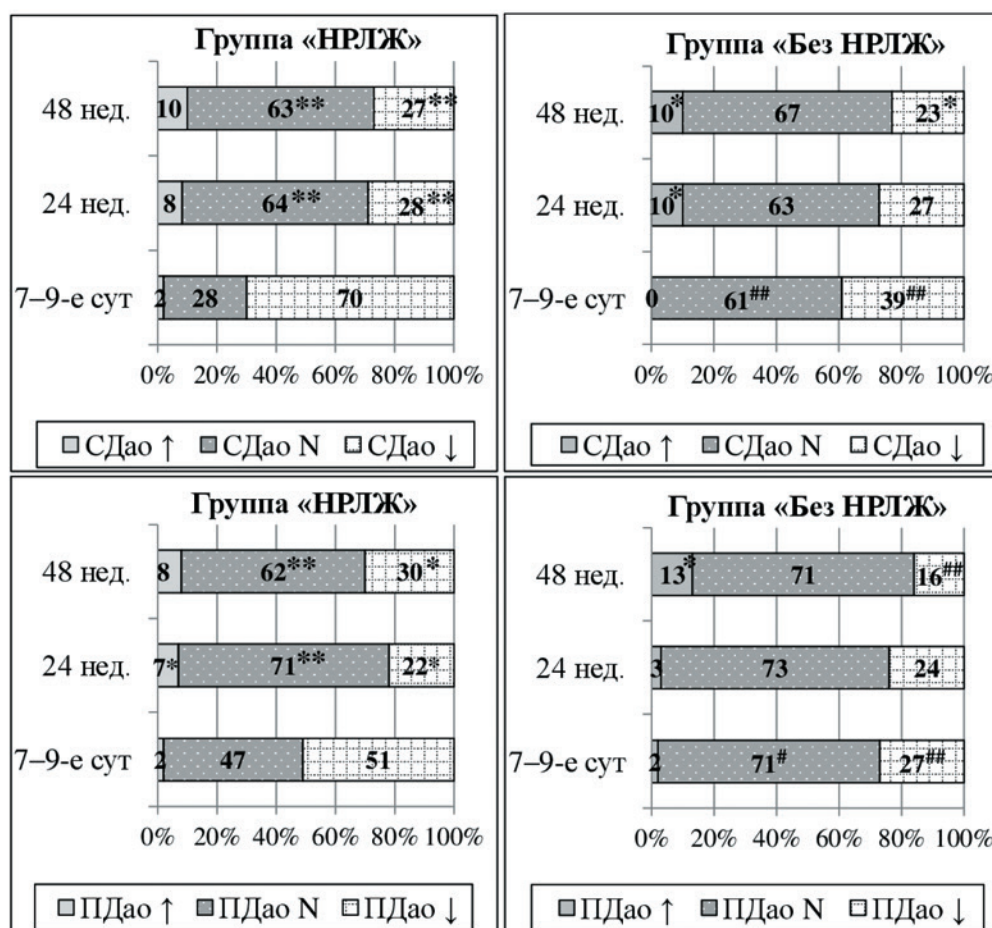


Рис. 2. Динамика повышенных, нормальных и сниженных значений систолического и пульсового давления в аорте в группах сравнения

Примечание: N — норма.

Figure 2. Dynamics of increased, normal and decreased values of systolic and pulse pressure in the aorta in comparison groups

Note: N is the norm.

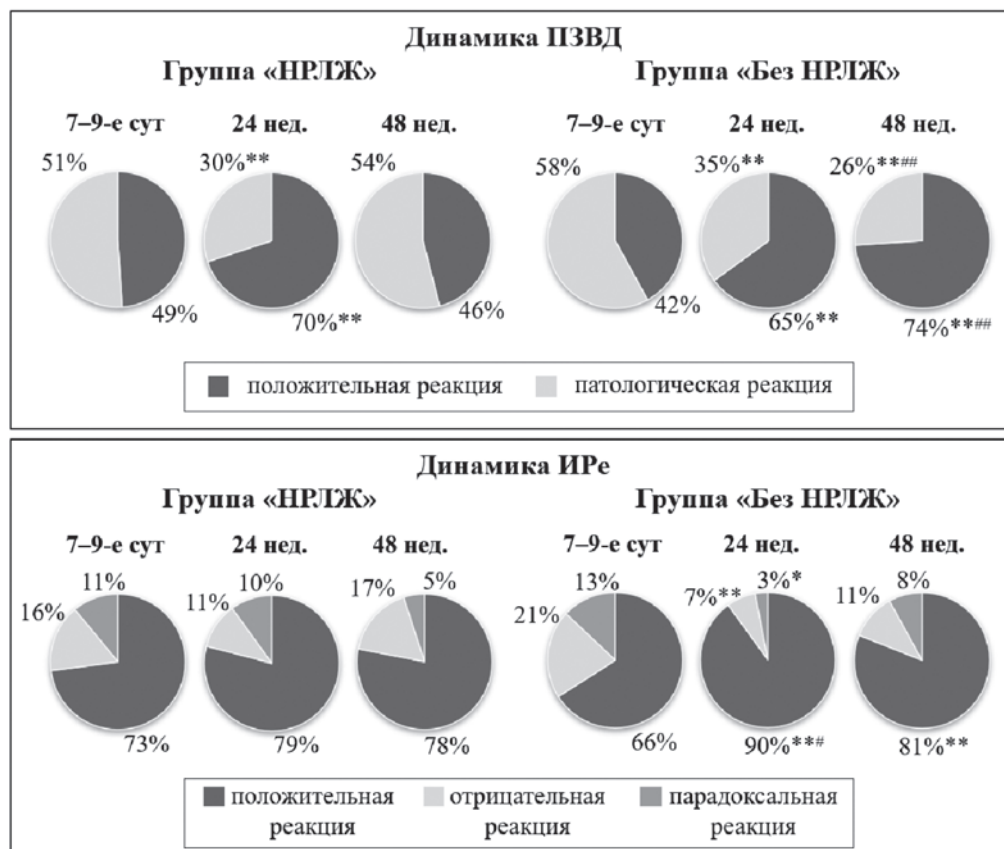


Рис. 3. Динамика показателей эндотелиальной функции в группах сравнения

Figure 3. Dynamics of endothelial function indicators in comparison groups

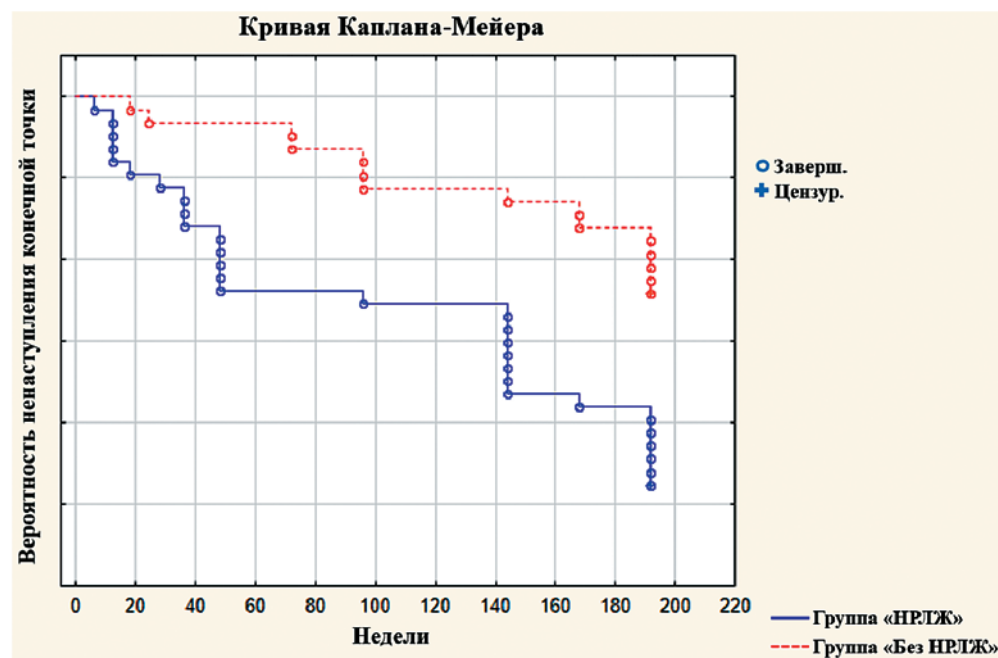


Рис. 4. Частота конечных точек в группах «НРЛЖ» и «Без НРЛЖ» в течение 192 недель после ИМпСТ

Figure 4. Frequency of endpoints in the “ALVR” and “without ALVR” groups within 192 weeks after STEMI

недель при отсутствии неблагоприятной динамики в подгруппе с $\text{pСКФ} \geq 90$ мл/мин/1,73 м². Выявленные различия подтверждают тесную функциональную взаимосвязь сердечно-сосудистой системы и почек у пациентов с постинфарктным ремоделированием ЛЖ в рамках кардиоренального континуума, в патогенезе которого участвуют такие факторы, как снижение сердечного выброса, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем, повышенный синтез эндотелина и вазопрессина [17].

Представляет несомненный интерес анализ динамики показателей аппланационной тонометрии в группах. Исходно низкий уровень СДaо у пациентов с НРЛЖ наиболее вероятно обусловлен недостаточной сократительной способностью ЛЖ в остром периоде ИМпСТ. Выявленный прирост показателя через 24 и 48 недель стал результатом его нормализации. Таким образом, включение компенсаторно-адаптационных процессов по мере развития НРЛЖ привело к устранению различий в абсолютных значениях СДaо в группах.

Нарушение эндотелиальной функции играет значительную роль в развитии сердечно-сосудистой патологии [18]. По данным N. Gupta и соавторов (2016), пациенты с ИМ характеризуются сниженными значениями эндотелий-зависимой вазодилатации по сравнению со здоровыми лицами [19]. Результаты пробы с реактивной гиперемией в нашем исследовании показали положительную динамику показателей у больных без НРЛЖ, которая заключалась в уменьшении распространенности патологических величин ПЗВД и индекса реактивности через 24 недели. По окончании наблюдения благоприятный эффект сохранялся, что свидетельствует о восстановлении механизмов ауторегуляции [20]. В то же время у пациентов с развившимся неблагоприятным постинфарктным ремоделированием частота патологической реакции плечевой артерии практически не менялась во время всего исследования. Представленные данные демонстрируют важную роль эндотелия как внесердечного инструмента компенсации систолической функции ЛЖ, приводящего к вазоспазму и повышению постнагрузки [21]. В свою очередь, повреждение кардиомиоцитов может быть причиной нарушения микроциркуляции и эндотелиальной функции в результате дисгармоничного взаимодействия на уровне «кардиомиоцит–эндотелий» [22, 23].

Заключение

В настоящем исследовании развитие НРЛЖ после ИМпСТ в среднесрочном периоде характеризовалось повышенными значениями вЧСРБ,

ухудшением фильтрационной способности почек, более высокой частотой эндотелиальной дисфункции в течение 48 недель после индексного события. Нормализация исходно сниженного аортального давления является следствием компенсаторно-приспособительных процессов по мере развития неблагоприятного постинфарктного ремоделирования. Наличие НРЛЖ ассоциировано с высокой частотой неблагоприятных событий в течение 192 недель наблюдения.

Таким образом, для совершенствования антиремондирующей терапии с целью предупреждения развития хронической сердечной недостаточности, необходимо продолжение исследований, направленных на дальнейшее изучение патофизиологических механизмов НРЛЖ. Этой цели будет способствовать поиск новых биомаркеров неблагоприятного постинфарктного ремоделирования миокарда ЛЖ.

Ограничения исследования. Исследование проведено на больных с гемодинамически значимым стенозом только одной коронарной артерии по данным коронароангиографии при окклюзии других венечных артерий < 50 %, ствола левой коронарной артерии < 30 %.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Финансирование / Funding

Исследование выполнено за счет средств гранта Российского научного фонда, проект № 23-75-01078. / The research was carried out at the expense of a grant from the Russian Science Foundation, project No. 23-75-01078.

Список литературы / References

1. Health care in Russia. 2023: Stat.sb./Rosstat. 2023:179. In Russian [Здравоохранение в России. 2023: Стат.сб./Росстат. М., 2023. 179 с.].
2. Alkhalil M, Choudhury RP. Reperfusion Treatment in Late Presentation Acute Myocardial Infarction: Timing Is Not Everything. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2018; 11(9):e007287. DOI:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007287.
3. The World Heart Federation, Severin T, Champagne B, et al. World Heart Vision 2030: Driving Policy Change. Geneva, Switzerland. 2022.
4. Frantz S, Hundertmark MJ, Schulz-Menger J, et al. Left ventricular remodelling post-myocardial infarction: pathophysiology, imaging, and novel therapies. *Eur Heart J*. 2022;43(27):2549–2561. DOI:10.1093/eurheartj/ehac223.

5. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020; 141:e139–e596. DOI:10.1161/CIR.0000000000000757.
6. Zhang L, Bai M, Deng A, et al. Evaluation of Left Ventricular Remodeling and Prognosis after PCI in Acute Myocardial Infarction Using Real-Time, Three-Dimensional Echocardiography Combined with Layer-Specific Strain Imaging. *Heart Surgery Forum*. 2024;27(9):E1017–E1028. DOI:10.59958/hsf.7705.
7. van der Bijl P, Abou R, Goedemans L, et al. Left Ventricular Post-Infarct Remodeling: Implications for Systolic Function Improvement and Outcomes in the Modern Era. *JACC Heart Fail*. 2020;8(2):131–140. DOI:10.1016/j.jchf.2019.08.014.
8. Baylis RA, Gomez D, Mallat Z, et al. The CANTOS Trial: One Important Step for Clinical Cardiology but a Giant Leap for Vascular Biology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(11):e174–e177. DOI:10.1161/ATVBAHA.117.310097.
9. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(3):107–138. In Russian [Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда (2018). *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(3):107–138]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-3-107-138.
10. The task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;5(5):103–158. In Russian [Рекомендации ЕОК по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 2017. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(5):103–158]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-5-103-158.
11. Alekhan BG, Boytsov SA, Manoshkina EM, et al. Myocardial revascularization in Russian Federation for acute coronary syndrome in 2016–2020. *Cardiology*. 2021;61(12):4–15. In Russian [Алекхан Б.Г., Бойцов С.А., Маношкина Е.М. и др. Реваскуляризация миокарда в Российской Федерации при остром коронарном синдроме в 2016–2020 гг. *Кардиология*. 2021;61(12):4–15]. DOI:10.18087/CARDIO.2021.12.N1879.
12. Cokkinos DV, Belogiannas C. Left Ventricular Remodelling: A Problem in Search of Solutions. *Eur Cardiol*. 2016;11(1):29–35. DOI:10.15420/ecr.2015:9:3.
13. Świątkiewicz I, Magielski P, Kubica J. C-Reactive Protein as a Risk Marker for Post Infarct Heart Failure over a Multi Year Period. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6):3169. DOI:10.3390/ijms22063169.
14. Frangogiannis NG. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodeling. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11:255–65. DOI:10.1038/nrcardio.2014.28.
15. Genkel VV, Kuznetsova AS, Salashenko AO, et al. Increase in high-sensitive C-reactive protein as a marker of polyvascular disease in patients with cardiovascular diseases. *Meditinskiy sovet=Medical Council*. 2019;16(8):87–93. In Russian [Генкель В.В., Кузнецова А.С., Салашенко А.О. и др. Увеличение уровня высокочувствительного С-реактивного белка как маркер мультифокального атеросклероза у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Медицинский совет*. 2019;16:86–93]. DOI:10.21518/2079-701X-2019-16-86-93.
16. Li G, Qi G, Zhang B, et al. The dose-response association between estimated glomerular filtration rate and prognosis of patients with ST-segment elevation myocardial infarction from rural areas of China's Liaoning province. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(52):e9508. DOI:10.1097/MD.0000000000009508.
17. Reznik EV, Nikitin IG. Cardiorenal syndrome in patients with chronic heart failure as a stage of the cardiorenal continuum (part I): definition, classification, pathogenesis, diagnosis, epidemiology. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2019;9(1):5–22. In Russian [Резник Е.В., Никитин И.Г. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть I): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпидемиология (обзор литературы). *Архив внутренней медицины*. 2019;9(1):5–22]. DOI:10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22.
18. Yamaoka-Tojo M. Endothelial Function for Cardiovascular Disease Prevention and Management. *Int J Clin Cardiol*. 2017;4(3):103. DOI:10.23937/2378-2951/1410103.
19. Gupta N, Giri S, Rath V, et al. Flow Mediated Dilatation, Carotid Intima Media Thickness, Ankle Brachial Pressure Index and Pulse Pressure in Young Male Post Myocardial Infarction Patients in India. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(10):OC35–OC39. DOI:10.7860/JCDR/2016/20872.8751.
20. Melnikova YuS, Makarova TP. Endothelial dysfunction as a central link in the pathogenesis of chronic diseases. *Kazan Medical Journal*. 2015;96(4):659–665. In Russian [Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. *Казанский медицинский журнал*. 2015;96 (4):659–665].
21. Giannitsi S, Bougiakli M, Bechlioulis A, et al. Endothelial dysfunction and heart failure: A review of the existing bibliography with emphasis on flow mediated dilation. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2019;8:1–7. DOI:10.1177/2048004019843047/.
22. Luxán G, Dimmeler S. The vasculature: a therapeutic target in heart failure? *Cardiovascular Research*. 2022;118:53–64. DOI:10.1093/cvr/cvab047.
23. Talman V, Kivelä R. Cardiomyocyte — Endothelial Cell Interactions in Cardiac Remodeling and Regeneration.

Front. Cardiovasc. Med. 2018;26(5):101. DOI:10.3389/fcvm.2018.00101.

Информация об авторах:

Салямова Людмила Ивановна, к.м.н., доцент, доцент кафедры «Терапия», ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»;

Квасова Ольга Геннадьевна, к.м.н., доцент кафедры «Терапия», ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»;

Голубева Алена Владимировна, к.м.н., старший преподаватель кафедры «Терапия», ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»;

Алимов Николай Витальевич, студент 6 курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»;

Олейников Валентин Эливич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой «Терапия», ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет».

Authors information:

Lyudmila I. Salyamova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of Therapy Department, Penza State University;

Olga G. Kvasova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Therapy Department, Penza State University;

Alyona V. Golubeva, Candidate of Medical Sciences, Senior Lecturer of Therapy Department, Penza State University;

Nikolay V. Alimov, 6th year student, Faculty of Medicine, Penza State University;

Valentin E. Oleynikov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Therapy Department, Penza State University.

УСТРАНЕНИЕ КАРОТИДНОГО СТЕНОЗА И КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Глушков Н. И., Хворик Ф. Д., Пузряк П. Д., Жданович К. В.,
Иванов М. А.

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:

Хворик Федор Дмитриевич,
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова,
ул. Кирочная, д. 41, Санкт-Петербург,
Россия, 191015.
E-mail: chvorik_f@mail.ru

Статья поступила в редакцию 03.11.2024
и принята к печати 20.02.2025

Резюме

Актуальность. Стенотические поражения церебральных артерий атеросклеротического генеза предрасполагают к развитию когнитивных расстройств; особую роль в указанных нарушениях играет каротидный стеноз. Немаловажным обстоятельством является выраженность когнитивных нарушений в различные сроки после устранения каротидного стеноза. **Цель.** Определить динамику когнитивных функций у пациентов со стенозами сонных артерий после каротидной эндартерэктомии, а также факторы риска когнитивных расстройств. **Материалы и методы.** В основу работы легли наблюдения за 73 пациентами с каротидным стенозом, которым выполнялась эверсионная каротидная эндартерэктомия (СЕА). Всем пациентам проводилось нейропсихологическое обследование, включающее в себя тест Mini-Cog. В зависимости от результатов исходного нейропсихического исследования все больные были разделены на две группы. В первую группу вошли 29 пациентов, набравших по итогам тестирования Mini-Cog 2–3 балла. Вторую группу составили 44 пациента, получившие 4–5 баллов. **Результаты.** Наиболее значимое воздействие на когнитивные расстройства у больных с каротидным стенозом оказывает артериальная гипертензия III степени (OR = 12,8; CI 3,97–41,2). Не меньшее влияние на развитие когнитивных нарушений отмечается в случае сахарного диабета 2-го типа (OR = 8,13; CI 2,3–28,7). Из других обстоятельств риска необходимо отметить постинфарктный кардиосклероз, который также предрасполагает к когнитивным нарушениям (OR = 6,88; CI 0,73–65,02). **Заключение.** Осуществление каротидной эндартерэктомии у больных с каротидным стенозом сопровождается положительной динамикой в отношении когнитивных нарушений. Основными факторами риска когнитивных расстройств после перенесенного оперативного вмешательства являются артериальная гипертензия III степени и сахарный диабет.

Ключевые слова: каротидный стеноз, когнитивные нарушения, коморбидная патология, тест Mini-Cog, факторы риска, эверсионная каротидная эндартерэктомия

Для цитирования: Глушков Н.И., Хворик Ф.Д., Пузряк П.Д. и др. Устранение каротидного стеноза и когнитивные нарушения. Трансляционная медицина. 2025; 12(2): 125-132. DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-2-125-132. EDN: DFADHK

TREATMENT OF CAROTID STENOSIS AND COGNITIVE IMPAIRMENT

Nikolay I. Glushkov, Fedor D. Khvorik, Petr D. Puzdryak, Kristina V. Zhdanovich, Michael A. Ivanov

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

Corresponding author:

Fedor D. Khvorik,
North-Western State Medical University
named after I. I. Mechnikov,
Kirochnaya str., 41, Saint Petersburg, Russia,
191015.
E-mail: khvorik_f@mail.ru

Received 03 November 2024; accepted

20 February 2025

Abstract

Background. Stenotic lesions of cerebral arteries of atherosclerotic genesis predispose to the development of cognitive disorders; carotid stenosis plays a special role in these disorders. The severity of cognitive dysfunction after correction of carotid stenosis is an important consideration. **Objective.** To determine the dynamics of cognitive functions in patients with carotid artery stenosis before and after carotid endarterectomy, as well as risk factors for cognitive disorders. **Design and Methods.** The study was based on the observations of 73 patients with carotid stenosis who underwent eversion carotid endarterectomy (CEA). All patients underwent neuropsychological testing including the Mini-Cog test. The first group included 29 patients who scored 2–3 points on the Mini-Cog test. The second group consisted of 44 patients who scored 4–5 points. **Results.** The most significant impact on cognitive disorders in patients with carotid stenosis is caused by grade III hypertension (OR = 12.8; CI 3.97–41.2). Type 2 diabetes mellitus has no less influence on the development of cognitive impairment (OR = 8.13; CI 2.3–28.7). Other risk factors include post-infarction cardiosclerosis, which also predisposes to cognitive impairment (OR = 6.88; CI 0.73–65.02). **Conclusion.** Carotid endarterectomy in patients with carotid stenosis is associated with a positive dynamic regarding cognitive dysfunction. The main risk factors for cognitive disorders after surgery are grade III arterial hypertension and diabetes mellitus.

Key words: carotid stenosis, cognitive impairment, comorbid pathology, eversion carotid endarterectomy, Mini-Cog test, risk factors

For citation: Glushkov NI, Khvorik FD, Puzdryak PD, et al. Treatment of carotid stenosis and cognitive impairment. *Translational Medicine*. 2025; 12(2): 125–132. (In Rus.) DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-2-125-132. EDN: DFADHK

Список сокращений: АГ — артериальная гипертензия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД-2 — сахарный диабет второго типа, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, СЕА (carotid endarterectomy) — каротидная эндартерэктомия, CI — доверительный интервал, OR — отношение шансов.

Актуальность

Стенотические поражения церебральных артерий атеросклеротического генеза предрасполагают к развитию когнитивных расстройств; особую роль в указанных нарушениях играет каротидный стеноз [1]. В то же время имеется значительная по величине категория лиц с яркими проявлениями цереброваскулярной болезни и без каротидного стеноза; у целого ряда пациентов стеноз сонных артерий регистрируется, а ментальных нарушений нет [2]. Все это заставляет уточнить показания к устранению каротидного стеноза. Немаловажным обстоятельством является выраженность когнитивных нарушений в различные сроки после устранения каротидного стеноза [6]. Уточнению особенностей когнитивных расстройств после ликвидации каротидных стенотических изменений посвящено настоящее исследование.

Цель

Определить динамику когнитивных функций у пациентов со стенотическим поражением сонных артерий после каротидной эндартерэктомии, а также факторы риска когнитивных расстройств. В задачи исследования входило изучение факторов риска более выраженных когнитивных изменений на фоне каротидного стеноза, а также обстоятельств, предрасполагающих к сохранению когнитивных расстройств в отдаленные сроки после устранения каротидного стеноза.

Материалы и методы

В основу работы легли наблюдения за 73 пациентами с каротидным стенозом, которым выполнялась эверсионная каротидная эндартерэктомия (СЕА). Всем пациентам проводилось традиционное неврологическое обследование, ультразвуковое сканирование брахиоцефальных артерий, МРТ-ангиография и нейропсихологическое обследование, включающее в себя тест Mini-Cog. Вышеупомянутый тест выполнялся до операции, в раннем послеоперационном периоде (пятые сутки после вмешательства), а также через 3 и 6 месяцев после СЕА. Тест оптимален для диагностики когнитивных нарушений [7, 10, 11]. Данная мето-

дика включает задание на память (запоминание и воспроизведение трех слов) и тест на рисование, которое занимает 2–3 минуты. Общий итог представляет собой сумму результатов двух заданий и может составлять 0–5 баллов. В случае, если общий результат по Mini-Cog составляет менее 3 баллов, имеется основание предположить наличие у пациента когнитивных расстройств.

В зависимости от результатов исходного нейропсихического исследования все больные были разделены на две группы. В первую группу вошли 29 пациентов, набравших по итогам тестирования Mini-Cog 2–3 балла. Вторую группу составили 44 пациента, получившие 4–5 баллов.

Критерии включения: осуществленная по поводу каротидного стеноза (более 70 %) эверсионная каротидная эндартерэктомия. Критерии исключения: ранее предпринимавшиеся вмешательства на брахиоцефальных артериях; необходимость использования внутривидеоскопического шунта при ретроградном давлении менее 50 мм рт. ст.; наличие очаговых изменений на уровне головного мозга.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась посредством программного пакета Statistica 10.0 для Windows. Влияние факторов риска оценивалось на основании показателя отношения шансов (OR) и его доверительного интервала. Различия между группами считались значимыми при уровне достоверности 0,05.

Характеристика оперированных больных представлена в таблице 1.

Результаты

Наиболее значимое воздействие на когнитивные расстройства у больных с каротидным стенозом оказывает АГ III степени (OR = 12,8; CI 3,97–41,2).

Не меньшее влияние на развитие когнитивных нарушений отмечается в случае СД-2 (OR = 8,13; CI 2,3–28,7).

Из других обстоятельств риска необходимо отметить постинфарктный кардиосклероз, который также предрасполагает к когнитивным нарушениям (OR = 6,88; CI 0,73–65,02).

Основные факторы риска когнитивных изменений у пациентов с каротидным стенозом представлены на рисунке 1.

Необходимо также отметить, что до вмешательства 94,4 % оперированных успешно ответили на первые два вопроса теста Mini-Cog, тогда как третий вопрос вызвал затруднения у 54,8 % пациентов.

После операции по итогам нейропсихического обследования достоверных изменений при ответе на первые два вопроса не произошло: 2–3 балла в тесте Mini-Cog набрали 26 человек, 4–5 бал-

Таблица 1. Оперированные пациенты

Table 1. Operated patients

Коморбидная патология/ Comorbid pathology	Первая группа (29 человек)/The first group (29 people)	Вторая группа (44 человека)/The second group (44 people)	p
СД-2, n (%) /DM-2, n (%)	4 (9,1 %)	13 (44,8 %)	< 0,05
	OR 8,13 (CI 2,3–28,7)		
АГ III ст., n (%) /АН of stage III, n (%)	12 (27,3 %)	24 (82,8 %)	< 0,05
	OR 12,8 (CI 3,97–41,2)		
Стенокардия II–III ФК, n (%) /angina pectoris of stage II–III, n (%)	4 (9,1 %)	10 (34,5 %)	< 0,05
	OR 5,26 (1,46–18,96)		
ХОБЛ, n (%) /COPD, n (%)	11 (25 %)	4 (13,8 %)	> 0,05
	OR 0,48 (0,14–1,69)		
ПИКС, n (%) /PICS, n (%)	1 (2,3 %)	4 (13,8 %)	< 0,05
	OR 6,88 (0,73–65,02)		
ОНМК, n (%) /Stroke, n (%)	10 (22,7 %)	9 (31 %)	< 0,05
	OR 2,05 (0,71–5,91)		

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД-2 — сахарный диабет второго типа, ФК — функциональный класс, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

Note: AH — arterial hypertension, COPD — chronic obstructive pulmonary disease, DM — type 2 diabetes mellitus, PICS — postinfarction cardiosclerosis.

лов — 47 пациентов. Однако с третьим вопросом теста успешно справились уже 61,1 % обследованных больных.

Через 3 месяца после СЕА 77,6 % пациентов набрали 4–5 баллов в тесте Mini-Cog. Через 6 месяцев этой показатель составил 73,8 % (рис. 2).

Определенные затруднения при ответе на третий вопрос теста Mini-Cog через 3 месяца после операции возникли лишь у 26,9 % обследованных больных (рис. 3).

Можно отметить достоверное улучшение когнитивных функций по этому показателю нейropsychического обследования до и 6 месяцев после оперативного вмешательства в динамике (54,8 % vs 13,9 % соответственно (OR = 7,27; CI 2,73–19,37), $p < 0,05$).

В ходе исследования анализировались факторы риска когнитивных нарушений через 3 и 6 месяцев после СЕА (табл. 2).

Артериальная гипертензия III степени явилась фактором риска номер один прогрессирования когнитивных расстройств.

Обсуждение

Исследование когнитивных функций в послеоперационном периоде после СЕА представляет непростую задачу в связи с многообразием вариантов атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий и коморбидных состояний [3]. Особое внимание уделяется гемодинамической нестабильности на фоне неконтролируемого течения артериальной гипертензии с учетом вероятности нарушения мозгового кровообращения [4, 8]. В настоящем исследовании наиболее значимым фактором риска когнитивных расстройств на фоне каротидного стеноза явилась именно артериальная гипертензия III степени (OR = 12,8).

Помимо этого, на состояние когнитивных функций может существенно влиять сахарный диабет, который нередко сопровождается и иными метаболическими изменениями. Каротидный стеноз в сочетании с углеводными нарушениями предрасполагает к гипоперфузии головного мозга с выраженными изменениями на уровне микроциркуляции [5]. В осуществленном исследова-

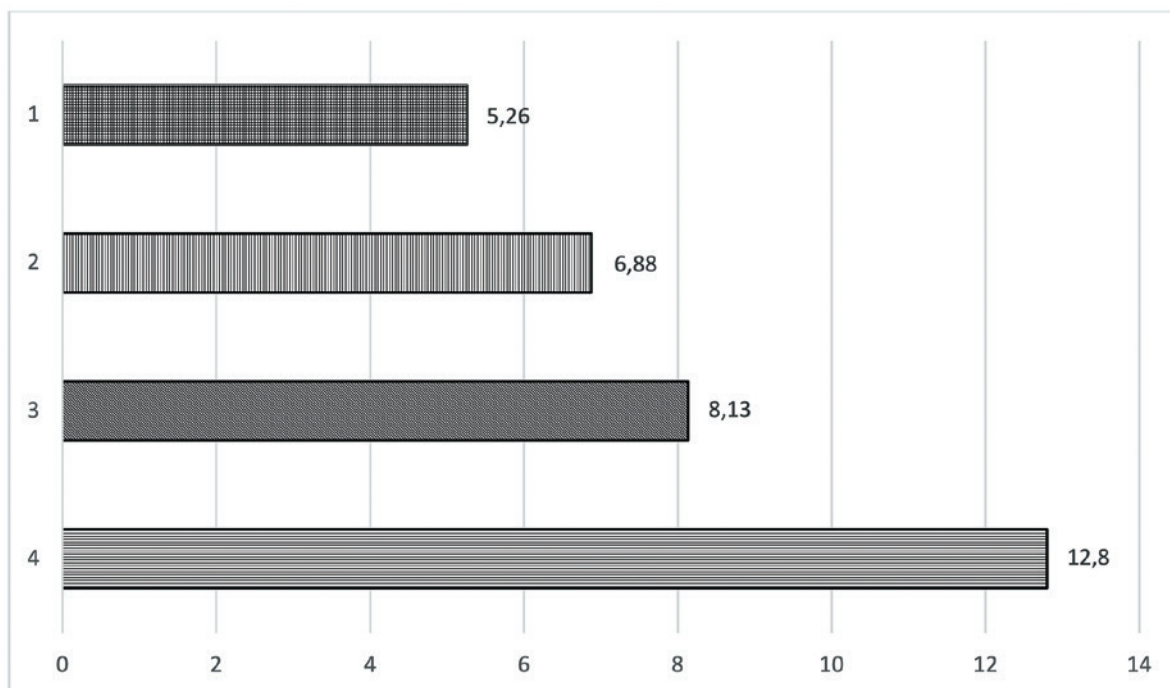


Рис. 1. Обстоятельства риска когнитивных нарушений. 1 — стенокардия, 2 — ПИКС, 3 — СД 2-го типа, 4 — АГ. По оси абсцисс отношение шансов (OR)

Figure 1. Circumstances of risk for cognitive impairment. 1 — angina pectoris, 2 — PICS, 3 — type 2 DM, 4 — AH. On the abscissa axis the odds ratio

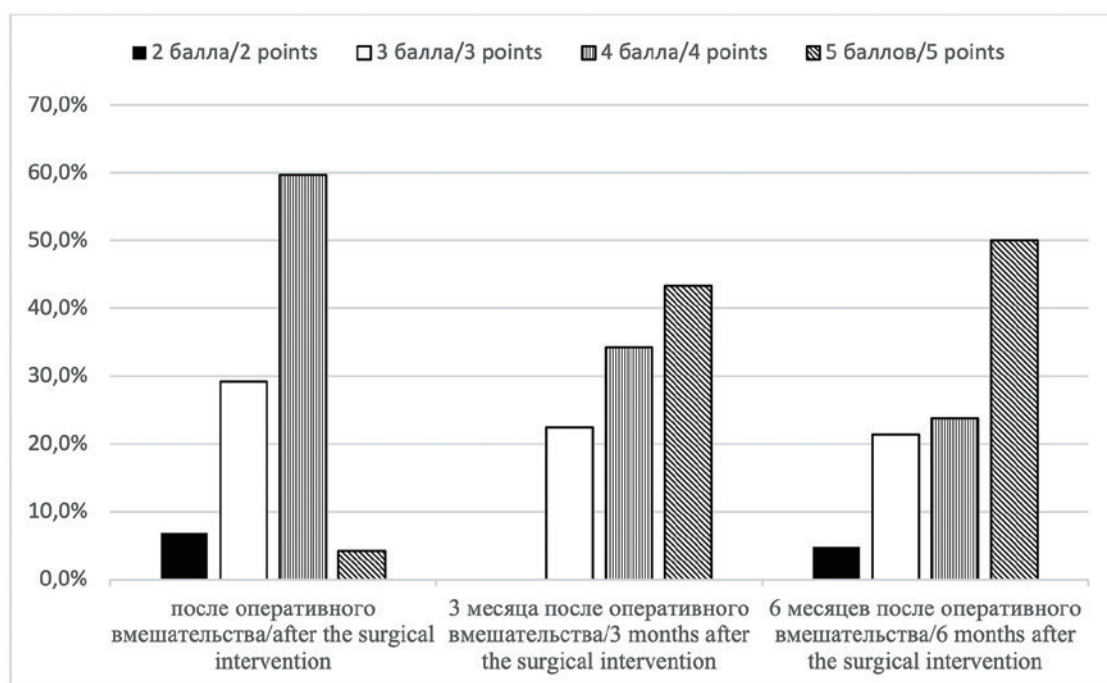


Рис. 2. Количество баллов в тесте Mini-Cog в динамике. По оси ординат — число набравших баллы в процентах

Figure 2. Number of scores in the Mini-Cog test in dynamics. On the ordinate axis is the number of those who scored in percent

нии выявлена высокая вероятность когнитивных расстройств при сочетании каротидного стеноза атеросклеротического генеза и сахарного диабета (OR = 8,13).

Центральный вопрос нейропсихических исследований у больных, перенесших СЕА, посвящен проблеме когнитивных последствий, в том числе в среднесрочном периоде. Большинство специа-

листов указывают на положительную динамику высшей нервной деятельности после ликвидации каротидного стеноза [9, 13]. В настоящем исследовании зарегистрировано увеличение числа пациентов, набравших 4–5 баллов в тесте Mini-Cog, через 3 и 6 месяцев после СЕА.

Осуществление каротидной эндалтерэктомии является лишь первым шагом оказания помощи

Таблица 2. Обстоятельства риска когнитивных расстройств

Table 2. Circumstances of risk for cognitive impairment

Коморбидная патология/Comorbid pathology	До СЕА/before CEA	После СЕА/after CEA	3 месяца после СЕА/3 month after CEA	6 месяцев после СЕА/6 month after CEA
АГ III ст., OR/AH of stage III, OR	0,59	0,56	1,07*	9,38*
СД 2 типа, OR/DM-2, OR	1,11	1,11	0,91	1,18
Мультифокальный кардиосклероз, OR/Multifocal cardiosclerosis, OR	3,68	1,11	1,12	1,14

* — $p < 0,05$.

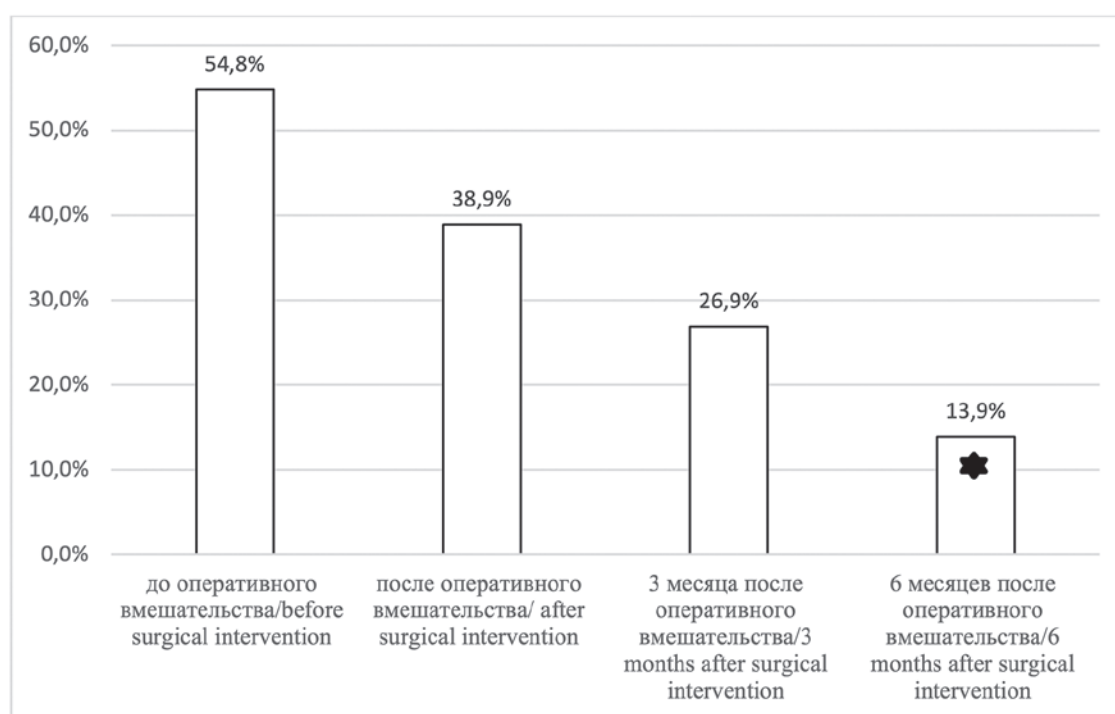


Рис. 3. Число лиц, испытывавших затруднения при ответе на третий вопрос теста Mini-Cog в динамике

* — статистически значимые различия (OR).

Figure 3. Number of persons who had difficulties in answering the third question of the Mini-Cog test in dynamics

* — statistically significant differences (OR).

пациентам с каротидным стенозом. Не менее значимая задача заключается в обеспечении стабильно хороших результатов, в том числе и в отношении когнитивной деятельности [6, 12]. Для этого требуется иметь сведения о влиянии факторов риска когнитивных дисфункций после перенесенного оперативного вмешательства. Не исключается и прогрессирование атеросклеротического процесса в отдаленные сроки с неизбежным изменением кровоснабжения головного мозга [16, 17]. В выполненном исследовании с наибольшей вероятностью когнитивные расстройства после устранения каротидного стеноза возникали на фоне артериальной гипертензии III степени.

Выводы

Выполнение каротидной эндартерэктомии у больных с каротидным стенозом сопровождается положительной динамикой в отношении когнитивных нарушений. Основными факторами риска когнитивных расстройств после перенесенного оперативного вмешательства являются артериальная гипертензия III степени и сахарный диабет. В отдаленные сроки решающую роль в отношении прогрессирования когнитивных нарушений играет артериальная гипертензия.

Ограничением настоящего исследования является отсутствие данных об отдаленных результатах СЕА.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы /References

1. Bagin SA, Shugushev ZH, Maksimkin DA, et al. Results of carotid stenting in asymptomatic carotid artery stenosis. Medical Science and Education of the Urals. 2021;1:71–77. In Russian [Багин С.А., Шугушев З.Х., Максимкин Д.А. и др. Результаты каротидного стентирования при асимптомных стенозах сонных артерий. Медицинская наука и образование Урала. 2021;1:71–77]. DOI:10.36361/1814-8999-2021-22-1-71-77.
2. Gavrilenko AV, Kuklin AV, Fomina VV. Classical and eversion carotid endarterectomy in patients with internal carotid artery stenosis. Xirurgiya. Zhurnal imeni N. I. Pirogova=Surgery. The magazine named after N. I. Pirogov. 2018;2:87–92. In Russian [Гавриленко А.В., Ку克林 А.В., Фомина В.В. Классическая и эверсионная каротидная эндартерэктомия у пациентов со стенозом внутренней сонной артерии. Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова. 2018;2:87–92]. DOI:10.17116/hirurgia2018287-92.
3. Glushkov NI, Ivanov MA, Artemova AS, et al. Atherosclerotic lesion of brachiocephalic arteries and issues of surgical correction of symptomatic and asymptomatic carotid stenosis. Bulletin of Surgery named after I. I. Grekov. 2018;5:17–20. In Russian [Глушков Н.И., Иванов М.А., Артемова А.С. и др. Атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий и вопросы хирургической коррекции симптомного и бессимптомного каротидного стеноза. Вестник хирургии им. И. И. Грекова. 2018;5:17–20]. DOI:10.24884/0042-4625-2018-177-5-17-20.
4. Akhmedov AD, Usachev DY, Lukshin VA, et al. Carotid endarterectomy in patients with high surgical risk. Problems of neurosurgery named after N. N. Burdenko. 2013;77(4):36–42. In Russian [Ахмедов А.Д., Усачев Д.Ю., Лукшин В.А. и др. Каротидная эндартерэктомия у пациентов с высоким хирургическим риском. Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. 2013; 77(4):36–42].
5. Yakhno NN, Fedorova TS, Damulin IV, et al. Effect of carotid endarterectomy on the dynamics of cognitive impairment in patients with atherosclerotic stenosis of carotid arteries. Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S. S. Korsakova=S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2011;111(3):31–37. In Russian [Яхно Н.Н., Федорова Т.С., Дамулин И.В. и др. Влияние каротидной эндартерэктомии на динамику когнитивных нарушений у пациентов с атеросклеротическим стенозом сонных артерий. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2011;111(3):31–37].
6. Kalinin RE, Suchkov IA, Pshennikov AS, et al. Dynamics of changes in cognitive function in patients who have undergone interventions on the carotid basin. Russian Medical and Biological Bulletin named after Academician I. P. Pavlov. 2022;2:261–270. In Russian [Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С. и др. Динамика изменения когнитивных функций у пациентов, перенесших вмешательства на каротидном бассейне. Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. 2022; 2: 261–270]. DOI:10.17816/PAVLOVJ100037.
7. Seitz D, Chan C, Newton H, et al. Mini-cog for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias within a primary care setting. Cochrane Database Syst Rev. 2018;2(2):CD011415. DOI: 10.1002/14651858.CD011415.pub2.
8. Kim AS, Johnston SC. Temporal and geographic trends in the global stroke epidemic. Stroke. 2013;44:123–125. DOI:10.1161/STROKEAHA.111.000067.
9. Friedman SG. Clinical application of eversion carotid endarterectomy. Vascular and endovascular surgery. 2003;37(4):239–244. DOI:10.1177/153857440303700402.
10. Borson S, Scanlan JM, Chen PJ, et al. The Mini-Cog as a screen for dementia: Validation in a population-based sample. J. Amer. Geriatr. Soc. 2003;51:1451–1454. DOI:10.1046/j.1532-5415.2003.51465.x.

11. Nayan T, Miriam M, David Y, et al. Agreement Between the Mini-Cog in the Preoperative Clinic and on the Day of Surgery and Association With Postanesthesia Care Unit Delirium: A Cohort Study of Cognitive Screening in Older Adults. *Anesthesia & Analgesia*. 2021;132(4):1112–1119. DOI:10.1213/ANE.0000000000005197.

12. Huang P, He XY, Xu M. Effects of Carotid Artery Stent and Carotid Endarterectomy on Cognitive Function in Patients with Carotid Stenosis. *Biomed research international*. 2020;6634537. DOI:10.1155/2020/6634537.

13. Bahaa S, Wei Zh. Does Carotid Intervention Improve Cognitive Function? *Adv Surg*. 2023;57(1):267–277. DOI:10.1016/j.yasu.2023.04.007.

14. Ukolov KY, Капырина MV, Sokolova TV. Neuropsychological screening of cognitive disorders in the early postoperative period. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*=Modern problems of science and education. 2021;1:53–61. In Russian [Уколов К.Ю., Капырина М.В., Соколова Т.В. Нейропсихологический скрининг когнитивных нарушений в раннем послеоперационном периоде. *Современные проблемы науки и образования*. 2021;1:53–61]. DOI:10.17513/spno.30527.

15. Milian M, Leiherr AM, Straten G, et al. The Mini-Cog versus the Mini-Mental State Examination and the Clock Drawing Test in daily clinical practice: screening value in a German Memory Clinic. *Int. Psychogeriatr*. 2012;24(5):766–774. DOI:10.1017/S1041610211002286.

16. Glushkov NI, Kornievich DV, Puzdryak PD, et al. Uncomplicated choice between carotid endarterectomy and angioplasty. *Profilakticheskaya i klinicheskaya medicina*=Preventive and Clinical Medicine. 2022;83(2):66–71. In Russian [Глушков Н.И., Корниевич Д.В., Пуздряк П.Д. и др. Непростой выбор между каротидной эндартэктомией и ангиопластикой. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2022;83(2):66–71]. DOI:10.47843/2074-9120_2022_2_66.

17. Glushkov NI, Ivanov MA, Kebriakov AV, et al. Risk factors for hemodynamic instability in the perioperative period in patients with advanced atherosclerosis. *Profilakticheskaya i klinicheskaya medicina*=Preventive and clinical medicine. 2016;61(4):59–64. In Russian [Глушков Н.И., Иванов М.А., Кебрияков А.В. и др. Обстоятельства риска гемодинамической нестабильности в периоперационном периоде у больных с распространенным атеросклерозом. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2016;61(4):59–64].

Информация об авторах:

Глушков Николай Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России;

Хворик Федор Дмитриевич, студент ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России;

Пуздряк Петр Дмитриевич, аспирант кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России;

Жданович Кристина Витальевна, аспирант кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России;

Иванов Михаил Анатольевич, д.м.н., профессор кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России.

Authors information:

Nikolay I. Glushkov, D.M.Sc., Professor, head of the Department of General surgery, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Fedor D. Khvorik, student of medical faculty, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Petr D. Puzdryak, Post-graduate student of the Department of General surgery, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Kristina V. Zhdanovich, Post-graduate student of the Department of General surgery, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Michael A. Ivanov, D.M.Sc., Professor, Department of General surgery, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АНГИОГРАФИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ И АССОЦИИРОВАННЫХ С ВОСПАЛЕНИЕМ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST ПО ДАННЫМ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Недбаева Д. Н.¹, Валдаев А. А.², Кухарчик Г. А.¹

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

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» имени В. И. Ульянова (Ленина), Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Недбаева Дарья Николаевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Акkuratова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 194341.
E-mail: nedbaeva_dn@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 26.10.2024
и принята к печати 17.12.2024

Резюме

Актуальность. Данные реальной клинической практики перспективны для прогнозирования, поскольку представляют весь спектр пациентов с их индивидуальными особенностями, в том числе сопутствующей патологией, что нередко не включается в клинические исследования. Применение методов машинного обучения позволяет улучшить прогностическую ценность, а наличие большого объема данных — провести кросс-валидацию и подтвердить полученные взаимосвязи. **Цель.** Выявить прогностически значимые лабораторные и ангиографические маркеры неблагоприятного течения острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST (ОКСбпST). **Материалы и методы.** Проанализированы данные 2348 электронных медицинских карт пациентов, госпитализированных с диагнозом ОКСбпST. При анализе учитывались особенности течения заболевания, наличие факторов риска и коморбидной патологии, данные лабораторных и инструментальных исследований, в том числе коронароангиографии. Для построения прогностической модели использовали метод логистической регрессии с последующим проведением кросс-валидации. **Результаты.** При анализе выявлены ангиографические (стеноз ствола левой коронарной артерии или наличие хронической окклюзии) и лабораторные (уровень гемоглобина, MPV, количество моноцитов, индекс SH) факторы риска неблагоприятного течения ОКСбпST. Построена прогностическая модель, позволяющая определить риск летального исхода в период госпитализации и обладающая оптимальными характеристиками точности, чувствительности и специфичности. **Заключение.** Полученные в результате рутинного клинического обследования данные подтверждают значимость представленных показателей в прогнозировании госпитальной летальности у пациентов с ОКСбпST.

Ключевые слова: ангиографические предикторы, данные реальной клинической практики, лабораторные маркеры, машинное обучение, острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, прогнозирование

Для цитирования: Недбаева Д.Н., Валдаев А.А., Кухарчик Г.А. Прогностическое значение ангиографических параметров и ассоциированных с воспалением лабораторных показателей при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST по данным реальной клинической практики. Трансляционная медицина. 2025; 12(2): 133-143. DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-2-133-143. EDN: DIJLVV

PROGNOSTIC VALUE OF ANGIOGRAPHIC AND INFLAMMATORY PARAMETERS IN NON ST-SEGMENT ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROME BASED ON REAL-WORLD DATA

Daria N. Nedbaeva¹, Alexey A. Valdaev², Galina A. Kukharchik¹

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg Electrotechnical University "LETI", Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Daria N. Nedbaeva,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.

E-mail: nedbaeva_dn@almazovcentre.ru

Received 26 October 2024; accepted
17 December 2024

Abstract

Background. The relevance of real-world data is promising for prognosis, as it represents the entire spectrum of patients with their individual characteristics, including comorbidities, which are often not included in clinical studies. The application of machine learning methods has the potential to enhance the prognostic value; the availability of a substantial amount of data allows to perform cross-validation and confirm results. **Objective.** To identify clinically relevant laboratory and angiographic markers that are associated with an unfavourable outcome in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS). **Design and methods.** A total of 2348 medical records of patients diagnosed with acute coronary syndrome were analyzed. Factors evaluated included the disease course, risk factors and comorbidity, as well as laboratory and instrumental investigations. A logistic regression model was developed using a cross-validation approach. **Results.** The analysis revealed a number of risk factors for unfavourable course of NSTEMI-ACS, including angiographic factors (such as left main coronary artery stenosis or chronic coronary artery occlusion) and laboratory factors (haemoglobin level, MPV, monocyte count and SII index). A prognostic model was developed to assess the risk of in-hospital mortality, demonstrating optimal accuracy, sensitivity and specificity. **Conclusion.** The data obtained support the prognostic value of indicators derived from routine clinical examination in prediction of in-hospital mortality in patients with NSTEMI-ACS.

Key words: angiographic predictors, laboratory markers, machine learning, non-ST-segment elevation acute coronary syndrome, prediction, real world data

For citation: Nedbaeva DN, Valdaev AA, Kukharchik GA. Prognostic value of angiographic and inflammatory parameters in non ST-segment elevation acute coronary syndrome based on real-world data. Translational Medicine. 2025; 12(2): 133-143. (In Rus.) DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-2-133-143. EDN: DIJLVV

Список сокращений: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронароангиография, ЛКА — левая коронарная артерия, ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭМК — электронная медицинская карта, MLR — отношение моноцитов к лимфоцитам, MPV — средний объем тромбоцитов, NLR — отношение нейтрофилов к лимфоцитам, PLR — отношение тромбоцитов к лимфоцитам, SHAP (Shapley Additive Explanation) — метод аддитивного объяснения Шепли, SII (Systemic immune inflammation Index) — иммуновоспалительный индекс, SIRI (Systemic Inflammation Response Index) — индекс системного воспалительного ответа.

Актуальность

У пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST) клиническая картина представлена разнообразными вариантами. У них отмечаются значительные различия по тяжести сопутствующей патологии и ангиографическим данным. Ангиографическая картина может варьировать от необструктивной (инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий) до многососудистого поражения, нередко требующего кардиохирургического лечения [1–2].

В исследованиях подчеркивается и важность данных клинического анализа крови для прогнозирования неблагоприятных событий. Была отдельно отмечена роль маркеров воспаления, а также гематологических индексов, характеризующих воспалительную активность, и их независимая прогностическая ценность [3–5]. Для некоторых показателей (количество лейкоцитов, ширина распределения эритроцитов, средний объем тромбоцитов) выявлена независимая прогностическая значимость в отношении неблагоприятных событий у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [3]. В ряде исследований отмечается роль гематологических индексов, в частности нейтрофильно-лейкоцитарного, моноцитарно-лейкоцитарного, тромбоцитарно-лейкоцитарного, иммуновоспалительного и индекса системного воспалительного ответа, как дополнительных прогностических маркеров, и их ассоциация с сердечно-сосудистой смертностью, смертностью от всех причин и повторными событиями у пациентов с ИБС [4–7].

Ассоциация вышеописанных показателей с прогнозом неоднократно описана для острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКСпST), инфаркта миокарда (ИМ), или ОКС

в целом, без выделения подгрупп. В таких исследованиях больший вклад в прогноз может внести ОКСпST. В то же время аналогичные данные по ОКСбпST — состоянию, где менее выражены воспаление и тромбоз, менее выражены изменения в клиническом анализе крови — представлены реже. Актуальна оценка данной группы изолированно, с определением прогностической значимости лабораторных и ангиографических маркеров.

Важно отметить, что использование для прогнозирования показателей, получаемых в рутинной клинической практике, позволяет проводить анализ с применением технологий больших данных. Это особенно актуально в настоящее время, поскольку системы здравоохранения во всем мире генерируют большие объемы медицинских данных. Среди врачей растет интерес к возможностям использования этих данных в клинической практике, применению методов искусственного интеллекта, что может помочь персонализировать диагностику и лечение. Отличительной особенностью методов искусственного интеллекта является возможность автоматически получать произвольные, сложные, ориентированные на задачу (task-oriented) характеристики из данных — так называемое обучение на основе представления признаков (feature-representation learning). Модели на основе искусственного интеллекта могут выявлять нелинейные зависимости, что, в том числе, используется для сокращения большого количества переменных к меньшему набору адаптированных к задаче признаков [8–9].

На сегодняшний день продемонстрированы модели с высокой прогностической значимостью на основе больших данных. Однако такие модели включают преимущественно традиционные факторы риска. Известна модель PRAISE для оценки риска смерти от всех причин, повторного инфаркта миокарда и крупных кровотечений. Она содержит ряд показателей, таких как возраст, пол, сопутствующая патология и ИБС в анамнезе, элевация сегмента ST, фракция выброса, лекарственная терапия и ангиографические переменные (многососудистое поражение и полнота реваскуляризации). Модель была получена на основе современной когорты пациентов с ОКС (регистры BleeMACS and RENAMI, N = 19 826), которым проводилось чрескожное коронарное вмешательство по поводу ОКС. Модель PRAISE показала высокую прогностическую ценность для всех исследуемых конечных точек как в деривационной, так и во внешней валидационной когорте [10].

Отмечена и возможность улучшения стратификации риска: в исследовании, выполненном на базе крупного регистра KorMI (22 875 паци-

ентов с инфарктом миокарда, Корея), была получена прогностическая модель с использованием методов машинного обучения. Модель включает следующие признаки: возраст, пол, индекс массы тела, наличие остановки сердца до поступления, систолическое артериальное давление, частота сердечных сокращений, класс Killip, КФК-МВ, глюкоза, С-реактивный белок, креатинин, липопротеины низкой плотности и элевация сегмента ST на ЭКГ. Данная модель показала большую точность в отношении госпитальной летальности и смертности в течение года после инфаркта, чем существующие шкалы риска [11].

В проведенном нами исследовании проводилась оценка дополнительных факторов риска — лабораторных и ангиографических переменных, менее представленных в клинических исследованиях, с применением методов машинного обучения.

Цель

Выявить прогностически значимые лабораторные и ангиографические маркеры неблагоприятного течения ОКСбпСТ.

Материалы и методы

Проанализированы данные 2348 электронных медицинских карт пациентов (ЭМК), госпитализированных с диагнозом ОКСбпСТ и выполненной коронароангиографией (КАГ). В анализ включены особенности течения заболевания, наличие факторов риска и коморбидной патологии, данные лабораторных и инструментальных исследований, в том числе КАГ.

Для выделения потенциальных предикторов, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом, проведен статистический анализ 62 факторов (для непрерывных переменных использовали тест Манна-Уитни, для категориальных — χ^2). Анализ данных включал применение методов машинного обучения; разработку модели выполняли с использованием языка программирования Python. Для построения прогностической модели использовали метод логистической регрессии. В работе использованы методы кросс-валидации для оценки обобщающей способности моделей и метрики для оценки бинарной классификации.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ОКСбпСТ в зависимости от госпитального исхода

Table 1. Clinical characteristics of patients with NSTEMI-ACS depending on hospital outcome

Показатель	Неблагоприятный исход (n = 172)	Благоприятный исход (n = 2176)	P
Пол (мужской)	100 (58 %)	1416 (65 %)	0,067
Возраст	73 (65; 80)	67 (60; 74)	0,0001
Сахарный диабет	53 (31 %)	575 (26 %)	0,211
Острое нарушение мозгового кровообращения	34 (20 %)	274 (13 %)	0,007
Инфаркт миокарда в анамнезе	48 (28 %)	195 (8 %)	0,0001
Фибрилляция предсердий	38 (22 %)	218 (9 %)	0,0001
Хроническая болезнь почек	33 (19 %)	249 (10 %)	0,003
Хроническая обструктивная болезнь легких	26 (15 %)	204 (9 %)	0,015
Атеросклероз брахиоцефальных артерий	40 (23 %)	540 (25 %)	0,648
Облитерирующий атеросклероз	10 (6 %)	98 (4 %)	0,430
Наличие постоянного электрокардиостимулятора	7 (4 %)	55 (2 %)	0,225
Депрессия ST на ЭКГ	3 (2 %)	70 (3 %)	0,284
Killip III–IV	99 (58 %)	55 (2,5 %)	0,0001
Фракция выброса, %	47 (35; 57)	58 (51; 63)	0,0001

Результаты

В ретроспективное исследование включено 2348 пациентов с диагнозом ОКСбпST. Из них 1516 (64 %) мужчин, 832 (36 %) женщины; 616 (26 %) пациентов с диагнозом «инфаркт миокарда», 1732 (74 %) — с диагнозом «нестабильная стенокардия». Конечная точка исследования представлена показателем госпитальной летальности. Достижение конечной точки зарегистрировано в 172 случаях. Проанализированы данные электронных медицинских карт пациентов: сопутствующие заболевания, результаты ЭКГ, эхокардиографии, коронароангиографии и стентирования коронарных артерий. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Пациенты в группе неблагоприятного исхода были старше, в структуре диагноза ОКС преобладал инфаркт миокарда, у них чаще регистрировались сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе (перенесенный ИМ и ОНМК), сопутствующая патология (фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек, хроническая обструктивная болезнь легких), чаще встречались осложнения инфаркта миокарда — отек легких или кардиогенный шок ($p < 0,05$).

В таблице 2 отражена ангиографическая характеристика пациентов. В группе неблагоприятного исхода чаще регистрировались стенозы ствола левой коронарной артерии (ЛКА) и хронические окклюзии коронарных артерий, а также многососудистое поражение коронарных артерий.

Проведена оценка показателей клинического и биохимического анализов крови. Дополнительно рассчитаны гематологические индексы: отношение тромбоцитов к лимфоцитам (PLR), отношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), отношение моноцитов к лимфоцитам (MLR), иммунновоспалительный индекс (SII — Systemic immune

inflammation Index, произведение концентрации тромбоцитов и соотношения нейтрофилов к лимфоцитам), индекс системного воспалительного ответа (SIRI — Systemic Inflammation Response Index, отношение произведения нейтрофилов и моноцитов к лимфоцитам). Полученные результаты представлены в таблице 3.

В группе неблагоприятного исхода отмечают более низкие значения гемоглобина: 126 (108; 141) vs 138 (126; 148), $p = 0,0001$. При этом анемия с уровнем гемоглобина менее 100 г/л зарегистрирована у 16 % пациентов в данной группе и у 4 % в группе благоприятного течения ОКС.

В группе неблагоприятного исхода выявлен более высокий уровень воспалительных маркеров — как клеточных показателей, так и гематологических индексов. Медианные значения тропонина и креатинина также были выше ($p < 0,05$).

При анализе подгрупп в зависимости от диагноза — нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда, полученные признаки сохраняли свое прогностическое значение (за исключением MPV). Не было выявлено различий в прогностической значимости для пола и у пациентов пожилого возраста.

На основании полученных результатов построена прогностическая модель методом логистической регрессии. В модель были включены показатели с учетом их клинической значимости в комбинации, позволяющей достичь наиболее высоких значений точности модели. Нами намеренно не включались известные, традиционные факторы риска, с учетом их известной прогностической значимости. В результате мы получили модель на основании лабораторных и ангиографических данных, имеющих высокую прогностическую ценность. Включенные в модель показатели и их веса представлены в таблице 4.

Таблица 2. Ангиографическая характеристика пациентов с ОКСбпST

Table 2. Angiographic characteristics of patients with NSTEMI-ACS

Показатель	Неблагоприятный исход (n = 172)	Благоприятный исход (n = 2176)	P
Стеноз ствола ЛКА	61 (35 %)	613 (28 %)	0,042
Окклюзия	114 (66 %)	1011 (46 %)	0,0001
Наличие стеноза ствола ЛКА или окклюзии	138 (80 %)	1297 (60 %)	0,0001
Бифуркационный стеноз	38 (22 %)	428 (20 %)	0,443
Многососудистое поражение	72 (42 %)	683 (31 %)	0,006

Примечание: ЛКА — левая коронарная артерия.

Таблица 3. Лабораторные показатели у пациентов с ОКСбпСТ в зависимости от госпитального исхода

Table 3. Laboratory parameters in patients with NSTEMI-ACS depending on hospital outcome

Показатель	Неблагоприятный исход (n = 172)	Благоприятный исход (n = 2176)	P
Гемоглобин, г/л	126 (108; 141)	138 (126; 148)	0,0001
Эритроциты, 10*12/л	4,31 (3,82; 4,82)	4,61 (4,25; 4,94)	0,0001
MCV, фл	88 (85; 92)	88 (85; 91)	0,858
Гематокрит, %	38 (33; 42)	40 (37; 43)	0,0001
MCH, пг	29 (28; 31)	30 (29; 31)	0,004
MCHC, г/дл	33,2 (32,3; 34,2)	33,9 (32,9; 34,8)	0,0001
Тромбоциты, 10*9/л	215 (169; 271)	213 (179; 248)	0,683
PDW, %	16,9 (15,9; 19,10)	17,3 (15,9; 19,5)	0,293
MPV, фл	9,15 (8,20; 10,20)	8,70 (8,00; 9,50)	0,0001
PCT, %	0,20 (0,15; 0,24)	0,18 (0,16; 0,22)	0,011
Лейкоциты, 10*9/л	11,0 (8,4; 15,0)	7,9 (6,7; 9,5)	0,0001
Нейтрофилы, %	74 (66; 83)	64 (57; 70)	0,0001
Нейтрофилы, 10*9/л	8,17 (5,81; 11,0)	5,04 (3,97; 6,44)	0,0001
Лимфоциты, %	17 (8; 23)	25 (19; 31)	0,0001
Лимфоциты, 10*9/л	1,79 (1,14; 2,38)	1,92 (1,53; 2,41)	0,006
Моноциты, %	6,7 (4,7; 8,5)	7,7 (6,3; 9,0)	0,0001
Моноциты, 10*9/л	0,70 (0,52; 0,96)	0,61 (0,49; 0,76)	0,0001
Эозинофилы, %	0,80 (0,30; 1,52)	1,88 (1,10; 2,90)	0,0001
Эозинофилы, 10*9/л	0,09 (0,03; 0,18)	0,14 (0,09; 0,22)	0,0001
Базофилы, %	0,68 (0,30; 1,12)	0,60 (0,30; 1,10)	0,825
Базофилы, 10*9/л	0,07 (0,03; 0,13)	0,05 (0,03; 0,09)	0,001
NLR	4,28 (2,84; 7,00)	2,56 (1,88; 3,57)	0,0001
PLR	119 (82; 173)	109 (86; 140)	0,01
MLR	0,38 (0,25; 0,66)	0,31 (0,25; 0,41)	0,0001
SII	1005 (603; 1500)	536 (381; 802)	0,0001
SIRI	2,77 (1,65; 5,00)	1,56 (1,06; 2,32)	0,0001
PLT\MPV	23,5 (16,9; 32,2)	24,3 (19,7; 29,7)	0,193
Тропонин, нг/мл	2,05 (0,39; 2,20)	0,05 (0,01; 0,55)	0,0001
Креатинин, мкмоль/л	118 (86; 145)	86 (75; 100)	0,0001

Примечание: NLR (Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio) — отношение нейтрофилов к лимфоцитам, MLR (Monocyte-to-Lymphocyte Ratio) — отношение моноцитов к лимфоцитам, PLR (Platelet-to-Lymphocyte Ratio) — отношение тромбоцитов к лимфоцитам, SII (Systemic immune inflammation Index) — иммунновоспалительный индекс, SIRI (Systemic Inflammation Response Index) — индекс системного воспалительного ответа.

Таблица 4. Показатели, включенные в прогностическую модель

Table 4. Indicators included to the predictive model

Показатель	Вес прогностической модели
SII	0,223
Моноциты (абс. значения)	0,107
Стеноз ствола ЛКА или наличие хронической окклюзии	0,084
MPV	0,079
Уровень гемоглобина	-0,130

Примечание: SII (Systemic immune inflammation Index) — иммуновоспалительный индекс.

```

Classification report for Logistic Regression:\n
              precision    recall  f1-score   support

    0.0         0.97      0.79      0.87         436
    1.0         0.21      0.71      0.32          34

 accuracy         0.78         470
 macro avg         0.59      0.75      0.59         470
 weighted avg         0.92      0.78      0.83         470
  
```

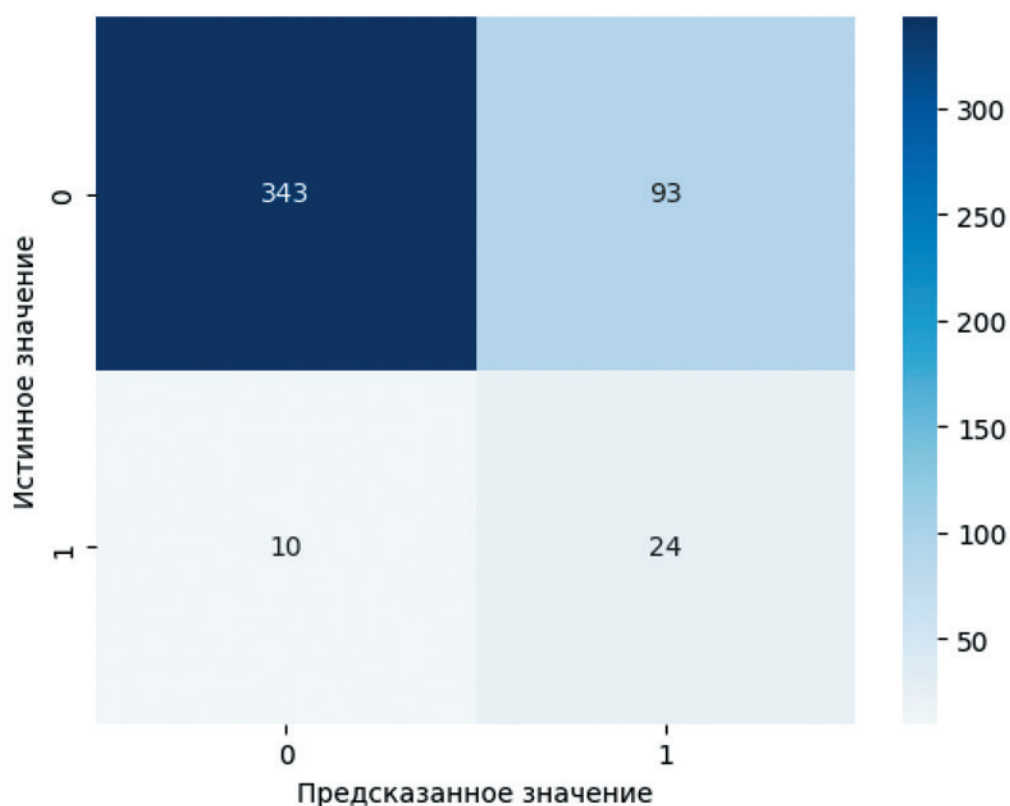


Рис. 1. Матрица ошибок для прогностической модели госпитальной летальности (логистическая регрессия)

Figure 1. Confusion matrix for the predictive model for in-hospital mortality (logistic regression)

В работе использованы методы машинного обучения, проведена кросс-валидация. На рисунке 1 представлена матрица ошибок, полученная в результате кросс-валидации.

Модель логистической регрессии имеет следующие характеристики: чувствительность — 71 %, специфичность — 79 %, точность — 78 %.

С помощью метода аддитивного объяснения Шепли (Shapley Additive Explanation — SHAP) визуализированы показатели, имеющие наибольшее прогностическое значение, и их вклад в выходные данные модели.

Таким образом, при анализе выявлены основные факторы риска неблагоприятного течения ОКСбпST и построена прогностическая модель, позволяющая определить риск летального исхода в период госпитализации и обладающая оптимальными характеристиками точности, чувствительности и специфичности. Представленные данные подтверждают значимость показателей, полученных в ходе рутинного клинического анализа крови и коронароангиографии, в прогнозировании госпитальной летальности у пациентов с ОКСбпST.

Обсуждение

Наше исследование, как и проведенные ранее, показало прогностическую ценность показателей рутинного клинического анализа крови. Анемия является известным прогностически неблагоприятным фактором, и, несмотря на то, что медианы уровня гемоглобина находятся в референсных

значениях, нижний квартиль в группе летального исхода соответствует критериям анемии 126 (108; 141) vs 138 (126; 148).

Перспективным направлением является изучение связи воспалительных показателей с неблагоприятным прогнозом, в том числе — расчет гематологических индексов на основании показателей клинического анализа крови. Полученные нами данные сопоставимы с результатами более ранних исследований. По результатам метаанализа показана ассоциация нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения с внутрибольничной и долгосрочной летальностью, а также и повторными сердечно-сосудистыми событиями у пациентов с ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST [5]. Другим воспалительным индексом является отношение лимфоцитов к моноцитам. В ретроспективном когортном анализе показано, что низкие значения данного индекса ассоциированы с более высокой летальностью у пациентов с инфарктом миокарда в течение года [12]. Несколько исследований демонстрируют связь тромбоцитарно-лимфоцитарного индекса с неблагоприятным прогнозом относительно пятилетней выживаемости пациентов с ОКС. Отмечено, что высокое количество тромбоцитов в сочетании с более низким количеством лимфоцитов ассоциируется с неблагоприятными исходами [4, 6, 12].

На сегодняшний день перспективными являются и более новые, комплексные гематологические индексы: иммуновоспалительный индекс (SII) и индекс системного воспалительного ответа

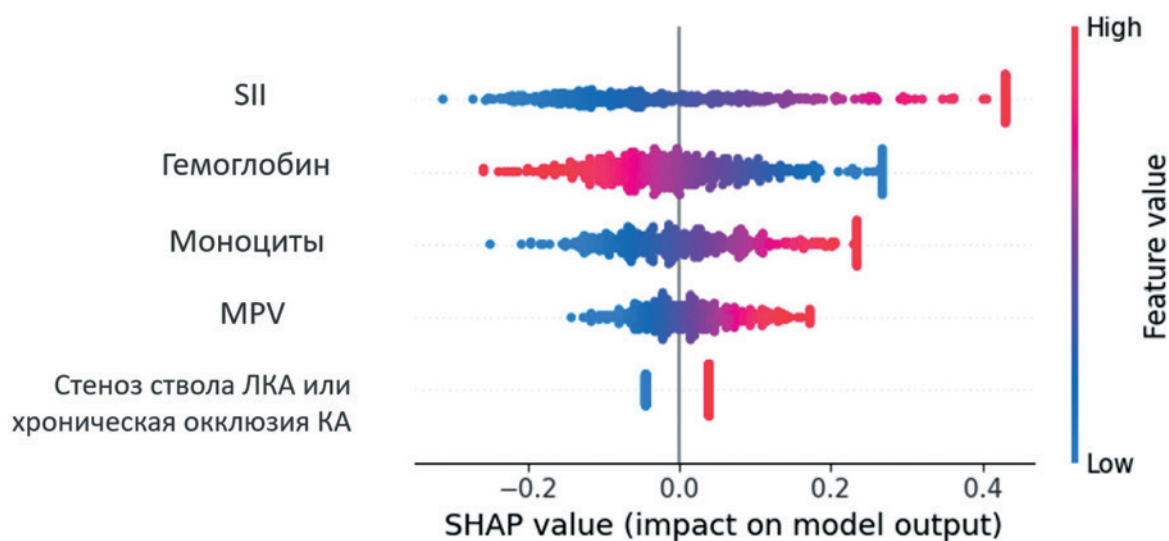


Рис. 2. Показатели, имеющие прогностическое значение для госпитальной летальности у пациентов с ОКСбпST

Figure 2. Indicators with prognostic value for in-hospital mortality in patients with NSTEMI-ACS

(SIRI). В своей структуре они объединяют показатели воспаления и тромбоза, демонстрируя их связь с сердечно-сосудистой и общей смертностью у пациентов с ИБС [7].

Важно отметить значимость для прогноза данных индексов именно в группе ОКСбпST, недостаточно представленной в более ранних исследованиях. Более того, прогностическая ценность лабораторных маркеров сохранялась и у пациентов низкого риска, в группе нестабильной стенокардии, что говорит о наличии различных патогенетических механизмов, помимо связи данных изменений с объемом поражения миокарда при ИМ.

У пациентов с неблагоприятным прогнозом, помимо изменений лабораторных маркеров, чаще регистрировались сопутствующие заболевания, отмечалась более низкая фракция выброса. Ангиографическая картина также была различной. Ряд показателей КАГ ассоциировался с неблагоприятным течением ОКС — наличие стеноза ствола ЛКА или хронической окклюзии коронарной артерии, а также многососудистого поражения было предиктором госпитальной летальности. Схожие результаты получены в исследовании Неверовой Ю. Н. и соавторов: факторами, увеличивающими вероятность неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, являются поражение ствола левой коронарной артерии, высокие значения по шкалам SYNTAX Score и EuroScore II, а также выбранная стратегия реваскуляризации. Кроме этого, было показано, что промежуточный и низкий риск по шкале GRACE у пациентов с ОКСбпST в случае многососудистого поражения коронарных артерий является неблагоприятным фактором, так как ассоциирован с задержками реваскуляризации в отсутствие высокого риска [13].

В настоящем исследовании были определены наиболее значимые факторы для прогноза, что отражено в полученной прогностической модели и схематически представлено с помощью графика SHAP. При этом в модель намеренно не были включены традиционные факторы риска в силу их известной прогностической ценности. Таким образом, исследование подтвердило возможность применения данных клинического анализа крови в сочетании с ангиографическими параметрами для прогнозирования госпитальной летальности при ОКСбпST.

Несомненным преимуществом является использование показателей, определяемых рутинно, что, с одной стороны, позволяет применить данные реальной клинической практики, привлекая в качестве источника данные ЭМК, а с другой — упрощает применение шкалы в клинической практике. В литературе подчеркивается существование

ряда особенностей, которые необходимо учитывать при работе с данными реальной клинической практики: релевантность данных, необходимый объем данных и их разнообразие. Набор данных должен соответствовать категории пациентов, для которых предполагается использовать полученную прогностическую модель, чтобы снизить риск возникновения систематической ошибки [8]. Набор данных также характеризуется наличием определенной структуры, отсутствием грубых неточностей, наличием дополнительной информации и сопроводительной документации [14].

Таким образом, первым этапом разработки прогностической модели является формирование датасета и очистка данных. В этом случае одной из основных особенностей стала работа с текстовыми данными, проводилось извлечение отдельных признаков из текстовых полей электронных медицинских карт с формированием таблиц, пригодных для дальнейшего статистического анализа. Вместе с тем, использование в качестве источника данных медицинской информационной системы с большим количеством неструктурированных текстовых полей явилось определенным ограничением по количеству полученных признаков, пригодных для дальнейшего анализа. В то же время выделенные признаки имели высокую прогностическую ценность, что подтверждалось при проведении кросс-валидации. Таким образом, перспективны дальнейшие исследования в предлагаемой области с использованием более комплексных и точных методов машинного обучения, в том числе на этапе подготовки данных. Ограничением исследования является и его одноцентровой ретроспективный характер. Дальнейшие направления работы могут включать оценку значимости данных факторов в отдаленном периоде, а также их прогностической ценности в отношении повторных сердечно-сосудистых событий.

Заключение

Данные реальной клинической практики перспективны для прогнозирования, поскольку представляют весь спектр пациентов с их индивидуальными особенностями, в том числе сопутствующей патологией, что нередко не включается в клинические исследования. Применение методов машинного обучения позволяет улучшить прогностическую ценность, а наличие большого объема данных — провести кросс-валидацию и подтвердить полученные взаимосвязи.

При анализе выявлены ангиографические и лабораторные факторы риска неблагоприятного течения ОКСбпST и построена прогностическая модель, позволяющая определить риск летально-

го исхода в период госпитализации и обладающая оптимальными характеристиками точности, чувствительности и специфичности. Полученные в результате рутинного клинического обследования данные подтверждают значимость представленных показателей в прогнозировании госпитальной летальности у пациентов с ОКСбпST.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы /References

1. Demandt JPA, Zelis JM, Koks A, et al. Prehospital risk assessment in patients suspected of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2022;12(4):e057305. DOI:10.1136/bmjopen-2021-057305.
2. Riehle L, Maier B, Behrens S, et al. Changes in treatment for NSTEMI in women and the elderly over the past 16 years in a large real-world population. *Int J Cardiol*. 2020;316:7–12. DOI:10.1016/j.ijcard.2020.04.021.
3. Tsivanyuk MM, Geltser BI, Shakhgelyan KI, et al. Parameters of complete blood count, lipid profile and their ratios in predicting obstructive coronary artery disease in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(8):5079. In Russian [Циванюк М.М., Гельцер Б.И., Шахгельян К.И. и др. Показатели клинического анализа крови, липидного спектра и их соотношений в прогнозировании обструктивного поражения коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом без подъема ST. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(8):5079]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-5079.
4. Chaulin AM, Grigorieva YuV, Pavlova TV, Duplyakov DV. Diagnostic significance of complete blood count in cardiovascular patients; Samara State Medical University. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):3923. In Russian [Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Павлова Т.В., Дупляков Д.В. Диагностическая ценность клинического анализа крови при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):3923]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3923.
5. Dentali F, Nigro O, Squizzato A, et al. Impact of neutrophils to lymphocytes ratio on major clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Int J Cardiol*. 2018;266:31–37. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.02.116.
6. Oylumlu M, Oylumlu M, Arslan B, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is a predictor of long-term mortality in patients with acute coronary syndrome. *Advances in Interventional Cardiology/Postępy w Kardiologii Interwencyjnej*. 2020;16(2):170–176. DOI: 10.5114/AIC.2020.95859.
7. Xia Y, Xia C, Wu L, et al. Systemic Immune Inflammation Index (SII), System Inflammation Response Index (SIRI) and Risk of All-Cause Mortality and Cardiovascular Mortality: A 20-Year Follow-Up Cohort Study of 42,875 US Adults. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(3):1128. DOI:10.3390/jcm1203112.
8. Hassan N, Slight R, Morgan G, et al. Road map for clinicians to develop and evaluate AI predictive models to inform clinical decision-making. *BMJ Health Care Inform*. 2023;30(1):e100784. DOI:10.1136/bmjhci-2023-100784.
9. Hunter DJ, Holmes C. Where Medical Statistics Meets Artificial Intelligence. *N Engl J Med*. 2023;389(13):1211–1219. DOI:10.1056/NEJMra2212850.
10. D'Ascenzo F, De Filippo O, Gallone G, et al. Machine learning-based prediction of adverse events following an acute coronary syndrome (PRAISE): a modelling study of pooled datasets. *Lancet*. 2021;397(10270):199–207. DOI:10.1016/S0140-6736(20)32519-8.
11. Kwon JM, Jeon KH, Kim HM, et al. Deep-learning-based risk stratification for mortality of patients with acute myocardial infarction. *PLoS One*. 2019;14(10):e0224502. Published 2019 Oct 31. DOI:10.1371/journal.pone.0224502.
12. Zhao Y, Hao C, Bo X, et al. The prognostic value of admission lymphocyte-to-monocyte ratio in critically ill patients with acute myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022;22:308. <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02745-z>
13. Neverova YuN, Tarasov RS, Nagirnyak OA. Main predictors of in-hospital adverse outcomes in non-ST elevation acute coronary syndrome patients with multivessel disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(4):19–25. In Russian [Неверова Ю.Н., Тарасов Р.С., Нагирняк О.А. Основные предикторы госпитальных неблагоприятных исходов у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST при многососудистом поражении коронарного русла. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(4):19–25]. DOI:10.15829/1728-8800-2018-4-19-25.
14. Pavlov NA, Andreychenko AE, Vladzimirsky AV, et al. Reference medical datasets (MosMedData) for independent external evaluation of algorithms based on artificial intelligence in diagnostics. *Digital Diagnostics*. 2021;2(1):49–65. In Russian [Павлов Н.А., Андрейченко А.Е., Владзимирский А.В. и др. Эталонные медицинские датасеты (MosMedData) для независимой внешней оценки алгоритмов на основе искусственного интеллекта в диагностике. *Digital Diagnostics*. 2021;2(1):49–66]. DOI:10.17816/DD60635.

Информация об авторах:

Недбаева Дарья Николаевна, специалист отдела мониторинга специализированных региональных программ службы по развитию регионального здраво-

охранения Управления по реализации федеральных проектов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Валдаев Алексей Александрович, аспирант кафедры вычислительной техники СПбГЭТУ «ЛЭТИ»;

Кухарчик Галина Александровна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Daria N. Nedbaeva, Specialist of the Department for Monitoring Specialised Regional Programmes of the Regional Health Care Development Service of the Federal Projects Implementation Department, Almazov National Medical Research Centre;

Alexey A. Valdaev, postgraduate student of the Department of Computer Science, Saint Petersburg Electrotechnical University "LETI";

Galina A. Kukharchik, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Faculty Therapy Department, Almazov National Medical Research Centre.

АССОЦИАЦИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА С ОТЯГОЩЕННЫМ АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИМ АНАМНЕЗОМ У ЖЕНЩИН И ВЕНОЗНЫМИ ТРОМБОЗАМИ ВО ВРЕМЯ ГЕСТАЦИИ

Перевезенцев О. А.^{1,2}, Мамедов И. С.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В. Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Контактная информация:

Перевезенцев Олег Александрович,
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
пер. Нахичеванский, д. 29, Ростов-на-Дону, Россия, 344022.
E-mail: PZPO@mail.ru

Статья поступила в редакцию 18.09.2024
и принята к печати 29.04.2025

Резюме

Актуальность. Венозные тромбозы этиопатогенетически связаны с наследственными и приобретенными состояниями, характеризующимися чрезмерной склонностью организма к тромбообразованию в кровеносных сосудах. Одним из типов нарушений в системе гемостаза является гестационная тромбофилия, которая может приводить к развитию венозных тромбозов во время беременности и вызывать различные осложнения в гравидарный период. Поэтому важно понимать этиопатогенез данного патологического состояния, в том числе вклад наследственных факторов. **Цель.** Провести анализ ассоциации 8 генетических вариантов генов системы гемостаза с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом у женщин на фоне развития венозных тромбозов во время гестации. **Материалы и методы.** В исследование были включены 311 женщин в возрасте от 20 до 38 лет вне беременности, у которых хотя бы одна предыдущая беременность была с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, причем во время гестации были выявлены гестационные венозные тромбозы различных локализаций, и 225 женщин контрольной группы. Исследование генотипов выбранных генетических вариантов проводилось методом ПЦР в реальном времени с анализом кривых плавления. **Результаты.** Положительная ассоциация была выявлена для 4 генетических вариантов: 20210 G>A гена *F2* (генотипы GA+AA) (ОШ = 11,03 (95 % ДИ: 2,60–46,81), $P < 0,001$); 1691G>A гена *F5* (генотипы GA+AA) (ОШ = 6,02 (95 % ДИ: 2,52–14,38), $P < 0,001$); -455 G>A гена *FGB* (генотип AA) (ОШ = 5,65 (95 % ДИ: 3,05–10,45), $P < 0,001$) и -675 5G>4G гена *PAI-1* (генотип 4G/4G) (ОШ = 2,28 (95 % ДИ: 1,54–3,39), $P < 0,001$). **Заключение.** Таким образом, мы установили ассоциацию 4 генетических вариантов генов плазменных факторов гемостаза с наследственной предрасположенностью к отягощенному акушерско-гинекологическому анамнезу у женщин на фоне развития гестационных венозных тромбозов.

Ключевые слова: анализ ассоциации, венозный тромбоз, гемостаз, генетический вариант, гестационная тромбофилия, привычное невынашивание беременности

Для цитирования: Перевезенцев О.А., Мамедов И.С. Ассоциация генетических вариантов генов системы гемостаза с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом у женщин и венозными тромбозами во время гестации. Трансляционная медицина. 2025; 12(2): 144-152. DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-2-144-152. EDN: EOLQLA

ASSOCIATION OF GENETIC VARIANTS OF HEMOSTASIS SYSTEM GENES WITH A BURDENED OBSTETRIC-GYNECOLOGICAL HISTORY IN WOMEN AND VENOUS THROMBOSIS DURING GESTATION

Oleg A. Perevezentsev^{1,2}, Ilgar S. Mamedov¹

¹ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

² Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for children named after V. F. Voyno-Yasenetsky Department of Health of the city of Moscow, Moscow, Russia

Corresponding author:

Oleg A. Perevezentsev,
Rostov State Medical University,
Nakhichevsky Lane, 29, Rostov-on-Don,
Russia, 344022.
E-mail: PZPO@mail.ru

Received 18 September 2024; accepted
29 April 2025

Abstract

Background. One of the types of disorders in the hemostasis system is gestational thrombophilia. Therefore, it is important to understand the etiopathogenesis of this pathological condition, including the contribution of hereditary factors. **Objective.** To analyze the association of 8 genetic variants of the hemostasis system genes in women with gestational thrombophilia. **Materials and methods.** The study included 311 women aged 20 to 38 years outside pregnancy, who had at least 1 previous pregnancy with complicated obstetric and gynecological history, and gestational venous thrombosis of various localizations was detected during gestation, and 225 women in the control group. The genotypes of the selected genetic variants were studied by real-time PCR. **Results.** A positive association was found for 4 genetic variants: 20210 G>A of the *F2* gene (GA + AA) (OR = 11.03 (95 % CI: 2.60–46.81), $P < 0.001$); 1691G>A of the *F5* gene (GA + AA) (OR = 6.02 (95 % CI: 2.52–14.38), $P < 0.001$); -455 G>A of the *FGB* gene (AA) (OR = 5.65 (95 % CI: 3.05–10.45), $P < 0.001$) and -675 5G>4G of the *PAI-1* gene (4G/4G) (OR = 2.28 (95 % CI: 1.54–3.39), $P < 0.001$). **Conclusion.** Thus, we established an association of 4 genetic variants of the genes of plasma hemostasis factors with a hereditary predisposition to AGA in women against the background of the development of gestational venous thrombosis.

Key words: association analysis, genetic variant, gestational thrombophilia, hemostasis, recurrent miscarriage, venous thrombosis

For citation: Perevezentsev OA, Mamedov IS. Association of genetic variants of hemostasis system genes with a burdened obstetric-gynecological history in women and venous thrombosis during gestation. *Translational Medicine*. 2025; 12(2): 144-152. (In Rus.) DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-2-144-152. EDN: EOLQLA

Список сокращений: АФС — антифосфолипидный синдром, ОАГА — отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, ОШ — отношение шансов, ПНБ — привычное невынашивание беременности.

Введение

Венозные тромбозы этиопатогенетически связаны с наследственными и приобретенными состояниями, характеризующимися чрезмерной склонностью организма к тромбообразованию в кровеносных сосудах [1]. Заболевания, так или иначе связанные с нарушениями свертывания в сосудистом русле (инфаркты миокарда, инсульты, атеросклероз, гипертоническая болезнь), составляют до 65 % от всех патологических форм [2–4]. Тромбофилические состояния могут возникать как самостоятельный патологический процесс, так и как коморбидная реакция на ряд заболеваний [1]. Венозные тромбозы являются типичной мультифакториальной патологией, в этиопатогенезе которой играют роль как внешние факторы, так и генетические [1, 5].

В последнее время активно изучается ассоциация генетических вариантов с так называемой гестационной тромбофилией, которая возникает у женщин во время беременности и может проявляться развитием венозных тромбозов различных локализаций [6]. Показано, что развитие нарушений свертывания в период гестации может нарушать маточно-плацентарный кровоток и приводить к невынашиванию беременности, то есть ассоциировано с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом [6, 7]. Также большую роль в этиопатогенезе тромбофилии играет антифосфолипидный синдром (АФС) [7, 8]. Под антифосфолипидным синдромом подразумевают па-

тологическое состояние, которое включает в себя определенные клинические признаки и лабораторные изменения — наличие антифосфолипидных антител в сочетании с артериальными и венозными тромбозами, синдромом потери плода, иммунной тромбоцитопенией и/или неврологическими нарушениями [8]. Таким образом, АФС и нарушения свертывания во время беременности связаны с ОАГА. Поэтому своевременная диагностика нарушений гемостаза во время беременности, в том числе и выявление наследственной предрасположенности к данному состоянию, с последующей адекватной антикоагулянтной терапией в 98 % случаев приводит к нормальному вынашиванию беременности [9, 10].

Цель

Провести анализ ассоциации 8 генетических вариантов (20210G>A гена *F2*, 1691G>A гена *F5*, 10976G>A гена *F7*, G>T гена *F13*, -455 G>A гена *FGB*, 807C>T гена *ITGA2*, 1565 T>C гена *ITGB3*, -675 5G>4G гена *PAI-1*) генов системы гемостаза у женщин с ОАГА на фоне развития венозных тромбозов во время гестации.

Материалы и методы

Исследование было выполнено на базе кафедры персонализированной и трансляционной медицины Ростовского государственного медицинского университета. Выборка женщин включала в себя 311 пациенток в возрасте от 20 до 38 лет (средний возраст 27 лет) вне беременности, у которых хотя бы одна предыдущая беременность была с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, причем во время гестации были выявлены венозные тромбозы. Особенности акушерско-гинекологического анамнеза представлены в табли-

Таблица 1. Особенности акушерско-гинекологического анамнеза женщин с гестационной тромбофилией

Table 1. Features of the obstetric and gynecological history of women with gestational thrombophilia

Тип отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза (ОАГА)	Количество
Факты преждевременных родов	78
Аntenатальная гибель плода	43
Выкидыши на поздних сроках	68
Регрессы и выкидыши на ранних сроках	17
Риск прерывания последней беременности	105

це 1. Клинические особенности группы пациентов представлены в таблице 2. Критериями исключения были отсутствие ОАГА, наличие подтвержденных моногенных наследственных заболеваний, ассоциированных с нарушением свертывания крови, пороки сердца и сосудов, а также ИБС, атеросклероз (по данным УЗИ и с индексом атерогенности ниже 3,0), сахарный диабет 1 и 2 типов, гестационный диабет, артериальная гипертензия тяжелых степеней, ожирение, ряд эндокринологических заболеваний (синдром Кушинга, метаболический синдром, патология надпочечников и щитовидной железы). Также исключались женщины, у которых были беременности с диагностированной преэклампсией. В контрольную группу вошли 225 здоровых женщин в возрасте от 22 до 39 лет (средний возраст 29 лет) без ОАГА. Клинические особенности контрольной группы представлены

в таблице 3. ДНК выделялась из периферической крови набором «Проба-Рapid-Генетика» («ДНК технология»). Идентификация генотипов по полиморфным вариантам 20210G>A гена *F2*, 1691G>A гена *F5*, 10976G>A гена *F7*, G>T гена *F13*, -455 G>A гена *FGB*, 807C>T гена *ITGA2*, 1565 T>C гена *ITGB3*, -675 5G>4G гена *PAI-1* проводилась методом ПЦР в реальном времени с анализом кривых плавления с использованием набора «Кардиогенетика Тромбофилия» («ДНК-технология») на детектирующем амплификаторе с 4 каналами детекции ДТпрайм. Регистрация и учет результатов ПЦР выполнялись автоматически программным обеспечением для данного амплификатора.

Для анализа ассоциации определенных генетических вариантов с венозными тромбозами использовались четырехпольные таблицы распределения с вычислением отношения шансов (ОШ) как

Таблица 2. Клиническая характеристика исследуемой группы женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, у которых во время гестации наблюдались эпизоды венозных тромбозов

Table 2. Clinical characteristics of the study group of women with a complicated obstetric and gynecological history, who experienced episodes of venous thrombosis during gestation

Характеристика	Количество беременностей			Возраст, лет				
	2	3	>3	20–24	25–29	30–34	30–38	
Количество	253	49	9	112	95	71	33	
Характеристика	ИМТ				Локализация венозных тромбозов			
	16 и менее	16,1–18,5	18,5–25	Более 25	ВПВ	НПВ	МВ	Нет данных
Количество	1	6	297	7	255	37	9	10

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ВПВ — бассейн верхней полой вены, НПВ — бассейн нижней полой вены, МВ — мозговые вены.

Таблица 3. Характеристика контрольной группы женщин без признаков отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза

Table 3. Characteristics of the control group of women without signs of a burdened obstetric and gynecological history

Характеристика	Количество беременностей			Возраст, лет			
	2	3	> 3	20–24	25–29	30–34	30–38
Количество	173	45	7	64	67	65	29
Характеристика	ИМТ						
	16 и менее			16,1–18,5	18,5–25	Более 25	
Количество	2			4	214	5	

критерия ассоциации с венозными тромбозами во время гестации у женщин с ОАГА с расчетом доверительного интервала 95 % ДИ. В качестве порога уровня значимости был выбран стандартный уровень $P < 0,05$. Для установления однородности контрольной выборки мы проанализировали ее на выполнение соотношения Харди-Вайнберга касательно частот рассмотренных нами полиморфных вариантов. Данный анализ показал, что это соотношение выполняется для всех проанализированных генетических вариантов. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 10.0. Статистический анализ модели наследования определенного генетического варианта выполнялся с использованием программы SNPstats.

Результаты и обсуждение

В таблице 4 приведена краткая характеристика исследованных генов.

По результатам анализа ассоциации отдельных генетических вариантов с гестационной тромбофилией у женщин с ОАГА был получен положительный результат для генетических вариантов 20210 G>A гена *F2*, 1691 G>A гена *F5*, -455 G>A гена *FGB* и -675 5G>4G гена *PAI-1*.

Абсолютные и относительные частоты распределения генотипов генетического варианта *F2* с.20210G>A гена протромбина приведены в таблице 5.

Анализ частоты встречаемости генотипов генетического варианта *F2* с.20210G>A в исследуемой выборке и в группе сравнения по разным моделям

Таблица 4. Характеристика исследованных генетических вариантов генов системы гемостаза

Table 4. Characteristics of the studied genetic variants of the genes of the hemostasis system

Название гена	Кодируемый белок	Функция	Исследованный генетический вариант	Частота варианта в европейской популяции
<i>F2</i>	Протромбин	Фактор II свертывания крови (предшественник тромбина)	20210G>A	2–3 % (аллель А)
<i>F5</i>	Проакцелерин	Фактор V свертывания крови (активация образования протромбина из тромбина)	1691G>A (мутация Лейдена)	2–6 % (аллель А)
<i>F7</i>	Проконвертин	Фактор VII свертывания крови (активация факторов X и IX в присутствии витамина К)	10976G>A	10 % (аллель А)
<i>F13</i>	F13A1, субъединица A1	Фактор XIII свертывания крови (белок, ответственный за конечную фазу каскада гемостаза)	G>T (G103T)	23 % (аллель T)
<i>FGB</i>	Фибриноген, бета-полипептид	Предшественник фибрина (основного компонента тромба)	-455 G>A (промоторный вариант)	~20 % (аллель А)
<i>ITGA2</i>	Интегрин альфа-2	Мембранный гликопротеин GPIa (компонент тромбоцитарного рецептора коллагена)	807C>T	40 % (аллель T)
<i>ITGB3</i>	Интегрин бета-3	Бета-субъединица рецептора фибриногена тромбоцитов	1565 T>C	13 % (аллель C)
<i>PAI-1</i>	Ингибитор активатора плазминогена (SERPINE-1)	Ингибирует работу тканевого активатора плазминогена и урокиназы, которые в свою очередь активируют переход плазминогена в плазмин, расщепляющий фибрин тромбов	-675 5G>4G (промоторный вариант)	53–61 % (аллель 4G)

Таблица 5. Частотное распределение генотипов по генетическому варианту 20210 G>A гена *F2*, 1691 G>A гена *F5*, -455 G>A гена *FGB* и -675 5G>4G гена *PAI-1* в выборке женщин с ОАГА в анамнезе на фоне гестационной тромбофилии и в контрольной выборке

Table 5. Frequency distribution of genotypes for the genetic variant 20210 G>A of the *F2* gene, 1691 G>A of the *F5* gene, -455 G>A of the *FGB* gene and -675 5G>4G of the *PAI-1* gene in a sample of women with a history of OAGA against the background of gestational thrombophilia and in a control sample

Генетический вариант	20210 G>A гена <i>F2</i>			1691 G>A гена <i>F5</i> (мутация Лейдена)			-455 G>A гена <i>FGB</i>			675 5G>4G гена <i>PAI-1</i>		
Генотип	GG (%)	GA (%)	AA (%)	GG (%)	GA (%)	AA (%)	GG (%)	GA (%)	AA (%)	5G/5G (%)	5G/4G (%)	4G/4G (%)
Пациенты	283 (91,0)	26 (8,4)	2 (0,6)	267 (85,9)	42 (13,5)	2 (0,6)	142 (45,7)	89 (28,6)	80 (25,7)	73 (23,5)	121 (38,9)	117 (37,6)
Контроль	223 (99,2)	2 (0,8)	0 (0,0)	219 (97,4)	5 (2,2)	1 (0,4)	157 (69,8)	55 (24,4)	13 (5,8)	58 (25,3)	120 (53,8)	47 (20,9)
ОШ (95 % ДИ)	0,09 (0,02–0,39 (р.м.))	11,03 (2,60–46,81) (д.м.*)		0,17 (0,07–0,40) (р.м.)	6,02 (2,52–14,38) (д.м.)		0,36 (0,25–0,52) (р.м.)	1,24 (0,84–1,83) (р.м.)	5,65 (3,05–10,45) (р.м.)	0,90 (0,61–0,35) (р.м.)	0,56 (0,39–0,79) (р.м.)	2,28 (1,54–3,39) (р.м.)
P	< 0,001	< 0,001		< 0,001	< 0,001		< 0,001	> 0,283	< 0,001	< 0,001	< 0,001	> 0,620

* Примечание: д.м. — доминантная модель наследования, р.м. — рецессивная модель наследования.

наследования показал следующие результаты. Для доминантной модели наследования (генотипы AA+GA) ОШ составило 11,03 (95 % ДИ: 2,60–46,81; $P < 0,001$). Для кодоминантной модели (генотип GA) ОШ = 10,24 (95 % ДИ: 2,41–43,62; $P < 0,001$). Для генотипа GG ОШ = 0,09 (95 % ДИ: 0,02–0,39; $P < 0,001$). Из наших данных видно, что этот генетический вариант гена протромбина обладает рисковым эффектом в отношении гестационной тромбофилии у женщин с ОАГА. Это согласуется с литературными данными, в которых также показана положительная ассоциация варианта 20210 G>A гена протромбина с привычным невынашиванием беременности [11–14].

Абсолютные и относительные частоты распределения генотипов генетического варианта 1691 G>A гена *F5* (мутация Лейдена) приведены в таблице 5.

Анализ частоты встречаемости генотипов генетического варианта *F5* с.1691G>A в исследуемой выборке и в группе сравнения по разным моделям наследования показал следующие результаты. Для доминантной модели наследования (генотипы AA+GA) ОШ составило 6,02 (95 % ДИ: 2,52–14,38; $P < 0,001$). Для кодоминантной модели (генотип GA) ОШ = 6,89 (95 % ДИ: 2,68–17,1; $P < 0,001$). Для генотипа GG ОШ = 0,17 (95 % ДИ: 0,07–0,40; $P < 0,001$). Из нашего анализа видно, что генетический вариант *F5* с.1691G>A увеличивает риск разви-

тия гестационной тромбофилии по доминантной и кодоминантной моделям наследования у женщин с ОАГА, а генотип GG оказывает выраженный протективный эффект. Это также согласуется с литературными данными [13, 15]. Значение ОШ для мутации Лейдена варьируется в широких пределах, что, возможно, связано с различными особенностями выборок в других исследованиях, в частности, этническими и возрастными [15, 16].

Абсолютные и относительные частоты распределения генотипов генетического варианта -455 G>A гена *FGB* приведены в таблице 5. После анализа частот генотипов GG, GA и AA в выборке с гестационной тромбофилией и в контрольной получились следующие результаты: для генотипа AA ОШ = 5,65 (95 % ДИ: 3,05–10,45; $P < 0,001$); для гетерозиготного GA ОШ = 1,24 (95 % ДИ: 0,84–1,83; $P > 0,283$); для частого GG ОШ составил 0,36 (95 % ДИ: 0,25–0,52; $P < 0,001$). Из таблицы 5 видно, что генотип AA по данному генетическому варианту обладает рисковым эффектом в отношении гестационной тромбофилии у женщин с ОАГА, генотип же GG показывает протективный эффект. Также мы проанализировали наши результаты по моделям наследования. Для доминантной модели (генотипы GA+AA) ОШ = 2,75 (95 % ДИ: 1,91–3,94; $P < 0,001$), для рецессивной модели (генотип AA) ОШ = 5,65 (95 % ДИ: 3,05–10,45; $P < 0,001$), для кодоминантной модели (генотип GA) ОШ = 1,79 (95 %

ДИ: 1,19–2,68; $P < 0,001$). Наши данные согласуются с результатами других авторов, полученных на различных этнических популяциях [17–19]. Также показана ассоциация аллеля А с повышением риска нарушений развития эмбриона после ЭКО, возможно, связанная с тромботическим нарушением маточно-плацентарного кровотока [17].

Абсолютные и относительные частоты распределения генотипов генетического варианта -675 5G>4G гена *PAI-1* приведены в таблице 5. Проанализировав частоту встречаемости различных генотипов в исследуемой и контрольной выборках по данному генетическому варианту, мы получили следующие результаты: для гомозиготного генотипа 4G/4G ОШ = 2,28 (95 % ДИ: 1,54–3,39; $P < 0,001$) (рецессивная модель наследования); для гетерозиготного генотипа 5G/4G ОШ = 0,56 (95 % ДИ: 0,39–0,79; $P < 0,001$); для гомозиготного генотипа 5G/5G ОШ = 0,90 (95 % ДИ: 0,61–0,35; $P > 0,620$). Анализ по моделям наследования показал следующие результаты: для рецессивной модели (генотип 5G/5G) статистически значимых различий не получено ($P > 0,54$); для доминантной модели (генотипы 5G/5G+5G/4G) ОШ = 0,44 (95 % ДИ: 0,29–0,65; $P < 0,0001$); для кодоминантной модели (генотип 5G/4G) ОШ = 0,41 (95 % ДИ: 0,27–0,62; $P < 0,0001$). Таким образом, генотип 4G/4G связан с повышенным риском гестационной тромбофилии у женщин с ОАГА, в то время как гетерозиготный генотип дает протективный эффект. В литературе сведения относительно ассоциации генетического варианта -675 5G>4G гена *PAI-1* являются достаточно противоречивыми. В одних работах взаимосвязь данного варианта с ОАГА не показана [20, 21]. В исследовании же китайских ученых установлено, что в случае доминантной модели влияния варианта -675 5G>4G гена *PAI-1* на привычное невынашивание беременности степень риска составляет 1,8, что близко к значениям, полученным в нашей работе [22]. Также рискованный эффект генетического варианта -675 5G>4G гена *PAI-1* на невынашивание беременности показан на иранской популяции [23]. Исследованиями установлено, что генотип 4G/4G варианта -675 5G>4G гена *PAI-1* ассоциирован с повышением экспрессии ингибитора фактора плазминогена, что может приводить к различным осложнениям во время беременности [24]. Также в одном из последних исследований, выполненных на выборке женщин из Румынии, показана взаимосвязь высокого риска невынашивания беременности с генетическими вариантами 20210 G>A гена *F2*, 1691 G>A гена *F5*, -455 G>A гена *FGB* и -675 5G>4G гена *PAI-1*, что согласуется с нашими результатами [25].

Следует также отметить, что ключевую роль в развитии ОАГА на фоне нарушений свертывания во время беременности играет мутация Лейдена. Это связано с тем, что данный генетический вариант приводит к снижению активности протеина С, что на фоне потенциального развития антифосфолипидного синдрома в гравидарный период приводит к выраженной активации свертывающей системы [26].

Заключение

В нашем исследовании мы установили ассоциацию 4 генетических вариантов генов системы гемостаза с ОАГА и развитием венозных тромбозов во время гестации и выявили наиболее рискованные генотипы данных вариантов. Также мы проанализировали ассоциацию указанных вариантов по различным моделям наследования. Из ассоциированных генов 3 относятся к плазменным факторам свертывания, один же (*PAI-1*) является фактором фибринолиза. Таким образом, можно предположить, что именно данные факторы играют ключевую роль в этиопатогенезе отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза на фоне нарушения гемостаза во время гестации и развития венозных тромбозов, поэтому генетические варианты 20210 G>A гена *F2*, 1691 G>A гена *F5*, -455 G>A гена *FGB* и -675 5G>4G гена *PAI-1* можно рекомендовать для исследования у женщин с ОАГА в качестве выборочных скринирующих маркеров наследственной предрасположенности к развитию венозных тромбозов во время беременности. Следует подчеркнуть, что исследование данных генетических маркеров позволяет оценивать только потенциальный риск развития нарушения гемостаза во время беременности, для полноценной оценки риска необходим персонализированный подход к каждому пациенту с анализом клинических, генетических и лабораторных параметров системы гемостаза.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы /References

1. Colman RW, Marder VJ, Clowes AW. Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice. Philadelphia. 2006.:1827. DOI:10.1373/49.2.345/-a.
2. Buller HR, Sohne M, Middeldorp S. Treatment of venous thromboembolism. J Thromb Haemost. 2005 Aug;3(8):1554–60. DOI:10.1111/j.1538-7836.2005.01414.x.

3. Wells PS. Integrated strategies for the diagnosis of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2007 Jul;5 Suppl 1:41–50. DOI:10.1111/j.1538-7836.2007.02493.x.
4. Schellong SM. Distal DVT: worth diagnosing? Yes. *J Thromb Haemost.* 2007 Jul;5 Suppl 1:51–4. DOI:10.1111/j.1538-7836.2007.02490.x.
5. Vasil'yev SA, Vinogradov VL. The role of heredity in the development of thrombosis. *Tromboz, gemostaz i reologiya=Thrombosis, hemostasis and rheology.* 2007;3:32–40. In Russian [Васильев С.А., Виноградов В.Л. Роль наследственности в развитии тромбозов. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2007;3:32–40].
6. Shatalov AE, Petrov YuA. Thrombophilia as a factor in miscarriage. Health and education in the 21st century. 2019;4:63–67. In Russian [Шаталов А.Е. Тромбофилия как фактор невынашивания беременности / А. Е. Шаталов, Ю. А. Петров // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2019. Т. 21. № 4. С. 63–67]. DOI:10.26787/nydha-2226-7425-2019-21-4-63-67.
7. Yarygin DN, Ignatiev SV, Butina EV, et al. Genetic polymorphisms associated with the risk of thrombophilia in women with recurrent miscarriage. Current issues of transfusiology and clinical medicine. 2015;1:225–228. In Russian [Ярыгин Д.Н., Игнатьев С.В., Бутина Е.В. и др. Генетические полиморфизмы, ассоциированные с риском развития тромбофилии, у женщин с привычным невынашиванием беременности. Актуальные вопросы трансфузиологии и клинической медицины. 2015;1:225–228].
8. Arachchillage DRJ, Laffan M. Pathogenesis and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol.* 2017 Jul;178(2):181–195. DOI:10.1111/bjh.14632.
9. Skvortsova MYu. Prevention of reproductive losses and complications of gestation in patients with miscarriage [Text]. *Gynecology.* 2010;12(1):40–42. In Russian [Скворцова М.Ю. Профилактика репродуктивных потерь и осложнений гестации у пациенток с невынашиванием беременности [Текст]. *Гинекология.* 2010;12(1):40–42].
10. Perés Wingeyer S, Aranda F, Udry S, et al. Inherited thrombophilia and pregnancy loss. Study of an Argentinian cohort. *Med Clin (Barc).* 2019 Apr 5;152(7):249–254. English, Spanish. DOI:10.1016/j.medcli.2017.12.019.
11. Mahmutbegović E, Marjanović D, Medjedović E, et al. Prevalence of F5 1691G>A, F2 20210G>A, and MTHFR 677C>T polymorphisms in Bosnian women with pregnancy loss. *Bosn J Basic Med Sci.* 2017 Nov 20;17(4):309–314. DOI:10.17305/bjbm.2017.1954.
12. Younis M, Ali MAM, Ghareeb DA, et al. Maternal Thrombophilic and Hypofibrinolytic Genetic Variants in Idiopathic Recurrent Pregnancy Loss: a Continuing Mystery. *Reprod Sci.* 2023 Feb;30(2):656–666. DOI:10.1007/s43032-022-01063-1.
13. Pereza N, Ostojić S, Kapović M, Peterlin B. Systematic review and meta-analysis of genetic association studies in idiopathic recurrent spontaneous abortion. *Fertil Steril.* 2017 Jan;107(1):150–159.e2. DOI:10.1016/j.fertnstert.2016.10.007.
14. Loizidou EM, Kucherenko A, Tatarsky P, et al. Risk of Recurrent Pregnancy Loss in the Ukrainian Population Using a Combined Effect of Genetic Variants: A Case-Control Study. *Genes (Basel).* 2021 Jan 5;12(1):64. DOI:10.3390/genes12010064.
15. Sergi C, Al Jishi T, Walker M. Factor V Leiden mutation in women with early recurrent pregnancy loss: a meta-analysis and systematic review of the causal association. *Arch Gynecol Obstet.* 2015 Mar;291(3):671–9. DOI:10.1007/s00404-014-3443-x.
16. Hamed B, Feulefack J, Khan A, Sergi C. Association between factor V Leiden mutation and recurrent pregnancy loss in the middle east countries: a Newcastle-Ottawa meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2020 Aug;302(2):345–354. DOI:10.1007/s00404-020-05610-6.
17. Dankova IV, Melkozerova OA, Tretyakova TB, et al. Genetic and hemostasiological predictors of IVF pregnancy. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(supl):32–35. DOI:10.1080/09513590.2017.1404237.
18. Jeddi-Tehrani M, Torabi R, Zarnani AH, et al. Analysis of plasminogen activator inhibitor-1, integrin beta3, beta fibrinogen, and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms in Iranian women with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol.* 2011 Aug;66(2):149–56. DOI:10.1111/j.1600-0897.2010.00974.x.
19. Goodman CS, Coulam CB, Jeyendran RS, et al. Which thrombophilic gene mutations are risk factors for recurrent pregnancy loss? *Am J Reprod Immunol.* 2006 Oct;56(4):230–6. DOI:10.1111/j.1600-0897.2006.00419.x.
20. Su MT, Lin SH, Chen YC, Kuo PL. Genetic association studies of ACE and PAI-1 genes in women with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2013 Jan;109(1):8–15. DOI:10.1160/TH12-08-0584.
21. Cho HY, Park HS, Ahn EH, et al. Association of Polymorphisms in Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1), Tissue Plasminogen Activator (tPA), and Renin (REN) with Recurrent Pregnancy Loss in Korean Women. *J Pers Med.* 2021 Dec 16;11(12):1378. DOI:10.3390/jpm11121378.
22. Wen Y, He H, Zhao K. Thrombophilic gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet.* 2023 Jul;40(7):1533–1558. DOI:10.1007/s10815-023-02823-x. Epub 2023 May 30.
23. Dastgheib SA, Karimi-Zarchi M, Bahrami R, et al. A meta-analysis of the association of the ACE I/D and PAI-1 4G/5G polymorphisms with recurrent pregnancy loss in Iranian women: Are the investigations adequate? *Turk J Obstet Gynecol.* 2021 Jun 2;18(2):139–150. DOI:10.4274/tjod.galenos.2021.58997.
24. Zhai J, Li Z, Zhou Y, Yang X. The role of plasminogen activator inhibitor-1 in gynecological and

obstetrical diseases: An update review. J Reprod Immunol. 2022 Mar;150:103490. DOI:10.1016/j.jri.2022.103490.

25. Borsi E, Potre O, Ionita I, et al. Risk Factors of Thrombophilia-Related Mutations for Early and Late Pregnancy Loss. Medicina (Kaunas). 2024 Mar 22;60(4):521. DOI:10.3390/medicina60040521.

26. Iordache O, Anastasiu-Popov DM, Anastasiu DM, et al. A Retrospective Assessment of Thrombophilia in Pregnant Women with First and Second Trimester Pregnancy Loss. Int J Environ Res Public Health. 2022 Dec 8;19(24):16500. DOI:10.3390/ijerph192416500.

Информация об авторах:

Перевезенцев Олег Александрович, к.м.н., доцент кафедры персонализированной и трансляционной медицины ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; врач лабораторной генетики ГБУЗ г. Москвы «НПЦ специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ»;

Мамедов Ильгар Салехович, к.м.н., ведущий научный сотрудник ГБУЗ г. Москвы «НПЦ специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ».

Authors information:

Oleg A. Perevezentsev, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Personalized and Translational Medicine of Rostov State Medical University; Doctor of Laboratory Genetics of the Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children named after V. F. Voyno-Yasenetsky;

Ilgar S. Mamedov, MD, PhD, Leading Researcher, Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children named after V. F. Voyno-Yasenetsky.

СЛУЧАЙ ВНУТРИУТРОБНОЙ ТАХИКАРДИИ ПЛОДА С ДАЛЬНЕЙШИМ КАТАМНЕСТИЧЕСКИМ НАБЛЮДЕНИЕМ РЕБЕНКА С СИНДРОМОМ WPW В ТЕЧЕНИЕ 10 ЛЕТ

Садыкова Д. И., Сабирова Д. Р., Юнусова И. Г., Угадярова А. В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Россия

Контактная информация:

Юнусова Ильсияр Габдульбаровна,
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава
России,
ул. Бутлерова, д. 49, Казань, Республика
Татарстан, 420012.
E-mail: ilsiyar2014@bk.ru

Статья поступила в редакцию 09.09.2024
и принята к печати 15.05.2025

Резюме

Статья представляет собой описание клинического случая ребенка с частой кардиологической проблемой — синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW), который нередко дебютирует приступами пароксизмальной АВ-реципрокной тахикардии (ПАВРТ) уже внутриутробно и рецидивирует в постнатальном периоде. Общеизвестен факт, что фетальные тахиаритмии могут стать причиной не только неиммунной водянки как симптома сердечной недостаточности, но также и антенатальной гибели плода. Распространенность данного синдрома от 0,1 % до 0,3 % от числа всей популяции. Анатомо-физиологической основой синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта являются дополнительные атриовентрикулярные соединения, которые могут проводить импульсы от предсердий к желудочкам, вызывая их предвозбуждение. При наличии нередуцированных дополнительных проводящих путей тахиаритмии могут возникать и рецидивировать в разном возрасте. Мы представляем клиническое наблюдение ребенка с интермиттирующим типом синдрома WPW. Приступы манифестировали внутриутробно. Однако после рождения пароксизмы тахикардии не беспокоили пациента в течение длительного времени. Антиаритмическая терапия не проводилась. В более старшем возрасте методом выбора является РЧА, после выполнения которой приступы ПАВРТ чаще всего не повторяются. В статье описан именно такой клинический случай — успешное проведение операции РЧА дополнительного АВ-соединения в «безопасном» возрасте. Данный клинический случай демонстрирует необходимость динамического наблюдения пациентов с внутриутробно выявленной тахикардией плода, так как приступы могут повторно возникнуть в любом возрастном периоде. Также важна роль родителей в распознавании клинических проявлений приступа пароксизмальной тахикардии для своевременного купирования пароксизма.

Ключевые слова: антиаритмическая терапия, внутриутробная тахикардия плода, дополнительные атриовентрикулярные соединения, радиочастотная абляция, синдром WPW, суправентрикулярная тахикардия

Для цитирования: Садыкова Д.И., Сабирова Д.Р., Юнусова И.Г., Угадярова А.В. Случай внутриутробной тахикардии плода с дальнейшим катamnестическим наблюдением ребенка с синдромом WPW в течение 10 лет. Трансляционная медицина. 2025; 12(2): 153-160. DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-2-153-160. EDN: EWBBRN

A CASE OF FETAL INTRAUTERINE TACHYCARDIA WITH FURTHER CATAMNESTIC OBSERVATION OF A CHILD WITH WPW SYNDROME FOR 10 YEARS

Dinara I. Sadykova, Dina R. Sabirova, Ilsiyyar G. Yunusova,
Angelina V. Ugadyarova

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Corresponding author:

Ilsiyyar G. Yunusova,
Kazan State Medical University,
Butlerova str., 49, Kazan, Republic of
Tatarstan, 420012.
E-mail: ilsiyyar2014@bk.ru

Received 09 September 2024; accepted
15 May 2025

Abstract

The article describes a clinical case of a child with a common cardiac problem — Wolff-Parkinson-White syndrome (WPW), which often debuts with attacks of achycardie paroxystique AV-receveuse (PAVRT) already in utero and recurs in the postnatal period. It is a well-known fact that fetal tachyarrhythmias can cause not only non-immune hydrops as a symptom of heart failure, but also cause antenatal fetal death. The anatomical and physiological basis of Wolff-Parkinson-White syndrome are additional atrioventricular connections, which can conduct impulses from the atria to the ventricles, causing their pre-excitation. We present a clinical observation of a child with an intermittent type of WPW syndrome. The attacks manifested in utero. However, after the early neonatal period, paroxysms of tachycardia did not bother the patient for a long time. At an older age, the method of choice is RFA, after which attacks of PAVRT most often do not recur. This clinical case demonstrates the need for dynamic observation of patients with fetal tachycardia detected in utero, since attacks can recur at any age. The role of parents in recognizing the clinical manifestations of an attack of paroxysmal tachycardia for timely termination of the paroxysm is also important.

Key words: additional atrioventricular connections, antiarrhythmic therapy, intrauterine fetal tachycardia, radiofrequency ablation, supraventricular tachycardia, WPW syndrome

For citation: Sadykova DI, Sabirova DR, Yunusova IG, Ugadyarova AV. A case of fetal intrauterine tachycardia with further catamnestic observation of a child with WPW syndrome for 10 years. Translational Medicine. 2025; 12(2): 153-160. (In Rus.) DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-2-153-160. EDN: EWBBRN

Список сокращений: АВ — атриовентрикулярный, АТФ — аденозинтрифосфат, ДАВС — дополнительные атриовентрикулярные соединения, ПАВРТ — пароксизмальная АВ-реципрокная тахикардия, РЧА — радиочастотная абляция, СВТ — суправентрикулярная тахикардия, ХМ ЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиограммы, ЧПЭФИ — чреспищеводное электрофизиологическое исследование сердца, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоЭКГ — эхокардиография, WPW — Wolff-Parkinson-White syndrome.

Внутриутробная тахикардия плода встречается в 0,4–0,6 % случаев [1, 2]. Длительные приступы тахикардии вызывают застойную сердечную недостаточность, которая в свою очередь может привести к водянке плода и даже повлечь внутриутробную гибель [1].

Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW) — это наиболее частая причина тахикардий у детей. Частота встречаемости синдрома, по разным данным, колеблется от 0,1 % до 0,3 % от числа всей популяции [3]. До 30–50 % пароксизмальных АВ-реципрокных тахикардий (ПАВРТ), выяв-

ленных в неонатальном периоде, спонтанно исчезают после 1 года жизни [4, 5]. Особенностью синдрома WPW и приступов пароксизмальной тахикардии у детей в раннем возрасте является отсутствие гемодинамических нарушений в первые сутки на фоне продолжающегося приступа. Поэтому объективное исследование сердечно-сосудистой системы, определение частоты сердечных сокращений или пульса представляется простым и крайне необходимым методом [6, 7]. В научных исследованиях, посвященных данной проблеме, отмечено два пика манифестации тахикардий, приходящихся на первый год жизни и 8–12 лет, что определяет важность динамического наблюдения за пациентами и постановки их на диспансерный учет. При возникновении ПАВРТ в возрасте старше 5 лет спонтанное выздоровление наблюдается редко [4].

Анатомо-физиологической основой синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта являются дополнительные атриовентрикулярные соединения (ДАВС), представляющие собой короткие (от 5 до 10 мм) и узкие (0,1–7 мм, средний диаметр — 1,3 мм) мышечные пучки, которые перекидываются через венечную борозду и связывают миокард предсердий и желудочков, так называемые мышечные мостики. ДАВС могут примыкать к фиброзному кольцу клапана, а также лежать более поверхностно в жировой клетчатке венечной борозды или проходить непосредственно под эпикардом. Ткань, из которой состоят дополнительные соединения, идентична миокарду предсердий. Этот мышечный мостик может проводить импульсы от предсердий к желудочкам, вызывая их предвозбуждение [3, 8]. Внутриутробно, к 20 неделе, дополнительные пути проведения должны атрофироваться [6]. Опасность WPW синдрома связана с развитием приступов пароксизмальной АВ-реципрокной тахикардии с участием ДАВС. В структуре суправентрикулярных тахикардий (СВТ) во всех возрастных группах преобладают АВ-реципрокные тахикардии с участием ДАВС. Этот вид тахикардии составляет до 80 % всех СВТ в возрасте до 1 года и 60–70% в более старшем возрасте [5].

Радиочастотная абляция является высокоэффективным и безопасным методом лечения тахикардий у детей и подростков. Эффективность РЧА у пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта составила 90,24 % в раннем послеоперационном периоде и 83,8 % — в позднем [9]. Левосторонние дополнительные пути проведения (ДПП) могут быть подвергнуты абляции с использованием ретроградного аортального подхода или предсердным транссептальным доступом [10].

При своевременной диагностике и лечении прогноз для жизни у детей с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта благоприятный.

Клиническое наблюдение

От законных представителей ребенка получено добровольное информированное согласие на публикацию статьи, дата подписания 15.12.2023.

Под нашим наблюдением находится пациентка М., 10 лет. Рождена от 1 беременности, 1 преждевременных родов на сроке 35 недель. Беременность протекала на фоне хронического тонзиллита, хронического гастродуоденита. Семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям не отягощен. Во время 3 ультразвукового скрининга беременной была выявлена пароксизмальная тахикардия плода с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 260 ударов в минуту, осложненная асцитом. Экстренно госпитализирована в перинатальный центр, консилиумом было принято решение провести родоразрешение путем операции кесарева сечения. В связи с ожидаемым продолжением приступа у новорожденного на роды был приглашен врач — детский кардиолог. Масса при рождении 3186 г, оценка по шкале Апгар 1–2 балла. При рождении приступ пароксизмальной тахикардии купировался самостоятельно, на электрокардиограмме (ЭКГ) зарегистрирована синусовая брадикардия с ЧСС 90 ударов в минуту.

На 1 день жизни по данным ЭКГ: синусовая тахикардия с ЧСС 150 ударов в минуту, отклонение электрической оси сердца вправо, гипертрофия правого предсердия. По результатам эхокардиографии: фракция выброса левого желудочка по Тейхольцу — 73 % (удовлетворительная), открытое овальное окно со сбросом слева направо, незначительная дилатация правого предсердия (ПП) и правого желудочка (ПЖ), признаки легочной гипертензии. По данным ультразвукового исследования брюшной полости выявлена свободная жидкость в большом объеме, явления асцита разрешились после назначения консервативной терапии фуросемидом. На 6 день жизни на ЭКГ зарегистрированы признаки предвозбуждения желудочков: дельта волна, более выраженная в грудных и в I стандартном отведениях, комплекс QRS уширен. Для дальнейшего наблюдения и определения тактики ведения переведена из роддома в отделение патологии новорожденных с диагнозом: пароксизмальная тахикардия плода, WPW синдром.

За время госпитализации неоднократно выполнялось холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ, пароксизмы тахикардии не были зарегистриро-

ваны. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) размеры полостей сердца соответствовали возрасту, сократительная способность миокарда левого желудочка (ЛЖ) в пределах референсных значений. С учетом отсутствия приступов пароксизмальной тахикардии после рождения, решением консилиума протекторная антиаритмическая терапия не назначалась. Ребенок выписан домой под наблюдение детского кардиолога и педиатра по месту жительства с рекомендацией ежедневного контроля ЧСС. Пациентка находилась под динамическим клиническим и электрокардиографическим наблюдением. В первый год жизни пациентке проводилась регистрация ХМ ЭКГ один раз в месяц с последующим осмотром кардиолога. На второй год

жизни ХМ ЭКГ выполнялось один раз в квартал, далее обследовалась один раз в 6 месяцев. По данным обследования на ЭКГ сохранялись признаки предвозбуждения желудочков. Приступов пароксизмальной тахикардии не зарегистрировано. Во время визитов к детскому кардиологу родители ребенка были осведомлены о возможном рецидиве приступов тахикардии.

В возрасте 6 лет впервые появились жалобы на приступ сердцебиения длительностью до 20 минут, сопровождавшийся болью в груди, который купировался самостоятельно. Синкопальных состояний в анамнезе не отмечено. Экстренно госпитализирована в стационар. По результатам холтеровского мониторирования ЭКГ подтвержден

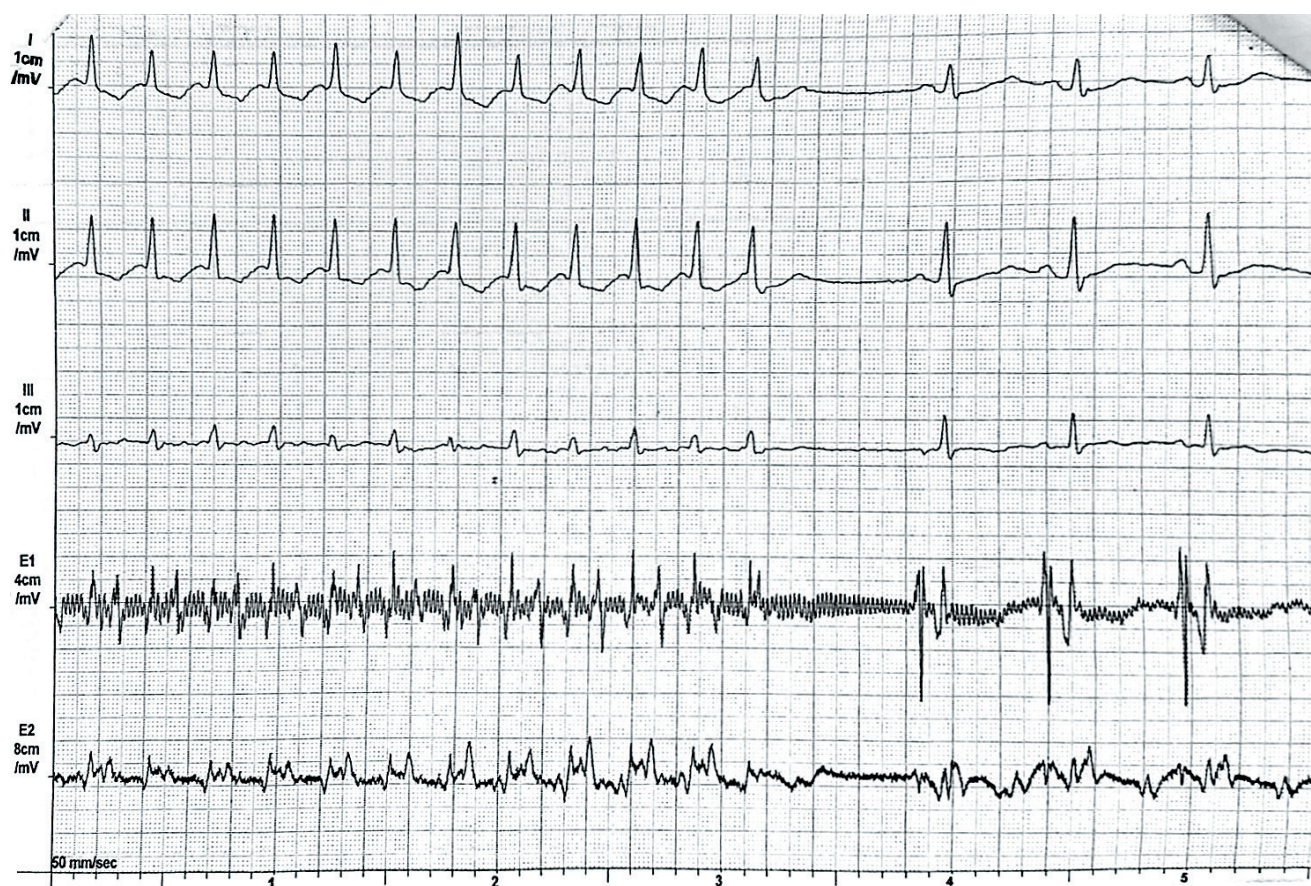


Рис. 1. Фрагмент чреспищеводного электрофизиологического исследования сердца наблюдаемой пациентки в возрасте 6 лет до операции радиочастотной абляции: синдром WPW, интермиттирующий тип; ортодромная АВ-реципрокная тахикардия с ЧСС 230 уд/мин, RP' — 130 мс; предположительно левосторонняя локализация ДАВС (удлинение цикла тахикардии на фоне транзиторной ПБЛНПГ)

Figure 1. Fragment of transesophageal electrophysiological examination of the heart of an observed patient aged 6 years before radiofrequency ablation surgery: WPW syndrome, intermittent type; orthodromic AV-reciprocal tachycardia with a heart rate of 230 per minute, RP' — 130 ms; presumably, left-sided localization of pressure (prolongation of the tachycardia cycle on the background of transient PBLNPG)

интермиттирующий тип WPW феномена. Было проведено чреспищеводное электрофизиологическое исследование сердца (ЧПЭФИ) (рис. 1). Индуцирована ортодромная тахикардия с частотой сердечных сокращений 230 уд/мин, RP' 130 мс, приступ купировался самостоятельно. Появление блокады левой ножки пучка Гиса вызвало урежение тахикардии до 190 уд/мин и удлинение интервала RP' до 160 мс. Заключение: синдром WPW, интермиттирующий тип. Ортодромная АВ-реципрокная тахикардия. Предположительно левосторонняя локализация ДАВС (удлинение цикла тахикардии на фоне транзитной полной блокады левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ)).

В возрасте 6 лет была госпитализирована в Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева. ЭКГ до операции: лежа предсердный ритм с ЧСС 75–80 уд/мин, нормальное положение электрической оси сердца (ЭОС). Нельзя исключить парциальные признаки предвозбуждения. Стоя синусовый ритм с ЧСС 96–110 уд/мин, ухудшение процессов реполяризации. После нагрузки синусовая тахикардия с ЧСС 130–134 уд/мин, ухудшение процессов реполяризации. ЭхоКГ исследование до операции: признаков пороков сердца не выявлено. Полости сердца достоверно не расширены. Систолическая и диастолическая функции желудочков не изменены. Межпредсердная перегородка истончена в центральной части, без достоверного сброса. Расчетное систолическое давление в ПЖ 24 мм рт. ст.

Учитывая наличие приступов тахикардии, интермиттирующих признаков аномального проведения, индукцию ортодромной тахикардии с ЧСС 230 уд/мин при проведении ЧПЭФИ, рекомендовано выполнение инвазивного электрофизиологического исследования, радиочастотной абляции дополнительного предсердно-желудочкового соединения.

В отделении хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции проведено инвазивное ЭФИ. Выполнена операция — радиочастотная абляция ДАВС (левый задний). Исходно на ЭКГ синусовый ритм с признаками предвозбуждения желудочков с ЧСС 80 уд/мин, PR — 105 мс, QRS — 130 мс. При контрольном ЭФИ: синусовый ритм без признаков предвозбуждения желудочков с ЧСС 85 уд/мин. При контрольном обследовании через 6 месяцев клинические и электрокардиографические признаки синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта отсутствовали. ЭхоКГ — гемодинамические показатели и размеры полостей сердца соответствуют

возрасту. Септальные и клапанные пороки не выявлены. Холтеровское мониторирование — ритм синусовый с усредненной ЧСС 91 уд/мин за весь период мониторирования, без признаков предвозбуждения. Жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости не выявлено.

Во время ежегодного наблюдения в течение 4 лет после операции пациентка жалоб не предъявляла, приступы не рецидивировали.

Обсуждение

Представленное катamnестическое наблюдение демонстрирует пациента с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта с внутриутробного периода до настоящего времени. На 35 неделе гестации у плода была выявлена пароксизмальная тахикардия с ЧСС 260 уд/мин с явлениями асцита. По данным научных исследований, при отсутствии лечения жизнеугрожающих фетальных тахиаритмий внутриутробная летальность достигает 50 %. Вероятность развития аритмогенной кардиомиопатии составляет не менее 20 % и напрямую зависит от сроков диагностики и начала терапии. Кроме того, значимая часть случаев антенатальной гибели плода без врожденных аномалий развития обусловлена аритмогенной причиной [11]. В связи с развитием недостаточности кровообращения плода было решено провести операцию кесарева сечения на сроке 35 недель по экстренным показаниям. У нашей пациентки при рождении приступ пароксизмальной тахикардии купировался самостоятельно, возможно, из-за опосредованного влияния средств для спинальной анестезии (бупивакаина) на ЧСС плода во время операции кесарева сечения [12–14].

После перевода из роддома в отделение патологии новорожденных пациентке многократно проводилось холтеровское мониторирование ЭКГ, пароксизмы тахикардии не были зарегистрированы. По данным эхокардиографии размеры полостей сердца и гемодинамические показатели соответствовали возрасту. С учетом стабильной гемодинамики, отсутствия приступов пароксизмальной тахикардии по данным ХМ ЭКГ после рождения, решением консилиума протекторная антиаритмическая терапия не назначалась. Клинический случай демонстрирует важность решения вопроса о рациональности применения хронической антиаритмической терапии (ААТ). Длительная ААТ назначается при частых, клинически и гемодинамически значимых приступах ПАВРТ. У детей первого года жизни во время приступа тахикардии могут наблюдаться беспокойство, вялость, отказ от кормления, потливость во время кормления,

бледность. Даже при длительных пароксизмах у некоторых детей первого года жизни нарушения гемодинамики появляются только на вторые сутки приступа, однако затем достаточно быстро прогрессируют [15]. Поэтому у новорожденных ААТ назначается сразу после первого зарегистрированного приступа ПАВРТ на срок 4–12 месяцев в зависимости от клинической картины и динамики ЭКГ [16]. В качестве экстренной консервативной помощи у гемодинамически стабильных детей раннего возраста с приступами СВТ используют «рефлекс погружения», введение гастродуоденального зонда, переворот вниз головой. Детям школьного возраста проводят пробу Вальсальвы (глубокий вдох, натуживание, напряжение мышц брюшного пресса); нажатие на корень языка. Риск развития осложнений при правильном выполнении данных приемов минимален, к тому же они могут быть выполнены самим пациентом, родителями ребенка или медицинским персоналом. Поэтому важно научить пациентов и их родителей технике выполнения вагусных проб [5, 17]. При выписке из больницы маму данной пациентки обучили распознаванию приступа пароксизмальной тахикардии, технике проведения вагусных проб и подсчету частоты сердечных сокращений.

При неэффективности вагусных приемов рекомендуется внутривенное введение натрия аденозинтрифосфата (АТФ) для купирования устойчивой ПАВРТ. АТФ — производное аденозина. Аденозин является агонистом пуринергических рецепторов, активация которых приводит к угнетению депolarизации процессов проведения электрических импульсов в синусовом и АВ-узлах. Этот эффект лежит в основе антиаритмического действия трифосаденина при наджелудочковых тахикардиях [18]. Применяют следующую возрастную дозировку при внутривенном введении АТФ (1 % раствор, в ампуле 1 мл — 10 мг АТФ): новорожденные — 0,3 мл; до 6 месяцев — 0,5 мл; 6–12 месяцев — 0,7 мл; 1–3 года — 0,8 мл; 4–7 лет — 1 мл; 8–10 лет — 1,5 мл; 11 лет и более — 2 мл; повторно — в двойной дозе [5].

Инвазивное электрофизиологическое исследование сердца (ЭФИ) проводится всем детям, направленным на интервенционное лечение аритмии, а также в ряде случаев для уточнения природы аритмии, степени ее опасности для пациента и выявления нарушений ритма [5].

Эффективность операции РЧА оценивается интраоперационно на основании электрофизиологических критериев, а также в раннем и отдаленном послеоперационных периодах, на основании исчезновения тахикардии и признаков предвозбуждения желудочков при ЭКГ и ХМ ЭКГ. В опреде-

лении показаний к РЧА следует придерживаться «разумного» консерватизма в отношении детей раннего возраста [5]. В рассмотренном клиническом примере в течение 6 лет пациенту не назначалась антиаритмическая терапия в связи с отсутствием приступов. Однако после появления рецидива приступов пароксизмальной тахикардии пациентке была проведена операция РЧА. Радиочастотная абляция является действенным методом при лечении синдрома WPW. За 4 года после проведенной операции приступы пароксизмальной тахикардии не рецидивировали. Во время осмотра в 2023 году жалоб у пациентки не было. На ЭКГ синусовый ритм без признаков предвозбуждения желудочков, ЧСС 71 уд/мин. На ЭхоКГ гемодинамические показатели и размеры полостей сердца соответствуют возрасту.

Заключение

Особенностью данного клинического случая является манифестация WPW синдрома еще во внутриутробном периоде, сопровождавшаяся тяжелой сердечной недостаточностью плода. Приступы тахикардии могут манифестировать на первом году жизни и купироваться самостоятельно, но вновь рецидивировать в возрасте 5–8 лет, как в данном случае. Следовательно, пациентам с синдромом WPW требуется динамическое наблюдение кардиолога, проведение ЭКГ и холтеровского мониторирования ЭКГ, а также обучение родителей распознаванию клинических проявлений приступа пароксизмальной тахикардии, подсчету частоты сердечных сокращений и технике выполнения вагусных проб. При назначении протекторной антиаритмической терапии следует учитывать соотношение риска и пользы для ребенка.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы /References

1. Yuan SM, Xu ZY. Fetal arrhythmias: prenatal assessment and intrauterine therapy. *Ital J Pediatr*. 2020;46:21. <https://doi.org/10.1186/s13052-020-0785-9>
2. Alsaied T, Baskar S, Fares M, et al. First-Line Antiarrhythmic Transplacental Treatment for Fetal Tachyarrhythmia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017 Dec 15;6(12): e007164. DOI:10.1161/JAHA.117.007164. PMID: 29246961; PMCID: PMC5779032.
3. Ardashev AV, Rybachenko MS, Zhelyakov EG, et al. Wolff-Parkinson-White syndrome: classification,

- clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Cardiology*. 2009;10:84–94. In Russian [Ардашев А.В., Рыбаченко М.С., Желяков Е.Г. и др. Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта: классификация, клинические проявления, диагностика и лечение. *Кардиология*. 2009;10:84–94].
4. Moak JR Supraventricular tachycardia in the neonate and infant. *Prog PediatrCardiol*. 2000;11(1):25–38. DOI:10.1016/s1058-9813(00)00033-3.
 5. Kovalev IA, Khamnagadayev IA, Svintsova LI, et al. Supraventricular tachycardia in children. *Pediatric Pharmacology*. 2019;16(3):133–143. In Russian [Ковалёв И.А., Хамнагадаев И.А., Свинцова Л.И. и др. Суправентрикулярные (наджелудочковые) тахикардии у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2019;16 (3):133–143]. DOI:10.15690/pf.v16i3.2024.
 6. Z asim EV, Strogii VV. WPW syndrome in childhood: unsolved problems. *Emergency cardiology and cardiovascular risks*. 2019;3(1):462–473. In Russian [Засим Е.В., Строгий В.В. Синдром WPW в детском возрасте: нерешенные проблемы. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*. 2019;3(1):462–473]. <http://rep.bsmu.by:8080/handle/BSMU/24940>
 7. Anjewierden S, Humpherys J, LaPage MJ, et al. Detection of Tachyarrhythmias in a Large Cohort of Infants Using Direct-to-Consumer Heart Rate Monitoring. *J Pediatr*. 2021 May;232:147–153.e1. DOI:10.1016/j.jpeds.2020.12.080. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33421423.
 8. Diagnostics and treatment of cardiac rhythm and conduction disorders in children: a tutorial / edited by M. A. Shkolnikova, D. F. Egorov. SPb: Chelovek, 2012. P. 432. In Russian [Диагностика и лечение нарушений ритма и проводимости сердца у детей: учебное пособие / под ред. М. А. Школьниковой, Д. Ф. Егорова. СПб: «Человек», 2012. С. 432]. ISBN 978-5-93339-177-7.
 9. Peregudina OL, Vasichkina ES, Chueva KA, et al. Efficiency of radiofrequency ablation in children and adolescents with tachyarrhythmias: a two-year study experience. *Pediatric Heart and Vascular Diseases*. 2023;3(20):110–117. In Russian [Перегудина О.Л., Васичкина Е.С., Чуева К.А. и др. Эффективность радиочастотной абляции у детей и подростков с тахикардиями: двухлетний опыт исследования. *Детские болезни сердца и сосудов*. 2023;3(20):110–117]. DOI:10.24022/1810-0686-2023-20-2-110-117.
 10. Tatarsky BA. Supraventricular tachycardias // *Cardiology. National Guidelines* / edited by E. V. Shlyakhto. 2nd ed., revised and enlarged. Moscow: GEOTAR-Media, 2021. In Russian [Татарский Б.А. Наджелудочковые тахикардии // *Кардиология. Национальное руководство* / под ред. Е. В. Шляхто. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021]. ISBN 978-5-9704-6092-4.
 11. Bokeria EL. Fetal tachyarrhythmias: current state of the problem. *Doctor.Ru*. 2021;20(8):64–69. In Russian [Бокерия Е.Л. Фетальные тахикардии: современное состояние проблемы. *Доктор.Ру*. 2021;20(8):64–69]. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-8-64-69.
 12. Ministry of Health of the Russian Federation. Bupivacaine: instructions for medical use of the medicinal product. LP-N(004171)-(RG-RU). In Russian [Министерство здравоохранения Российской Федерации. Бупивакаин: инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. ЛП-N(004171)-(РГ-RU)].
 13. Riveros-Perez E, Polania-Gutierrez JJ, Avella-Molano B. Fetal heart rate changes and labor neuraxial analgesia: a machine learning approach. *BMC PregnancyChildbirth*. 2023;23:329. <https://doi.org/10.1186/s12884-023-05632-3>
 14. Clinical guidelines “Singleton birth, delivery by cesarean section” Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, LLC “Association of Anesthesiologists and Resuscitators (AAR)”, Association of Obstetric Anesthesiologists and Resuscitators. 2021. In Russian [Клинические рекомендации «Роды одноплодные, родоразрешение путем кесарева сечения» Российское общество акушеров-гинекологов, ООО «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов (ААР)», Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов, 2021]. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/639_1
 15. Kruchina TK. Wolff-Parkinson-White syndrome in children: clinical features, diagnostics, treatment / T. K. Kruchina, E. S. Vasichkina, G. A. Novik. *Pediatric pharmacology*. 2011;8(5):49–53. In Russian [Кручина Т.К., Васичкина Е.С., Новик Г.А., Егоров Д.Ф. Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта у детей: клиника, диагностика, лечение. *Педиатрическая фармакология*. 2011;8(5):49–53].
 16. Brugada J, Blom N, Sarquella-Brugada G, et al. Pharmacological and non-pharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population: EHRA and AEPSC-Arrhythmia Working Group joint consensus statement. *Europace*. 2013;15:1337–1382.
 17. Kruchina TK, Novik GA, Egorov DF. Vagal maneuvers for stopping tachycardia attacks in children: evaluation of clinical and electrophysiological factors of the Valsalva maneuver effectiveness. *Pediatric Pharmacology*. 2015;12(6):639–644. In Russian [Кручина Т.К., Новик Г.А., Егоров Д.Ф. Вагусные приемы для купирования приступов тахикардии у детей: оценка клинико-электрофизиологических факторов эффективности пробы Вальсальвы. *Педиатрическая фармакология*. 2015;12(6):639–644]. DOI:10.15690/pf.v12i6.1486.
 18. Ministry of Health of the Russian Federation. Sodium adenosine triphosphate: instructions for medical use of the drug. LP-004667. In Russian [Министерство здравоохранения Российской Федерации. Натрия аденозинтрифосфат: инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. ЛП-004667].

Информация об авторах:

Садыкова Динара Ильгизаровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России;

Сабирова Дина Рашидовна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России;

Юнусова Ильсияр Габдульбаровна, студент педиатрии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России;

Угадарова Ангелина Вячеславовна, студент педиатрии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

Authors information:

Dinara I. Sadykova, MD, Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics of Kazan State Medical University;

Dina R. Sabirova, PhD, Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics of Kazan State Medical University;

Ilsiyar G. Yunusova, Student of Pediatrics at Kazan State Medical University;

Angelina V. Ugadyarova, Student of Pediatrics at Kazan State Medical University.

СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ: СОВРЕМЕННЫЕ ТРЕНДЫ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

Абусуева З. А., Сейдалиева К. Л., Эфендиева Р. М., Стефаниян Н. А.,
Ибрагимов Б. Р.

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Дагестанский государственный
медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Махачкала, Россия

Контактная информация:

Сейдалиева Кира Лукмановна,
ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России,
ул. Абдуразака Шахбанова, д. 13,
Махачкала, Россия, 367014.
E-mail: kira_se02@mail.ru

Статья поступила в редакцию 16.02.2025
и принята к печати 12.05.2025

Резюме

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) — частое эндокринное заболевание женщин репродуктивного периода, распространенность которого колеблется от 13 % до 25 %. СПЯ — это заболевание с репродуктивными и метаболическими нарушениями. В рамках данной статьи будут рассматриваться новшества в диагностике и лечении СПЯ.

Новшеством в диагностике является: определение уровня АМГ $> 4,7$ нг/мл (специфичность 92 %, чувствительность 89 %) при недоступности УЗИ, уточнение УЗИ-маркеров — ≥ 20 фолликулов или объем яичника ≥ 10 мл у взрослых и акцент на гиперандрогению с приоритетом определения свободного тестостерона с учетом этнических особенностей.

В лечении СПЯ сохраняется акцент на модификации образа жизни и на борьбе с ожирением. Рекомендуется 150–300 мин. физической активности в неделю. Среди фармакологических препаратов метформин, КОК и антиандрогены сохраняют свои позиции, однако появляется все больше упоминаний об изоформах инозитола, которые рекомендуются использовать в качестве экспериментальной терапии. Инозитолы (мио- и D-хиро-инозитол в соотношении 40:1) демонстрируют эффективность в улучшении овуляции (OR 1.8), снижении свободного тестостерона (15–20 %) и умеренном уменьшении инсулинорезистентности (НОМА-IR -0.8). Однако их применение требует дальнейших исследований для стандартизации.

Современная диагностика СПЯ стала более гибкой благодаря включению АМГ, а терапия сочетает традиционные (КОК, метформин) и перспективные методы (инозитолы, аГПП-1). Инозитолы, несмотря на ограниченную доказательную базу, занимают важное место в лечении, особенно при метаболических и репродуктивных нарушениях.

Ключевые слова: антимюллеров гормон, инозитол, комбинированные оральные контрацептивы, метформин, мио- и D-хиро-инозитол, синдром поликистозных яичников

Для цитирования: Абусуева З.А., Сейдалиева К.Л., Эфендиева Р.М. и др. Синдром поликистозных яичников: современные тренды в диагностике и лечении. Трансляционная медицина. 2025; 12(2): 161-170. DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-2-161-170. EDN: FKVZNA

POLYCYSTIC OVARY SYNDROME: NEW TRENDS IN DIAGNOSIS AND TREATMENT

Zukhra A. Abusueva, Kira L. Seidalieva, Ramina M. Efendieva,
Natella A. Stefanyan, Bakhmud R. Ibragimov

Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

Corresponding author:

Kira L. Seidalieva,
Dagestan State Medical University,
Abdurazak Shakhbanov str., 13,
Makhachkala, Russia, 367014.
E-mail: kira_se02@mail.ru

Received 16 February 2025; accepted 12 May 2025

Abstract

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) — frequent endocrine disease of women of the reproductive period, the prevalence of which ranges from 13 % to 25 %. PCOS is a disease with reproductive and metabolic disorders. This article will discuss innovations in the diagnosis and treatment of PCOS.

An innovation in diagnosis is the determination of AMH levels > 4.7 ng/ml (specificity 92 %, sensitivity 89 %) when ultrasound is unavailable, the refinement of ultrasound markers — ≥ 20 follicles or ovarian volume ≥ 10 ml in adults, and the focus on hyperandrogenism with priority for determining free testosterone, taking into account ethnic characteristics.

In the treatment of PCOS, the emphasis remains on lifestyle modification and on combating obesity. 150–300 minutes of physical activity per week is recommended. Among the pharmacological drugs, metformin, COCs and antiandrogens retain their positions, but there are more and more mentions of inositol isoforms that are recommended for use as experimental therapy. Inositols (myo- and D-chiroinositol in a ratio of 40:1) demonstrate effectiveness in improving ovulation (OR 1.8), reducing free testosterone (15–20 %), and moderately reducing insulin resistance (HOMA-IR -0.8). However, their application requires further research for standardization.

Modern diagnosis of PCOS has become more flexible due to the inclusion of AMH, and therapy combines traditional (COCs, metformin) and promising methods (inositols, aGPP-1). Inositols, despite the limited evidence base, occupy an important place in the treatment, especially for metabolic and reproductive disorders.

Key words: anti-muller hormone, combined oral contraceptives, inositol, metformin, myo- and D-chiroinositol, polycystic ovary syndrome

For citation: Abusueva ZA, Seidalieva KL, Efendieva RM, et al. Polycystic ovary syndrome: new trends in diagnosis and treatment. Translational Medicine. 2025; 12(2): 161-170. (In Rus.) DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-2-161-170. EDN: FKVZNA

Список сокращений: аГПП-1 — агонисты глюкагонподобного пептида-1, АМГ — антимюллеров гормон, ГА — гиперандрогения, ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон, ДГЭА — дегидроэпиандростерон, ИМТ — индекс массы тела, КОК — комбинированные оральные контрацептивы, МФЯ — мультифолликулярные яичники, МЦ — менструальный цикл, РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, СПЯ — синдром поликистозных яичников, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФСГ — фолликулостимулирующий гормон, DCI — D-хиро-инозитол, MI — мио-инозитол.

Введение

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) — частое эндокринное заболевание женщин репродуктивного периода [1]. Распространенность данного синдрома колеблется от 13 % до 25 % в зависимости от региональных факторов, таких как доступность медицинской помощи, генетическая предрасположенность и образ жизни [2]. Также стоит отметить, что эти цифры могут быть занижены из-за недиагностированных случаев или из-за неадекватного применения критериев диагностики [3].

В 2003 году в рамках Роттердамского конгресса были предложены диагностические критерии СПЯ [4]. Эти критерии не претерпевали значительных изменений с тех пор. Для постановки диагноза СПЯ необходимо наличие двух критериев из трех нижеуказанных:

- ультразвуковые признаки поликистозной модификации яичников;
- клиническая/биохимическая гиперандрогения;
- дисфункции менструального цикла с овуляторными нарушениями [5].

В 2023 году международная группа экспертов под руководством Teede и соавторов опубликовала пересмотренные доказательные рекомендации по диагностике и лечению СПЯ [6], куда были внесены существенные коррективы:

1. Уточнение ультразвуковых критериев:
 - для взрослых женщин: ≥ 20 фолликулов в яичнике или объем яичника ≥ 10 мл;
 - для подростков: использование УЗИ-критериев не рекомендовано из-за высокой частоты мультифолликулярных яичников в норме.
2. Введение альтернативных маркеров:
 - ровень антимюллерова гормона (АМГ) $> 4,7$ нг/мл может рассматриваться как эквивалент поликистозных яичников при отсутствии возможности проведения УЗИ;
 - подчеркивается высокая специфичность (92 %) и чувствительность (89 %) АМГ для диа-

гностики СПЯ. Однако интерпретация результатов требует учета возраста и метода анализа.

3. Усовершенствованная оценка гиперандрогении:

- приоритет отдается определению свободного тестостерона методом жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией;
- уточнены пороговые значения для различных этнических групп.

4. Дифференциальная диагностика:

- обязательное исключение других эндокринопатий (гиперпролактинемия, заболевания щитовидной железы, врожденная гиперплазия надпочечников);
- рекомендовано проведение скрининга на инсулинорезистентность у всех пациенток.

Пересмотренные критерии 2023 года [6] предлагают более гибкий и точный подход к диагностике СПЯ: позволяют установить диагноз при отсутствии технической возможности проведения УЗИ, учитывают этнические особенности проявления гиперандрогении, обеспечивают более раннюю диагностику за счет использования чувствительных биохимических маркеров, устраняют диагностические противоречия у подростков и женщин в перименопаузе.

АМГ — гормон, который вырабатывается преантральными и малыми антральными фолликулами. Он участвует в процессах половой дифференцировки и в фолликулогенезе [7]. Согласно международным рекомендациям (2023), определение уровня АМГ ($> 4,7$ нг/мл) обладает специфичностью и чувствительностью для диагностики СПЯ и может служить альтернативой УЗИ-критериям у пациенток с техническими ограничениями (ожирение, отсутствие трансвагинального датчика). Однако интерпретация результатов требует учета возраста и метода анализа, так как имеет место значительная вариабельность результатов между разными тест-системами, отсутствуют утвержденные референсные значения для подростков < 18 лет, необходима комплексная оценка вместе с клиническими симптомами. Решение о замене УЗИ-критериев на определение АМГ требует индивидуального подхода и должно учитывать все ограничения метода [6].

Последние рекомендации предложили следующий алгоритм диагностики СПЯ:

1) Нарушения менструального цикла (МЦ) в совокупности с гиперандрогенией (ГА) позволяют выставить диагноз СПЯ. Однако следует помнить, что СПЯ — диагноз исключения, поэтому следует исключить другие возможные причины нарушений МЦ и гиперандрогении, например, за-

болевания щитовидной железы, гипогонадизм, гиперпролактинемия, акромегалию. Также следует иметь в виду, что овуляторные нарушения могут наблюдаться и при регулярном МЦ, поэтому следует уточнять уровень прогестерона за 7 календарных дней до предполагаемого начала менструации.

2) Нарушения МЦ, сочетающиеся с биохимической ГА при предварительном исключении других причин, способных вызвать нарушение МЦ и ГА.

3) Признаки поликистоза яичников в сочетании только с нарушениями МЦ или только с ГА [6].

Выделяют следующие клинические фенотипы СПЯ:

- «классический» — ановуляция, ГА и мультифолликулярные яичники (МФЯ) по данным УЗИ;
- «ановуляторный» — ановуляция и ГА;
- «овуляторный» — ГА и МФЯ по данным УЗИ;
- «неанδροгенный» — ановуляция и МФЯ по данным УЗИ [8, 9].

Роттердамские критерии (2003) действительно стали важным этапом стандартизации диагностики СПЯ, предложив триаду диагностических маркеров. Однако накопленные за 20 лет клинические данные выявили существенные ограничения этого подхода.

Например, проблема гипердиагностики «неандрогенного» фенотипа: до 30 % диагнозов СПЯ по Роттердамским критериям устанавливались при отсутствии гиперандрогении. Последующие исследования показали, что такие пациентки часто не имеют типичных метаболических нарушений. Международный консенсус 2023 года рекомендует рассматривать этот фенотип как «сомнительный случай», требующий динамического наблюдения.

Низкая специфичность УЗИ-критериев: мультифолликулярные яичники обнаруживаются у 15–25 % здоровых женщин, ложноположительные результаты особенно характерны для подростков (до 70 % в норме), у женщин, принимающих КОК, и пациенток с функциональной гипоталамической аменореей. Современные рекомендации подчеркивают необходимость сочетания УЗИ с другими маркерами.

Необходимо проводить дифференциальную диагностику с рядом заболеваний: врожденной гиперплазией надпочечников (необходим анализ 17-ОН-прогестерона), андроген-секретирующими опухолями (быстрое прогрессирование симптомов), синдромом Кушинга (супрессия дексаметазоном), гиперпролактинемией (уровень пролактина > 1000 мМЕ/л).

Международное руководство 2023 года предлагает уточнения в зависимости от возрастной кате-

гории. Для репродуктивного возраста — гиперандрогения становится обязательным компонентом диагноза, а УЗИ-критерии требуют подтверждения клинической симптоматикой. Для подростков — диагноз СПЯ не должен устанавливаться только на основании олигоменореи и требуется наблюдение в течение ≥ 3 лет после менархе. Для перименопаузы — дифференциальный диагноз с физиологическим снижением овариального резерва и акцент на метаболические параметры [6, 10].

Цель исследования: анализ литературы, изучение современных методик диагностики и лечения СПЯ со сравнительной оценкой традиционных (метформин, КОК) и инновационных методов (инозитол, аГПП-1) с упором на определение роли инозитола в коррекции репродуктивных и метаболических нарушений при СПЯ и обобщение имеющихся данных.

Материалы и методы

Был произведен поиск по российским и международным базам данных: PubMed, SCOPUS, Google scholar, Lancet, КиберЛенинка, РИНЦ, Библиотека Кокрейна, по ключевым словам: синдром поликистозных яичников, мио- и D-хироинозитол, инозитол, антимюллеров гормон, метформин. Проведен систематический анализ данных на основе PRISMA-2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) с включением рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), когортных и клинических исследований, международных консенсусов (ESHRE, Endocrine Society, 2023). Критерии отбора публикаций: период 2005–2025 гг. (акцент на публикации после 2018 г. для учета последних рекомендаций). Язык публикаций: английский, русский.

Результаты и их обсуждение

Гиперандрогения

Клинически ГА проявляется акне, гирсутизмом, выпадением волос по женскому типу, себореей [11]. Оценку гирсутизма можно произвести по шкале Ферримана-Галлвея. В зависимости от национальной принадлежности баллы в интервале 4–6 являются показателем гирсутизма. Для оценки андрогенной алопеции используются шкалы Ludwig/Olsen. Шкала Ludwig предложена для оценки диффузного выпадения волос, а шкала Olsen регистрирует фронтальную потерю волос [6].

Для оценки биохимической ГА определяют уровни общего и свободного тестостерона, индекс свободных андрогенов, андростендиона и дегидроэпиандростерона сульфата [12], при этом опреде-

ление уровня ДГЭА и андростендиона, по данным некоторых исследователей, являются более чувствительными методами [13]. Наиболее достоверным лабораторным методом исследования является метод жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией. Оценка биохимической ГА может быть необъективной при приеме КОК, так как они способны снизить уровень андрогенов и одновременно повысить уровень глобулина, связывающего половые гормоны. Исходя из этого адекватная оценка биохимической ГА возможна после отмены КОК [6]. Отменить их нужно минимум за три месяца до дня исследования. Также необходимо исключить сторонние причины ГА, включая синдром Кушинга, вирилизующие опухоли, тотальный гиперкортицизм [8].

Оценка гиперандрогении осуществляется как посредством визуального осмотра, так и с помощью лабораторных методов диагностики. Самой информативной является оценка уровня ДГЭА и андростендиона методом жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией.

Ультразвуковые признаки СПЯ

Основным ультразвуковым маркером поликистозных яичников является количество фолликулов в яичнике, количество фолликулов в поперечном срезе и объем яичников [14]. Пороговые значения в диагностике СПЯ: ≥ 20 фолликулов в яичнике или ≥ 10 фолликулов в поперечном срезе и объем яичников ≥ 10 мл. Вагинальный метод УЗИ является более предпочтительным [6, 15].

Нерегулярные циклы и овуляторные дисфункции

Продолжительность цикла < 21 или > 45 дней в течение 1–3 лет после менархе считается вариацией нормы. В промежутке > 3 лет от менархе до перименопаузы продолжительность менструального цикла < 21 или > 35 дней/ < 8 менструальных циклов в возрастном промежутке от 3 лет после менархе до перименопаузы считаются вариантом нормы [6].

Ановуляция встречается и при регулярном МЦ [15]. Для ее диагностики необходимо выявить уровень сывороточного прогестерона за 7 дней до МЦ или выявить отсутствие желтого тела по данным УЗИ [16].

Инсулинорезистентность

Инсулинорезистентность является одним из патогенетических звеньев СПЯ, поэтому данная категория пациентов имеет высокий риск развития сахарного диабета 2 типа, нарушения толеран-

ности к глюкозе и нарушения гликемии натощак. Поэтому женщинам с диагнозом СПЯ независимо от ИМТ и возраста рекомендуется выполнение перорального глюкозотолерантного теста с 75 г глюкозы [17, 18]. Если нет возможности для проведения этого теста, то рекомендуется определение гликированного гемоглобина и уровня глюкозы натощак [6, 19].

Кроме того, пациентки с СПЯ имеют высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, развития гиперплазии и рака эндометрия [8]. Женщины с СПЯ предрасположены к обструктивному апноэ сна и более подвержены тревожным расстройствам, нарушению пищевого поведения и депрессивным состояниям [20].

Ведущее значение в патогенезе СПЯ имеет инсулинорезистентность, которая лежит в основе ожирения и феномена «хронического воспаления», с повышением медиаторов воспаления. Алгоритм оценки инсулинорезистентности с каждым годом пополняется новыми методиками.

Немедикаментозное лечение

Модификация образа жизни является ключевым компонентом в лечении СПЯ и ассоциированных с ним состояний. Она способствует улучшению репродуктивного потенциала, метаболическим изменениям, повышению качества жизни, поддержанию или снижению веса. Превосходство какого-либо вида физической нагрузки не установлено [21]. Есть убедительные доказательства того, что любая физическая активность вне зависимости от ее вида полезна. Рекомендовано 150–300 минут умеренной активности или 75–150 минут высокой активности в неделю. Возможен вариант комбинации разных видов активности [6].

Ряд крупномасштабных многоцентровых исследований пришли к выводу, что изменение образа жизни значительно улучшило репродуктивные функции по сравнению с группой контроля. Комбинированный подход, включающий диету, модификацию образа жизни, привел к улучшению метаболических и репродуктивных показателей [22].

Из вышесказанного можно сделать вывод, что модификация образа жизни является ключевым компонентом терапевтической тактики в лечении СПЯ.

Медикаментозное лечение

Комбинированные оральные контрацептивы.

Препаратами первой линии в лечении СПЯ являются комбинированные оральные контрацептивы (КОК) [6]. Они рекомендуются женщинам репродуктивного периода с нерегулярными МЦ и/или для лечения андрогензависимых ситуаций.

Эффекты КОК при лечении СПЯ: ингибирование секреции ГнРГ; подавление пика выработки ЛГ; подавление секреции ЛГ гипофизом, что приводит к снижению выработки андрогенов; повышение образования глобулина, связывающего половые стероиды, и, следовательно, снижение уровня свободного тестостерона, регуляция менструации, уменьшение андрогензависимых кожных проявлений, надежная контрацепция, снижение риска гиперплазии и рака эндометрия [23]. На данный момент нет убедительных данных, которые демонстрируют преимущество конкретных типов и доз эстрогенов, прогестеронов и их комбинаций. Эффективность при лечении СПЯ низких и высоких доз этинилэстрадиола одинакова [24]. При назначении КОК необходимо исходить из относительных и абсолютных противопоказаний, а также учитывать возможные побочные эффекты. Необходимо также помнить, что КОК не воздействуют на патогенетические звенья СПЯ, а лишь купируют симптомы.

Фармакологические препараты для борьбы с ожирением и гирсутизмом. Инсулинорезистентность представляет ключевое звено в порочном круге патогенеза СПЯ. Метформин является препаратом первой линии при лечении инсулинорезистентности. Он может быть рекомендован пациентам с СПЯ, с ИМТ > 25 кг/м², для оптимизации метаболических и антропометрических данных и улучшения липидного профиля. Прием метформина может быть сопряжен с рядом побочных эффектов, включая диспепсию и нехватку витамина В12 [25]. Для минимизации побочных эффектов рекомендуется начинать терапию с минимальной дозировки с постепенным увеличением на 500 мг. Комбинация КОК и метформина имеет дополнительный терапевтический потенциал в сравнении с монотерапией КОК или метформин, особенно среди лиц с высоким метаболическим риском [26].

В дополнение к модификации образа жизни могут быть рассмотрены ингибиторы желудочно-панкреатических липаз и препараты группы агонистов рецепторов глюкагонподобного пептида-1, а также вариант бариатрических хирургических вмешательств [6]. Агонисты рецепторов глюкагонподобного пептида-1 снижают массу тела и одновременно влияют на механизмы формирования инсулинорезистентности, увеличивая экспрессию переносчиков глюкозы, снижая оксидативный стресс, уменьшая воспалительный компонент [27, 28]. При приеме этих групп препаратов необходимо учитывать потенциальные побочные эффекты, необходимость длительного срока их приема и риск обратного набора веса после отмены. Борь-

ба с инсулинорезистентностью приравнивается к борьбе с СПЯ, так как инсулинорезистентность является одним из ключевых патогенетических звеньев СПЯ. Метформин и агонисты рецепторов глюкагонподобного пептида-1 обладают доказательной эффективностью в лечении инсулинорезистентности.

Гиперандрогения неблагоприятно сказывается на эмоциональном фоне и качестве жизни пациентов. КОК и косметологические манипуляции являются первой линией в борьбе с проявлениями гиперандрогении [6]. В сочетании с КОК-антиандрогены могут быть использованы при лечении гирсутизма у женщин с СПЯ, если спустя более шести месяцев с начала приема КОК и/или косметических процедур не наблюдается положительной динамики или имеется субоптимальный ответ на терапию [29]. Роль андрогенов в лечении СПЯ остается спорной. Из антиандрогенов наибольшее внимание уделяют финастериду, спиронолактону и флутамиду. Эффективность изолированного приема антиандрогенов уступает эффекту КОК, однако комбинации антиандрогенов с КОК/метформин/пиоглитазоном имели больший эффект, чем изолированный прием этих групп препаратов [30].

Инозитол

Инновационной рекомендацией является применение инозитола. Данные об эффективности инозитола накапливаются в течение нескольких последних лет, именно на этом и хочется заострить внимание. В 2013 году на Первой международной консенсусной конференции, посвященной изомерам инозитола в акушерско-гинекологической практике, была признана их роль в патогенезе СПЯ, а ряд исследований доказал их терапевтическую ценность в вопросах репродукции и метаболических эффектов [31]. Из девяти существующих изомеров наибольший клинический интерес представляют мио-инозитол (МИ) и D-хиро-инозитол (DCI), выполняющие различные, но взаимодополняющие функции в метаболизме [32].

Биологическая роль инозитолов включает: участие в качестве вторичных мессенджеров инсулинового сигналинга [33], регуляцию ФСГ-зависимого фолликулогенеза [34], модуляцию синтеза андрогенов через активацию ароматазы [35].

Клинические исследования демонстрируют, что применение инозитолов может способствовать: улучшению показателей овуляции (OR 1,8; 95 % ДИ 1,4–2,3) [36], снижению уровня свободного тестостерона на 15–20 % [36], умеренному уменьшению инсулинорезистентности (HOMA-IR снижается на 0,8 пункта) [37].

Соотношение MI/DCI 40:1 физиологически обосновано и базируется на их плазменной концентрации [40]. РКИ показали преимущество перед другими соотношениями [36, 41], однако метаанализ 2022 года ($n = 12$ исследований) отмечает гетерогенность результатов и недостаточный размер выборки [42].

Сравнение инозитола с метформином: метформин превосходит по влиянию на инсулинорезистентность [37], инозитолы демонстрируют лучший профиль безопасности [36], комбинированная терапия может быть перспективной, но требует дальнейшего изучения [37, 38].

Методологические проблемы исследований инозитола заключаются в следующем: короткий период наблюдения (в среднем 3–6 мес.), разнородность популяций (разные фенотипы СПЯ), использование различных диагностических критериев.

Клинические аспекты исследований инозитола: отсутствие стандартизации дозировок, ограниченные данные по отдаленным исходам, недостаточная изученность у подростков и при ожирении.

Международные руководства (2023) относят инозитолы к экспериментальным методам [6], GRADE-оценка уровня доказательности: В (умеренное качество) [43].

Несмотря на перспективность инозитолов, их применение при СПЯ требует:

- 1) дальнейших многоцентровых РКИ с четкими критериями отбора;
- 2) стандартизации методов оценки эффективности;
- 3) разработки клинических алгоритмов для разных фенотипов.

В текущей клинической практике инозитолы могут рассматриваться как дополнительная терапия у отдельных категорий пациенток, но не должны заменять методы с доказанной эффективностью.

Выводы

В настоящее время научный подход к диагностике и лечению СПЯ претерпел значительные изменения. В вопросах диагностики уровень АМГ может быть использован в качестве альтернативы поликистозным изменениям яичников на УЗИ. Признана важность инсулинорезистентности в рамках СПЯ. Однако лабораторные методы для диагностики инсулинорезистентности являются желательными, но не обязательными.

В вопросах лечения сохраняется главенствующая роль модификации образа жизни, профилактики избыточного веса. В лечебном алгоритме наряду с метформином и КОК появляется все больше упоминаний про инозитол, который на данный

момент занимает весомую позицию в лечебном алгоритме терапии при СПЯ. За последние 20 лет появился большой пул исследований, посвященных изучению мио- и D-хиро-инозитола и их рациональному соотношению для достижения терапевтического эффекта. Большинство исследований сводится к тому, что соотношение 40:1 является физиологичным и наиболее эффективным в лечении СПЯ. Лекарственные препараты против ожирения и бариатрические операции могут быть назначены по показаниям и при отсутствии эффекта от диетотерапии и поведенческой терапии.

Отдельные рекомендации существуют по вопросам стимуляции овуляции, хирургического лечения и использования ВРТ, но рассмотрение этих вопросов выходит за рамки данной публикации.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Финансирование/ Funding

Исследование выполнено за счет собственных средств авторов. / The research was carried out at the authors' own expense.

Список литературы / References

1. Parua S, Das A, Hazra A, et al. Assessing body composition through anthropometry: Implications for diagnosing and managing polycystic ovary syndrome (PCOS). Clin Physiol Funct Imaging. 2025;45(1):e12905. DOI:10.1111/cpf.12905.
2. Deswal R, Narwal V, Dang A, et al. The Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome: A Brief Systematic Review. J Hum Reprod Sci. 2020;13(4):261–271. DOI:10.4103/jhrs.JHRS_95_18.
3. Dalibalta S, Abukhaled Y, Samara F. Factors influencing the prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in the United Arab Emirates. Rev Environ Health. 2022;37(3):311–319. Published 2022 May 11. DOI:10.1515/reveh-2021-0036.
4. Joham AE, Norman RJ, Stener-Victorin E, et al. Polycystic ovary syndrome [published correction appears in Lancet Diabetes Endocrinol. 2022 Nov;10(11):e11. DOI:10.1016/S2213-8587(22)00281-9]. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022;10(9):668–680. DOI:10.1016/S2213-8587(22)00163-2.
5. Christ JP, Cedars MI. Current Guidelines for Diagnosing PCOS. Diagnostics (Basel). 2023;13(6):1113. Published 2023 Mar 15. DOI:10.3390/diagnostics13061113.
6. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, et al. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the

assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2023;189(2):G43–G64. DOI:10.1093/ajendo/ivad096.

7. Sivanandy MS, Ha SK. The Role of Serum Anti-Mullerian Hormone Measurement in the Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(5):907. Published 2023 Feb 27. DOI:10.3390/diagnostics13050907.

8. Ivanova YuA, Mokhort TV. Polycystic ovary syndrome: updated recommendations of the international science-based guidelines for 2023. *Reproductive health. Eastern Europe.* 2024(14). No 1. In Russian [Иванова Ю.А., Мохорт Т.В. Синдром поликистозных яичников: обновленные рекомендации международного научно-обоснованного руководства 2023 года. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2024(14) № 1]. doi.org/10.34883/PI.2024.14.1.011.

9. Mitra S, Saharia GK, Jena SK. Cardio-metabolic risk in Rotterdam clinical phenotypes of PCOS. *Ann Endocrinol (Paris).* 2024;85(1):44–47. DOI:10.1016/j.ando.2023.06.001.

10. Chan JL, Legro RS, Eisenberg E, et al. Correlation of Polycystic Ovarian Syndrome Phenotypes With Pregnancy and Neonatal Outcomes. *Obstet Gynecol.* 2024;144(4):543–549. DOI:10.1097/AOG.0000000000005702.

11. Sharma A, Welt CK. Practical Approach to Hyperandrogenism in Women. *Med Clin North Am.* 2021;105(6):1099–1116. DOI:10.1016/j.mcna.2021.06.008.

12. Fedeli V, Catizone A, Querqui A, et al. The Role of Inositols in the Hyperandrogenic Phenotypes of PCOS: A Re-Reading of Lerner's Results. *Int J Mol Sci.* 2023;24(7):6296. Published 2023 Mar 27. DOI:10.3390/ijms24076296.

13. Leerasiri P, Wongwananuruk T, Indhavivadhana S, et al. Correlation of clinical and biochemical hyperandrogenism in Thai women with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016;42(6):678–683. DOI:10.1111/jog.12945.

14. Pea J, Bryan J, Wan C, et al. Ultrasonographic criteria in the diagnosis of polycystic ovary syndrome: a systematic review and diagnostic meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2024;30(1):109–130. DOI:10.1093/humupd/dmad027.

15. van der Ham K, Barbagallo F, van Schilfgaarde E, et al. The additional value of ultrasound markers in the diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* Published online August 31, 2024. DOI:10.1016/j.fertnstert.2024.08.342.

16. Peña AS, Codner E, Witchel S. Criteria for Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome during Adolescence: Literature Review. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(8):1931. Published 2022 Aug 10. DOI:10.3390/diagnostics12081931.

17. Lemaître M, Christin-Maitre S, Kerlan V. Polycystic ovary syndrome and adipose tissue. *Ann Endocrinol (Paris).* 2023;84(2):308–315. DOI:10.1016/j.ando.2022.11.004.

18. Xu Y, Qiao J. Association of Insulin Resistance and Elevated Androgen Levels with Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS): A Review of Literature. *J Healthc Eng.* 2022;2022:9240569. Published 2022 Mar 21. DOI:10.1155/2022/9240569.

19. Herman R, Sikonja J, Jensterle M, et al. Insulin Metabolism in Polycystic Ovary Syndrome: Secretion, Signaling, and Clearance. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):3140. Published 2023 Feb 5. DOI:10.3390/ijms24043140.

20. Teede HJ, Hutchison S, Zoungas S, et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease risk in women with PCOS. *Endocrine.* 2006;30(1):45–53. DOI:10.1385/ENDO:30:1:45.

21. Gu Y, Zhou G, Zhou F, et al. Life Modifications and PCOS: Old Story But New Tales. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:808898. Published 2022 Apr 13. DOI:10.3389/fendo.2022.808898.

22. Aly JM, Decherney AH. Lifestyle Modifications in PCOS. *Clin Obstet Gynecol.* 2021;64(1):83–89. DOI:10.1097/GRF.0000000000000594.

23. de Medeiros SF, Junior JMS, de Medeiros MAS, et al. Combined oral contraceptive use and obesity in women with polycystic ovary syndrome. A meta-analysis of randomized clinical trials. *Arch Gynecol Obstet.* 2024;310(4):2223–2233. DOI:10.1007/s00404-024-07637-5.

24. Wilkinson LD, Brady PH, Gin GT, et al. Female Pelvic Conditions: Polycystic Ovary Syndrome. *FP Essent.* 2022;515:26–31.

25. Sam S, Ehrmann DA. Metformin therapy for the reproductive and metabolic consequences of polycystic ovary syndrome. *Diabetologia.* 2017;60(9):1656–1661. DOI:10.1007/s00125-017-4306-3.

26. Naderpoor N, Shorakae S, de Courten B, et al. Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis [published correction appears in *Hum Reprod Update.* 2016 Apr;22(3):408–9. DOI:10.1093/humupd/dmv063]. *Hum Reprod Update.* 2015;21(5):560–574. DOI:10.1093/humupd/dmv025.

27. Szczesnowicz A, Szeliga A, Niwczyk O, et al. Do GLP-1 Analogs Have a Place in the Treatment of PCOS? New Insights and Promising Therapies. *J Clin Med.* 2023;12(18):5915. Published 2023 Sep 12. DOI:10.3390/jcm12185915.

28. Pugliese G, de Alteriis G, Muscogiuri G, et al. Liraglutide and polycystic ovary syndrome: is it only a matter of body weight? *J Endocrinol Invest.* 2023;46(9):1761–1774. DOI:10.1007/s40618-023-02084-6.

29. Alesi S, Forslund M, Melin J, et al. Efficacy and safety of anti-androgens in the management of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *EClinicalMedicine.* 2023;63:102162. Published 2023 Aug 9. DOI:10.1016/j.eclinm.2023.102162.

30. Armanini D, Boscaro M, Bordin L, et al. Controversies in the Pathogenesis, Diagnosis and Treatment of PCOS: Focus on Insulin Resistance, Inflammation, and Hyperandrogenism. *Int J Mol Sci.* 2022;23(8):4110. Published 2022 Apr 8. DOI:10.3390/ijms23084110.
31. Dinicola S, Unfer V, Facchinetti F, et al. Inositols: From Established Knowledge to Novel Approaches. *Int J Mol Sci.* 2021;22(19):10575. Published 2021 Sep 30. DOI:10.3390/ijms221910575.
32. Facchinetti F, Bizzarri M, Benvenga S, et al. Results from the International Consensus Conference on Myo-inositol and d-chiro-inositol in Obstetrics and Gynecology: the link between metabolic syndrome and PCOS. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;195:72–76. DOI:10.1016/j.ejogrb.2015.09.024.
33. Laganà AS, Forte G, Bizzarri M, et al. Inositols in the ovaries: activities and potential therapeutic applications. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2022;18(2):123–133. DOI:10.1080/17425255.2022.2071259.
34. Bizzarri M, Monti N, Piombarolo A, et al. Myo-Inositol and D-Chiro-Inositol as Modulators of Ovary Steroidogenesis: A Narrative Review. *Nutrients.* 2023;15(8):1875. Published 2023 Apr 13. DOI:10.3390/nu15081875.
35. Lepore E, Lauretta R, Bianchini M, et al. Inositols Depletion and Resistance: Principal Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci.* 2021;22(13):6796. Published 2021 Jun 24. DOI:10.3390/ijms22136796.
36. Dinicola S, Unfer V, Facchinetti F, et al. Inositol: from accumulated knowledge to innovations (translated by O.A. Pustotina). *Effective pharmacotherapy.* 2022;18(7):20–42. In Russian [Dinicola S, Unfer V, Facchinetti F. и др. Инозитол: от накопленных знаний к новациям (пер. О. А. Пустотиной). Эффективная фармакотерапия. 2022;18(7):20–42]. DOI:10.33978/2307-3586-2022-18-7-20-42.
37. Zhao H, Xing C, Zhang J, He B. Comparative efficacy of oral insulin sensitizers metformin, thiazolidinediones, inositol, and berberine in improving endocrine and metabolic profiles in women with PCOS: a network meta-analysis. *Reprod Health.* 2021;18(1):171. Published 2021 Aug 18. DOI:10.1186/s12978-021-01207-7.
38. Greff D, Juhász AE, Váncsa S, et al. Inositol is an effective and safe treatment in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Biol Endocrinol.* 2023;21(1):10. Published 2023 Jan 26. DOI:10.1186/s12958-023-01055-z.
39. Stefanyan NA, Khashaeva TH, Abusueva ZA, et al. The effect of drugs containing fractions of myo-inositol and D-chiro-inositol on the endocrinological profile in women with menstrual disorders, hyperinsulinemia and obesity. // *Sovremennaya nauka: aktual'ny'e problemye teorii i praktiki. Seriya: Estestvenny'e i Texnicheskie Nauki=Modern science: actual problems of theory and practice. Series: Natural and Technical Sciences.* 2022. No. 05. P. 183–188 In Russian [Стефанян Н.А., Хашаева Т.Х., Абусуева З.А. и др. Влияние препаратов, содержащих фракции мио-инозитола и D-хиро-инозитола, на эндокринологический профиль у женщин с нарушениями менструального цикла, гиперинсулиемией и ожирением. // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. 2022. № 05. С. 183–188]. DOI 10.37882/2223-2966.2022.05.30.
40. Pustotina O, Myers SH, Unfer V, et al. The Effects of Myo-Inositol and D-Chiro-Inositol in a Ratio 40:1 on Hormonal and Metabolic Profile in Women with Polycystic Ovary Syndrome Classified as Phenotype A by the Rotterdam Criteria and EMS-Type 1 by the EGOI Criteria. *Gynecol Obstet Invest.* 2024;89(2):131–139. In Russian [Пустотина О., Майерс Ш., Унфер В. и др. Влияние Мио-инозитола и D-Хироинозитола в соотношении 40:1 на гормональный и метаболический профиль у женщин с синдромом поликистозных яичников, классифицированным как фенотип А по Роттердамским критериям и EMS-тип 1 по критериям EGOI. Инвестиции в гинекологию и акушерство. 2024;89(2):131–139]. DOI:10.1159/000536163.
41. Abusueva ZA, Efendieva RM. A method for correcting menstrual disorders in women with metabolic syndrome. Patent for application No. 2813333C1 dated 02.12.2024. In Russian [Абусуева З.А., Эфендиева Р.М. Способ коррекции нарушений менструального цикла у женщин с метаболическим синдромом. Патент по заявке № 2813333C1 от 02.12.2024].
42. Efendieva RM, Abusueva ZA, Stefanyan NA, Seidalieva KL. Assessment of markers of cardiovascular risks in women with polycystic ovary syndrome and obesity. *Vestnik Dagestanskoy gosudarstvennoy medicinskoj akademii=Herald of the DGMA.* 2025;№1(54):39–43. In Russian [Эфендиева Р.М., Абусуева З.А., Стефанян Н.А., Сейдалиева К.Л. Оценка маркеров сердечно-сосудистых рисков у женщин с синдромом поликистозных яичников и ожирением. Вестник ДГМА. 2025;№1(54):39–43].
43. Monasta G, Vazquez-Levin M, Bezerra Espinola MS, et al. D-chiro-inositol, an aromatase down-modulator, increases androgens and reduces estrogens in male volunteers: a pilot study. *Basic Clin Androl.* 2021 Jun 3;31(1):13. DOI:10.1186/s12610-021-00131-x. PMID: 34078260; PMCID: PMC8173878.

Информация об авторах:

Абусуева Зухра Абусуевна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет»;

Сейдалиева Кира Лукмановна, студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Эфендиева Рамина Мавлюдиновна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет»;

станский государственный медицинский университет»
Минздрава России;

Стефания Нателла Амлетовна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Ибрагимов Бахмуд Расулович, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Authors information:

Zukhra A. Abusueva, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Dagestan State Medical University;

Kira L. Seidalieva, 6th year student of the Faculty of Medicine of the Dagestan State Medical University;

Ramina M. Efendieva, Postgraduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology, Dagestan State Medical University;

Natella A. Stefanyan, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Dagestan State Medical University;

Bakhmud R. Ibragimov, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Dagestan State Medical University.

ВОЗМОЖНОСТИ МЕТОДА T2*-РЕЛАКСОМЕТРИИ В ДИАГНОСТИКЕ ГИПОКСИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПЛОДА

Параскун К. А.^{1,2}, Савелов А. А.¹, Коростышевская А. М.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Россия

Контактная информация:

Параскун Ксения Алексеевна,
ФГБУН Институт «Международный томографический центр» СО РАН,
ул. Институтская, 3А, Новосибирск,
Россия, 630090.
E-mail: paraskunksu@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 20.02.2025
и принята к печати 04.04.2025

Резюме

Существующие в настоящее время способы оценки оксигенации мозга плода являются косвенными и приводят либо к недооценке клинической ситуации, либо, наоборот, к чрезмерным акушерским вмешательствам. При гипоксии в тканях увеличивается количество дезоксигемоглобина, который, обладая парамагнитными свойствами, сокращает T2*-время релаксации (T2*-BP). Этот феномен открывает возможность использования T2*-BP как специфического диагностического маркера гипоксии головного мозга при проведении МРТ плода.

Настоящий обзор посвящен исследованию современного состояния метода T2* магнитно-резонансной релаксометрии в диагностике гипоксических состояний головного мозга плода. Приведены имеющиеся на сегодняшний день сведения о T2*-BP различных структур мозга плода и их изменениях при различных патологических состояниях. Согласно данным исследований, приведенным в настоящем обзоре, T2*-время релаксации тканей мозга плода уменьшается с гестационным возрастом, что связано как с физиологическим уменьшением оксигенации мозга, особенно в третьем триместре, так и с естественным созреванием ткани при развитии плода. Также в ряде исследований наблюдается заметное снижение T2*-BP мозга плода при различных гипоксических состояниях.

МРТ плода является технически сложным из-за маленького размера мозга, непредсказуемых движений плода, а также ряда материнских факторов. В обзоре рассмотрены различные способы быстрого получения и обработки T2*-взвешенных изображений (ВИ), устойчивые к хаотичным движениям плода.

Представленный материал может быть использован для дальнейшего освоения количественной T2*-релаксометрии в пренатальной диагностике.

Ключевые слова: гипоксия, градиентное эхо, магнитно-резонансная томография, мозг плода, пренатальная диагностика, T2*-релаксометрия, эхо-планарная визуализация

Для цитирования: Параскун К.А., Савелов А.А., Коростышевская А.М. Возможности метода T2*-релаксометрии в диагностике гипоксии головного мозга плода. Трансляционная медицина. 2025; 12(2): 171-181. DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-2-171-181. EDN: DTTWIS

POSSIBILITIES OF THE T2* RELAXOMETRY METHOD IN THE DIAGNOSIS OF HYPOXIA OF THE FETAL BRAIN

Kseniia A. Paraskun^{1,2}, Andrey A. Savelov¹,
Aleksandra M. Korostyshevskaya¹

¹ International tomography center, Siberian Branch of Russian Academy
of Sciences, Novosibirsk, Russia

² Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

Corresponding author:

Kseniia A. Paraskun,
International tomography center, Siberian
Branch of Russian Academy of Sciences,
Institutskaya str., 3A, Novosibirsk, Russia,
630090.
E-mail: paraskunksu@yandex.ru

Received 20 February 2025; accepted
04 April 2025

Abstract

The currently existing methods for assessing fetal brain oxygenation are indirect and lead either to underestimation of the clinical situation or, conversely, to excessive obstetric interventions. During hypoxia, the amount of paramagnetic deoxyhemoglobin in tissues increases, so it reduces the T2* relaxation time. This phenomenon opens up the possibility of using T2* as a specific diagnostic marker of brain hypoxia during fetal MRI. This review is devoted to the study of the capabilities of the T2* magnetic resonance relaxometry method in the diagnosis of hypoxic conditions of the fetal brain. The currently available data on T2* of various fetal brain structures and their changes in various pathological conditions are presented. According to the data from the studies presented in this review, T2* relaxation time of fetal brain tissue decreases with gestational age, which is associated with both a physiological decrease in brain oxygenation, especially in the third trimester, and with the natural maturation of tissue during fetal development. Also, a number of studies have observed a noticeable decrease in T2* relaxation time of the fetal brain under various hypoxic conditions.

Fetal MRI is technically challenging due to the small size of the brain, unpredictable fetal movements, and also a number of maternal factors. All researchers indicate a decrease of T2* in the presence of hypoxia. In the review various methods for quickly obtaining and processing T2*-weighted images that are resistant to chaotic fetal movements are considered. The presented material can be used for further development of quantitative T2* relaxometry in prenatal diagnostics.

Key words: echo-planar imaging, fetal brain, gradient echo, hypoxia, magnetic resonance imaging, prenatal diagnostics, T2* relaxometry

For citation: Paraskun KA, Savelov AA, Korostyshevskaya AM. Possibilities of the T2 relaxometry method in the diagnosis of hypoxia of the fetal brain. Translational Medicine. 2025; 12(2): 171-181. (In Rus.) DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-2-171-181. EDN: DTTWIS*

Список сокращений: БВ — белое вещество, ВИ — взвешенные изображения, ВПС — врожденные пороки сердца, ВР — время релаксации, ДИ — доверительный интервал, МРТ — магнитно-резонансная томография, мс — миллисекунды, НГ — неделя гестации, ПЗ — подпластинчатая зона, СВК/КП — серое вещество коры/кортикаль-

ная пластинка, Т — таламус, Тл — Тесла, BOLD — blood oxygen level dependent, CI — confidence interval, CP/CGM — cortical plate/cortical grey matter, EPI — echo-planar imaging, FA — flip angle, FWM — frontal white matter, GA — gestational age, GRE — gradient echo, IZ/VZ — intermediate zone/ventricular zone, LSOL — indicates left-sided

obstructive lesions, OWM — occipital white matter, SUB — subplate tissue, TE — time echo, TGA — transposition of the great arteries, THA — thalamic gray matter, TR — time repeat.

Введение

МРТ плода является верификационным методом диагностики после планового ультразвукового исследования и выполняется для подтверждения, уточнения или исключения обнаруженных патологических изменений, а также выявления дополнительных аномалий [1–3]. Пороки развития центральной нервной системы являются одними из основных показаний к проведению МРТ плода [4]. Наряду со структурной визуализацией патологических изменений, начинается внедрение и новых количественных методов МРТ, в том числе для исключения последствий гипоксии, так как используемые сегодня биофизические и биохимические методы могут выявить лишь косвенные показатели возможного развития гипоксии у плода [5].

При гипоксии любого генеза концентрация кислорода уменьшается, а количество дезоксигенированного гемоглобина увеличивается. Обладая парамагнитными свойствами, дезоксигемоглобин индуцирует локальные неоднородности постоянного магнитного поля и значительно усиливает дефазировку сигнала вокруг эритроцитов, тем самым и сокращая $T2^*$ -время релаксации (BP). Этот эффект лежит в основе BOLD (blood oxygen level dependent)/функциональной МРТ (зависящей от уровня кислорода в крови МРТ) [6–8]. Также свой вклад вносит и базовое $T2$ -BP, которое меняется в зависимости от содержания воды, отложения липидов и накопления макромолекул [9]. С помощью магнитно-резонансной релаксометрии можно измерить времена релаксации $T1$, $T2$, $T2^*$, которые являются абсолютными количественными характеристиками тканей [10].

$T2^*$ -релаксация — это затухание поперечной намагниченности, вызванное сочетанием спин-спиновой релаксации и локальных неоднородностей магнитного поля, видимое при последовательностях GRE (gradient echo, градиентное эхо). Дезоксигемоглобин из-за своих парамагнитных свойств создает микроскопические неоднородности поля, что вызывает снижение сигнала на $T2^*$ -ВИ и напрямую свидетельствует о снижении оксигенации ткани с возможностью количественной оценки этого состояния *in vivo* [11].

В данном обзоре рассматриваются основы применения $T2^*$ -релаксометрии в диагностике гипоксических состояний головного мозга плода, описано современное состояние метода.

$T2^*$ -релаксометрия в пренатальной диагностике ишемии

Кислородное голодание, или гипоксия плода — наиболее распространенное последствие осложненной беременности, возникающее в результате нарушений плацентации, острых ситуаций, инфекций, воздействия токсических веществ и ряда материнских факторов. Недостаточное поступление кислорода к мозговой ткани плода приводит к гипоксическо-ишемической энцефалопатии, которая, в свою очередь, выступает предиктором развития церебрального паралича, а также других неврологических и когнитивных нарушений у ребенка [13, 14].

Гипоксия плода, определяемая сегодня по косвенным показателям пуповинной крови и методом доплерометрии средней мозговой артерии, имеет большое количество ложноположительных результатов в связи с известными эффектами перераспределения крови и саморегулирующимися метаболическими механизмами защиты мозга от гипоксии [15, 16]. Диагностические неточности приводят к необоснованным акушерским вмешательствам, поэтому сохраняется потребность в более достоверных методах диагностики гипоксии.

Наибольшее количество исследований возможностей $T2^*$ -релаксометрии касаются применения данного метода для определения состояния мозга плода как в норме, так и при гипоксических состояниях.

Впервые $T2^*$ -BP мозга плода были получены в исследовании S. Vasylechko и соавторов (2014) [18], согласно которому средние значения $T2^*$ -BP основных областей головного мозга плода (приведены на рис. 1) были сопоставимы или превышали значения $T2^*$ -BP мозга новорожденных, а также были существенно больше, чем у взрослых. Кроме того, было выявлено выраженное снижение $T2^*$ -BP с увеличением гестационного возраста, что, по мнению авторов, было связано с увеличением синаптической плотности, миелинизацией, изменением мозгового кровотока и снижением содержания воды в тканях головного мозга плодов по мере внутриутробного развития.

В последующем были впервые получены данные о гестационном изменении $T2^*$ -BP серого вещества кортикальной пластинки/корковой ткани серого вещества мозга здоровых плодов [19]. На рисунке 2 показаны значения $T2^*$ -BP, рассчитанные у плодов на разных сроках гестации.

В недавней работе K. Baadsgaard и коллег (2022) подтвержден высокий потенциал взвешенной по $T2^*$ МРТ плода в диагностике гипоксии *in vivo* [20]. $T2^*$ -BP фетальных органов было снижено при патологии плаценты, причем изменения по данным МРТ наблюдались еще до того, как

были выявлены изменения кровообращения плода с помощью доплерографии. Также было отмечено снижение T2*-BP с увеличением срока гестации, что, по мнению авторов, связано не только с изменением свойств тканей плода в процессе их созревания, но и с уменьшением оксигенации органов в процессе развития.

У плодов с пороками сердца происходит снижение церебральной оксигенации вследствие

аномального смешивания насыщенной кислородом крови из плаценты и дезоксигенированной крови из тела плода. Вследствие этого ожидается изменение T2*-BP головного мозга при релаксометрии, что и было продемонстрировано в нескольких исследованиях [21–23]. Сравнение полученных значений T2*-BP мозга здоровых плодов и плодов с пороками сердца показано на рисунке 3.

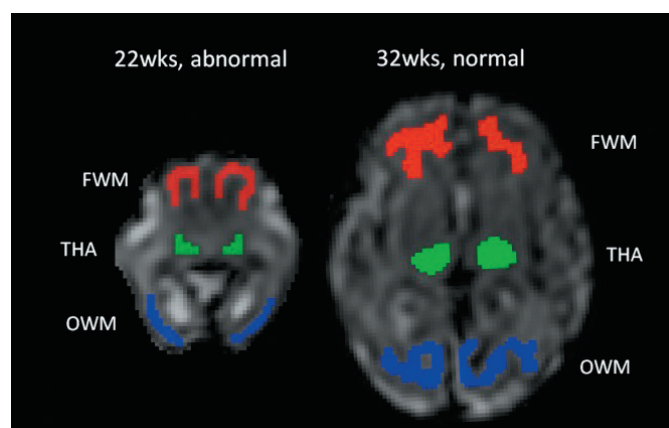


Рис. 1. Области интереса, в которых измерено T2*-BP на 22-й (слева) и на 32-й неделях гестации (справа)

FWM — белое вещество лобной доли; THA — серое вещество таламуса; OWM — белое вещество затылочной доли [18].

Figure 1. Measured T2* in the regions of interest, at 22 GA (left) and at 32 GA (right)

FWM — frontal white matter; THA — thalamic gray matter; OWM — occipital white matter; GA — gestational age [18].

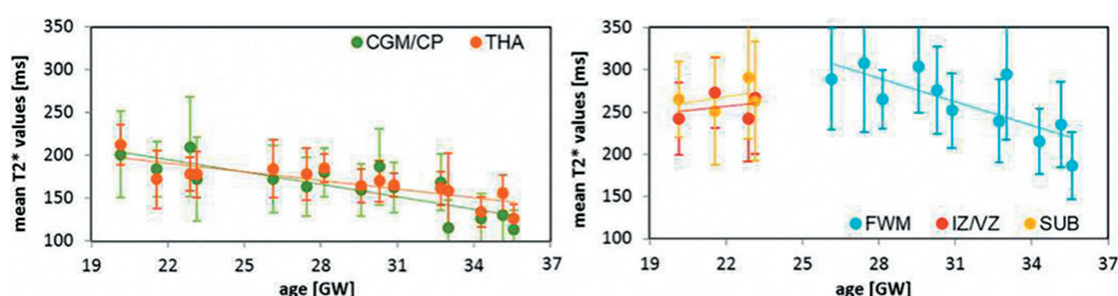


Рис. 2. Средние значения T2*, рассчитанные в области интереса для CP/CGM, THA, FWM, SUB и IZ/VZ, нанесены на график в зависимости от недели беременности. Уменьшение T2* достоверно коррелирует с увеличением НГ ($P < 0,0001$ для CGM/CP и THA; $P < 0,01$ для FWM)

CP/CGM — серое вещество коры/кортикальная пластинка; THA — таламус; FWM — белое вещество лобной доли; SUB — подпластинчатая зона; IZ/VZ — промежуточная пластинка/вентрикулярная пластинка [19].

Figure 2. T2* mean values calculated within the ROIs for CP/CGM, THA, FWM, SUB, and IZ/VZ plotted against each subject's age. The decrease of CGM/CP, THA and FWM T2* values was significantly correlated with the increasing fetal age ($P < 0.0001$ for CGM/CP and THA; $P < 0.01$ for FWM)

CP/CGM — cortical plate/cortical grey matter; THA — thalamic grey matter; FWM — frontal white matter; SUB — subplate tissue; IZ/VZ — intermediate zone/ventricular zone [19].

Недавно проведены эксперименты [24, 25], рассматривающие применение T2* МРТ на томографах с индукцией магнитного поля 0,55 Тл. МРТ на низкопольном томографе обладает рядом преимуществ, таких как: уменьшение артефактов на изображениях, повышенный комфорт пациента, более длительные T2* времена релаксации. В этих исследованиях получены ожидаемо большие абсолютные значения T2*-BP, чем на высокопольных томографах, а также подтверждено снижение среднего T2*-BP головного мозга плодов с увеличением срока гестации.

Систематизированные данные, полученные из литературных источников, обобщающие результаты измерения T2*-BP мозга плодов, приведены в таблице 1.

Методики проведения, постобработки и оценки результатов T2*-релаксометрии мозга плода

МРТ мозга плода является непростой задачей из-за малых размеров исследуемых структур, дыхания матери и, особенно, из-за непредсказуемых

движений плода [26]. Из-за влияния этих факторов полученные изображения могут иметь артефакты, вызванные движениями, что требует настройки в реальном времени плоскости съемки для получения точных ортогональных изображений относительно анатомии мозга плода (в аксиальной, коронарной, сагиттальной плоскостях) [27].

Для расчета T2*-BP требуется получение нескольких (минимум двух) T2*-ВИ с различными временами эха (time echo, TE). Добавление дополнительных времен эха, с одной стороны, повышает точность оценки T2*-BP, а с другой — значительно увеличивает время сканирования. Считается, что для надежного количественного определения T2*-BP у взрослых достаточно шести отдельных T2*-ВИ [28]. Однако с увеличением времени исследования возрастает влияние артефактов от хаотичного движения плодов в процессе сканирования. При этом для точного разграничения структур в маленьком мозге плода и оценки релаксационных параметров тканей необходимо получение высококачественных МРТ-изображений. Для достижения компромисса между скоростью получения и каче-

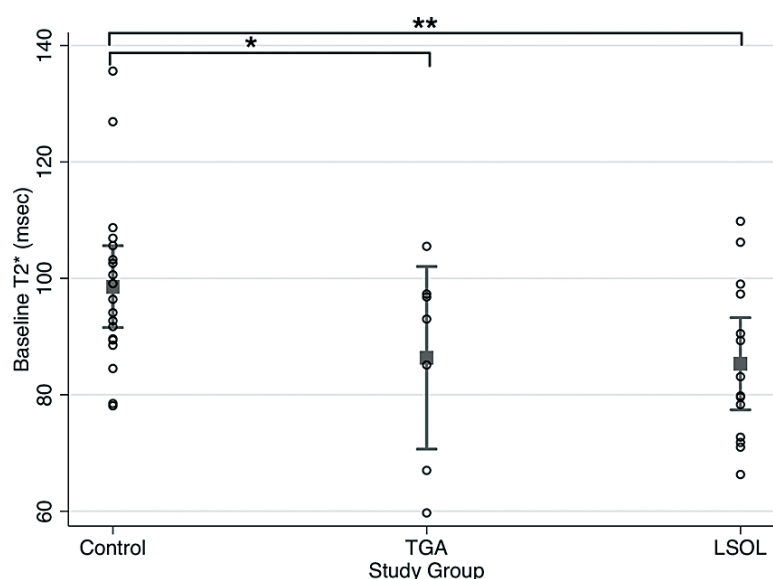


Рис. 3. Значения T2* на исходном уровне для контрольной группы, LSOL и TGA со средним значением и 95 % доверительным интервалом (ДИ). На исходном этапе оксигенация тканей головного мозга (T2*) была значительно ниже при LSOL (коэффициент: -15,4, 95 % ДИ, от -25,3 до -5,5, P = 0,003) и TGA (*коэффициент: -12,0, 95 % ДИ, от -24,4 до 0,4, P = 0,05) по сравнению с контрольной группой с поправкой на НГ при проведении МРТ**

LSOL — левостороннее обструктивное поражение легких; TGA — транспозиция магистральных артерий [22].

Figure 3. T2* values at baseline for the control, LSOL and TGA groups with mean and 95 % confidence interval (CI). At baseline, cerebral tissue oxygenation (T2*) is significantly lower in LSOL (coeff: -15.4, 95 % CI, -25.3 to -5.5, P = 0.003) and TGA (*coeff: -12.0, 95 % CI, -24.4 to 0.4, P = 0.05) compared with the control group after adjusting for gestational age at MRI**

LSOL indicates left-sided obstructive lesions; TGA, transposition of the great arteries [22].

ством изображений требуется разработка быстрых протоколов сканирования, а также поиск методов коррекции артефактов от движений в получаемом наборе изображений.

Время релаксации T2* мозга плода было оценено в девяти исследованиях, среди которых два было выполнено на томографе 0,55 Тл [24, 25], пять на томографе 1,5 Тл [18–21], два на томографе 3 Тл

[22, 29]. T2*-ВИ были получены с помощью последовательностей GRE (gradient echo, градиентное эхо). В некоторых исследованиях для ускорения процесса сканирования применялись методики, основанные на эхо-планарной визуализации (echo planar imaging, EPI) [18, 19, 23, 25], позволяющей получить весь набор данных после одного радиочастотного возбуждающего импульса.

Таблица 1. Средние значения T2* (мс), рассчитанные в областях интереса

Table 1. Average values of T2* (ms) calculated in the region of interest

Ссылка	СВК/КП	Т	БВ	ПЗ	n	НГ
Vasylechko, et al. (2014) [18]	-	159 ± 32	220 ± 45 (лобная доля); 236 ± 45 (затылочная доля)	-	24	22–38
Blazejewska, et al. (2016) [19]	163 ± 30	168 ± 21	259 ± 34	-	15	20–36
Blazejewska, et al. (2016) [19]	-	-	-	268 ± 17	2	29, 32
Lauridsen, et al. (2017) (плоды без ВПС) [21]	-	-	157 (95 % ДИ 152–163); 125 (95 % ДИ 120–130)	-	28	32 37
Lauridsen, et al. (2017) (плоды с ВПС) [21]	-	-	143 (95 % ДИ 136–150); 111 (95 % ДИ 104–118)	-	15	32 37
Peyvandi, et al. (2020) (плоды без ВПС) [22]	-	-	99,7 (95 % ДИ 93,0–106,4)	-	20	33,9 (33,5–34,4)
Peyvandi, et al. (2020) (плоды с ВПС) [22]	-	-	84,8 (95 % ДИ 78,9–90,7)	-	24	33,8 (33,4–34,2)
Baadsgaard, et al. (2022) [20]	-	-	170 ± 16,4	-	126	34,1 (30,6–37,4)
Verdera, et al. (2023) [24]	-	-	281,5	-	79	29,4 (17,6–39,3)
Cromb, et al. (2024) (плоды без ВПС) [23]	-	-	218 ± 26	-	30	31,9–36,7
Cromb, et al. (2024) (плоды с ВПС) [23]	-	-	202 ± 25	-	51	30,9–32,9

Примечание: СВК/КП — серое вещество коры/кортикальная пластинка, Т — таламус, БВ — белое вещество, ПЗ — подпластинчатая зона, n — количество исследуемых плодов, НГ — недели гестации, ДИ — доверительный интервал, ВПС — врожденные пороки сердца.

Note: CP/CGM is the gray matter of the cortex/cortical plate, THA is the thalamus, WM is the white matter, SUB is the subplate tissue, n is the number of fetuses studied, GA is the weeks of gestation, CI is the confidence interval, CHD is congenital heart congenital heart disease.

Применяемые авторами протоколы МРТ отличались количеством и диапазоном времен эха (TE). Так, в исследовании [19] T2*-BP оценивалось на основе двух, в исследованиях [18, 21, 23, 24] — на основе пяти, в исследовании [22] — восьми, а в исследованиях [20, 21] — на основе шестнадцати изображений с различными значениями TE.

Значения T2* области интереса (region of interest, ROI), охватывающей исследуемые структуры на изображениях без видимых артефактов, были получены путем нелинейной аппроксимации с использованием моноэкспоненциальной функции затухания среднего сигнала в пределах ROI на каждом изображении с разными значениями TE:

$$S_i(TE_i) = S_0 e^{\frac{-TE_i}{T2^*}},$$

где S_i — измеренная интенсивность сигнала в ROI; TE_i — соответствующее время эхо-сигнала; S_0 — сигнал при нулевом TE (равновесная намагниченность) [18]. Таким образом, чем больше изображений получено с различными значениями TE, тем точнее можно рассчитать спад индукции и соответственно время релаксации T2*.

В некоторых исследованиях значение T2* рассчитывалось как среднее значение от нескольких

срезов [18], в других T2* было получено на основе 3D-карт мозга плода [19, 23], пример которых показан на рисунке 4.

В исследовании [18], где впервые были измерены T2*-BP мозга плодов, использовался метод single shot multiecho gradient echo EPI с кодированием чувствительности (SENSE) и с минимальными интервалами между эхо-сигналами. Данный метод позволил осуществить «заморозку» движения плода внутри среза, однако не решал проблему движения между срезами, так что исследователям приходилось выделять ROI на каждом срезе по отдельности. Оценка T2*-BP выполнялась после выравнивания вокселей мозга между отдельными эхо-изображениями.

В исследовании [19] T2*-BP измерялись с помощью 3D-карт, на основе 2D-данных с двойным эхо-сигналом, взвешенных по T2*, созданных с применением коррекции движения между срезами с последующей реконструкцией изображений с высоким разрешением на основе нескольких эхо-изображений. Схематичное изображение этого процесса отражено на рисунке 5.

В исследовании [29] было предложено использовать автоматический комбинированный тканеспецифичный анализ, сочетающий использование структурных T2-ВИ и количественных значений T2*-BP соответствующих областей. При таком

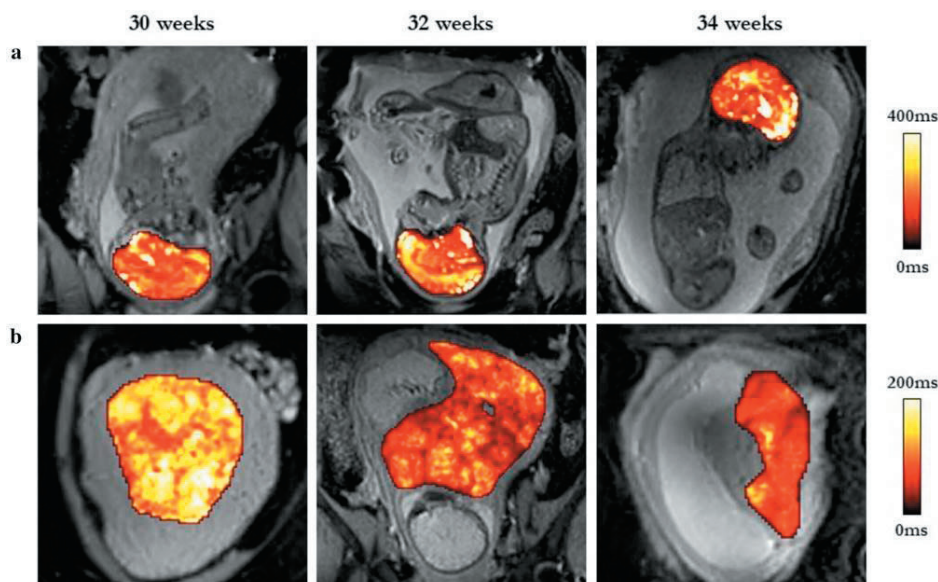


Рис. 4. Карты T2* головного мозга плода (а) и плаценты (б) с масками нейронной сети nn-UNet для головного мозга плода и плаценты, наложенными на gradient-echo EPI изображения от шести плодов с пороками сердца [23]

Figure 4. Fetal brain (a) and placental (b) T2* maps, masked by a bespoke nn-UNet for the fetal brain and placenta overlaid on gradient-echo EPI data from six fetuses with congenital heart disease [23]

анализе сегментация T2*-параметрических карт служит для расчета тканеспецифичных значений T2*-BP, тогда как T2-взвешенные изображения предоставляют информацию о структуре и объеме мозга.

Обобщенные и систематизированные данные по методике проведения T2*-релаксометрии представлены в таблице 2.

Обсуждение

Количественные методы все чаще используются в МРТ плода. В данном обзоре были рассмотрены исследования, касающиеся метода T2*-релаксометрии головного мозга плода с оценкой возможности применения метода для диагностики внутриутробных гипоксических состояний.

Исходя из представленных в обзоре данных, можно сделать два основных вывода. Во-первых, полученные многими авторами T2*-BP мозга плода имеют отрицательную корреляцию с гестационным возрастом, что, вероятно, связано как с физиологическим уменьшением оксигенации

мозга, особенно в третьем триместре, так и с естественным созреванием ткани при развитии плода. Во-вторых, существует ряд исследований, которые продемонстрировали заметное снижение T2*-BP мозга при гипоксических состояниях, связанных с патологиями развития сердечно-сосудистой системы плода. Следовательно, на сегодняшний день существуют определенные, хоть и разрозненные нормативные ориентиры T2*-BP релаксации мозга плода, а также данные о том, что метод T2*-релаксометрии достаточно чувствителен в оценке гипоксии головного мозга благодаря обнаружению снижения T2*-BP, особенно на позднем сроке. Кроме того, мы постарались суммировать опыт предшествующих исследователей по методике проведения и получения количественных данных T2*-BP для облегчения освоения данного метода отечественными специалистами лучевой диагностики на этапах пренатальных и клинических испытаний. Надо отметить, что применение количественных и функциональных методов МРТ в пренатальной диагностике сопряжено с боль-

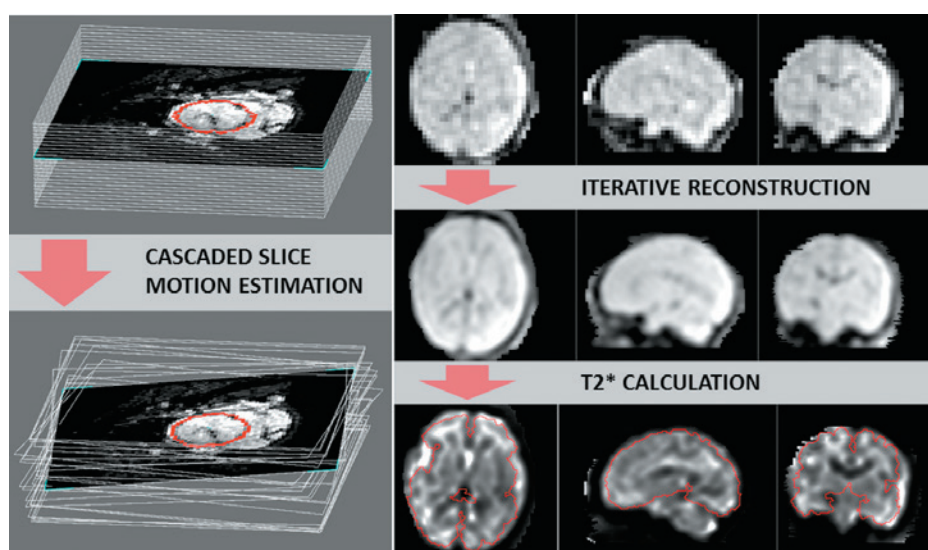


Рис. 5. Слева: иллюстрация процесса коррекции движения между срезами с помощью каскадной оценки движения срезов (набор (стек) срезов до (вверху) и после (внизу) коррекции). Справа: три этапа обработки на примере набора данных: одно изображение T2*-взвешенной последовательности, полученное при более длинном TE после регистрации объема (верхний ряд), итеративная реконструкция T2*-взвешенного изображения высокого разрешения (1 мм³) со всех временных изображений (средний ряд) и рассчитанная карта T2* (нижний ряд). Мозг выделен красным [19]

Figure 5. Left: Illustration of the between-slice motion correction process using cascaded slice motion estimation: example stack of slices before (top) and after correction (bottom). Right: Three stages of data processing presented on an example data set, one frame of T2*-weighted sequence acquired with the longer TE after volume registration (top row), iterative reconstruction of the high-resolution (1 mm³ isotropic) T2*-weighted image from all time frames (middle row) and subsequently calculated T2* map (bottom row). The brain has been outlined in red [19]

Таблица 2. Некоторые параметры импульсных последовательностей, применяемых при T2*-релаксометрии плодов согласно литературным данным (приведены оригинальные названия протоколов сканирования)

Table 2. Some parameters of pulse sequences used in T2* relaxometry of fetuses according to literature data (original names of scanning protocols are given)

Ссылка	Индукция поля томографа (Тл)	Протокол сканирования	Количество эхо-сигналов	Диапазон TE (мс)	Время повторения TR (мс)	Угол поворота (FA)
Vasylechko, et al. (2014) [18]	1,5	Single shot multiecho echo planar imaging	5	27–199,8	-	-
Blazejewska, et al. (2016) [19]	1,5	T2*-weighted 2D EPI multislice dual-echo	2	15–43 и 15–100	-	-
Lauridsen, et al. (2017) [21]	1,5	Multiecho gradient echo (с задержкой дыхания 9 с.)	5 или 16	1,42–80/121,5	123	20°
Peyvandi, et al. (2020) [22]	3,0	Multiecho spoiled gradient echo	8	2,0–22,0	24,0–24,2	20°
Baadsgaard, et al. (2022) [20]	1,5	T2*-weighted gradient recalled echo (с задержкой дыхания 12 с.)	16	3,0–67,5	71,2	30°
Verdera, et al. (2023) [24]	0,55	Single-shot multiecho gradient-echo EPI	5	46–342	-	-
Uus, et al. (2023) [29]	3,0	Gradient echo single-shot EPI	5	13–240	-	-
Cromb, et al. (2024) [23]	1,5	Multiecho single shot gradient echo EPI	5	11,2–194,7	-	90°

шими техническими сложностями, связанными с малыми размерами и неконтролируемыми движениями объекта обследования, особенно во втором триместре. Именно поэтому мы не ожидаем быстрого внедрения метода T2*-релаксометрии в практическую медицину. Однако с учетом высокой востребованности метода количественного определения гипоксических состояний у плода очевиден большой потенциал метода, который, по данным нашего обзора литературы, требует пристального внимания и дальнейшей разработки современных методов сканирования, постобработки изображений, в том числе с помощью нейросетевого моделирования. По нашему мнению, слабой стороной международного опыта является малое количество и разрозненность проведенных исследований, отсутствие разработанных стандартов внутриутробной T2*-релаксометрии. Прежде всего, этот новый неинвазивный количественный инструмент определения гипоксических состояний плода требует дальнейшей валидации

нормативных показателей на большей выборке и при различных верифицированных факторах риска, чтобы стать достоверным маркером внутриутробной гипоксии, своевременно указывающим врачам на необходимость лечебных мероприятий и коррекции тактики ведения беременности.

Заключение

Все авторы исследований T2*-релаксометрии подчеркивают, что ни один из ранее используемых методов не обладал таким потенциалом исследования гипоксии ткани *in vivo*, каким обладает метод T2*-релаксометрии, поскольку он описывает фундаментальные свойства релаксации тканей и, следовательно, дает возможность определять изменения на функциональном уровне до появления необратимых органических повреждений мозга. Таким образом, данный неинвазивный метод пренатальной диагностики может обеспечить эффективную количественную оценку оксигенации мозга плода, а также помогает проследить

естественные морфофункциональные изменения мозга в процессе внутриутробного развития, углубляя наши фундаментальные знания о процессах физиологического и патологического нейрогенеза.

В последние 10 лет зарубежными учеными были получены первые значения T2*-ВР мозга плода, предложены технические подходы для борьбы с артефактами от движений плода, рассмотрены различные инструменты для реконструкции изображений, получения количественных данных. МРТ, основанная на T2*-релаксометрии, требует дальнейшей разработки, а количественные данные — валидации на большой выборке, что является актуальной задачей отечественной и мировой пренатальной диагностики.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Благодарности / Acknowledgements

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-25-00023 (<https://rscf.ru/project/25-25-00023/>). Параскун К. А. благодарит Минобрнауки России (гос. задание: 1023110800234-5-3.2.25;3.1.4;3.2.12, «Изучение процессов постинсультной структурно-функциональной реорганизации головного мозга современными методами нейровизуализации») за доступ к оборудованию. / The study was founded by the Russian Science Foundation (Project No. 25-25-00023 <https://rscf.ru/project/25-25-00023/>). Paraskun K. A. thanks the Ministry of Education and Science of Russia (№: 1023110800234-5-3.2.25;3.1.4;3.2.12, “Post-stroke structural and functional brain reorganization study by modern neurovisualisation methods”) for access to equipment.

Список литературы / References

1. Masselli G, Vaccaro Notte MR, Zacharzewska-Gondek A, et al. Fetal MRI of CNS abnormalities. Clin Radiol. 2020;75(8):640.e1–640.e11. DOI:10.1016/j.crad.2020.03.035.
2. Manganaro L, Capuani S, Gennarini M, et al. Fetal MRI: what's new? A short review. Eur Radiol Exp. 2023;7(1):41. DOI:10.1186/s41747-023-00358-5.
3. Powers AM, White C, Neuberger I, et al. Fetal MRI Neuroradiology: Indications. Clin Perinatol. 2022;49(3):573–586. DOI:10.1016/j.clp.2022.05.001.
4. Manganaro L, Antonelli A, Bernardo S, et al. Highlights on MRI of the fetal body. Radiol Med. 2018 Apr; 123(4):271–285. DOI:10.1007/s11547-017-0834-7.
5. Hussain NM, O'Halloran M, McDermott B, et al. Fetal monitoring technologies for the

detection of intrapartum hypoxia — challenges and opportunities. Biomed Phys Eng Express. 2024;10(2). DOI:10.1088/2057-1976/ad17a6.

6. O'Connor JPB, Robinson SP, Waterton JC. Imaging tumour hypoxia with oxygen-enhanced MRI and BOLD MRI. Br J Radiol. 2019;92(1095):20180642. DOI:10.1259/bjr.20180642.

7. Vu C, Chai Y, Coloigner J, et al. Quantitative perfusion mapping with induced transient hypoxia using BOLD MRI. Magn Reson Med. 2021;85(1):168–181. DOI:10.1002/mrm.28422.

8. Sayin ES, Schulman J, Poublanc J, et al. Investigations of hypoxia-induced deoxyhemoglobin as a contrast agent for cerebral perfusion imaging. Hum Brain Mapp. 2023;44(3):1019–1029. DOI:10.1002/hbm.26131.

9. Bottomley PA, Hardy CJ, Argersinger RE, et al. A review of 1H nuclear magnetic resonance relaxation in pathology: are T1 and T2 diagnostic? Med Phys. 1987;14(1):1–37. DOI:10.1118/1.596111.

10. Cheng HL, Stikov N, Ghugre NR, et al. Practical medical applications of quantitative MR relaxometry. J Magn Reson Imaging. 2012;36(4):805–24. DOI:10.1002/jmri.23718.

11. Chavhan GB, Babyn PS, Thomas B, et al. Principles, techniques, and applications of T2*-based MR imaging and its special applications. Radiographics. 2009 Sep-Oct;29(5):1433–49. DOI:10.1148/rg.295095034. PMID: 19755604; PMCID: PMC2799958.

12. Cameron IL, Ord VA, Fullerton GD. Characterization of proton NMR relaxation times in normal and pathological tissues by correlation with other tissue parameters. Magn Reson Imaging. 1984;2(2):97–106. DOI:10.1016/0730-725x(84)90063-8.

13. Giussani DA. The fetal brain sparing response to hypoxia: physiological mechanisms. J Physiol. 2016;594(5):1215–30. DOI:10.1113/JP271099.

14. Prayer D, Brugger PC, Kasprarian G, et al. MRI of fetal acquired brain lesions. Eur J Radiol. 2006;57(2):233–49. DOI:10.1016/j.ejrad.2005.11.023.

15. Yusenko SR, Nagorneva SV, Kogan IYu. Changes in fetal cerebral hemodynamics in fetal growth retardation. Rossijskij vestnik akushera-ginekologa=Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2024;24(3):36–41. In Russian [Юсенко С.Р., Нагорнева С.В., Коган И.Ю. Изменение мозговой гемодинамики плода при задержке его роста. Российский вестник акушера-гинеколога. 2024;24(3):36–41].

16. Lazareva GA, Chebysheva EL. Role of dopplerometric indicators in assessment of fetal cerebral hemodynamics. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya=Modern problems of science

and education. 2021;5:123. In Russian [Лазарева Г.А., Чебышева Е.Л. Роль доплерометрических показателей в оценке церебральной гемодинамики плода. Современные проблемы науки и образования. 2021;5:123].

17. Vasung L, Fischi-Gomez E, Hüppi PS. Multimodality evaluation of the pediatric brain: DTI and its competitors. *Pediatr Radiol*. 2013;43(1):60–8. DOI:10.1007/s00247-012-2515-y.

18. Vasylechko S, Malamateniou C, Nunes RG, et al. T2* relaxometry of fetal brain at 1.5 Tesla using a motion tolerant method. *Magn Reson Med*. 2015;73(5):1795–802. DOI:10.1002/mrm.25299.

19. Blazejewska AI, Seshamani S, McKown SK, et al. 3D in utero quantification of T2* relaxation times in human fetal brain tissues for age optimized structural and functional MRI. *Magn Reson Med*. 2017;78(3):909–916. DOI:10.1002/mrm.26471.

20. Baadsgaard K, Hansen DN, Peters DA, et al. T2* weighted fetal MRI and the correlation with placental dysfunction. *Placenta*. 2023;131:90–97. DOI:10.1016/j.placenta.2022.12.002.

21. Lauridsen MH, Uldbjerg N, Henriksen TB, et al. Cerebral Oxygenation Measurements by Magnetic Resonance Imaging in Fetuses With and Without Heart Defects. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(11):e006459. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.117.006459.

22. Peyvandi S, Xu D, Wang Y, et al. Fetal Cerebral Oxygenation Is Impaired in Congenital Heart Disease and Shows Variable Response to Maternal Hyperoxia. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(1):e018777. DOI:10.1161/JAHA.120.018777.

23. Cromb D, Steinweg J, Aviles Verdera J, et al. T2*-Relaxometry MRI to Assess Third Trimester Placental and Fetal Brain Oxygenation and Placental Characteristics in Healthy Fetuses and Fetuses With Congenital Heart Disease. *J Magn Reson Imaging*. 2024. DOI:10.1002/jmri.29498.

24. Aviles Verdera J, Story L, Hall M, et al. Reliability and Feasibility of Low-Field-Strength Fetal MRI at 0.55 T during Pregnancy. *Radiology*. 2023;309(1):e223050. DOI:10.1148/radiol.223050.

25. Payette K, Uus AU, Kollstad E, et al. T2* relaxometry of fetal brain structures using low-field (0.55T) MRI. *Magn Reson Med*. 2024;1–12. DOI:10.1002/mrm.30409.

26. Malamateniou C, Malik SJ, Counsell SJ, et al. Motion-compensation techniques in neonatal and fetal MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34(6):1124–36. DOI:10.3174/ajnr.A3128.

27. Ciceri T, Casartelli L, Montano F, et al. Fetal brain MRI atlases and datasets: A review. *Neuroimage*. 2024 Apr 15; 292:120603. DOI:10.1016/j.neuroimage.2024.120603.

28. Péran P, Hagberg G, Luccichenti G, et al. Voxel-based analysis of R2* maps in the healthy human brain. *J Magn Reson Imaging*. 2007;26(6):1413–20. DOI:10.1002/jmri.21204.

29. Uus AU, et al. Combined Quantitative T2* Map and Structural T2-Weighted Tissue-Specific Analysis for Fetal Brain MRI: Pilot Automated Pipeline. In: Link-Sourani D, Abaci Turk E, Macgowan C, et al. (eds). *Perinatal, Preterm and Paediatric Image Analysis. PIPPI 2023. Lecture Notes in Computer Science*. 2023. Vol. 14246. Springer, Cham. DOI:10.1007/978-3-031-45544-5_3.

Информация об авторах:

Параскун Ксения Алексеевна, лаборант лаборатории функциональной нейровизуализации, ФГБУН Институт «Международный томографический центр» СО РАН;

Савелов Андрей Александрович, к.ф.-м.н., старший научный сотрудник, ФГБУН Институт «Международный томографический центр» СО РАН;

Коростышевская Александра Михайловна, д.м.н., ведущий научный сотрудник, заведующая отделением медицинской диагностики, ФГБУН Институт «Международный томографический центр» СО РАН.

Authors information:

Kseniia A. Paraskun, laboratory assistant of Laboratory of Functional Neuroimaging, International tomography center, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences;

Andrey A. Savelov, Ph.D., Senior Researcher, International tomography center, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences;

Aleksandra M. Korostyshevskaya, M.D., Leading Researcher, Head of the Department of Medical Diagnostics, International tomography center, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences.

МЕТАБОЛИЗМ ГЛЮКОЗЫ И ПЕРФУЗИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С ИНСОМНИЕЙ

Гордеев А. Д.^{1,2}, Коростовцева Л. С.¹, Амелина В. В.^{1,3},
Заброда Е. Н.^{1,2}, Бочкарев М. В.¹, Юдина О. В.¹, Свириев Ю. В.¹,
Рыжкова Д. В.¹

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

² Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский
государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Российский государственный
педагогический университет имени А. И. Герцена», Санкт-Петербург,
Россия

Контактная информация:

Гордеев Алексей Дмитриевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: gordeevalexei@gmail.com

Статья поступила в редакцию 14.02.2024
и принята к печати 27.01.2025

Резюме

Актуальность. Среди нарушений сна одним из наиболее распространенных является инсомния. Согласно современным представлениям о патогенезе инсомнии основным компонентом, выявляемым на всех уровнях у больных хронической инсомнией, считается церебральная гиперактивация. Ведется поиск мозговых механизмов гиперактивации при инсомнии для применения точечной терапии с целью коррекции инсомнического расстройства. **Целью работы** являлось определение особенностей метаболизма глюкозы и перфузии головного мозга у взрослых пациентов с инсомнией с помощью ¹⁸F-фтордезоксиглюкозы и ¹³N-аммония. **Материалы и методы.** В исследование включено 58 человек — 41 пациент с хронической инсомнией и 17 добровольцев без нарушений сна. Объективная оценка сна проведена с помощью полной полисомнографии. В качестве метода нейровизуализации использовалась ПЭТ/КТ со следующими радиофармацевтическими лекарственными препаратами: ¹⁸F-фтордезоксиглюкоза для оценки метаболизма головного мозга и ¹³N-аммоний, позволяющий оценить перфузию головного мозга и косвенно судить об активности глутаматэргической системы. **Результаты.** Было обнаружено снижение метаболизма глюкозы в левой префронтальной медиальной коре и в правой нижней теменной доле. Перфузия мозга была выше в правой и левой префронтальной коре, передней поясной коре, правой теменной доле, правой и левой сенсомоторной коре. **Заключение.** Результаты данного исследования демонстрируют объективный характер нарушений сна и изменений в метаболизме головного мозга, а также его перфузии у пациентов с жалобами на инсомнию, что может быть связано с недостатком сна и составлять проявление гиперактивации.

Ключевые слова: ¹³N-аммоний, ¹⁸F-ФДГ, гиперактивация, инсомния, нарушения сна, полисомнография, ПЭТ/КТ

Для цитирования: Гордеев А.Д., Коростовцева Л.С., Амелина В.В. и др. Метаболизм глюкозы и перфузия головного мозга у пациентов с инсомнией. Трансляционная медицина. 2025; 12(2): 182-188. DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-2-182-188. EDN: DVOJGD

GLUCOSE METABOLISM AND BRAIN PERFUSION IN PATIENTS WITH INSOMNIA

Alexey D. Gordeev^{1,2}, Lyudmila S. Korostovtseva¹,
Valeria V. Amelina^{1,3}, Ekaterina N. Zabroda^{1,2},
Mikhail V. Bochkarev¹, Olga V. Yudina¹, Yuri V. Sviryaev¹,
Daria V. Ryzhkova¹

Corresponding author:

Aleksey D. Gordeev,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: gordeevalexei@gmail.com

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

³ Herzen State Pedagogical University of Russia, Saint Petersburg, Russia

Received 14 February 2024; accepted
27 January 2025

Abstract

Background. Insomnia is one of the most common sleep disorders. Cerebral hyperarousal is considered to be the main component in the pathogenesis of insomnia detected at all levels in patients with chronic insomnia. The search for mechanisms of hyperarousal is underway in order to apply target therapy to correct insomnia disorder. **Objective.** The objective of this study was to determine features of glucose metabolism and cerebral perfusion in adult patients with insomnia using fluorodeoxyglucose F18 and 13N-ammonia. **Design and methods.** The sample included 58 people — 41 patients with chronic insomnia and 17 volunteers without sleep disorders. Objective assessment of sleep was performed using full polysomnography. PET/CT with the following radio-pharmaceuticals was used as a neuroimaging technique: 18F-fluorodeoxyglucose to assess brain metabolism and 13N-ammonium to assess brain perfusion and indirectly evaluate the activity of the glutamatergic system. **Results.** A decrease in glucose metabolism was found in the left prefrontal medial cortex and in the right inferior parietal lobe. Brain perfusion was higher in the right and left prefrontal cortex, anterior cingulate cortex, right parietal lobe, and right and left sensorimotor cortex. **Conclusions.** The results of this study demonstrate the objective nature of sleep disturbances and changes in brain metabolism and its perfusion in patients with complaints of insomnia, which may be related to sleep deprivation and constitute a manifestation of hyperarousal.

Key words: 13N-ammonium, 18F-FDG, hyperarousal, insomnia, PET/CT, polysomnography, sleep disorders

For citation: Gordeev AD, Korostovtseva LS, Amelina VV, et al. Glucose metabolism and brain perfusion in patients with insomnia. *Translational Medicine*. 2025; 12(2): 182-188. (In Rus.) DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-2-182-188. EDN: DVOJGD

Список сокращений: МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра, ПСГ — полисомнография, ПЭТ/КТ — позитронная эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией, РФЛП — радиофармацевтический лекарственный препарат, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭССЕ-РФ — исследование «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации», ЭЭГ — электроэнцефалограмма, AASM 2.5 — версия 2.5 стандартов и руководств

Американской академии медицины сна (American Academy of Sleep Medicine — AASM), ICSD-3 (International Classification of Sleep Disorders, 3rd edition) — Международная классификация нарушений сна, 3-е издание, LOC — электроокулограмма левого глаза, REM-сон — фаза быстрого сна (БДГ — «быстрые движения глаз», rapid eye movement sleep), ROC — электроокулограмма правого глаза, SSP — метод статистического параметрического картирования на поверхности коры (при помощи программного пакета Cortex ID Suite).

Введение

Среди нарушений сна одним из наиболее распространенных является инсомния: по различным оценкам встречаемость острой инсомнии в общей популяции составляет от 30 % до 54 %, тогда как хронической — около 27 % [1, 2]. В РФ клинически значимые симптомы инсомнии в виде трудностей засыпания и поддержания сна отмечают 17,2 % и 13,6 % респондентов 25–64 лет среди участников исследования ЭССЕ-РФ [3]. Согласно Международной классификации расстройств сна третьего пересмотра (ICSD-3), для инсомнического синдрома характерны повторяющиеся нарушения инициации, продолжительности, консолидации и качества сна, которые проявляются даже при наличии достаточных условий и времени для сна и вызывают нарушения дневной деятельности [4]. Диагностическими критериями инсомнии являются: трудности с засыпанием и/или наличие непреднамеренных ночных и ранних утренних пробуждений ≥ 3 раз в неделю.

По современным представлениям о патогенезе инсомнии основным компонентом, выявляемым на всех уровнях у больных хронической инсомнией, считается церебральная гиперактивация [5]. На протяжении нескольких десятилетий модель гиперактивации концептуализирует этиологию, мишени терапии и профилактики инсомнии. Ведется поиск специфического маркера инсомнии, который будет свидетельствовать о нарушении в конкретной системе, что позволит подбирать точечную терапию. На данный момент список предполагаемых молекул достаточно широк: стимулирующие бодрствование/подавляющие сон (например, катехоламины, орексин и гистамин) и вещества, способствующие засыпанию/подавляющие бодрствование (например, γ -аминомасляная кислота, аденозин, серотонин, мелатонин, простагландин D2) [5]. Оценка активности глутаматэргической системы в мозге представляет собой один из подходов для объяснения механизмов гиперактивации.

Число исследований изменения метаболизма головного мозга при нарушениях сна методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) невелико. Так, при исследованиях механизмов фатальной семейной бессонницы (наследственного заболевания, характеризующегося прогрессирующей бессонницей) обнаружилось снижение метаболизма глюкозы в дорсальных и передних ядрах таламуса, а также в области подушки [6]. Исследователи из США обнаружили снижение метаболизма глюкозы в области префронтальной коры в период бодрствования у пациентов с инсомнией, а также другие изменения при сканировании во время

сна [7]. В открытых литературных источниках не было найдено случаев использования ПЭТ/КТ с ^{13}N -аммонием при исследовании инсомнии.

Цель исследования — определение особенностей метаболизма глюкозы и перфузии головного мозга у взрослых пациентов с инсомнией с помощью ^{18}F -фтордезоксиглюкозы и ^{13}N -аммония.

Материалы и методы

Был проведен скрининг пациентов с жалобами на симптомы инсомнии (трудности засыпания, частые пробуждения в течение ночи, ранние пробуждения) среди обследованных в рамках эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Санкт-Петербург) и среди лиц, обратившихся на амбулаторный прием в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России. В соответствии с критериями включения/исключения (критерии включения: возраст 18–50 лет, подтвержденный диагноз хронической инсомнии по МКБ-10, ICSD-III — давность > 3 месяцев, наличие нарушений дневного состояния; критерии исключения: прием психотропных препаратов в течение не менее 2 недель до проведения исследования, другие нарушения сна среднетяжелой степени, другие тяжелые неврологические или психические заболевания, когнитивные расстройства, препятствующие проведению исследования, противопоказания к проведению ПЭТ/КТ, алкогольная/наркотическая зависимости, текущая или планируемая на период исследования беременность, период лактации, тяжелые соматические заболевания) отобрано 59 человек с инсомнией и 17 добровольцев без соответствующих жалоб на нарушения сна в качестве группы сравнения, подписавших согласие на проведение обследования согласно протоколу. Из них у 1 пациентки в ходе обследования диагностирован острый лейкоз (с молниеносным течением и неблагоприятным исходом), у 4 при углубленном обследовании диагностирована психопатология, 13 человек по субъективным причинам не выполнили предписанные протоколом процедуры. В анализ включены 58 человек (27 мужчин (47 %)) — 41 пациент с хронической инсомнией и 17 в контрольную группу.

При сравнении основной и контрольной групп оказалось, что группы сопоставимы по половозрастному составу, по частоте выявления ожирения/недостаточной массы тела, артериальной гипертензии. Серьезных соматических заболеваний в обеих группах не было выявлено (согласно критериям включения/исключения).

Объективная оценка сна проведена с помощью полной видеополисомнографии (ПСГ) (система Embla N7000 (Natus, США)) с видеорегистрацией

без ночного наблюдения медицинским персоналом в течение одной ночи во время привычного периода сна и включала в себя запись ЭЭГ (6 отведений: F3, F4, C3, C4, O1, O2), электроокулограммы (2 отведения: LOC и ROC), электромиограммы (подбородочная и с m.tibialis), положения тела, пневмограммы (торакальный и абдоминальный ремни), назального потока воздуха, сатурации крови кислородом, электрокардиограммы (ЭКГ, 1 отведение). Анализ ПСГ проводился согласно критериям Американской ассоциации медицины сна (AASM 2.5 [8]). Анализ данных выполнялся с помощью программного обеспечения Remlogica (Natus, США).

Нейровизуализация. Исследование ПЭТ/КТ проводилось с использованием следующего оборудования: совмещенная система для позитронной эмиссионной и рентгеновской компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) “Discovery 710” (GE). Для оценки метаболизма головного мозга применялся РФЛП 18F-фтордезоксиглюкоза (18F-ФДГ). На основании ПЭТ/КТ головного мозга с 13N-аммонием оценивалась перфузия головного мозга, по которой можно косвенно судить об активности глутаматэргической системы вследствие активности глутаматсинтетазы, обеспечивающей реакцию 13N-аммония с глутаминовой кислотой и накопление в клетках в виде 13N-глутамин. Исследования проводились в состоянии бодрствования, в первую половину дня, натощак. Активность РФЛП рассчитывалась исходя из площади поверхности тела/массы тела пациента (площадь поверхности тела $\times$ 220 МБк). В среднем активность 18F-ФДГ составила 250 МБк и 635 МБк для 13N-аммония.

При обработке результатов при оценке метаболизма глюкозы головного мозга оценивалось накопление РФЛП — 18F-ФДГ — в коре больших полушарий по отношению к накоплению РФЛП в среднем в головном мозге методом SSP при помощи программы Cortex ID Suite. Оценивался показатель Z-счет, при значении Z-счет ≤ 2 констатировали гипометаболизм коры головного мозга, при значении Z-счет ≥ 2 — гиперметаболизм коры.

В качестве показателя для анализа результатов ПЭТ/КТ с 13N-аммонием было использовано относительное накопление (uptake ratio) изотопного индикатора 13N-аммония в коре больших полушарий по отношению к накоплению РФЛП в мозжечке (референсная область). Сравнивались показатели в основной и контрольной группах.

Математико-статистические методы. Использовались стандартные описательные статистики (медиана, минимум, максимум), критерий Шапиро-Уилка для оценки нормальности распределения значений показателей, непараметри-

ческий U-критерий Манна-Уитни; при анализе взаимосвязей применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для анализа статистических данных использовалась программа IBM SPSS Statistics 26 (IBM, США).

Результаты

Полисомнография. Выявлено, что у пациентов с хронической инсомнией (основная группа) по сравнению с контрольной группой существенно ниже эффективность сна ($p = 0,012$), больше показатель времени бодрствования после наступления сна ($p = 0,009$), больше латентность наступления REM-сна ($p = 0,026$) при сопоставимой латентности сна, меньше доля REM-сна от общей длительности сна ($p = 0,026$), меньше число циклов сна ($p = 0,015$). Все результаты представлены в таблице 1.

ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ

Гипометаболизм коры головного мозга у пациентов с инсомнией по сравнению с контрольной группой наблюдался в левой префронтальной медиальной коре ($p = 0,043$) и в правой нижней теменной доле ($p = 0,043$), но кроме того тенденциально и в правой боковой височной доле коры ($p = 0,055$). Метаболизм глюкозы в правой боковой височной доле коррелирует со множеством показателей сна: положительно с общим временем сна ($r = 0,656$; $p < 0,01$), эффективностью сна ($r = 0,641$; $p < 0,01$), абсолютной продолжительностью третьей стадии медленного сна ($r = 0,541$; $p < 0,05$), продолжительностью REM-сна ($r = 0,775$; $p < 0,01$) и его долей в общем времени сна ($r = 0,659$; $p < 0,01$), количеством циклов сна ($r = 0,558$; $p < 0,05$), а также отрицательно с суммарной продолжительностью бодрствования в период сна (от отхода ко сну до утреннего пробуждения) ($r = -0,646$; $p < 0,01$). С метаболизмом в левой префронтальной медиальной коре взаимосвязана частота периодических движений конечностей во сне ($r = -0,571$; $p < 0,05$).

ПЭТ/КТ с 13N-аммонием

Повышенные показатели перфузии и активности глутаматэргической системы у больных инсомнией по сравнению с контрольной группой наблюдались в следующих зонах: правой ($p = 0,024$) и левой ($p = 0,024$) префронтальной коре, правой ($p = 0,048$) и левой ($p = 0,024$) передней поясной коре, правой теменной доле ($p = 0,048$), правой боковой височной доле ($p = 0,048$), правой ($p = 0,048$) и левой ($p = 0,048$) сенсомоторной коре.

Обсуждение

Результаты данного исследования демонстрируют объективный характер изменений

Таблица 1. Сравнительная характеристика группы пациентов с инсомнией и здоровых добровольцев, медиана (минимум; максимум)

Table 1. Comparative characteristics of patients with insomnia and healthy volunteers, median (min; max)

Параметр/Parameter	Группа с инсомнией/ Group with insomnia	Группа контроля/ Control group	Уровень значимости p/P-level
Параметры сна/Sleep parameters			
Эффективность сна, %/Sleep efficiency	77,7 (12,70; 96,3)	86,6 (66,2; 97,3)	0,012
Продолжительность времени бодрствования после начала сна, мин./Wakefulness after sleep onset, minutes	67,6 (6; 315,2)	29,8 (7,8; 127,8)	0,009
Латентность наступления REM стадии, мин./REM latency, minutes	101,5 (42; 254,5)	73,5 (50,5; 296)	0,026
Представленность REM сна в общем времени сна, %/ Percentage of REM sleep	18,5 (0; 30,4)	21,8 (17,9; 29,3)	0,026
Количество циклов сна, n/Number of sleep cycles, n	4 (1; 8)	5 (3; 6)	0,015
Результаты ПЭТ/КТ, 18F-ФДГ/PET results, 18F-FDG			
Левая префронтальная медиальная кора, Z-счет/Left prefrontal medial cortex, Z-score	-1,485 (-3,75; 1,21)	-0,46 (-1,34; 0,97)	0,043
Правая нижняя теменная доля, Z-счет/Right inferior parietal lobe, Z-score	-1,595 (-4,66; -0,02)	-0,86 (-1,52; 0,58)	0,043
Правая боковая височная доля, Z-счет/Right lateral temporal lobe, Z-score	-1,665 (-2,8; -0,2)	-0,65 (-1,41; -0,15)	0,055
Результаты ПЭТ/КТ, 13N-аммоний/PET results, 13N-ammonium			
Правая префронтальная кора, Uptake Ratio/Right prefrontal cortex, Uptake Ratio	2,13 (1,01; 2,57)	0,97 (0,91; 1,01)	0,024
Левая префронтальная кора, Uptake Ratio/Left prefrontal cortex, Uptake Ratio	2,05 (0,99; 2,52)	0,955 (0,90; 0,98)	0,024
Правая передняя поясная кора, Uptake Ratio/Right anterior cingulate cortex, Uptake Ratio	2,24 (1,00; 2,45)	0,955 (0,90; 0,98)	0,048
Левая передняя поясная кора, Uptake Ratio/Left anterior cingulate cortex, Uptake Ratio	2,14 (1; 2,41)	0,945 (0,83; 1)	0,024
Правая теменная доля, Uptake Ratio/Right parietal lobe, Uptake Ratio	2,03 (0,98; 2,4)	0,955 (0,87; 1)	0,048
Правая боковая височная доля, Uptake Ratio/Right lateral temporal lobe, Uptake Ratio	2,01 (0,89; 2,32)	0,865 (0,81; 0,93)	0,048
Правая сенсомоторная кора, Uptake Ratio/Right sensorimotor cortex, Uptake Ratio	2,02 (0,99; 2,54)	0,965 (0,95; 1,02)	0,048
Левая сенсомоторная кора, Uptake Ratio/Left sensorimotor cortex, Uptake Ratio	2,02 (0,99; 2,4)	0,97 (0,94; 1,02)	0,048

макроструктуры сна у пациентов с хронической инсомнией и объективный характер изменений в метаболизме головного мозга, а также его перфузии и, вероятно, активности глутаматэргиче-

ской системы в отдельных зонах головного мозга. Снижение метаболизма в левой префронтальной медиальной коре у пациентов с бессонницей, возможно, происходит из-за недостатка сна, что со-

относится с данными Е. А. Nofzinger и соавторов (2004) [7]. Кроме того, экспериментальное исследование депривации сна показало те же результаты относительно префронтальной коры [9]. Это может проявляться в тех когнитивных дисфункциях, которые ассоциированы с нарушениями сна: нарушении рабочей памяти, внимания и исполнительных функций [10], что в дальнейшем проявляется в поддержании проблем со сном. Правая нижняя теменная доля и правая боковая височная доли вовлечены в процессы распознавания лиц и регуляции эмоций [11, 12], и снижение метаболизма в этих областях может быть ассоциировано с нарушением эмоциональных процессов у пациентов с инсомнией.

Данные по особенностям перфузии и активности глутаматэргической системы получены впервые в названной группе пациентов. Требуются дальнейшие исследования для оценки связи выявленных изменений с течением инсомнии, эффектом терапевтических воздействий и пр. На текущий момент можно сказать, что у лиц с инсомнией повышена перфузия и активность глутаматэргической системы, что может быть связано с общей гиперактивацией.

Описанные выше изменения могут быть следствием сниженного качества сна и вызывать нарушения в дневной активности больных. Полученные в этом исследовании данные могут потенциально использоваться в диагностике и коррекции инсомнических нарушений через воздействие на выделенные зоны путем подбора подходящей терапии, а также в дальнейших исследованиях инсомнии.

Выводы

Для пациентов с хронической инсомнией по сравнению с контрольной группой характерны следующие изменения:

1. Показатели, связанные со сном: снижение эффективности сна, доли быстрого сна в общей структуре сна и количества циклов сна, а также увеличение времени бодрствования после засыпания, латентности REM-фазы сна.
2. Гипометаболизм глюкозы в левой префронтальной медиальной коре, в правой нижней теменной доле, в правой боковой височной доле коры наблюдался у пациентов с инсомнией. Метаболизм глюкозы в правой боковой височной доле коррелирует с показателями качества сна.
3. Повышение перфузии и, вероятно, активности глутаматэргической системы в различных областях коры больших полушарий, что, возможно, является признаком психической гиперактивации.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Morin CM, Carrier J. The acute effects of the COVID-19 pandemic on insomnia and psychological symptoms. *Sleep Med.* 2021;77:346–347. DOI:10.1016/j.sleep.2020.06.005.
2. Dopheide JA. Insomnia overview: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and monitoring, and nonpharmacologic therapy. *Am J Manag Care.* 2020;26(4 Suppl):S76–S84. DOI:10.37765/ajmc.2020.42769.
3. Bochkarev MV, Korostovtseva LS, Filchenko IA, et al. Social-demographic aspects of insomnia in the Russian population according to ESSE-RF study. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S. S. Korsakova=S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2018;118(4–2):26–34. In Russian [Бочкарев М.В., Коростовцева Л.С., Фильченко И.А. и др. Социально-демографические аспекты инсомнии в российской популяции по данным исследования ЭССЕ-РФ. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. 2018;118(4–2):26–34]. DOI:10.17116/jnevro20181184226.
4. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest.* 2014;146(5):1387–1394. DOI:10.1378/chest.14-09704.
5. Levenson JC, Kay DB, Buysse DJ. The pathophysiology of insomnia. *Chest.* 2015 Apr;147(4):1179–1192. DOI:10.1378/chest.14-1617.
6. Xie K, Chen Y, Chu M, et al. Specific structural-metabolic pattern of thalamic subnuclei in fatal familial insomnia: A PET/MRI imaging study. *Neuroimage Clin.* 2022;34:103026. DOI:10.1016/j.nicl.2022.103026.
7. Nofzinger EA, Buysse DJ, Germain A, et al. Functional neuroimaging evidence for hyperarousal in insomnia. *Am J Psychiatry.* 2004 Nov;161(11):2126–8. DOI:10.1176/appi.ajp.161.11.2126.
8. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, et al. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.5. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine. 2018.
9. Thomas M, Sing H, Belenky G, et al. Neural basis of alertness and cognitive performance impairments during sleepiness. I. Effects of 24 h of sleep deprivation on waking human regional brain activity. *Journal of Sleep Research.* 2000;9(4):335–352. DOI:10.1046/j.1365-2869.2000.00225.x.
10. Tanji J, Hoshi E. Role of the lateral prefrontal cortex in executive behavioral control. *Physiol Rev.* 2008 Jan;88(1):37–57. DOI:10.1152/physrev.00014.2007.
11. Radua J, Phillips ML, Russell T, et al. Neural response to specific components of fearful faces in healthy and schizophrenic adults. *NeuroImage.* 2010;49(1):939–946. DOI:10.1016/j.neuroimage.2009.08.030.

12. Goldstein IS, Erickson DJ, Sleeper LA, et al. The Lateral Temporal Lobe in Early Human Life. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2017 Jun 1;76(6):424–438. DOI:10.1093/jnen/nlx026.

Информация об авторах:

Гордеев Алексей Дмитриевич, лаборант-исследователь Группы сомнологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; студент ФГБОУ ВО СПбГУ;

Коростовцева Людмила Сергеевна, к.м.н., старший научный сотрудник Группы сомнологии, доцент кафедры кардиологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Амелина Валерия Всеволодовна, к.пс.н., младший научный сотрудник Группы сомнологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, старший преподаватель кафедры клинической психологии и психологической помощи ФГБОУ ВО РГПУ им. А. И. Герцена;

Заброда Екатерина Николаевна, лаборант-исследователь Группы сомнологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; студент ФГБОУ ВО СПбГУ;

Бочкарев Михаил Викторович, к.м.н., старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории сомнологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Юдина Ольга Васильевна, к.м.н., врач-радиолог высшей категории, заведующая отделением радиологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Свириев Юрий Владимирович, д.м.н., ведущий научный сотрудник, руководитель научно-исследовательской группы гиперсомний и дыхательных расстройств НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины», руководитель Группы сомнологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Рыжкова Дарья Викторовна, д.м.н., профессор РАН, заведующая кафедрой ядерной медицины и радиационных технологий с клиникой Института медицинского образования, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела ядерной медицины и терапии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Alexey D. Gordeev, Laboratory Assistant, Somnology Group, Almazov National Medical Research Centre; Student, Saint Petersburg State University;

Lyudmila S. Korostovtseva, MD, PhD, Senior Researcher, Somnology Group, Associate Professor, Department of Cardiology, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre;

Valeria V. Amelina, PhD in Psychology, Senior lecturer, Herzen State Pedagogical University, Junior Researcher, Somnology Group, Research Department of Arterial Hypertension, Almazov National Medical Research Centre;

Ekaterina N. Zabroda, Laboratory Assistant, Somnology Group, Research Department of Arterial Hypertension, Almazov National Medical Research Centre; Student, Saint Petersburg State University;

Mikhail V. Bochkarev, MD, PhD, Senior Researcher, Sleep Research Laboratory, Almazov National Medical Research Centre;

Olga V. Yudina, MD, PhD, Radiologist of the Highest Qualification Category, Head, Department of Radiology, Almazov National Medical Research Centre;

Yuri V. Sviryayev, MD, PhD, DSc, Leading Research Associate, Head, Research Group of Hypersomnia and Respiratory Disorders, Research Center for Unknown, Rare and Genetically Determined Diseases, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Head, Somnology Group, Almazov National Medical Research Centre;

Daria V. Ryzhkova, MD, PhD, DSc, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head, Department of Nuclear Medicine and Radiation Technologies with Clinic, Institute of Medical Education, Chief Researcher, Research Department of Nuclear Medicine and Theranostics, Almazov National Medical Research Centre.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭЛЕКТРОФОРЕТИЧЕСКОЙ ПОДВИЖНОСТИ БЕЛКОВОЙ ФРАКЦИИ В ПЛАЗМЕ КРОВИ ПОСЛЕ КОНТАКТА С УГЛЕРОДНЫМ СОРБЕНТОМ

Киселева А. Д., Сорокин Д. В., Михайлова Н. В.,
Капирулин И. А., Кузнецов С. И., Буркова Н. В.

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

Контактная информация:

Буркова Наталья Владимировна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: burkova_nv@almazovcentre.ru,
n.burk@list.ru

Статья поступила в редакцию 20.11.2024
и принята к печати 22.12.2024

Резюме

Актуальность работы заключается в расшифровке механизмов лечебного действия малообъемной гемоперфузии (МОГ), поиске активных метаболитов, определяющих эффекты МОГ, и новых методов их детекции. **Целью исследования** являлось количественное определение электрофоретической подвижности белковой фракции в плазме крови в динамике контакта с углеродным сорбентом СКТ-6А ВЧ in vitro. **Материалы и методы.** Использовали систему капиллярного электрофореза «Капель-105М». В качестве фонового электролита применяли бралиборатный буфер с pH = 9,18 (C = 10 мМ). Ввод пробы осуществляли под давлением 30 мбар в течение 5 с. Детектирование проводили при температуре +20 °С, при длине волны 214 нм и варьируемых величинах внешнего напряжения: 10 кВ, 12 кВ, 15 кВ. В качестве стандартного модельного раствора белковой фракции использовали альбумин бычий сывороточный (BSA). Исследование проводили на образцах плазмы крови здоровых доноров в динамике контакта с углеродным сорбентом СКТ-6А ВЧ в стендовых условиях в ротационном режиме. Пробы крови брали «до контакта», через 5 мин. и 10 мин. Проведено 6 экспериментов. Для обработки данных использовалось программное обеспечение «Эльфран». Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения RStudio. **Результаты.** Максимальные значения концентрации белковой фракции в образцах плазмы крови наблюдали в пробах 5 мин. контакта крови с углеродным сорбентом СКТ-6А ВЧ in vitro. **Заключение.** Исследование метода капиллярного электрофореза позволит расшифровать как количественный, так и качественный составы белковой фракции плазмы крови, а также расширить представления о механизмах лечебного действия процедуры МОГ в клинике.

Ключевые слова: альбумин, биологически активные молекулы, капиллярный электрофорез, малообъемная гемоперфузия, плазма крови, углеродный сорбент

Для цитирования: Киселева А.Д., Сорокин Д.В., Михайлова Н.В. и др. Определение электрофоретической подвижности белковой фракции в плазме крови после контакта с углеродным сорбентом. Трансляционная медицина. 2025; 12(2): 189-196. DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-2-189-196. EDN: ECJWXU

DETERMINATION OF ELECTROPHORETIC MOBILITY OF PROTEIN FRACTION IN BLOOD PLASMA AFTER A CONTACT WITH CARBON SORBENT

Anastasia D. Kiseleva, Dmitry V. Sorokin, Ninel V. Mikhailova,
Ilya A. Kaporulin, Sergei I. Kuznetsov, Natalya V. Burkova

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Natalya V. Burkova,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.

E-mail: burkova_nv@almazovcentre.ru,
n.burk@list.ru

Received 20 November 2024; accepted
22 December 2024

Abstract

The relevance of the work is to distinguish a mechanism of the therapeutic effect of low-volume hemoperfusion (LVH) — searching for an active metabolite that determine the effects of LVH, and new methods for their detection. **The aim** of the study was to quantify the electrophoretic mobility of the protein fraction in blood plasma in the dynamics of contact with the SKT-6A HF carbon sorbent in vitro. **Materials and methods.** The Kapel-105M capillary electrophoresis system was used. Bovine serum albumin (BSA) was used as a standard model solution of the protein fraction. The study was carried out on blood plasma samples from healthy donors in the dynamics of contact with the SKT-6A HF carbon sorbent. Blood samples were taken before the experiment and after 5 and 10 min. Six experiments were carried out. The specialized software “Elforan” was used to collect and process the data. Statistical data processing using RStudio software. **Results.** The maximum values of the concentration of the protein fraction were observed in samples of 5 min of blood contact with the carbon sorbent SCT-6A HF in vitro. **Conclusion.** The study will make it possible to decipher composition of the protein fraction of blood plasma, as well as to expand the understanding of the mechanisms of the therapeutic action of the MTF procedure.

Key words: albumin, biologically active molecules, blood plasma, capillary electrophoresis, carbon sorbent, low-volume hemoperfusion

For citation: Kiseleva AD, Sorokin DV, Mikhailova NV, et al. Determination of electrophoretic mobility of protein fraction in blood plasma after a contact with carbon sorbent. Translational Medicine. 2025; 12(2): 189-196. (In Rus.) DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-2-189-196. EDN: ECJWXU

Список сокращений: МОГ — малообъемная гемоперфузия, РМОГ — регионарная малообъемная гемоперфузия, СКТ-6А ВЧ — медицинский углеродный гемосорбент высокой чистоты (СПбМАПО), разрешенный к применению в клинической практике, ЦМОГ — целевая малообъемная гемоперфузия.

Введение

Метод малообъемной гемоперфузии (МОГ) основан на запуске активационных процессов в гуморальных и клеточных системах крови, что приводит к изменению регуляторно-эффекторного потенциала крови путем образования огромного количества биоактивных молекул. Попадая в область пораженного региона с током крови, они оказывают позитивный эффект на процессы саногенеза в перфузируемой области [1]. В настоящее время продолжаются исследования механизмов лечебного действия МОГ и расширяется количество используемых методов, позволяющих расширить спектр биологически активных молекул, определяющих эффекты МОГ. Результаты проведенных ранее исследований доказали, что данный спектр включает множество активных метаболитов преимущественно пептидной природы (миелопероксидаза, лактоферрин, лизоцим и др.), концентрации которых повышаются в динамике проведения МОГ. Адгезия клеток крови на сорбенте приводит к их активации и высвобождению в кровоток широкого спектра биологически активных веществ (цитокинов, эйкозаноидов и др.), которые с током крови могут быть доставлены в пораженные ткани и органы (принцип твердофазной контактной гемомодуляции) [2, 3]. Адгезию форменных элементов крови на сосудистом эндотелии или на искусственном сорбенте обеспечивают различные мембранные и растворимые белки (селектины, интегрины и др.) [4, 5].

Белковые фракции плазмы крови представляют собой совокупность различных групп белков, основными из которых являются альбумины. Молекула альбумина, в отличие от молекул многих других плазменных белков, не покрыта углеводной оболочкой и играет важнейшую роль в поддержании коллоидно-осмотического давления крови, может связывать и транспортировать различные молекулы эндогенного и экзогенного происхождения. Однако альбумин является не только пассивным, но и активным участником фармакокинетических и токсикокинетических процессов, обладая рядом ферментативных активностей [6]. В многочисленных экспериментах показана эстеразная (связывание субстрата с активным центром с последующим

расщеплением комплекса на фермент и продукт) или псевдоэстеразная (необратимое ковалентное связывание субстрата с белком) активность альбумина. Благодаря свободной тиоловой группе Cys34 альбумин может служить ловушкой для активных форм кислорода и азота, участвуя таким образом в окислительно-восстановительных процессах. Гликированный альбумин вносит существенный вклад в патогенез диабета и других заболеваний. Большое значение имеет взаимодействие альбумина с клетками крови, кровеносными сосудами и клетками тканей вне сосудистого русла. Взаимодействия с эндотелиальным гликокаликсом и эндотелиальными клетками сосудов во многом определяют интегративную роль альбумина. Недавние исследования свидетельствуют о том, что как снижение уровня общего альбумина, так и увеличение доли окисленного альбумина являются высокочувствительными диагностическими маркерами и надежными предикторами исхода многих распространенных и социально значимых заболеваний, включая COVID-19 [7].

Альбумин служит предиктором исхода многих патологий. Являясь основным белком плазмы крови и других жидкостей организма, альбумин принимает на себя первый удар в условиях окислительного стресса, поэтому окислительно-восстановительный статус альбумина широко используется в качестве биомаркера различных патологических состояний. С каждым годом появляется все больше новых биомаркеров тяжести различных заболеваний, объединенных общим знаменателем — уровнем альбумина [8].

В качестве одного из перспективных для исследования белковой фракции в плазме, контактировавшей с углеродным сорбентом крови, может быть выбран метод капиллярного электрофореза, важным преимуществом которого является высокая разрешающая способность. Многофункциональность альбумина и его количественное превосходство среди других белков стали ключевыми критериями, которые определили выбор для данного пилотного исследования.

Целью исследования являлось количественное определение электрофоретической подвижности белковой фракции в плазме крови в динамике контакта с углеродным сорбентом *in vitro*.

Материалы и методы

Эксперименты проводили в стендовых условиях. Использовали венозную донорскую кровь ($n = 6$), полученную на станции переливания крови ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. Кровь забирали из локтевой вены

в вакуумную пробирку с гепарином лития в объеме 9,0 мл. В качестве гемоконтактного препарата использовали углеродный гемосорбент СКТ-6А ВЧ. В колонки-активаторы загружали СКТ-6А ВЧ в объеме 2,0 мл, промывали физиологическим раствором с гепарином (20 ед/мл), добавляли 8,0 мл крови и помещали в роторную мешалку (10 об/мин). Предварительно отбирали пробу 1,0 мл крови «до контакта». Через 5 мин. и 10 мин. (реперные точки) забирали по 2,0 мл крови в пробирки с гепарином лития. Плазму получали центрифугированием (3000 об/мин, 10 мин.) тех же образцов крови. Аликвоты образцов хранились при температуре -20 °С до проведения анализа. Приготовление рабочих растворов плазмы крови осуществляли непосредственно перед анализом путем разбавления в 200 раз образцов плазмы крови в боратном буферном растворе.

Для анализа белковой фракции плазмы крови использовали систему капиллярного электрофореза «Капель-105М» производства НПП АФ «Люмэкс», снабженную немодифицированным кварцевым капилляром с внешним полиимидным защитным покрытием (внутренний диаметр 75 мкм, эффективная длина 50 см, общая длина 60 см). Для регистрации электрофореграмм осуществляли прямое УФ-детектирование (190–380 нм) непосредственно в капилляре. Для сбора и обработки данных использовали специализированное программное обеспечение «Эльфран». В качестве фонового электролита брали боратный буфер с pH = 9,18 (C = 10 mM). Ввод пробы осуществляли под давлением 30 мбар в течение 5 с. Детектирование проводили при температуре +20 °С, при длине волны 214 нм и варьируемых величинах внешнего напряжения: 10 кВ, 12 кВ, 15 кВ. Перед проведением анализа в режиме капиллярного электрофореза выполняли подготовку капилляра: промывали в течение 5 мин. 1 М раствором HCl, дистиллированной водой, 1 М раствором NaOH, дистиллированной водой и рабочим буферным электролитом — 10 мин. Между анализами капилляр промывали рабочим буферным электролитом в течение 5 мин. После проведения каждого трех анализов осуществляли промывку капилляра концентрированной серной кислотой в течение 5 мин. для устранения сорбции белковой фракции на капилляре.

Для приготовления стандартного модельного раствора белковой фракции использовали альбумин бычий сывороточный (BSA), лиофилизированный, белок 66 КДа, чистота — более 95 % (ООО «БиолоТ»). Готовили стандартный раствор с концентрацией альбумина 3,800 мг/мл — растворяли 3,800 мг альбумина в 1 мл дистиллированной воды. Рабочий стандартный раствор белковой

фракции для проведения капиллярного электрофореза готовили непосредственно перед анализом: 10 мкл раствора альбумина с концентрацией 3,8 мг/мл доводили боратным буфером (pH = 9,18; C = 10 mM) до 1000 мкл и центрифугировали в течение 5 мин. Концентрация альбумина в полученном растворе составляла 38 мкг/мл.

Электрофоретическую подвижность белковой фракции рассчитывали по формуле:

$$\mu_{\text{эф}} = \frac{L_{\text{общ}} \times L_{\text{эфф}}}{t_m \times U},$$

где:

L общ — общая длина капилляра, см (для «Капель 105М» составляет 60 см);

L эфф — эффективная длина капилляра, см (для «Капель 105М» составляет 50 см);

t_m — время миграции аналита, мин.;

U — напряжение, кВ.

Для определения электрофоретической подвижности белковой фракции в плазме крови методом зонного капиллярного электрофореза были выбраны следующие условия: фосфатный буферный раствор (C = 10 mM, pH = 9,18); проба: модельный раствор белковой фракции; капилляр: Lэфф/Lобщ = 50/60 см, ID = 75 мкм; ввод пробы: 30 мбар (5 с.); напряжение: 15 кВ; детектирование: 214 нм; температура: 20 °С. При выбранных условиях снята зависимость площади пика от концентрации альбумина в диапазоне от 38 мкг/мл до 380 мкг/мл.

Статистическую обработку данных проводили при помощи функций языка статистического программирования R (версия 4.2.3). В качестве меры центральной тенденции использована медиана, в качестве меры разброса данных — интерквартильный размах. Значимость изменения показателей во времени оценивали с помощью критерия Фридмана. Для парных сравнений использован Т-критерий Вилкоксона.

Результаты

При подаваемом напряжении 15 кВ на электрофореграмме наблюдался четкий идентификационный пик, соответствующий времени миграции альбумина, при $8,6 \pm 0,3$ мин., который представлен на рисунке 1.

Уменьшение величины напряжения до 12 кВ и 10 кВ приводило к увеличению времени миграции альбумина до 11 мин. и 13 мин. соответственно, что увеличивало время анализа. При этом электрофоретическая подвижность альбумина изменилась незначительно, в пределах погрешности.

Результаты количественного определения электрофоретической подвижности белковой фракции

плазмы крови в динамике контакта с углеродным сорбентом в пробах «до контакта», «5 мин.», «10 мин.» представлены на рисунке 2. Между группами по времени существуют значимые различия (критерий Фридмана: $\chi^2 = 10,2$, $p\text{-value} = 0,009$). Максимальную концентрацию белковой фракции отмечали в пробах «5 мин.» (252,8 мкг/мл; 236,9–262,0; $p\text{-value} = 0,031$). В пробах «10 мин.» наблюдали снижение концентрации белковой фракции

(191,5 мкг/мл; 175,1–213,3; $p\text{-value} = 0,844$), сходное со значениями концентрации белковой фракции в пробах «до контакта» (171,6 мкг/мл; 165,0–188,6).

Обсуждение

Организм человека располагает достаточным набором биоактивных веществ и механизмов, реализация которых способна возвращать изменившиеся параметры гомеостаза при различных

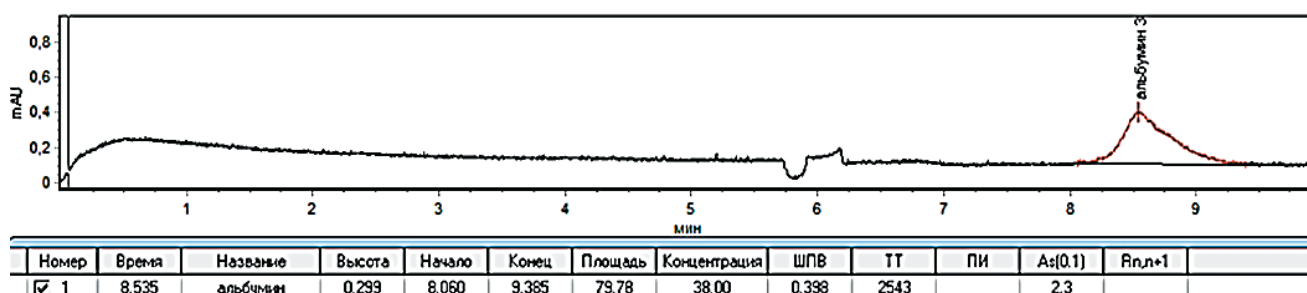


Рис. 1. Электрофореграмма альбумина (концентрация 38 мкг/мл)

Figure 1. Electropherogram of albumin (concentration 38 $\mu\text{g/ml}$)

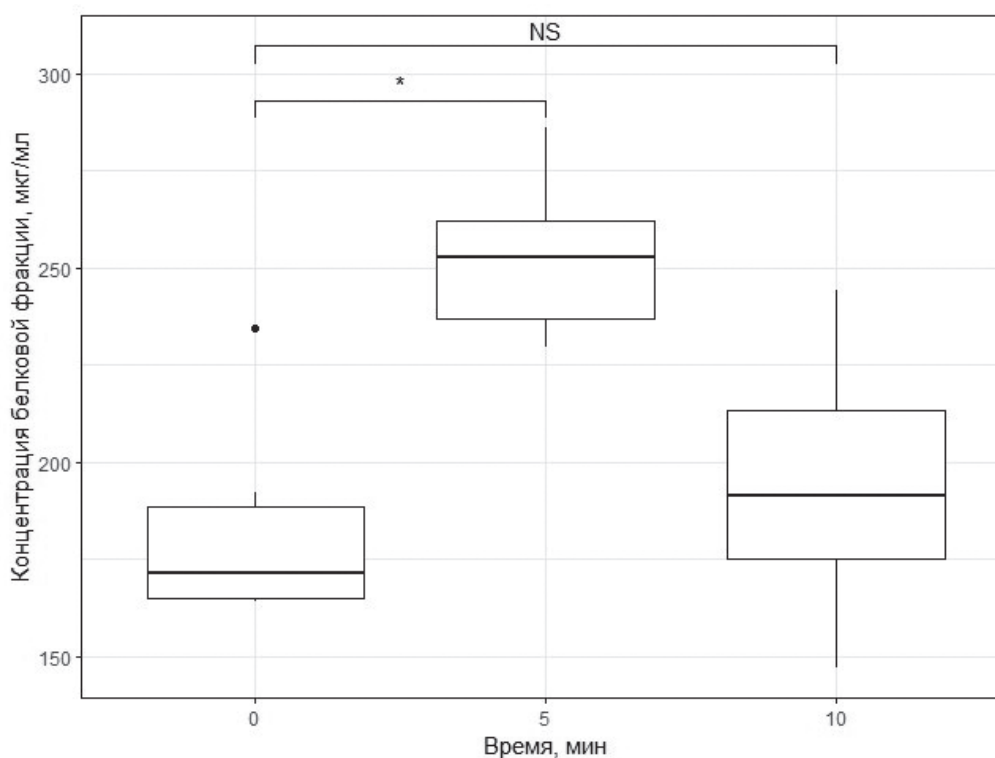


Рис. 2. Изменение концентрации белковой фракции плазмы крови в динамике гемоконтактного взаимодействия с SKT-6A ВЧ

Примечание: NS — Not significant (англ.: Незначительный), * — $p < 0,05$.

Figure 2. Change in the concentration of the protein fraction of blood plasma in the dynamics of hemocontact interaction with SKT-6A HP

Note: NS — Not significant, * — $p < 0,05$.

патологических состояниях (болезнях) в русло физиологической нормы, то есть приводить к излечению болезни. Главная проблема заключается в возможности адекватно реализовать эти механизмы. Получив возможность активировать нужные клетки и биомолекулы и направить их в нужном направлении, мы сможем управлять процессом выздоровления, используя только эндогенный потенциал, без химической (лекарственной) нагрузки на больной организм. Используя принцип твердофазной контактной гемомодуляции, можно добиться растормаживания эндогенных защитных реакций, которые будут способны справиться с дисрегуляторными процессами в организме, приводящими к морфофункциональной патологии. Вышеуказанный принцип сводится к развитию активационных процессов в системе крови при ее взаимодействии с твердофазными гемоконтактными препаратами, то есть к индукции, трансформации и реализации контактной информации внутри организма. Большой набор биоактивных продуктов образуется в результате запуска всех гуморальных каскадных систем плазмы (системы контактной активации, свертывающей системы, системы фибринолиза, калликреин-кининовой системы, системы ренин-ангиотензина, системы комплемента), которые оказывают активирующее воздействие на клеточные элементы крови, сосудистого русла, а также клетки тех тканей и органов, кровоснабжение которых происходит активированной кровью. В свою очередь, в клетках запускаются процессы синтеза и секреции биоактивных молекул других классов, еще больше увеличивая разнообразие биоактивных структур и изменяя «информационный» профиль конкретного органа или региона, куда поступила активированная кровь [9].

Суть технологии МОГ связана с образованием внутри самого организма нового спектра биоактивных молекул необходимой для данного заболевания специфичности и с доставкой этих молекул в пораженный орган или сосудистый регион организма. Возвращая больному кровь, содержащую новый спектр регуляторных и эффекторных молекул, можно изменять спектр в очаге поражения и сдвигать развитие патологических процессов в сторону их разрешения (стимулировать сано-генез). Образование биоактивных регуляторных и эффекторных структур происходит при контактном взаимодействии крови со специализированными гранулированными препаратами в специальном гемоконтактном устройстве вне организма [10]. Доставка биоактивных молекул происходит за счет различных вариантов подключения гемокон-

тактного устройства к системе кровообращения больного. При целевой малообъемной гемоперфузии (ЦМОГ) адресная доставка информационных сигналов, которые могут представлять собой как биоактивные макромолекулы плазмы, так и активированные клетки крови, осуществляется путем внутриаартериальной инфузии модулированной крови. Метод ЦМОГ был апробирован на больных с поражениями нижних конечностей (облитерирующий атеросклероз дистального отдела артерий диффузного типа, облитерирующий эндартериит, диабетическая стопа), а также на пациентах с термическими поражениями нижних конечностей (ожоги и отморожения). Процедуру ЦМОГ проводили на больной конечности, пунктируя бедренную артерию [11–13].

Эффективность МОГ можно повысить за счет ограничения оттока крови из региона. Для этого используется метод регионарной малообъемной гемоперфузии (РМОГ), который был разработан для лечения гнойно-некротических заболеваний пальцев и кисти. При проведении процедуры РМОГ больному накладывают жгут на плечо пораженной конечности. Пунктируют локтевую вену и по коммуникационной системе забирают кровь в специальную колонку, содержащую гемоконтактный препарат. Кровь активируют путем ротации колонки в течение 3–5 мин. и вводят обратно в вену. После этого накладывают второй жгут на нижнюю треть предплечья, а первый жгут снимают. Через определенное время второй жгут также удаляют [14, 15]. Таким образом, перфузируемый регион переходит в новое функциональное «измерение», которое зависит от спектра биоактивных веществ и степени функциональной готовности клеточных элементов и межклеточного матрикса.

Проведенное пилотное исследование вносит существенный вклад в понимание механизмов, лежащих в основе лечебного действия МОГ. Положительные эффекты процедуры МОГ, которая в клинических условиях проводится в течение 3–5 мин., могут быть опосредованы увеличением концентрации белковой фракции, основным компонентом которой является альбумин. В проведенном исследовании именно в первые 5 мин. контакта с СКТ-6А ВЧ отмечали максимальные значения концентрации белковой фракции в пробах плазмы крови. Есть необходимость в дальнейших исследованиях, которые позволят расшифровать как количественный, так и качественный составы белковой фракции при использовании различных гемоконтактных препаратов при проведении процедуры МОГ.

Выводы:

1. Максимальные значения концентрации белковой фракции в пробах плазмы крови, исследованной методом капиллярного электрофореза, отмечали после 5 мин. контакта крови с углеродным сорбентом СКТ-6А ВЧ.

2. Метод капиллярного электрофореза для количественного определения состава белковых фракций плазмы крови является перспективным в дальнейшей расшифровке механизмов лечебного действия МОГ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Финансирование / Funding

Государственное задание № 124021600049-5 «Разработка метода малообъемной гемоперфузии с использованием новых гемоконтактных препаратов для лечения повреждений конечностей различного генеза». / State assignment No. 124021600049-5 «Development of a method of low-volume hemoperfusion using new blood-contact drugs for the treatment of limb injuries of various origins».

Список литературы / References

1. Burkova NV, Kuznetsov SI, Tyukavin AI. Effects of low-volume perfusion of blood activated by hemosorbents. *Bull. Med. Academy Postgraduate Education*. 2011;3(3):43–51. In Russian [Буркова Н.В., Кузнецов С.И., Тюкавин А.И. Эффекты малообъемной перфузии крови, активированной гемосорбентами. *Вестник СПб МАПО*. 2011;3(3):43–51].
2. Kuznetsov SI, Burkova NV, Tyukavin AI. Solid-phase contact hemomodulation. *Byulleten' Federal'nogo centra serdca, krovi, endokrinologii im. V. A. Almazova*=*Bulletin of Federal Almazov Medical Research Centre*. 2013;6:28–34. In Russian [Буркова Н.В., Кузнецов С.И., Тюкавин А.И. Контактная твердофазная гемомодуляция. *Бюллетень ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова*. 2013;6:28–34].
3. Kirichuk OP, Maevskaia EN, Burkova NV, et al. Comparative characteristics of the reaction of the cellular elements of venous blood in contact with the carbon hemosorbent and fiber of chitosan in vitro. *Tsitologiya*=*Cytology*. 2019;61(11):864–871. In Russian [Киричук О.П., Маевская Е.Н., Буркова Н.В. и др. Сравнительная характеристика реакции клеточных элементов венозной крови человека на контакт с угольным гемосорбентом и волокнами хитозана in vitro. *Цитология*. 2019;61(11):864–871]. DOI 10.1134/S0041377119110038.
4. Grischuk IV, Sviridov EE, Kuznetsov SI, et al. Immobilized carbon nanotubes as activators of cellular

elements of blood in contact interaction. *Translyatsionnaya medicina*=*Translational Medicine*. 2022;9(5):87–95. In Russian [Гришук И.В., Свиридов Э.Е., Кузнецов С.И. и др. Имобилизованные углеродные нанотрубки как активаторы клеточных элементов крови при контактном взаимодействии. *Трансляционная медицина*. 2022;9(5):87–95]. DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-5-87-95.

5. Kirichuk OP, Burkova NV, Romanchuk EV, et al. Valuation of Activation Capabilities of Solid-Phase Surfaces by the Rate of Adhesion of Blood Cells. *Translyatsionnaya medicina*=*Translational Medicine*. 2019;6(3):53–60. In Russian [Киричук О.П., Буркова Н.В., Романчук Е.В. и др. Оценка активационных возможностей твердофазных поверхностей по скорости адгезии клеток крови. *Трансляционная медицина*. 2019;6(3):53–60]. DOI: 10.18705/2311-4495-2019-6-3-53-60.

6. Belinskaia D, Voronina P, Shmurak V, et al. Albumin in Health and Disease: Esterase, Antioxidant, Transporting and Signaling Properties. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(19):10318. In Russian [Белинская Д., Воронина П., Шмурак В. и др. Сывороточный альбумин в норме и патологии: эстеразные, антиоксидантные, транспортные и сигнальные свойства. *Международный журнал молекулярных наук*. 2021;22(19):10318]. DOI:10.3390/ijms221910318.

7. Belinskaia D, Voronina P, Popova P, et al. Albumin is a component of the esterase status of human blood plasma. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(12):10383. In Russian [Белинская Д., Воронина П., Попова П. и др. Альбумин — компонент эстеразного статуса плазмы крови человека. *Международный журнал молекулярных наук*. 2023;24(12):10383]. DOI:10.3390/ijms241210383.

8. Belinskaia D, Jenkins R, Goncharov N. Serum Albumin in Health and Disease: From Comparative Biochemistry to Translational Medicine. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(18):13725. In Russian [Белинская Д., Дженкинс Р., Гончаров Н. Сывороточный альбумин в здоровье и патологии: от сравнительной биохимии к трансляционной медицине. *Международный журнал молекулярных наук*. 2023;24(18):13725]. DOI:10.3390/ijms241813725.

9. Kuznetsov SI. Effector mechanisms of hemoperfusion. *Jefferentnaja terapija*=*Efferent therapy*. 1998;4(4):28–31. In Russian [Кузнецов С.И. Эффекторные механизмы гемоперфузии. *Эфферентная терапия*. 1998;4(4):28–31].

10. Kuznetsov SI, Burkova NV, Eismont YA, et al. Blood-contact device and set for carrying out the target small hemoperfusion. Patent on the application No. 33869, 25.11.2002. In Russian [Кузнецов С.И., Буркова Н.В., Эйсмонт Ю.А. Гемоконтактное устройство и набор для проведения целевой малообъемной гемоперфузии. Патент № 33869 от 25.11.2002].

11. Kuznetsov SI, Kanaev PA, Burkova NV, et al. A method for the treatment of burn wounds. Patent on the application No. 2210391, 20.08.2003. In Russian [Кузнецов С.И., Канаев П.А., Буркова Н.В. и др. Способ лечения ожоговых ран. Патент № 2210391 от 08.02.2002].

12. Kuznetsov SI, Burkova NV, Nokhrin SP, et al. A method for the treatment of patients with critical ischemia of lower extremities. Patent on the application No. 2233178, 06.05.2002. In Russian [Кузнецов С.И., Буркова Н.В., Нохрин С.П. и др. Способ лечения больных с критической ишемией нижних конечностей. Патент № 2233178 от 06.05.2002].

13. Burkova NV, Kuznetsov SI, Nohrin SP, Arseniev NA. Clinical effects of small volume hemoperfusion in treatment of critical ischemia of the lower extremities. *Jefferentnaja terapija=Efferent therapy*. 2010;16(3): 24–27. In Russian [Буркова Н.В., Кузнецов С.И., Нохрин С.П., Арсений Н.А. Клинические эффекты малообъемной гемоперфузии при лечении критической ишемии нижних конечностей. Эфферентная терапия. 2010;16(3):24–27].

14. Kuznetsov SI, Burkova NV, Konychev AV. A method of treating inflammatory purulent-necrotic diseases fingers. Patent on the application No. 2282466, 11.11.2004. In Russian [Кузнецов С.И., Буркова Н.В., Кобычев А.В. Способ лечения воспалительных и гнойно-некротических заболеваний пальцев и кисти. Патент № 2282466 от 11.11.2004].

15. Burkova NV, Rutenberg DG, Arseniev NA, et al. The use of regional, low-volume hemoperfusion, light therapy and laser radiation in complex treatment of patients with purulent pathology of fingers and wrist. *Jefferentnaja terapija=Efferent therapy*. 2010;16(3):34–41. In Russian [Буркова Н.В., Рутенбург Д.Г., Арсений Н.А. и др. Применение регионарной малообъемной гемоперфузии, светотерапии и лазерного излучения в комплексном лечении больных с гнойной патологией пальцев и кисти. Эфферентная терапия. 2010;16(3):34–41].

Информация об авторах:

Киселева Анастасия Дмитриевна, старший лаборант кафедры физиологии, клинический ординатор кафедры лабораторной медицины и генетики Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Сорокин Дмитрий Вадимович, студент лечебного факультета Института медицинского образования, лаборант кафедры физиологии Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Михайлова Нинель Вадимовна, к.х.н., доцент, заведующая кафедрой математики и естественнонаучных дисциплин Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Капирулин Илья Алексеевич, студент лечебного факультета Института медицинского образования, лаборант-исследователь НИЛ биопротезирования и кардиопротекции, Центр экспериментального биомоделирования, Институт экспериментальной медицины, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

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

Буркова Наталья Владимировна, д.б.н., доцент, заведующая кафедрой физиологии, профессор кафедры физиологии лечебного факультета Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Anastasia D. Kiseleva, Senior laboratory assistant of the department of Physiology; clinical resident, the Department of Laboratory Medicine and Genetics of the Institute of medical education, Almazov National Medical Centre;

Dmitry V. Sorokin, student, Medical faculty of the Institute of medical education, laboratory assistant of the department of Physiology, Almazov National Medical Centre;

Ninel V. Mikhailova, Dr. Sc., Head of the department of Mathematics and Natural Sciences, Medical faculty of the Institute of medical education, Almazov National Medical Centre;

Ilya A. Kapirulin, student, Medical faculty of the Institute of medical education, laboratory researcher, Research Laboratory of bioprosthesis and cardioprotection, Center for experimental biomodeling, Institute of experimental medicine, Almazov National Medical Centre;

Sergei I. Kuznetsov, Dr. Sc., Professor, Chief Researcher, Research Laboratory of bioprosthesis and cardioprotection, Center for experimental biomodeling of the Institute of experimental medicine, Almazov National Medical Centre;

Natalya V. Burkova, Dr. Sc., Professor, the Department of physiology, Medical faculty of the Institute of medical education, Head of the department of Physiology, Almazov National Medical Centre.

