



ISSN print 2713-2927  
ISSN online 2713-265X

# СИБИРСКИЙ ЖУРНАЛ КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ РЕЦЕНЗИРУЕМОЕ ИЗДАНИЕ  
SCIENCE AND PRACTICE PEER REVIEWED JOURNAL

## Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine

 **ТОМСКИЙ  
НИМЦ**  **НИИ  
КАРДИОЛОГИИ**

**1'2026**  
Том 41



ISSN print 2713-2927  
ISSN online 2713-265X

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Томский национальный исследовательский медицинский центр  
Российской академии наук» (Томский НИМЦ)

# СИБИРСКИЙ ЖУРНАЛ КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Журнал выходит ежеквартально с 1996 г.

Том 41, № 1, 2026

Tomsk National Research Medical Center,  
Russian Academy of Sciences

# SIBERIAN JOURNAL OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

Journal is published from 1996 quarterly

Volume 41, No. 1, 2026

## СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

От редакционной коллегии	9	From the editorial board
<b>ЛЕКЦИИ</b>		<b>LECTURES</b>
<b>Карпов Р.С.</b> Инфекционный эндокардит: современное состояние и проблемы диагностики и лечения	11	<b>Karpov R.S.</b> Infective endocarditis: current status and problems of diagnosis and treatment
<b>ОБЗОРЫ</b>		<b>REVIEWS</b>
<b>Трисветова Е.Л.</b> Клиническое значение вариантов внутрисердечных анатомических структур и малых аномалий (обзор литературы)	30	<b>Trisvetova Eu.L.</b> Clinical significance of intracardiac anatomical variations structures and minor anomalies (literature review)
<b>Гаязов Д.Р.</b> Рентгенангиографические особенности сосудистой сети при аномально инвазивной плаценте	40	<b>Gaiazov D.R.</b> Angiographic features of the vascular net in abnormal invasive placenta
<b>Тузовская О.В., Худякова А.Д., Рагино Ю.И.</b> Метаболическая активность жировых депо (обзор литературы)	47	<b>Tuzovskaia O.V., Khudiakova A.D., Ragino Yu.I.</b> Metabolic activity of adipose tissue depots (literature review)
<b>КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>		<b>CLINICAL INVESTIGATIONS</b>
<b>Максимова А.С., Саматов Д.С., Листратов А.И., Мерзликин Б.С., Шелковникова Т.А., Андреев С.Л., Завадовский К.В.</b> Применение радиомического анализа бесконтрастных изображений магнитно-резонансной томографии сердца в кино-режиме для прогнозирования неблагоприятного ремоделирования левого желудочка у пациентов с ишемической кардиомиопатией: пилотное исследование	55	<b>Maksimova A.S., Samatov D.S., Listratov A.I., Merzlikin B.S., Shelkovnikova T.A., Andreev S.L., Zavadovsky K.V.</b> Non-contrast cine cardiac magnetic resonance radiomics for the prediction of left ventricular adverse remodeling in patients with ischemic cardiomyopathy: a pilot study
<b>Глумсков А.Б., Дурманов С.С., Ушаков Р.Ю., Базылев В.В.</b> Влияние непароксизмальной фибрилляции предсердий на клинические и эхокардиографические показатели респондеров кардиоресинхронизирующей терапии в отдаленном послеоперационном периоде (одноцентровое ретроспективное наблюдательное исследование)	64	<b>Glumskov A.B., Durmanov S.S., Ushakov R.Y., Bazylev V.V.</b> Impact of non-paroxysmal atrial fibrillation on clinical and echocardiographic outcomes in cardiac resynchronization therapy responders in the late postoperative period (single-center retrospective observational study)
<b>Мочула О.В., Мальцева А.Н., Мочула А.В., Василевич К.В., Воронина О.С., Диль С.В., Рябов В.В., Завадовский К.В.</b> Взаимосвязь текстурных характеристик миокарда по данным магнитно-резонансной томографии с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым повреждением миокарда	74	<b>Mochula O.V., Maltseva A.N., Mochula A.V., Vasilevich K.V., Voronina O.S., Dil S.V., Ryabov V.V., Zavadovsky K.V.</b> The association between myocardial texture characteristics on cardiac magnetic resonance and the development of major adverse cardiovascular events in patients with acute myocardial injury
<b>Фролов А.А., Починка И.Г., Фролов И.А., Мухин А.С., Шарабрин Е.Г.</b> Влияние синдрома коронарной микрососудистой обструкции (no-reflow) при чрескожных коронарных вмешательствах на исход инфаркта миокарда в условиях современной клинической практики	85	<b>Frolov A.A., Pochinka I.G., Frolov I.A., Mukhin A.S., Sharabrin E.G.</b> The influence of coronary microvascular obstruction (no-reflow) syndrome during percutaneous coronary interventions on myocardial infarction outcomes in current clinical practice
<b>Объедкова Н.Ю., Маль Г.С.</b> Определение конечных продуктов гликирования у больных стабильной ишемической болезнью сердца в рамках комплексной оценки остаточного сердечно-сосудистого риска	97	<b>Obedkova N.Yu., Mal G.S.</b> Determination of advanced glycation end products in patients with stable coronary heart disease as a part of a comprehensive assessment of residual cardiovascular risk
<b>Цымбал О.С., Вишневецкая Т.В., Цыпленкова М.Ю., Иsubakova Д.С., Кирейкова А.В., Литвяков Н.В., Мильто И.В., Тахауов Р.М.</b> Ассоциация уровня метилирования генов GNAS, RABL6, RHOD с дозой хронического внешнего облучения $\gamma$ -излучением	106	<b>Tsybmal O.S., Vishnevskaya T.V., Tsyplenkova M.Yu., Isubakova D.S., Kireikova A.V., Litviakov N.V., Milto I.V., Takhauov R.M.</b> Association of GNAS, RABL6, and RHOD gene methylation levels with chronic external $\gamma$ -ray exposure dose
<b>Косинова А.А., Семашченко К.С., Субботина Т.Н., Гринштейн Ю.И., Монгуш Т.С., Макарова Д.Ю., Шалева А.А.</b> Ассоциация полиморфизмов генов MIR146A (rs2910164) и MIR499A (rs3746444) с маркерами тромбовоспаления и повышенной активацией тромбоцитов после коронарного шунтирования	115	<b>Kosinova A.A., Semashchenko K.S., Subbotina T.N., Grinshtein Yu.I., Mongush T.S., Makarova D.Yu., Shalyova A.A.</b> Association of MIR146A (rs2910164) and MIR499A (rs3746444) gene polymorphisms with markers of thromboinflammation in patients with coronary heart disease after coronary artery bypass grafting

**Зинчук П.В., Ивкин А.А., Балахнин Д.Г., Синицкая А.В.**  
Оценка безопасности и эффективности донации оксида азота в качестве нефропротектора у детей при коррекции септальных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения: рандомизированное пилотное исследование

**Якимова Е.В., Свинцова Л.И., Реброва Т.Ю., Муслимова Э.Ф., Джаффарова О.Ю., Афанасьев С.А.**  
Бета-адренореактивность мембран эритроцитов как биомаркер клинического фенотипа суправентрикулярных реентри тахикардий у детей

**Ушаков Р.Ю., Дурманов С.С., Палькова В.А., Базылев В.В.**  
Фракция выброса правого желудочка по данным магнитно-резонансной томографии сердца – дополнительный предиктор ответа на сердечную ресинхронизирующую терапию (одноцентровое исследование случай-контроль)

**Кужелева Е.А., Гарганеева А.А., Тукиш О.В.**  
Стратификация риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда

**Затолокин В.В., Алишеров Ю.У., Панфилов Д.С., Мочула А.В., Завадовский К.В., Козлов В.Н.**  
Изучение миокардиального кровотока у пациентов перед операцией коронарного шунтирования после чрескожных коронарных вмешательств

**Силантьева А.С., Бородин О.Ю., Спиридович А.Д., Усов В.Ю.**  
Референсные значения показателей магнитно-резонансной томографии сердца в группе лиц молодого возраста после перенесенного COVID-19 или вакцинации против SARS-CoV-2

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Марченко Е.С., Прокопчук А.О., Байгонакова Г.А., Железнякова А.А., Светлик М.В., Бородина С.В., Шадрин М.М., Васильева И.А., Синкина И.Л.**  
Изучение биосовместимости и остеоинтеграционных свойств пористых сплавов NiTiAg в условиях *in vivo*

**Гирин А.Д., Шерстобоев Е.Ю., Трофимова Е.С., Лигачёва А.А., Данилец М.Г., Селиванова Н.С., Гулина Е.И., Савельева А.Н., Кудашкина Н.В., Хасанова С.Р., Белоусов М.В.**  
Влияние полисахаридов, выделенных из боярышника кроваво-красного (*Crataegus sanguinea* Pall.) на продукцию цитокинов в эксперименте

**Ильющенкова Ю.Н., Мухомедзянов А.В., Сиротина М., Курбатов Б.К., Сазонова С.И.**  
Влияние синтетического аналога соматостатина октреотида на систолическую функцию левого желудочка в экспериментальной модели коронароокклюзии и реперфузии у крыс

## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

**Сайфитдинхужаев З.Ф., Жукова Н.Г.**  
Синдром Жилья де ля Туретта с фармакорезистентностью к антипсихотикам в педиатрической практике: клинический случай

## ЦИФРОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИИ

**Васильев Ю.А., Карпенко А.К., Романенко М.О., Омелянская О.В., Владимировский А.В., Блохин И.А.**  
Построение радиомической классификационной модели RadMenGr для различения менингиом головного мозга Grade 1 и Grade 2.

**Корабельников Д.И., Ламоткин А.И.**  
Анализ причин ошибочной классификации изображений немеланоцитарных опухолей кожи программами на основе технологий искусственного интеллекта

**124 Zinchuk P.V., Ivkin A.A., Balakhnin D.G., Sinitskaya A.V.**  
Effect of nitric oxide on renal injury in children undergoing surgical correction of congenital septal heart defects under cardiopulmonary bypass: a single-center randomized prospective pilot clinical trial

**132 Yakimova E.V., Svintsova L.I., Rebrova T.Yu., Muslimova E.F., Jaffarova O.Yu., Afanasyev S.A.**  
Beta-adrenergic activity of erythrocyte membranes as a biomarker of the clinical phenotype of supraventricular reentry tachycardia in children

**140 Ushakov R.Y., Durmanov S.S., Palkova V.A., Bazylev V.V.**  
Right ventricular ejection fraction by cardiac magnetic resonance imaging is an additional predictor of response to cardiac resynchronization therapy (a single-center case-control study)

**149 Kuzheleva E.A., Garganeeva A.A., Tukish O.V.**  
Risk stratification of adverse cardiovascular events in patients with chronic heart failure and coronary artery disease undergoing surgical myocardial revascularization

**161 Zatolokin V.V., Alisherov Yu.U., Panfilov D.S., Mochula A.V., Zavadovsky K.V., Kozlov B.N.**  
Study of myocardial blood flow in patients before coronary artery bypass grafting after percutaneous coronary interventions

**172 Silant'yeva A.S., Borodin O.Yu., Spiridovich A.D., Ussov W.Yu.**  
Reference Ranges for Cardiac MRI Functional Parameters in Young Adults after COVID-19 and / or Vaccination against SARS-CoV-2

## EXPERIMENTAL INVESTIGATIONS

**180 Marchenko E.S., Prokopchuk A.O., Baigonakova G.A., Zheleznyakova A.A., Svetlik M.V., Borodina S.V., Shadrina M.M., Vasilyeva I.A., Sinkina I.L.**  
An *in vivo* investigation of the biocompatibility and osseointegration characteristics of porous NiTiAg alloys

**190 Girin A.D., Sherstoboev E.Yu., Trofimova E.S., Ligacheva A.A., Danilets M.G., Selivanova N.S., Gulina E.I., Saveleva A.N., Kudashkina N.V., Khasanova S.R., Belousov M.V.**  
Effect of polysaccharides isolated from hawthorn (*Crataegus sanguinea* Pall.) on cytokine production in an experiment

**198 Ilyushenkova Ju.N., Mukhomedzyanov A.V., Sirotina M., Kurbatov B.K., Sazonova S.I.**  
The effect of the synthetic somatostatin analogue octreotide on left ventricular systolic function in an experimental model of coronary occlusion and reperfusion in rats

## CLINICAL CASES

**207 Sayfitdinkhuzhaev Z.F., Zhukova N.G.**  
Gilles de la Tourette syndrome with pharmacoresistance to antipsychotics in pediatric practice: a case report

## DIGITAL TECHNOLOGIES IN MEDICINE AND HEALTHCARE

**213 Vasilev Yu.A., Karpenko A.A., Romanenko M.O., Omelyanskaya O.V., Vladzimirsky A.V., Blokhin I.A.**  
Development of a radiomic classification model RadMenGR for discriminating Grade 1 and Grade 2 intracranial meningioma

**221 Korabelnikov D.I., Lamotkin A.I.**  
Analysis of the causes of misclassification of non-melanocytic skin tumor images by artificial intelligence based programs

## Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины / Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine

Основная цель журнала — информирование читательской аудитории о новейших достижениях и перспективах развития отечественной и зарубежной медицинской науки, формирование научного мировоззрения, передача научной эстафеты от авторитетных исследователей молодым ученым, активная пропаганда принципов научно обоснованной клинической практики. Приоритетно публикуются работы, посвященные проблемам фундаментальной и прикладной кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, а также смежным научным дисциплинам. Наряду с обсуждением общемировых трендов большое внимание уделяется результатам исследования популяционных закономерностей, особенностям клинического течения и исходов, а также специфике оказания специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях и коморбидной патологии в экстремальных условиях сибирских территорий.

The journal allows readers to get acquainted with the latest developments in medical science and practice. It promotes ideals and integrity that the leaders of Siberian medicine have been committed to. Primary remit of the journal focuses on the key questions of cardiology, cardiac surgery, and related scientific disciplines. We encourage publication of papers addressing the etiology, pathogenesis, epidemiology, clinical presentation, state-of-the-art diagnostics, prevention, treatment, cardiovascular comorbidities, rehabilitation, and improvement of medical care for cardiovascular patients.

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ / EDITORIAL BOARD

#### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР / EDITOR-IN-CHIEF

**Р. С. Карпов,**

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/284>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор  
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

[https://elibrary.ru/author\\_profile.asp?id=56436](https://elibrary.ru/author_profile.asp?id=56436)

<https://orcid.org/0000-0002-7011-4316>

**Rostislav S. Karpov,**

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Science, Professor, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

#### ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА / DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

**С. В. Попов,**

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/352>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор  
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

[https://elibrary.ru/author\\_items.asp?authorid=149197](https://elibrary.ru/author_items.asp?authorid=149197)

<https://orcid.org/0000-0002-9050-4493>

**Sergey V. Popov,** M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Science, Professor, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

**И. А. Трубачева,**

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/397>

д-р мед. наук  
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

[https://elibrary.ru/author\\_items.asp?authorid=454487](https://elibrary.ru/author_items.asp?authorid=454487)

<http://orcid.org/0000-0003-1063-7382>

**Irina A. Trubacheva,** M.D., Dr. Sci. (Med.), Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

#### ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ / EXECUTIVE SECRETARY

**С. И. Карась,** <https://www.cardio-tomsk.ru/employees/283>

д-р мед. наук, доцент

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

[https://www.elibrary.ru/author\\_profile.asp?authorid=79963](https://www.elibrary.ru/author_profile.asp?authorid=79963)

<https://orcid.org/0000-0001-6716-856X>

**Sergey I. Karas,** M.D., Dr. Sci. (Med.), Ass. Professor, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

#### НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ / SCIENTIFIC EDITORS

**С. Е. Пекарский,**

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/340>

д-р мед. наук

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

[https://elibrary.ru/author\\_profile.asp?id=405896](https://elibrary.ru/author_profile.asp?id=405896)

<http://orcid.org/0000-0002-4008-4021>

**Stanislav E. Pekarsky,** M.D., Dr. Sci. (Med.), Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

**А.Ю.Фальковская,**

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/404/falkovskaja-alla-jujevna>

д-р мед. наук

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

[https://www.elibrary.ru/author\\_items.asp?authorid=568594&ubrole=100&show\\_refs=1&show\\_option=0](https://www.elibrary.ru/author_items.asp?authorid=568594&ubrole=100&show_refs=1&show_option=0)

<http://orcid.org/0000-0002-5638-3034>

**Alla Yu. Falkovskaya,** M. D., Dr. Sci. (Med.)

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

#### ОТВЕТСТВЕННЫЕ РЕДАКТОРЫ / EXECUTIVE EDITORS

**Н. Д. Анфиногенова,**

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/213>

д-р мед. наук

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

<http://orcid.org/0000-0003-1106-0730>

**С. А. Афанасьев,**

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/216>

д-р мед. наук, профессор

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

<http://orcid.org/0000-0001-6066-3998>

**А. А. Бощенко,**<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/227>

д-р мед. наук

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

<http://orcid.org/0000-0001-6009-0253>**А. А. Гарганеева,**<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/244>

д-р мед. наук, профессор

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

<http://orcid.org/0000-0002-9488-6900>**Б. Н. Козлов,**<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/288>

д-р мед. наук

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский

национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

<http://orcid.org/0000-0002-0217-7737>**А. Н. Репин,**<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/364>

д-р мед. наук, профессор

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

<http://orcid.org/0000-0001-7123-0645>**В. В. Рябов,**<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/369>

д-р мед. наук, доцент

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

<http://orcid.org/0000-0002-4358-7329>

## ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

**Г. В. Артамонова,**<https://kemcardio.ru/o-kkcz/nii-kpsz/apparat-upravleniya/artamonova-galina-vladimirovna.html>

д-р мед. наук, профессор

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия

<http://orcid.org/0000-0003-2279-3307>**Dmitriy N. Atochin,**<http://cvcv.massgeneral.org/faculty/dmitriy-atochin-phd/>

M.D., Ph.D., Ass. Professor, Cardiology Division, Department of Medicine, Cardiovascular Research Center, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Charlestown, MA 02129, Boston, USA

<https://orcid.org/0000-0002-2405-2070>**В. В. Гафаров,**<http://iimed.ru/struktura-instituta/laboratorii/laboratoriya-psihologicheskikh-i-socialnih-problem.html>

д-р мед. наук, профессор

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

<https://orcid.org/0000-0001-5701-7856>**Ю. И. Гринштейн,**[https://krasgmu.ru/index.php?page\[common\]=user&id=1229](https://krasgmu.ru/index.php?page[common]=user&id=1229)

д-р мед. наук, профессор

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-4621-1611>**А. П. Дергилев,**<http://ngmu.ru/users/40578>

д-р мед. наук, профессор

Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-8637-408>**С. М. Комиссарова,**[https://www.cesurg.ru/ru/authors/9786.html?SSr=410134b36618ffff27c\\_07e70a0e122918-1592](https://www.cesurg.ru/ru/authors/9786.html?SSr=410134b36618ffff27c_07e70a0e122918-1592)

д-р мед. наук, доцент

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь

<http://orcid.org/0000-0001-9917-5932>**О.В. Куделина,**<https://ssmu.ru/about/employee/kudolina.ov%27>

д-р мед. наук, доцент. Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия

[https://www.elibrary.ru/author\\_items.asp?authorid=636572&pubrole=100&show\\_refs=1&show\\_option=0](https://www.elibrary.ru/author_items.asp?authorid=636572&pubrole=100&show_refs=1&show_option=0)<https://orcid.org/0000-0003-2921-3272>**Н. П. Митьковская,**<https://www.bsmu.by/page/11/350/>

д-р мед. наук, профессор

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

<https://orcid.org/0000-0002-9088-721X>**Н.В. Нуднов,**<https://www.rncrr.ru/about/employees/6402/>

д-р мед. наук, профессор

Российский научный центр рентгенодиагностики Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

[https://www.elibrary.ru/author\\_profile.asp?authorid=397981](https://www.elibrary.ru/author_profile.asp?authorid=397981)<https://orcid.org/0000-0001-5994-0468>

Nikolay V. Nudnov, M.D., Dr Sci (Med), Professor

Russian Scientific Center of X-ray Radiology, Moscow, Russia

**И. В. Осипова,**<http://www.agmu.ru/about/fakultet/lechebnyy-fakultet/kafedra-fakultetskoy-terapii/>

д-р мед. наук, профессор

Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия

<http://orcid.org/0000-0002-6845-6173>**Ю. Г. Самойлова,**[https://ssmu.ru/about/employee/samoilova.yg?sphrase\\_id=15668](https://ssmu.ru/about/employee/samoilova.yg?sphrase_id=15668)

д-р мед. наук, профессор

Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-2667-4842>

## ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА

**Ottavio Alfieri,**

<https://www.hsr.it/dottori/ottavio-alfieri>

M.D., Ph.D., Professor of Cardiac Surgery, Senior Consultant at San Raffaele Scientific Institute, University Hospital, Milan, Italy

<https://orcid.org/0000-0001-6335-164X>

**Л. И. Афтanas,**

<http://physiol.ru/structure/direktsiya/aftanas>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор  
Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины,  
Сибирское отделение Российской академии наук, Новосибирск,  
Россия

<https://orcid.org/0000-0003-3605-5452>

**О. Л. Барбараш,**

<https://kemcardio.ru/o-kkcz/nii-kpssz/apparat-upravleniya/barbarash-olga-leonidovna.html>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор  
Научно-исследовательский институт комплексных проблем-сер-  
дечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия

<http://orcid.org/0000-0002-4642-3610>

**А. В. Врублевский,**

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/241>

д-р мед. наук  
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский на-  
циональный исследовательский медицинский центр Российской  
академии наук, Томск, Россия

<http://orcid.org/0000-0002-7981-8547>

**H. Danenberg,**

<https://www.radcliffcardiology.com/authors/haim-danenberg>

M.D., Ph.D., Professor, Head of Interventional Cardiology Unit,  
Dept. of Cardiology at Hebrew University of Jerusalem – Hadassah,  
Jerusalem, Israel

**James M. Downey,**

<https://www.southalabama.edu/colleges/com/departments/phys-cellbio/faculty.html>

Professor Emeritus, Department of Physiology and Cell Biology,  
College of Medicine, University of South Alabama, Texas, USA

<https://orcid.org/0000-0002-3430-530X>

**О. М. Драпкина,**

<https://gnicpm.ru/o-czentre/biografiya-direktora-czentra-o-m-drapkinoy.html>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор  
Национальный медицинский исследовательский центр терапии  
и профилактической медицины Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, Москва, Россия

<http://orcid.org/0000-0002-4453-8430>

**А. В. Евтушенко,**

<https://old.kemcardio.ru/nauka/nauchnyie-podrazdeleniya-nii/otdel-xirurgii-serdcza-i-sosudov/>

д-р мед. наук  
Научно-исследовательский институт комплексных проблем-сер-  
дечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия

<http://orcid.org/0000-0001-8475-4667>

**В. В. Калюжин,**

<http://www.ssmu.ru/ru/obrazovanie/departments/goster/kalyujin/>

д-р мед. наук, профессор  
Сибирский государственный медицинский университет Мини-  
стерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия

<http://orcid.org/0000-0001-9640-2028>

**Jaroslav D. Kasprzak,**

<https://esc365.escardio.org/person/1809>

M.D., Ph.D., Professor, Department of Cardiology, Medical University  
of Lodz, Lodz, Poland

<https://orcid.org/0000-0002-5850-8187>

**Julia Kzhyskowska,**

<https://persona.tsu.ru/home/UserProfile/7837>

д-р биол. наук, профессор  
Гейдельбергский университет, Томский государственный универ-  
ситет, Гейдельберг, Германия, Томск, Россия

<https://orcid.org/0000-0003-0898-3075>

**О. С. Кобякова,**

<https://mednet.ru/sotrudniki/kobyakova-olga-sergeevna>

д-р мед. наук, профессор  
Центральный Научно-исследовательский институт организации  
и информатизации здравоохранения Министерства здравоохра-  
нения Российской Федерации, Москва, Россия

<http://orcid.org/0000-0003-0098-1403>

**И. А. Ковалев,**

<https://cardio-rus.ru/about/structure/kovalev-igor-aleksandrovich/>

д-р мед. наук, профессор  
Научно-исследовательский клинический институт педиатрии,  
Российский национальный исследовательский медицинский  
университет им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, Москва, Россия

<http://orcid.org/0000-0002-9269-0170>

**Frantisek Kolar,**

<https://www.fgu.cas.cz/en/departments/vyvojova-kardiologie>

Ph.D., Professor, Department of Developmental Cardiology, Institute  
of Physiology of the Czech Academy of Sciences, Prague, Czech  
Republic

<http://www.researcherid.com/rid/A-7852-2012>

**Navin C. Nanda,**

<https://iscu.org/president-dr-navin-nanda>

M.D., Ph.D., Professor  
University of Alabama, Birmingham, USA

<https://orcid.org/0000-0002-9657-5620>

**С. А. Некрылов,**

<http://www.if.tsu.ru/chair2/nekrylov.htm>

д-р ист. наук, профессор  
Национальный исследовательский Томский государственный  
университет, Томск, Россия

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6504398728>

**Eli Ovsyshcher,**

<https://esc365.escardio.org/person/294>

M.D., Ph.D., Professor (Em) of Medicine, Ben Gurion University,  
Beer-Sheva, Israel

**Natesa G. Pandian**

M.D., Professor  
Heart & Vascular Institute, Hoag Heart Valve Center, Tufts University  
School of Medicine, Boston, USA

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7102263209>

**Fausto J. Pinto,**

<https://www.medicina.ulisboa.pt/todos-os-contactos>

M.D., Ph.D., Professor  
Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

<http://orcid.org/0000-0002-8034-4529>

**В. П. Пузырев,**

<http://onco.tnimc.ru/kontakty/personalii/tnimc/puzыrev-valeriy-pavlovich/>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор  
Научно-исследовательский институт медицинской генетики,  
Томский национальный исследовательский медицинский центр  
Российской академии наук; Сибирский государственный меди-  
цинский университет Министерства здравоохранения Россий-  
ской Федерации, Томск, Россия

<http://orcid.org/0000-0002-2113-4556>

**В.А. Степанов,**

<https://www.tnimc.ru/kontakty/personalii/tnimc/stepanov-vadim-anatolevich/>

д-р биол. наук, профессор, академик РАН  
Томский национальный исследовательский медицинский центр  
РАН, Томск, Россия  
[https://www.tnimc.ru/upload/personalii\\_files/stepanov.png](https://www.tnimc.ru/upload/personalii_files/stepanov.png)

**Vadim A. Stepanov,**

Dr. Sci. (Biol.), Full Member of the Russian Academy of Science,  
Professor Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

**I. Feoktistov,**

<https://wag.app.vanderbilt.edu/PublicPage/Faculty/Details/26923>

M.D., Ph.D., Professor Emeritus  
Cardiovascular Division, School of Medicine, Vanderbilt University,  
Nashville, Tennessee, USA  
<https://orcid.org/0000-0001-5611-7732>

**Leon J. Frazin,**

<https://hospital.uillinois.edu/find-a-doctor/leon-j-frazin>  
M.D., The Division of Cardiology, University of Illinois, Chicago, USA  
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=6701727743>

**Michal Chudzik,**

<https://esc365.escardio.org/person/72672>  
M.D., Ph.D., Professor, Medical University of Lodz, Poland  
<https://orcid.org/0000-0003-2606-4005>

**А. М. Чернявский,**

<https://meshalkin.ru/direktor-tsentra>  
д-р мед. наук, чл-корр. РАН, профессор

Национальный медицинский исследовательский центр имени  
академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, Новосибирск, Россия  
<http://orcid.org/0000-0001-9818-8678>

**Е. Л. Чойнзонв,**

<http://onco.tnimc.ru/kontakty/personalii/tnimc/choynzonov-evgeniy-lkhamatsyrenovich/>  
д-р мед. наук, академик РАН, профессор  
Научно-исследовательский институт онкологии, Томский наци-  
ональный исследовательский медицинский центр Российской  
академии наук; Сибирский государственный медицинский  
университет Министерства здравоохранения Российской Феде-  
рации, Томск, Россия  
<http://orcid.org/0000-0002-3651-0665>

**Е. В. Шляхто,**

[http://www.almazovcentre.ru/?page\\_id=125](http://www.almazovcentre.ru/?page_id=125)  
д-р мед. наук, академик РАН, профессор  
Национальный медицинский исследовательский центр имени  
В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Фе-  
дерации, Санкт-Петербург, Россия  
<http://orcid.org/0000-0003-2929-0980>

**Jan Janousek,**

<https://esc365.escardio.org/person/6229>  
M.D., Ph.D., Professor, Head of Children's Heart Centre, University  
Hospital Motol, Prague, Czech Republic  
<http://orcid.org/0000-0002-4932-1150>

С правилами по оформлению статей можно ознакомиться на сайте журнала по адресу:  
<https://cardiotomsk.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

История издания журнала	Регулярная публикация выпусков журнала началась в 1996 г. после 65-летнего перерыва. Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук.
History of publication of the journal	Regular publication of Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine has been restarted in 1996 after 65-year gap. Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine is included in the list of peer-reviewed journals recommended for publication of the results of doctoral theses for academic degrees of Candidate and Doctor of Medical Sciences.
Периодичность Frequency	Ежеквартально Quarterly
Префикс DOI DOI Prefix	10.29001
ISSN print	2713-2927
ISSN online	2713-265X
Свидетельство о регистрации средства массовой информации Mass media registration certificate	Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Рег. номер: ПИ № ФС 77-78659 от 30.07.2020. The Journal is registered in the Federal Service for Supervision of IT and Communications No. FS 77-78659, 30.07.2020.
Стоимость одного выпуска The cost of one issue	Свободная цена Free price
Условия распространения материалов Content distribution terms	Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License (CC-BY-4.0) This content is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License (CC-BY-4.0)
Учредитель Founder	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ) Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk NRMC)
Издатель Publisher	634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а
Редакция Editorial office	Тел./факс: (3822) 55-84-10, e-mail: smj@cardio-tomsk.ru, http://www.cardio-tomsk.ru 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation
Редакторы Editors	Тел./fax 7 (8-3822) 55-84-10, e-mail: smj@cardio-tomsk.ru, http://www.cardio-tomsk.ru O.M. Рудникович, T.N. Вазим, A.П. Игнашина O.M. Rudnikovich, T.N. Vazim, A.P. Ignashina
Переводчик Translator	A.П. Игнашина A.P. Ignashina
Менеджер Manager	T.В. Тихонова T.V. Tikhonova
Оригинал-макет	И.Ю. Тимохина, А.А. Тимохин
Original layout	I.Yu. Timokhina, A.A. Timokhin
Тираж Circulation	500 экз. 500 copies
Типография	Журнал отпечатан на полиграфическом оборудовании Издательства Томского государственного университета 634041, Российская Федерация, Томск, ул. Карташова, 29
Printing house	Tomsk State University Publishing House 29, Kartashova str., Tomsk, 634041, Russian Federation
Выход в свет Date of issue	30.03.2026 March, 30, 2026

© Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины, 2026  
© Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2026

## От редакционной коллегии

Дорогие коллеги!

Рады представить первый в этом году номер «Сибирского журнала клинической и экспериментальной медицины».

Наметившиеся в последние годы успехи по увеличению продолжительности жизни и реализации проектов по активному долголетию во многом связывают с ранним выявлением факторов риска хронических неинфекционных заболеваний и их своевременной коррекцией, а также с ранней, часто доклинической, диагностикой. Прижизненное исследование структурных и функциональных нарушений все больше смещается с органного уровня на тканевый, клеточный и субклеточный. В настоящее время уже не кажется фантастикой использование визуализирующих технологий для *in vivo* оценки состояния групп клеток, отдельных клеток и клеточных органелл, соотнесение структуры тканей с их морфологическим субстратом и функциональной активностью, отображение ментальных процессов и динамическое моделирование вмешательств. Генерация большого объема данных и изображений ускорила применение технологий искусственного интеллекта для диагностики заболеваний у человека.

На этом фоне нельзя отдельно не отметить прогресс метода магнитно-резонансной томографии (МРТ), не имеющего аналогов по спектру решаемых задач и способности выявлять различные патофизиологические процессы (нарушения гемодинамики, перфузии, метаболизма, клеточной гибели, накопления патологических белков, другие) в рамках одного исследования. В текущем номере журнала представлено несколько статей, касающихся применения МРТ с оценкой текстурных характеристик и радиомическим анализом при различных заболеваниях. В частности, исследования посвящены острому коронарному синдрому (Мочула О.В. и соавт.), ишемической кардиомиопатии (Максимова А.С. и соавт.), сердечной ресинхронизирующей терапии с акцентом на правые камеры сердца (Ушаков Р.Ю. и соавт.) и менингеомам головного мозга (Васильев Ю.А. и соавт.). Ключевой задачей исследователей является дифференциальная диагностика поражения или поиск ранних предикторов неблагоприятного исхода с целью изменения прогноза. Часть этих исследований носит пилотный характер и требует накопления данных для критического осмысления, а часть уже находит применение в клинической практике.

С ростом пространственной и временной разрешающей способности МРТ, ультразвукового исследования, с улучшением качества изображений все острее встает вопрос о границе между нормой и патологией. В работе Силантьева А.С. и соавт. обозначена проблема отсутствия референсных значений показателей МРТ после пандемии новой коронавирусной инфекции у молодых лиц, которые перенесли заболевание или были вакцинированы от него. Обзор Трисветовой Е.Л. и соавт. посвящен систематизации и обоснованию клинической значимости отдельных анатомических структур и малых аномалий сердца, который видит и описывает врач при ультразвуковых и лучевых исследованиях. В лекции академика РАН Карпова Р.С. описаны сложности ранней диагностики и лечения инфекционного эндокардита, а также проблемы инфекций в кардиологии в целом.

Целый ряд исследований посвящен ответу на современный технологический запрос страны и направлен на поиск новых мишеней терапии, разработку новых медицинских изделий и лекарственных средств или определению новых показаний по использованию ранее зарегистрированных продуктов. Так, Ильющенкова Ю.Н. и соавт. выполнили экспериментальные исследования по применению соматостатина и его аналога октреотида для улучшения сократительной функции сердца на модели острого инфаркта миокарда у крыс. Марченко Е.С. и соавт. оценили биосовместимость и остеointеграционные свойства пористых сплавов из никелида титана. Гиринов А.Д. и соавт. продемонстрировали возможности влияния полисахаридов из боярышника кроваво-красного на показатели системного воспалительного ответа. Зинчук П.В. и соавт. изучили нефропротективные возможности оксида азота в детской сердечно-сосудистой хирургии. В работе Корабельникова Д.И. и соавт. программы компьютерного зрения созданы, применены для классификации немеланоцитарных опухолей и уже рассматриваются как инструмент поддержки принятия решений для врача.

Не менее интересны работы других авторов, посвященных вопросам влияния внешней среды на здоровье человека, персонализированной диагностике на основе генетических технологий и эффективности высокотехнологичных вмешательств.

Дорогие читатели, надеемся, что этот выпуск журнала даст вам возможность по-новому взглянуть на известные факты, разбудит воображение и подарит несколько часов интеллектуального удовольствия!



***С искренним уважением,  
заместитель директора по научной работе  
НИИ кардиологии Томского НИМЦ,  
д-р мед. наук  
Алла Александровна Боженко***

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-11-29>  
УДК 616.126-002-07-08

# Инфекционный эндокардит: современное состояние и проблемы диагностики и лечения

Карпов Р.С.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

## Аннотация

**Введение.** В последние десятилетия отмечается значительный рост заболеваемости инфекционным эндокардитом (ИЭ). В лекции рассмотрено современное состояние вопросов этиологии, патогенеза, диагностики, классификации, лечения ИЭ, острые, особенно стафилококковые нелеченые случаи которого абсолютно летальны.

**Этиология.** В настоящее время выявлено более 130 возбудителей ИЭ, относящихся к бактериям и грибам. Факторами риска являются предшествующие заболевания, интервенционные диагностические исследования, кардиохирургические и эндоваскулярные вмешательства, программный гемодиализ, инъекционная наркомания; иммуносупрессивная терапия и пожилой возраст пациента. Все большее значение приобретает ИЭ имплантируемых устройств. Для развития ИЭ необходимы три составляющие – наличие возбудителя, повреждение ткани (сердечного клапана или эндокарда) и ослабленная иммунная система организма.

**Патогенез.** Повреждение слоя эндотелиальных клеток эндокарда вызывает быструю адгезию тромбоцитов и отложение фибрина. Микроорганизмы хорошо оседают на этот сгусток, бурно растут, приводя к развитию ИЭ.

**Клиническая картина.** Наиболее серьезной считается органная патология, в первую очередь сердечная. ИЭ приводит к деструкции и недостаточности клапанов, нарушению внутрисердечной гемодинамики, сердечной недостаточности, возможному миокардиту, перикардиту, инфаркту миокарда. Самыми грозными и частыми проявлениями ИЭ являются тромболитические осложнения, ишемический инсульт, гломерулонефрит.

**Диагностика** включает использование больших (положительное микробиологическое исследование крови и результаты визуализирующих методов) и малых (наличие в анамнезе сердечной патологии, выраженная лихорадка, сосудистые и иммунологические феномены) диагностических критериев. Сочетания критериев являются основанием для диагноза достоверного либо вероятного ИЭ. Нередко пациенты с ИЭ поступают в клинику уже в стадии органного поражения, демонстрируя разные маски – кардиальную (острый инфаркт миокарда, стенокардия, аритмия), церебральную (ишемический инсульт), почечную, сосудистую, легочную формы.

**Лечение** ИЭ включает этиотропную антимикробную фармакотерапию, коррекцию гемостаза, иммунологических и других осложнений, хирургические методы, санацию очагов хронической инфекции. Все пациенты с диагнозом ИЭ экстренно госпитализируются.

<b>Ключевые слова:</b>	инфекционный эндокардит; стрептококки; стафилококки; грибковый эндокардит; диагностические критерии; поражение клапанов сердца; инвазивные методы; внутрисердечные устройства; классификация; этиотропная терапия; эмпирическая терапия.
<b>Финансирование:</b>	без финансовой поддержки.
<b>Для цитирования:</b>	Карпов Р.С. Инфекционный эндокардит: современное состояние и проблемы диагностики и лечения. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2026;41(1):11–29. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-11-29">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-11-29</a>

# Infective endocarditis: Current status and challenges in diagnosis and treatment

Karpov R.S.

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC), 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

## Abstract

**Introduction.** The lecture covers the current state of issues regarding the etiology, pathogenesis, diagnosis, classification, and treatment of infective endocarditis (IE), the acute, especially staphylococcal untreated cases of which are absolutely lethal. Attention is drawn to a significant increase in the incidence of IE in recent decades.

**Etiology.** Currently, more than 130 causative agents of IE have been identified, belonging to bacteria and fungi. Risk factors include pre-existing conditions, interventional diagnostic studies, cardiac surgery and endovascular interventions, programmed hemodialysis, injection drug use, immunosuppressive therapy, and advanced age. IE of implantable devices is becoming increasingly important. Three components are necessary for infective endocarditis: the presence of a pathogen, tissue damage (heart valve or endocardium), and a weakened immune system.

**Pathogenesis.** Damage to the layer of endothelial cells of the endocardium causes rapid platelet adhesion and fibrin deposition. Microorganisms readily settle on this clot, grow rapidly, leading to IE.

**Clinical Picture.** The most serious organ pathology is primarily cardiac. IE leads to destruction and insufficiency of valves, impaired intracardiac hemodynamics, heart failure, possible myocarditis, pericarditis, and myocardial infarction.

The most formidable and frequent manifestation of IE is thromboembolic complications, ischemic stroke, glomerulonephritis.

**Diagnosis.** Major and minor diagnostic criteria are used: major criteria include positive microbiological blood tests and imaging results; minor criteria include a history of cardiac pathology, marked fever, vascular, and immunological phenomena. Combinations of criteria are the basis for a diagnosis of definite or probable IE. Patients with IE often enter the clinic already in the stage of organ damage, demonstrating different masks – cardiac (acute myocardial infarction, angina pectoris, arrhythmia), cerebral (ischemic stroke), renal, vascular, and pulmonary forms.

**Treatment.** Treatment of infectious endocarditis includes etiotropic antimicrobial pharmacotherapy, correction of hemostasis, immunological and other complications, surgical methods, and sanitation of foci of chronic infection. All patients diagnosed with IE are urgently admitted.

<b>Keywords:</b>	infectious endocarditis; streptococci; staphylococci; fungal endocarditis; diagnostic criteria; heart valve damage; invasive methods; intracardiac devices; classification; etiotropic therapy; empirical therapy.
<b>Funding:</b>	the study was carried out without financial support from grants, public, non-profit, commercial organizations and structures.
<b>For citation:</b>	Karpov R.S. Infective Endocarditis: Current Status and Problems of Diagnosis and Treatment. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2026;41(1):11–29. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-11-29">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-11-29</a>

## Введение

Инфекционный эндокардит (ИЭ) – это воспалительное заболевание клапанных структур, пристеночного эндокарда и внутрисердечных искусственных устройств, обусловленное инвазией микроорганизмами (бактериями, грибами), с развитием полипозно-язвенного поражения структур сердца, протекающее с системным воспалением, прогрессирующей сердечной недостаточностью, тромбеморрагическими и иммунокомплексными внесердечными проявлениями. Это нечастое, но очень тяжелое заболевание.

Параллельно с развитием сердечно-сосудистой хирургии и трансплантологии увеличилось значение ИЭ внутрисердечных устройств. Это инфекция, ассоциированная с имплантированными электрокардиостимуляторами, кардиовертерами-дефибрилляторами, устройствами ресинхронизирующей терапии. Инфекция

может поражать все структуры сердца вокруг элементов устройств – блока питания и электродов.

Эпидемиология ИЭ в России мало изучена, не было проведено популяционных исследований. Но если брать данные других стран, то в целом в Европе, в Соединенных Штатах Америки приводятся следующие цифры: от 38 до 70 случаев на 1 млн жителей. В Сибири есть показатели по Новосибирску: ИЭ встречается в 150 случаях на 1 млн жителей. Однако эти оценки не совсем достоверные, поскольку в Новосибирске работает крупный Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина, куда поступают пациенты с патологией кровообращения, проживающие во многих регионах Сибири. Это, конечно, не отражает реальную частоту, характерную для всей сибирской популяции.

Следует обратить внимание на увеличение заболеваемости ИЭ с возрастом: у лиц старше 50 лет – до

150 случаев, а старше 80 лет – 220 случаев на 1 млн человек. Соотношение мужчин и женщин составляет 2 : 1. Рост заболеваемости в настоящее время во многом связан с увеличением частоты кардиохирургических вмешательств по поводу пороков сердца и внутрисердечных устройств. Летальность достаточно высокая, в целом достигающая 30%. Острые, особенно стафилококковые нелеченые случаи ИЭ абсолютно летальны.

**Этиология**

ИЭ – полиэтиологическое заболевание. Впервые его инфекционную природу открыл Рудольф Вирхов (1869), а Хьюго Шотмюллер (1910) установил, что этиологическим фактором ИЭ является *Streptococcus viridans* и даже считал его специфическим возбудителем этого заболевания.

В настоящее время выявлено более 130 возбудителей, относящихся к бактериям и грибам. Не менее 80% случаев этого грозного заболевания связано с грамположительными кокками (стафилококки *S. aureus*; стрептококки, в том числе зеленящий; энтерококки) (табл. 1). Среди инъекционных наркоманов, больных ИЭ, преобладает стафилококковая этиология.

В последнее время специалисты отмечают, что особенно на протезированных клапанах достаточно часто вырастают грибы, появляется тяжелый грибковый ИЭ. Подострые случаи характерны для вторичного ИЭ, развивающегося на уже пораженных клапанах. Такой ИЭ в значительной доле случаев вызван зеленым стрептококком.

**Таблица 1.** Частота основных возбудителей у различных категорий больных инфекционным эндокардитом нативных (собственных) клапанов  
**Table 1.** Frequency of major pathogens in different categories of patients with native valve infective endocarditis

Патогены	Частота, %			
	Внебольничный ИЭ	ИЭ, связанный с медицинской помощью		ИЭ наркоманов
		Нозокомиальный	Ненозокомиальный	
<i>Staphylococcus aureus</i>	20	47	42	81
Коагулазо-негативные стафилококки	6	15	25	3
Зеленящие стрептококки	28	11	6	10
<i>Str. bovis</i>	18	3	8	1
Энтерококки	9	14	42	5
Пиогенные стрептококки	8	0	0	4
Прочие	6	14	0	3
Микроб не идентифицирован	5	4,5	0	0
Не выделено	11	9	6	5

Важно знать факторы, способствующие развитию ИЭ. Среди факторов риска значительное место занимают предшествующие заболевания. Профессор Н.А. Черногузов, который много занимался этой патологией и острой ревматической лихорадкой, говорил, что ИЭ прорастает на вспаханном поле. А то, каким плугом оно вспаханно, не имеет принципиального значения (табл. 2).

Общеизвестно, что сейчас увеличивается частота ИЭ, и это во многом связано с тем, что наряду с инъекциями появились различные интервенционные диагностические исследования и многочисленные эндоваскулярные вмешательства. Хирургические операции, процедуры малой хирургии, инъекционная наркомания (особенно в последние годы) имеют очень большое значение для распространенности ИЭ.

**Таблица 2.** Факторы риска развития инфекционного эндокардита

**Table 2.** Risk factors for infective endocarditis development

Кардиогенные факторы	Факторы, способствующие возникновению бактериемии	Состояния, сопровождающие снижение иммунитета
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Клапанные протезы</li> <li>• Перенесенный ранее ИЭ</li> <li>• Врожденные и приобретенные пороки сердца</li> <li>• Гипертрофическая кардиомиопатия (обструктивная)</li> <li>• Пропалс митрального клапана</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Медицинские манипуляции (стоматологические, хирургические, урогинекологические, гастроэнтерологические)</li> <li>• Программный гемодиализ</li> <li>• Центральные венозные катетеры</li> <li>• Внутривенное употребление наркотиков</li> <li>• Очаговая инфекция</li> <li>• Травмы, ранения</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Сахарный диабет</li> <li>• Наркомания, токсикомания (в т. ч. алкоголизм)</li> <li>• ВИЧ-инфекция</li> <li>• Онкопатология</li> <li>• Лечение иммунодепрессантами</li> <li>• Дистрофии, переохлаждения</li> <li>• Пожилой возраст</li> </ul>

Среди факторов, способствующих возникновению ИЭ, можно отметить пожилой возраст пациента, иммуносупрессивную терапию и заболевания, при которых она часто назначается (системные иммунные заболевания, онкопатология).

Нет сомнения, что для возникновения ИЭ необходимым условием является бактериемия. Она появляется при многих ситуациях – когда мы принимаем твердую пищу или чистим зубы, в кровь могут попасть микробы. А если нам удаляют зуб или производят другие вмешатель-

ства (урологические, гинекологические и т. д.), то вероятность бактериемии очень высока (табл. 3).

Однако наличие бактерий, даже массивной бактериемии, еще не означает заболевание ИЭ. Микробиолог Г.В. Выгодчиков, который много лет занимался ИЭ, пытался создать экспериментальную модель данного заболевания на кроликах. Он вводил им большие дозы микробов, но ИЭ не возникал. Но когда он повредил клапаны сердца и снизил иммунную реактивность организма кролика, тут же зарегистрировал развитие ИЭ.

**Таблица 3.** Частота возникновения bacteriemia после диагностических и лечебных процедур

**Table 3.** Frequency of bacteremia following diagnostic and therapeutic procedures

Процедура	Частота возникновения bacteriemia (%)
Экстракция зуба	60 (18–35)
Вмешательство на периодонте	88 (60–90)
Тонзиллэктомия	35 (33–38)
Трахеальная интубация	< 10 (0–16)
Катетеризация мочевого пузыря или удаление катетера	13 (0–26)
Аденомэктомия (стерильная моча)	12 (11–13)
Аденомэктомия (нестерильная моча)	60 (58–82)
Бужирование стриктуры уретры	28 (19–86)
Гастродуоденоскопия	4 (0–8)
Чреспищеводная эхокардиография	1 (0–17)
Ирригоскопия	10 (5–11)
Колоноскопия	5 (0–5)
Бужирование пищевода	45
Катетеризация сердца	2 (0–5)

Таким образом, для развития ИЭ необходимы три составляющие – наличие возбудителя, повреждение ткани (сердечного клапана или эндокарда) и ослабленная иммунная система организма.

## Патогенез

Несколько слов о патогенезе ИЭ. Сначала каким-то способом происходит повреждение слоя эндотелиальных клеток эндокарда, которое вызывает быструю адгезию тромбоцитов и отложение фибрина. Формируется небактериальный тромботический эндокардит, но при наличии bacteriemia микробы очень хорошо оседают на этот сгусток, особенно стрептококки и стафилококки. Они бурно растут в этой среде, приводя к развитию уже настоящего бактериального ИЭ. Формируются вегетации, которые часто подвижны, частички их отрываются и закрывают крупные сосуды. Развиваются эмболические инфаркты и микроабсцессы внутренних органов, септические состояния. Иммунная система, естественно, тоже реагирует, и на каком-то этапе развивается иммунная патология (гломерулонефрит, миокардит, васкулит), в основном иммунокомплексная патология. Поэтому в 80–90% случаев у пациентов с ИЭ в крови выявляются иммунные комплексы. Большое значение в развитии патологии имеют эмболы крупных сосудов и развитие абсцессов, формирование сосудистых микроаневризм.

Патологоанатомическая картина заболевания включает пораженный клапан с нарушенной структурой, вегетации, тромботические массы, которые могут отрываться и закрывать достаточно крупные сосуды, что приводит к формированию инфарктов и абсцессов различных локализаций. Это наглядно иллюстрируют рисунки 1–4.

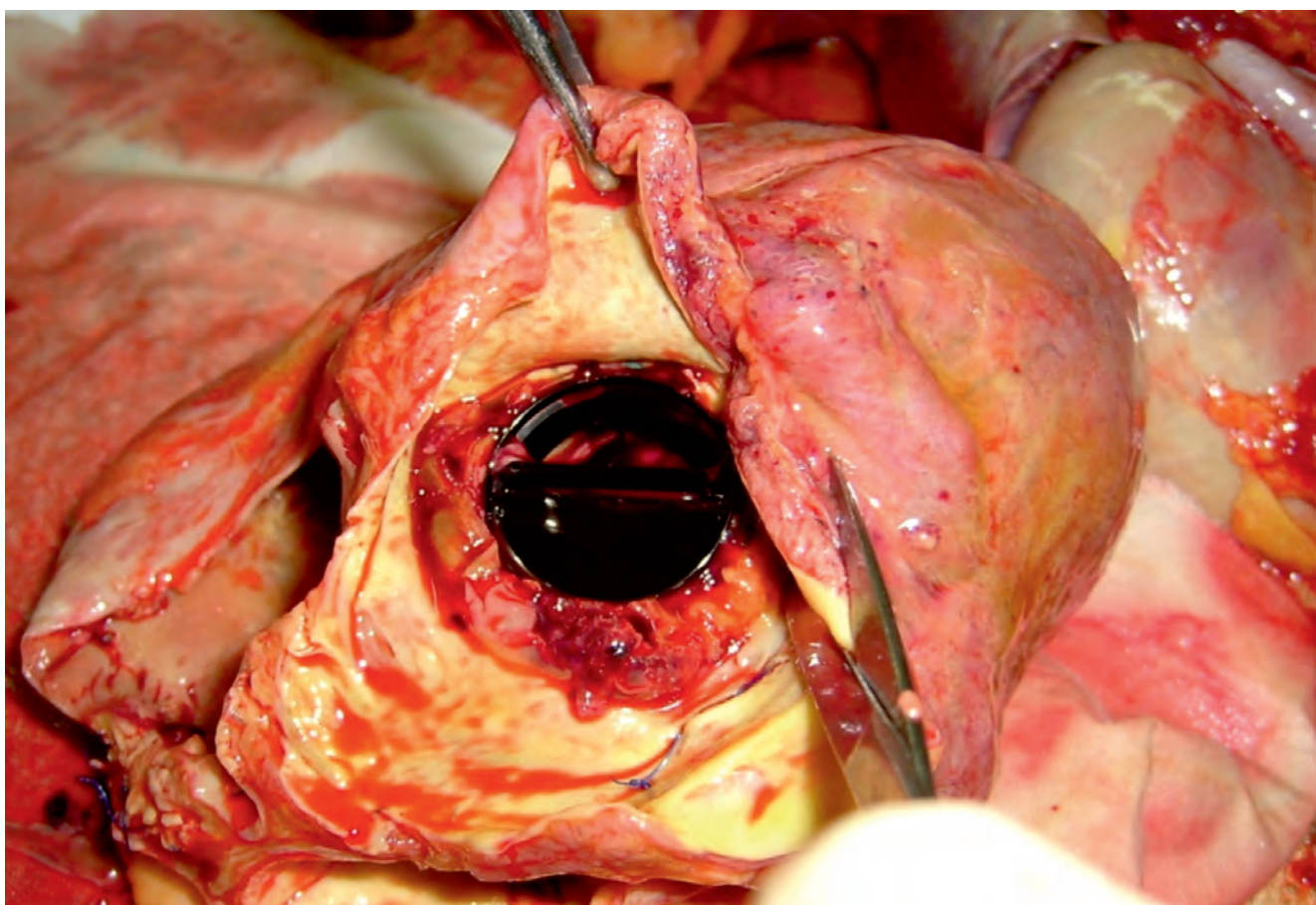


Рис. 1. Протезный эндокардит. Рыхлые вегетации на механическом протезе  
Fig. 1. Prosthetic valve endocarditis. Friable vegetations on a mechanical prosthesis

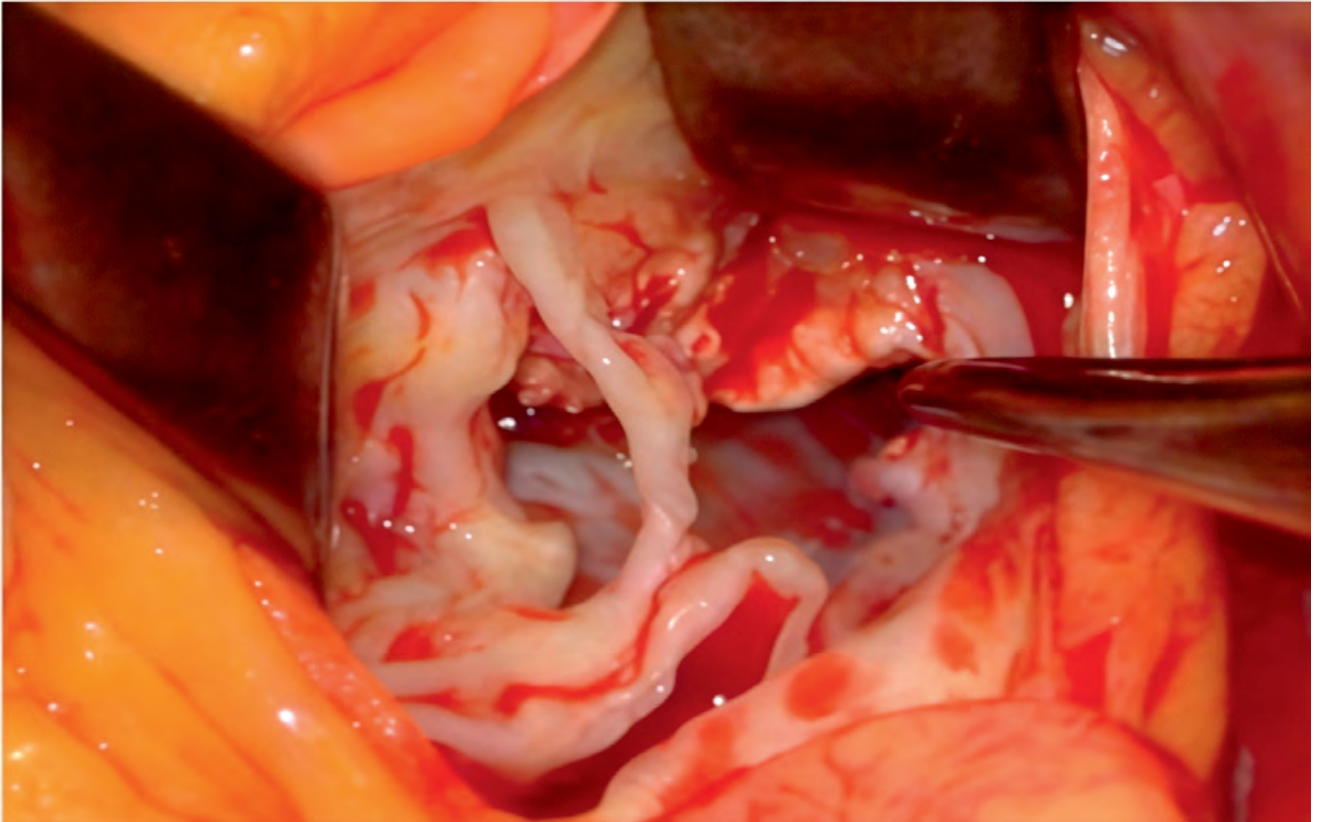


Рис. 2. Инфекционный эндокардит. Рыхлые вегетации на аортальном клапане  
Fig. 2. Infective endocarditis. Friable vegetations on the aortic valve

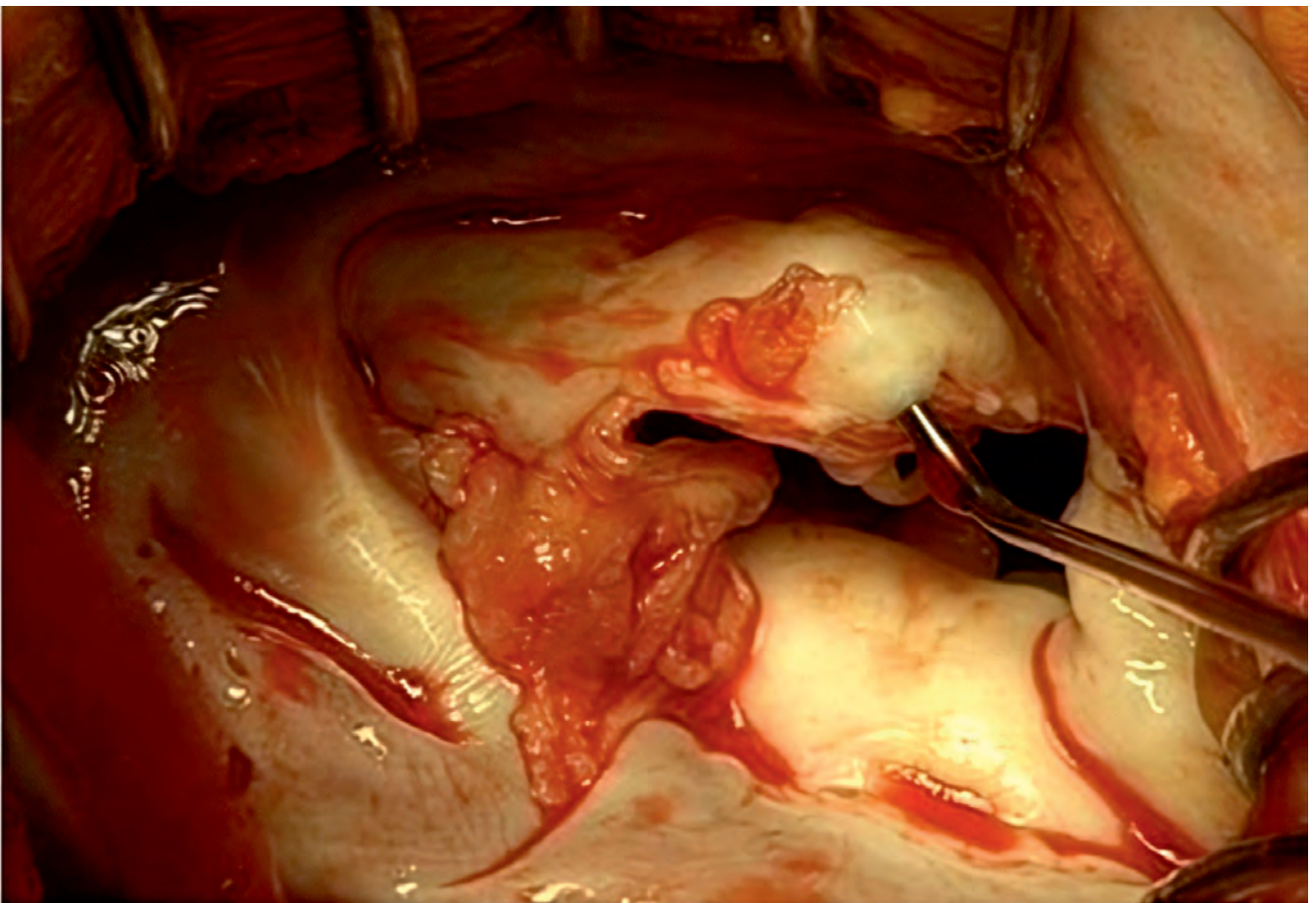


Рис. 3. Инфекционный эндокардит. Рыхлые вегетации на митральном клапане  
Fig. 3. Infective endocarditis. Friable vegetations on the mitral valve

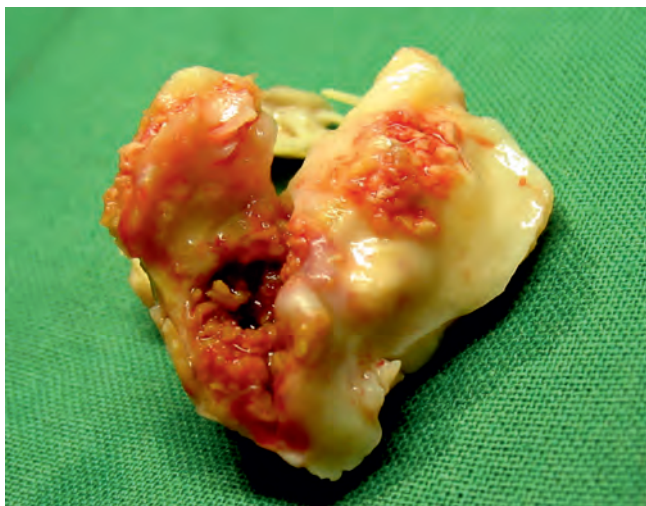


Рис. 4. Абсцесс сердца  
Fig. 4. Cardiac abscess

### Клиническая картина

Клиническая картина ИЭ – фактически клиника сепсиса. Это высокая, часто гектическая лихорадка, иногда температура поднимается до 40 и более градусов (свечи Яновского, по имени профессора, который впервые описал данный симптом). При этом нередко бывает озноб, проливной пот. Возможна лишь субфебрильная температура, а иногда (примерно в 6% случаев) повышение температуры отсутствует. Поэтому мы обращаем внимание не только на ознобы, но и на легкое познабливание, небольшую температуру. В частности, если появляется лихорадка у инъекционных наркоманов, обязательно надо проводить эхокардиографические исследования, по-

скольку у этой категории больных по разным причинам, в том числе из-за невнимания к своему организму, диагноз часто устанавливается достаточно поздно. Миалгии, артралгии, снижение аппетита, естественное исхудание и вообще плохое самочувствие, сниженная работоспособность – все это свойственно ИЭ. Во внешних признаках пациентов имеются достаточно характерные симптомы, но в современной клинике они встречаются достаточно редко.

Когда мы начинали врачебную деятельность в конце 50-х, в 60-х гг., еще встречались пациенты с ИЭ, имеющие окраску кожи цвета «кофе с молоком». Связано это с тем, что при ИЭ развивается гемолиз крови, и в то же время снижается функция надпочечников; это создает такую своеобразную окраску кожи. Для ИЭ с подострым и особенно с затяжным течением характерны и другие периферические симптомы.

Прежде всего это пальцы в виде барабанных палочек и ногти, напоминающие часовые стеклышки (рис. 5). Этих признаков мы сейчас практически не видим, поскольку это было свойственно затяжному септическому эндокардиту. Это неспецифический симптом, он встречается и при других длительно существующих интоксикациях, например, при бронхэктотической болезни, фиброзно-кавернозном туберкулезе легких.

Необходимо отметить еще два симптома – так называемые пятна Джейнуэя (красные пятна на подошвах или ладонях диаметром до 5 мм) и узелки Ослера (мелкие болезненные узелки красноватого цвета на подушечках пальцев рук или в области тенора и гипотенора (рис. 6, 7). Достаточно ярким кожным симптомом ИЭ является петехиальная сыпь в виде мелкоточечных геморрагий преимущественно на боковых поверхностях туловища, предплечьях, голених (рис. 8).



Рис. 5. Симптом барабанных палочек  
Fig. 5. Clubbing



Рис. 6. Пятна Джейнуэя  
Fig. 6. Janeway lesions



Рис. 7. Узелки Ослера  
Fig. 7. Osler's nodes

Но следует помнить, что точно такая же картина наблюдается при другой системной патологии – геморрагическом васкулите Шенлейн – Геноха. Я вспоминаю целую серию клиничко-анатомических конференций, которые проходили в наших клиниках с участием ведущих профессоров Томского медицинского института Б.М. Шерешевского, Д.Д. Яблокова, А.Г. Савиных, И.В. Торопцева, Д.А. Грацианова и многих других. И я помню, как разбирали случаи, когда вместо системного васкулита больному поставили диагноз ИЭ. В своем выступлении Д.Д. Яблоков обратил внимание аудитории на возможность подобных проявлений и при паранеопластических васкулитах.

По нашему опыту, особого внимания заслуживает появление геморрагий на конъюнктиве, чаще нижнего века или на переходной складке. Это симптом Лукина – Либмана, который встречается и сейчас при подостром ИЭ, но был достаточно характерным для затяжного септического эндокардита в 60-х и 70-х гг. прошлого века (рис. 9).

Мне вспоминается случай консультации в одном из стационаров. Мы консультировали молодую женщину с неясным субфебрилитетом, услышали систолический шум, преимущественно в точке Боткина. Температура субфебрильная, а когда посмотрели пациентке в глаза (а врач должен обязательно осмотреть и полость рта, и глаза), там как раз выявился симптом Лукина, который направил клинический диагноз в нужную сторону. Следует помнить о возможности появления пятен Рота (характерные кровоизлияния в сетчатку глаза с белым центром), но не следует забывать, что они могут встречаться при лейкозе, сахарном диабете, септицемии. На рисунке 10 представлены подногтевые линейные геморрагии, редкий, но достаточно значимый для диагноза симптом. Такие геморрагические высыпания могут быть на коже, а

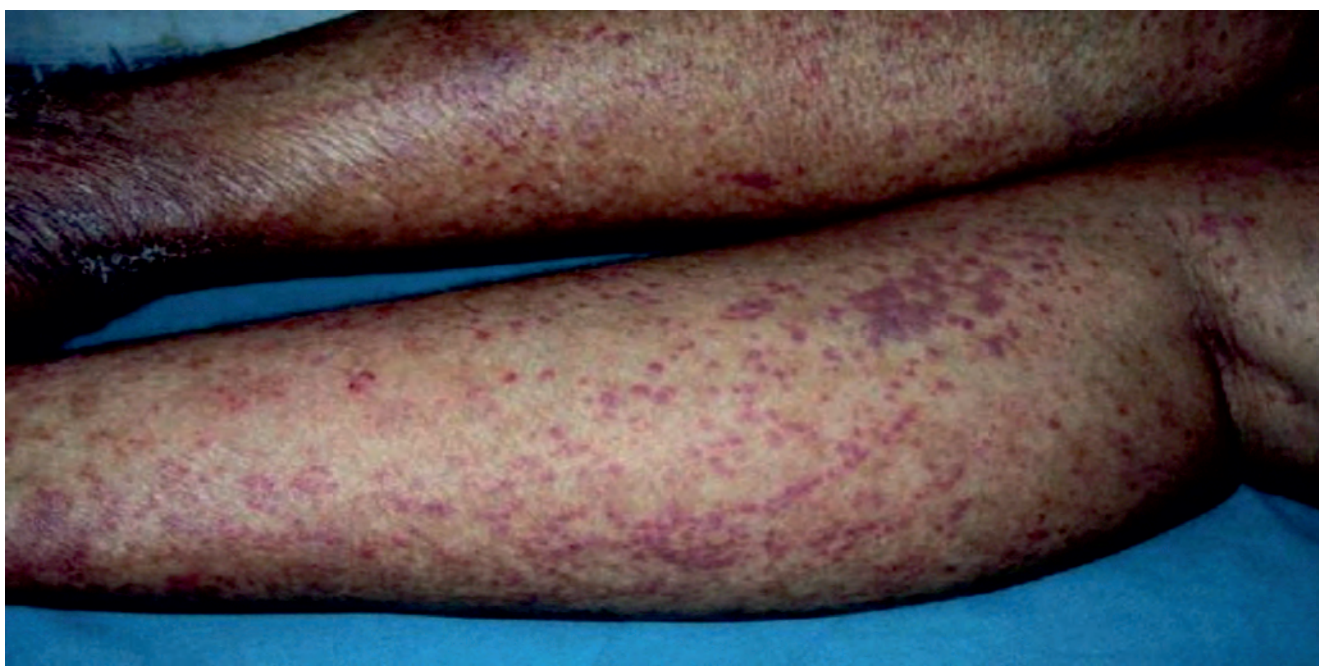


Рис. 8. Геморрагическая сыпь  
Fig. 8. Hemorrhagic rash



Рис. 9. Симптом Лукина – Либмана  
Fig. 9. Libman-Sacks endocarditis

могут быть на слизистых оболочках полости рта (рис. 11), и это тоже достаточно характерный симптом.

Но, конечно, главное – это органная патология. Сейчас ИЭ протекает порой по типу первичной органной патологии, а внешних характерных признаков мы не сможем

увидеть. Среди органов, естественно, на первом месте стоит сердце. Прежде всего, это поражение клапанов, но не просто поражение, а деструкция клапанов, поэтому мы видим недостаточность клапанов – митрального, аортального, реже – недостаточность трехстворчатого кла-



Рис. 10. Линейные геморрагии подногтевого ложа  
Fig. 10. Splinter hemorrhages



Рис. 11. Геморрагии полости рта  
Fig. 11. Oral petechiae

пана. Очень редко при ИЭ поражается клапан легочной артерии, но все же это, в принципе, бывает.

Наряду с этим мы можем видеть инфаркт миокарда, когда кусочек вегетации отрывается и попадает в коронарную артерию. Реже бывает васкулит коронарных артерий, но описаны и такие случаи. Может быть миокардит, и он трудно распознается, поскольку протекает всегда на фоне деструкции клапанов. Но его наличие серьезно усугубляет течение и, естественно, ускоряет развитие сердечной недостаточности. Основной причи-

ной ее развития является прогрессирующее разрушение клапанного аппарата, что ведет к нарушению внутрисердечной гемодинамики и миокардиальной дисфункции. В случае перфорации створки клапана или разрыва хорды митрального клапана развивается острая сердечная недостаточность, часто в виде отека легких. Купировать его удается только при срочном хирургическом вмешательстве.

Возможен перикардит, который связан непосредственно с септическим состоянием перикарда. Он может быть и при развитии почечной недостаточности, так называемый уремический перикардит. Однако подобные наблюдения встречались в описаниях клиницистов XIX и первой половины XX вв. у пациентов с затяжным септическим эндокардитом. В целом, конечно, поражение сердца занимает центральное место.

Грозным осложнением ИЭ является поражение нервной системы. Чаще всего это ишемический инсульт, развивающийся вследствие эмболии церебральной артерии. Гораздо реже встречаются менингит, менингоэнцефалит и абсцесс мозга.

Большое прогностическое значение имеет поражение почек, среди которых наиболее часто отмечаются два варианта. Прежде всего, это иммунокомплексный гломерулонефрит, диффузный либо очаговый. Достаточно частым осложнением ИЭ является также тромбоэмболия почечных артерий с развитием инфаркта почек. Реже встречается абсцесс почки. В настоящее время развитие гломерулонефрита больше свойственно стафилококковому ИЭ. У инъекционных наркоманов развитие хронической почечной недостаточности является одной из возможных причин смерти пациента с ИЭ.

Достаточно частым клиническим проявлением ИЭ является увеличение селезенки, что в большей степени свойственно подострому варианту заболевания. Серьезное значение этому симптому в диагностике ИЭ придавали наши учителя. Вспоминаю, как тщательно изучал размеры селезенки Д.Д. Яблоков, считая спленомегалию важным аргументом в пользу ИЭ. Современные визуализирующие технологии, в частности широкодоступное ультразвуковое исследование, существенно повысили наши возможности оценки состояния селезенки. Следует внимательно относиться к внезапному появлению болей в левом подреберье, которые могут свидетельствовать об инфаркте селезенки, протекающем скрытно и выявляющемся при аутопсии, реже – об абсцессе селезенки.

Менее характерным является поражение печени. Хотя гепатит возможен, но он может быть сопутствующим, особенно у инъекционных наркоманов. Чаще они переносят гепатит В, гепатит С, но возможен и инфаркт печени. Хотя это патология редкая, в нашей практике она не встречалась. Главной же причиной гепатомегалии в клинике современного ИЭ является сердечная недостаточность.

Тромбоэмболические осложнения – частые и грозные проявления ИЭ, нередко определяющие летальный исход (табл. 4). Основным источником тромбоэмболий являются фрагментированные частицы вегетаций. Чаще встречается эмболия сосудов селезенки, почек, конечностей, но особенно опасна тромбоэмболия головного мозга, приводящая к ишемическому инсульту. Если эмбол попадает в коронарный сосуд, развивается типичный инфаркт миокарда; эмболия легких тоже заслуживает особого внимания. Данные осложнения характерны для

**Таблица 4.** Частота тромбоземболических осложнений при подостром инфекционном эндокардите**Table 4.** Frequency of thromboembolic complications in subacute infective endocarditis

Локализация инфарктов и эмболий	Частота (%)
Селезенка	40,8
Головной мозг	35,2
Конечности	25,3
Почки	22,5
Коронарные артерии	15,5
Легкие	8,5
Центральная артерия сетчатки	2,8

ИЭ инъекционных наркоманов. Достаточно часто при этом развиваются множественные инфильтративные и деструктивные изменения в легких, рецидивирующие септические пневмонии, рефрактерные к терапии на фоне общей интоксикации.

### Диагностика

В диагностике ИЭ большое значение имеют, естественно, лабораторные исследования. Обязательны общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови при поступлении и в динамике. В панель биохимического анализа входят креатинин, скорость клубочковой фильтрации, С-реактивный белок, АСТ, АЛТ, электролиты, прокальцитонин (как маркер бактериальной инфекции и сепсиса).

В результатах общего анализа крови выявляется нормохромная или гипохромная анемия, возможен лейкоцитоз. В прошлом при хроническом течении, затяжных септических эндокардитах иногда отмечалась и лейкопения. Обнаруживаются иммунные комплексы, ревматоидный фактор. По результатам анализа мочи определяется микрогематурия, протеинурия и, в общем-то, развернутая картина диффузного гломерулонефрита, включая цилиндурию.

В настоящее время диагноз ИЭ устанавливается на основании модифицированных критериев, которые первоначально были предложены в 1994 г. D.T. Durack из Duke University Medical Centre и периодически пересматриваются. Последняя модификация представлена в рекомендациях Минздрава РФ 2021 г. Выделяют большие и малые критерии (табл. 5).

**Первый большой критерий** – положительное микробиологическое исследование крови пациента, которое имеет решающее значение для последующего лечения. Знать, какой именно микроорганизм является одной из главных причин ИЭ, и на какой препарат он среагирует, – принципиально важно, фактически – это жизнь пациента. Для микробиологического исследования нужно брать как минимум 3 пробы крови, лучше из разных вен, в определенном промежутке времени, в достаточном количестве, и обязательно сразу направить в лабораторию. Ни в коем случае нельзя кровь ставить в холодильник; если ее нельзя сразу отправить в лабораторию, то следует поставить в термостат. При этом кровь надо брать обязательно до начала лечения антибиотиками.

Важно, чтобы микроорганизмы были выделены в двух пробах крови с интервалом не менее 12 ч, либо было высеяно их значительное количество. Для диагностики ИЭ важно также выделение при культивировании крови типичных для ИЭ микроорганизмов – золотистого стреп-

тококка, зеленящего стафилококка, грамотрицательной группы кокков.

Схема микробиологической диагностики бактериальной инфекции представлена на рисунке 12. После посева выделяется культура клеток, определяется наличие конкретного микроба, устанавливается его чувствительность к антибиотикам. Если гемокультура не выявила микроорганизмы, то применяются иммунохимические и молекулярно-биологические методы, прежде всего ПЦР крови и тканей клапана, которая обладает высокой диагностической эффективностью.

В российской популяции часто антибиотики назначаются до взятия крови у больных, что приводит к достаточно большой доле культуронегативных ИЭ. Многоцентровое исследование, проведенное в Смоленском государственном медицинском университете, выявило эту грубую ошибку в 88,3% случаев. Как следствие, доля культуроположительных эндокардитов составила всего 36,2%, тогда как в исследованиях европейских и американских авторов она достигает 90–95%.

**Таблица 5.** Критерии диагностики инфекционного эндокардита**Table 5.** Diagnostic criteria for infective endocarditis

#### Большие критерии

1. Положительное микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность или иммунохимическое исследование сыворотки на выявление антител:

а) типичные микроорганизмы, входящие в число этиологических факторов ИЭ, из двух отдельных проб:

• *Streptococci viridans*, *S. gallolyticus* (*S. bovis*), HACEK-группа или внебольничные энтерококки, при отсутствии первичного источника, или

б) микроорганизмы, входящие в число этиологических возбудителей ИЭ, из продолжающих быть положительными результатов микробиологического (культурального) исследования крови на стерильность:

• ≥ 2 положительных проб с интервалом более 12 ч или три из трех или большинство из четырех и более отдельных проб крови (с первым и последним образцами, взятыми с интервалом не менее часа) или

с) одно положительное микробиологическое (культуральное) исследование крови на *Coxiella burnetii* или титр антител фазы 1 IgG более 1 : 800

#### 2. Критерии визуализации

а) по данным эхокардиографии:

• Вегетация, абсцесс, псевдоаневризма, внутрисердечная фистула, перфорация клапана

• Новая частичная несостоятельность протеза\*\*\* клапана

б) аномальная активность вокруг места имплантации протеза\*\*\* клапана, обнаруженная 18F-ФДГ ПЭТ/КТ (только если протез\*\*\* был установлен более 3 мес. назад) или ОФЭКТ/КТ мечеными лейкоцитами

с) параваскулярные осложнения, по данным КТ

#### Малые критерии

1. Предрасположенность: предшествующие особенности сердца или использование внутривенных препаратов / наркотиков

2. Лихорадка (максимальная температура тела > 38 °С)

3. Сосудистые феномены (включая те, которые выявляются только визуализацией): артериальные эмболии, септические отсевы в легкие с развитием пневмонии, инфекционные (микотические) аневризмы, внутривенные кровоизлияния, пятна Лукина и пятна Джейнуэя

4. Иммунологические феномены: гломерулонефрит, узелки Ослера, пятна Рота, ревматоидный фактор

5. Микробиологические данные: выявленный возбудитель не удовлетворяет большим критериям, либо исследованные образцы крови на антитела подтверждают активную инфекцию для микроорганизмов, которые входят в число возможных возбудителей ИЭ

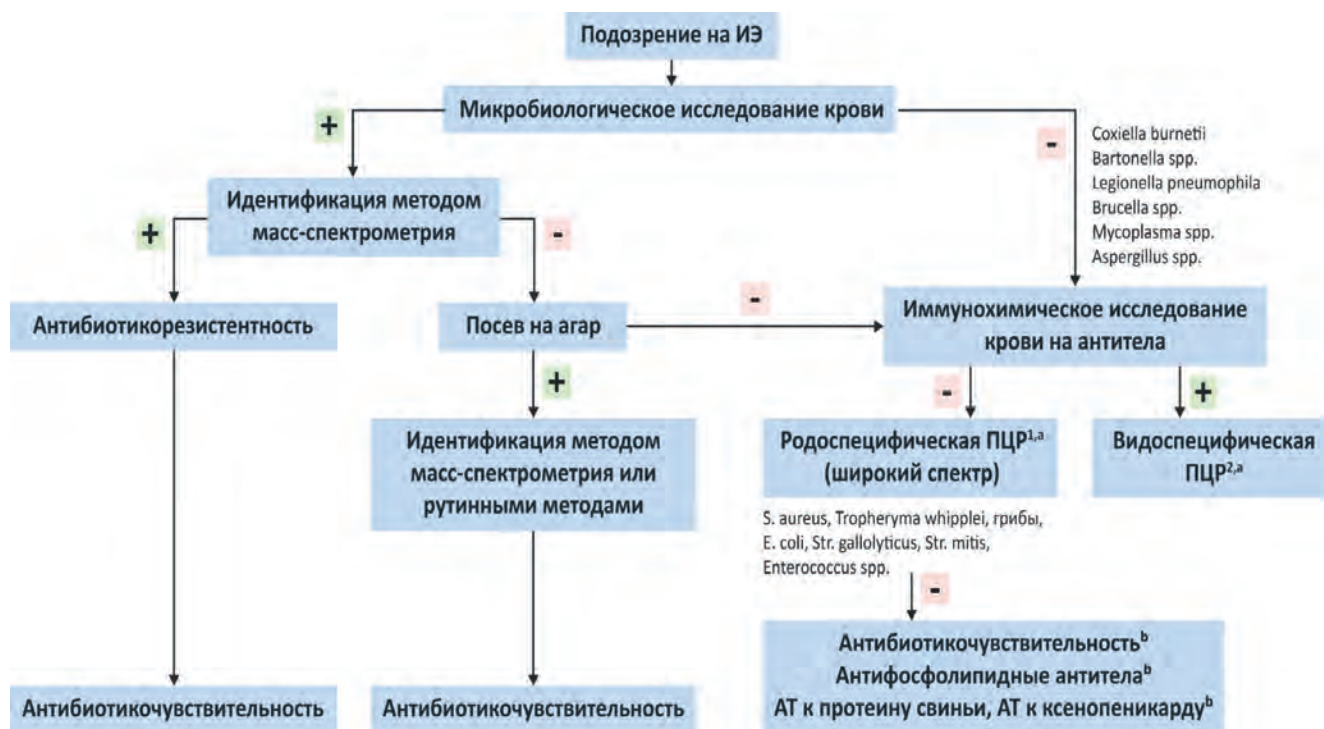


Рис. 12. Схема микробиологической диагностики бактериального инфекционного эндокардита  
 Fig. 12. Microbiological diagnostic algorithm for bacterial infective endocarditis



Рис. 13. Вегетация на аортальном клапане. Трансторакальная эхокардиография. Левый парастеральный доступ, длинная ось  
 Fig. 13. Vegetation on the aortic valve. Transthoracic echocardiography. Left parasternal long axis view

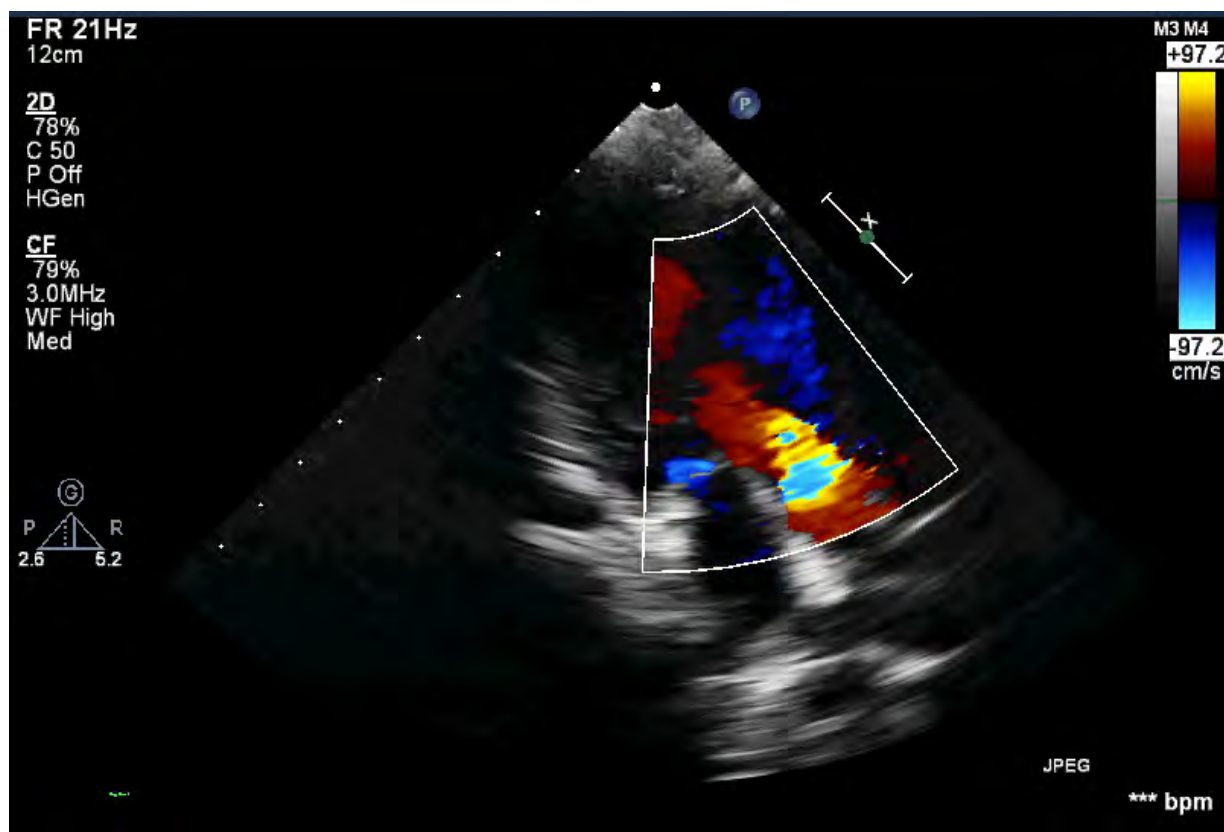


Рис. 14. Аортальная регургитация. Трансторакальная эхокардиография. Апикальный доступ, пятикамерная позиция  
Fig. 14. Aortic regurgitation. Transthoracic echocardiography. Apical five-chamber view

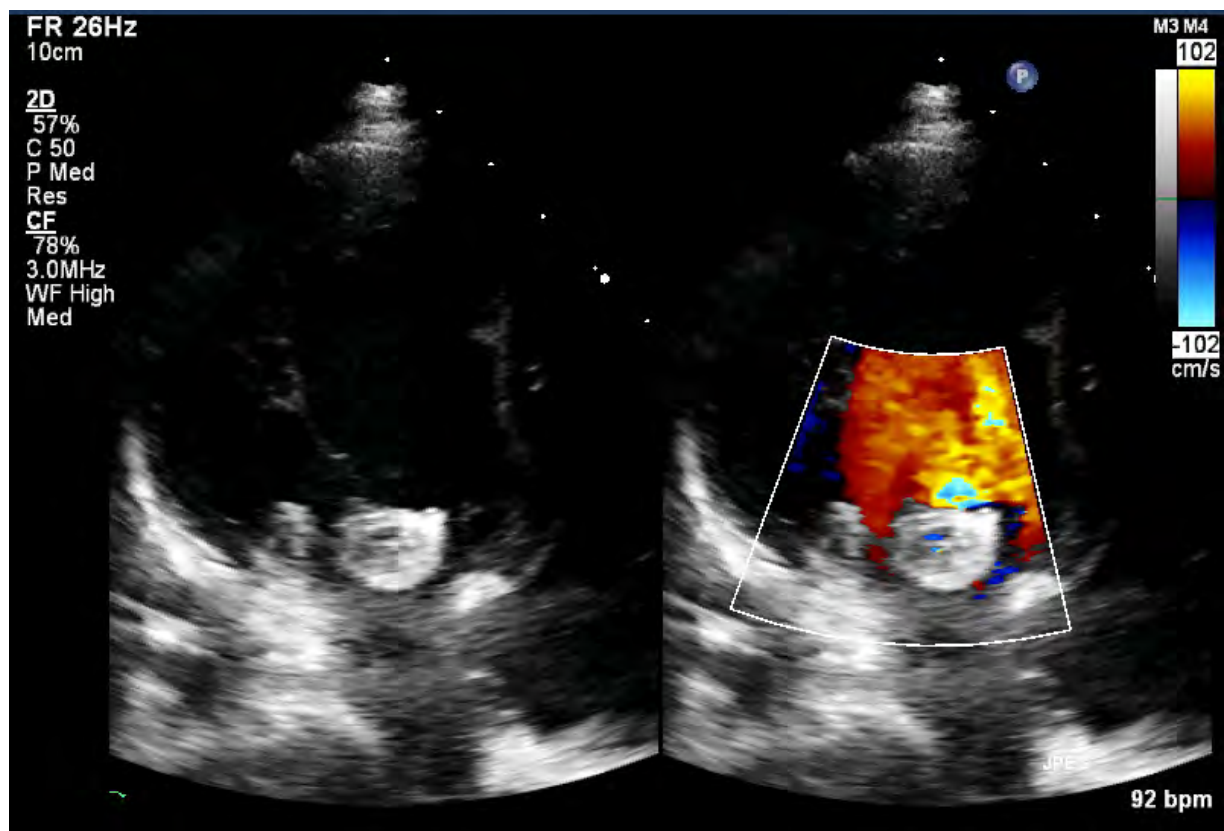


Рис. 15. Поражение митрального клапана. Трансторакальная эхокардиография. Апикальный доступ, четырехкамерная позиция  
Fig. 15. Mitral valve lesion. Transthoracic echocardiography. Apical four-chamber view

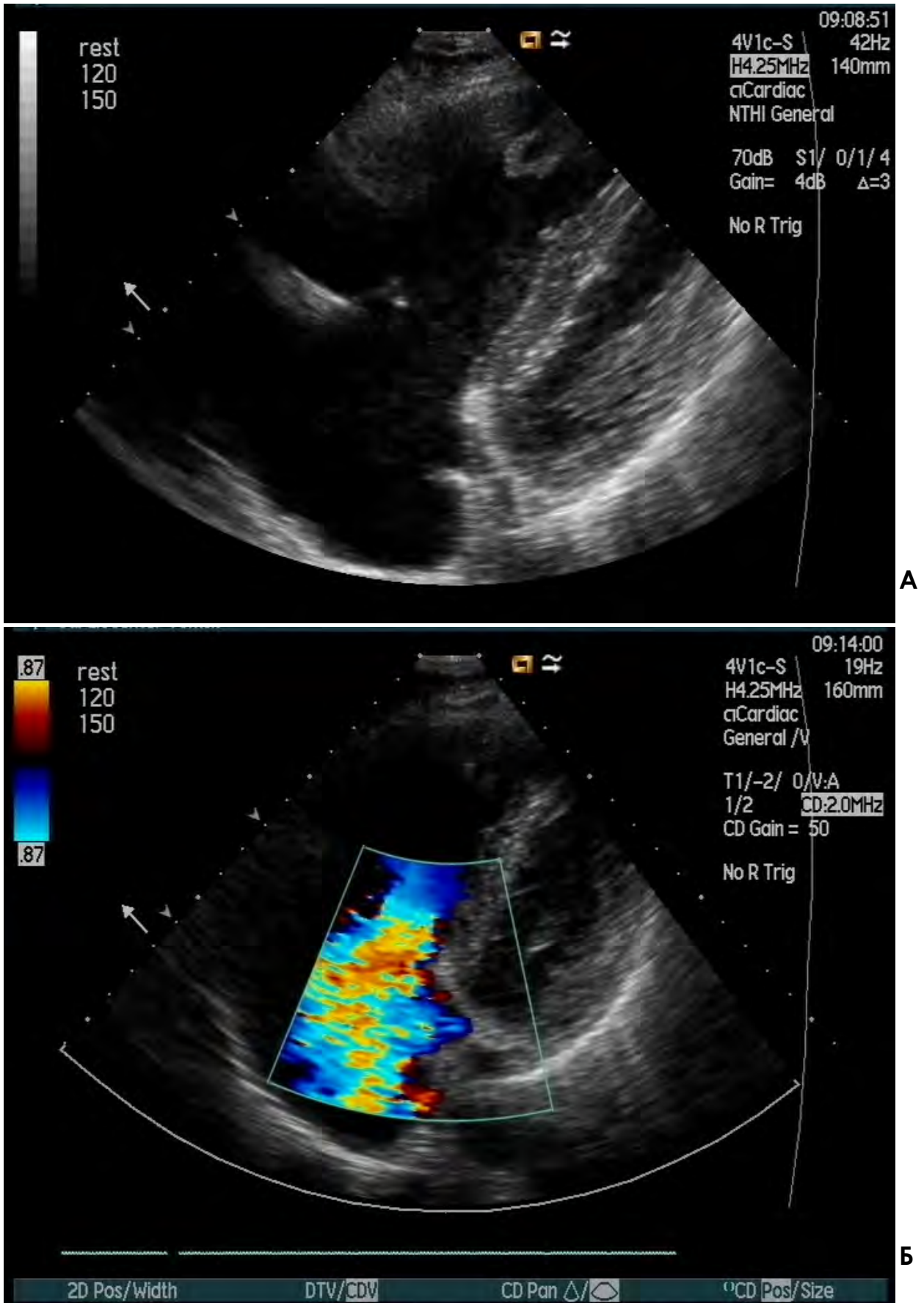


Рис. 16. Поражение трехстворчатого клапана. Трансторакальная эхокардиография. Апикальный доступ. Акцент сделан на правые камеры сердца  
 Fig. 16. Tricuspid valve lesion. Transthoracic echocardiography. Apical view. Focus on the right heart chambers

*Второй большой критерий* диагностики ИЭ включает наличие вегетаций, абсцесса, псевдоаневризмы, внутрисердечной фистулы, перфорации клапана или аневризмы, новой частичной несостоятельности протеза клапана. Мы получаем эти данные из результатов современных визуализирующих технологий, преимущественно эхокардиографии. Всем пациентам с подозрением на ИЭ выполняется трансторакальная эхокардиография. Если не найдены соответствующие изменения, надо обязательно провести ультразвуковое исследование с чреспищеводным доступом. Датчик вводится в пищевод, который ближе к сердцу, и выявляемость тех же вегетаций приближается к 90% случаев. А вегетация – это главный признак как раз ИЭ, за которым следует абсцесс, аневризмы, поражения протезированных клапанов, их недостаточность. Дальше идет вновь появившаяся регургитация. Кроме того, чреспищеводная эхокардиография выполняется всем пациентам с протезированными клапанами или внутрисердечными устройствами при подозрении на ИЭ.

Приведем несколько характерных эхокардиограмм, полученных при исследовании пациентов с поражением аортального, митрального и трехстворчатого клапанов – наиболее частой локализации данной патологии. На рисунке 13 видна вегетация на аортальном клапане, на рисунке 14 красным цветом отмечена аортальная регургитация, на рисунке 15 – поражение митрального клапана. Слева – деформированный митральный клапан с тромботическим наложением, выступающая вегетация, которая может оторваться и закрыть сосуд. Справа красным цветом показана регургитация, т. е. заброс крови через пораженный, недостаточно работающий клапан.

На рисунке 16 демонстрируется поражение трехстворчатого клапана. На фрагменте А септальная створка практически отсутствует, на фрагменте Б обратный ток крови обозначен красным цветом. Видно, что это мощная струя, которая характеризует очень большую степень недостаточности трехстворчатого клапана. Мы видим деструкцию клапана в виде перфорации. При этом при аускультации обычно мы слышим достаточно высокочастотный шум. Я вспоминаю одного пациента, который перенес ИЭ с поражением аортального клапана и которому диагноз фактически поставил внучок. Дедушка читал ему книжку, а тот прильнул к грудной клетке и говорит: «Дедушка, у тебя голуби воркуют в груди». И действительно, у этого пациента шум слышался на расстоянии.

На рисунке 17 представлен еще один пример поражения трехстворчатого клапана при ИЭ. На краевом участке передней створки трехстворчатого клапана мы видим крупную подвижную вегетацию 12 × 17 мм с бугристым контуром и мобильным компонентом, который пролабирует в полость правого предсердия.

*Малые критерии* диагностики ИЭ включают несколько характеристик:

- Наличие предшествующих состояний (врожденные и приобретенные пороки сердца, пролапс митрального клапана, клапанные протезы).
- Лихорадка более 38 °С.
- Сосудистые феномены, в том числе выявленные методами визуализации (пятна Лукина, Джейнуэя).
- Иммунологические феномены (гломерулонефрит, узелки Ослера, пятна Рота, наличие ревматоидного фактора).
- Положительные результаты микробиологического исследования, не соответствующие большим критери-

ям: выявление редко встречающихся при ИЭ микробов, а также использование для выявления других технологических приемов микробиологического анализа.

В последние годы все большее диагностическое значение приобретают современные визуализирующие технологии – мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), однофотонно-эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) с мечеными лейкоцитами, магнитно-резонансная томография (МРТ). Иллюстрацией может быть наблюдение в нашей клинике. Пациенту с врожденным пороком сердца в 2009 г. была проведена реконструкция, имплантирован клапанно-содержащий конduit легочной артерии. Через 4 года он почувствовал себя хуже, появилась лихорадка, слабость. Был заподозрен ИЭ, выполнена ОФЭКТ с <sup>99m</sup>Tc-НМРАО-лейкоцитами (рис. 18). На изображении видно высокоинтенсивное патологическое накопление радиофармпрепарата на протезированном клапане легочной артерии, яркое свечение обусловлено активным воспалением. ИЭ был документирован с помощью этих исследований, а пациент успешно пролечен.

На основании оценки количества больших и малых критериев мы устанавливаем один из трех вариантов диагноза:

1. Достоверный, определенный ИЭ имеет патологоанатомические критерии. При биопсии или во время хирургического вмешательства изучают характерную макро- и микроморфологию. Находят в биоптате микробы. Констатируют наличие вегетаций, абсцессов, гистологически подтверждают воспалительный процесс. Согласно клиническим характеристикам, определенному ИЭ соответствуют два основных критерия, либо один основной и три малых критерия, либо пять малых критериев.
2. Вероятный ИЭ – это один большой критерий и один малый либо три малых критерия.
3. Диагноз ИЭ может быть отвергнут, если мы доказательно устанавливаем другой диагноз или при лечении получаем эффект уже через несколько дней; при хирургическом вмешательстве или при аутопсии отсутствуют патологоанатомические доказательства; нет соответствия критериям вероятного ИЭ.

### Клинические маски

Это очень важный аспект ИЭ. В наше время мы нередко сталкиваемся с тем, что пациенты с ИЭ поступают уже в стадии органного поражения, в частности с отрывом вегетации, с эмболией крупного сосуда, с церебральным поражением – чаще всего с ишемическим инсультом. Пациента госпитализируют в неврологическую клинику с инсультом, а на самом деле он должен лечиться в специализированном стационаре. Неврологическая клиника, да и терапевтическая клиника при отсутствии кардиохирургии не в состоянии оказать ему полноценную помощь. Кардиальная маска – это острый инфаркт миокарда, стенокардия, аритмия. И тот же самый пациент поступает в инфарктное отделение с диагнозом инфаркта миокарда, а в последующем выясняется, что это ИЭ. При почечной форме пациент нередко госпитализируется в нефрологическое отделение.

Достаточно своеобразна сосудистая форма. В одно из моих дежурств по скорой помощи пациент ночью поступил в хирургическую клинику с эмболией бедренной артерии и острой ишемией конечностей. Его срочно прооперировали, а утром при нашей консультации был уста-

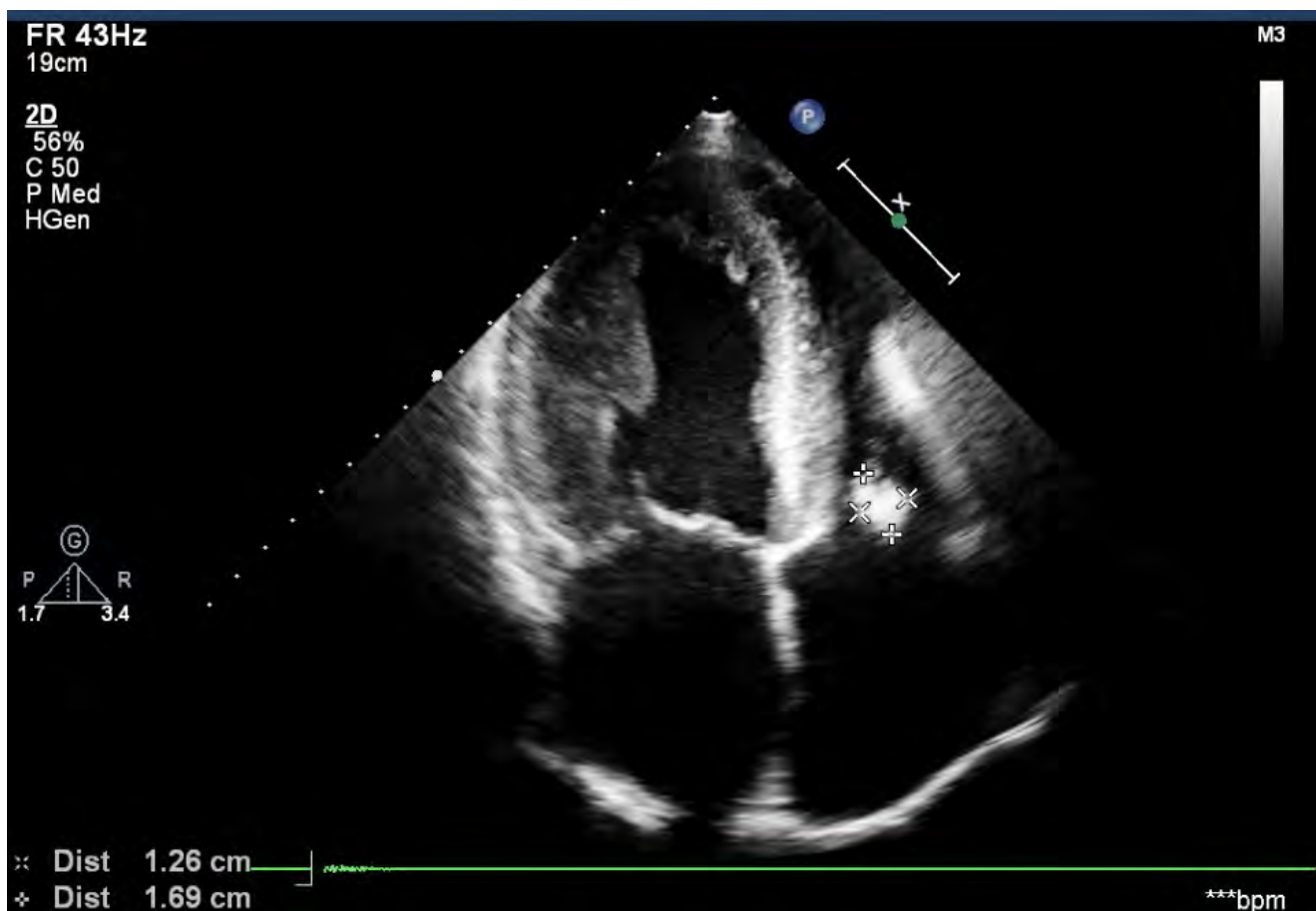


Рис. 17. Поражение трехстворчатого клапана. Трансторакальная эхокардиография. Апикальный доступ. Четырехкамерная позиция  
 Fig. 17. Tricuspid valve lesion. Transthoracic echocardiography. Apical four-chamber view

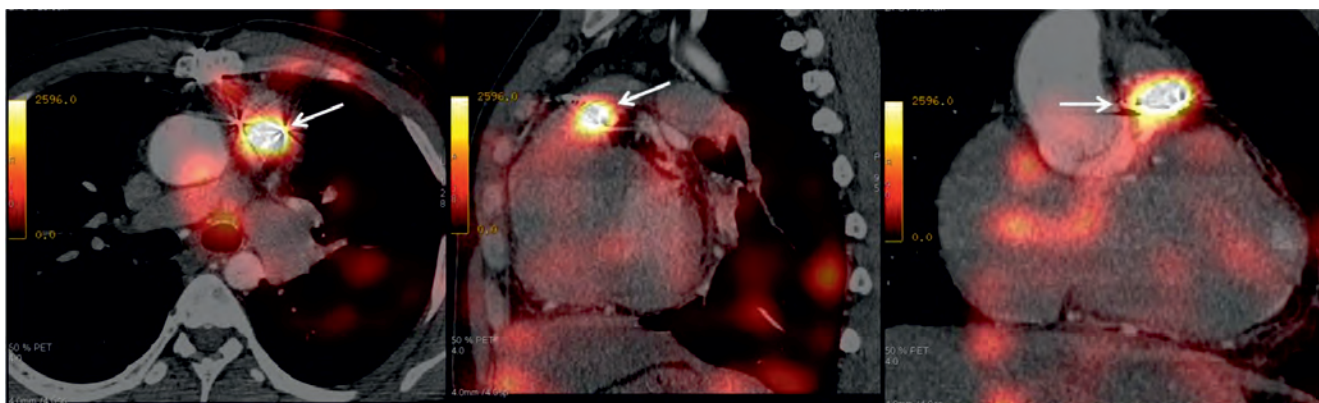


Рис. 18. Поражение протезированного клапана легочной артерии. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с <sup>99m</sup>Tc-HMPAO-лейкоцитами  
 Fig. 18. Prosthetic pulmonary valve lesion. Single-photon emission computed tomography with <sup>99m</sup>Tc-HMPAO-labeled leukocytes

новлен диагноз ИЭ аортального клапана с тромбоемболией бедренной артерии.

Легочная форма тоже весьма актуальна в современных условиях, поскольку эта маска нередко бывает у больных с инъекционной наркоманией. При этом, как правило, поражается трехстворчатый клапан, поэтому эмболия происходит в сосуды малого круга кровообращения, развивается инфаркт легкого, пневмония, в том числе очень опасная двухсторонняя, септические пневмонии.

Мне пришлось проводить на лекции клинический разбор пациента 39 лет, который с 16 лет был инъекционным наркоманом. Он принимал ханку и инъекционный героин,

в анамнезе – ВИЧ-инфекция, сифилис, гепатит С, гепатит В, туберкулез. У него развилась двухсторонняя пневмония, с этим он наблюдался в одном из стационаров города. При ультразвуковом исследовании было установлено тяжелое поражение трехстворчатого клапана – деструкция септальной створки (см. рис. 16).

Представляете, сколько средств было затрачено на этого пациента? А этого больного лечили еще и от «букета» других заболеваний, как ВИЧ-инфицированный он постоянно наблюдался в СПИД-центре. Это просто колоссальные цифры экономических затрат, на эту составляющую тоже необходимо обращать внимание.

Данное наблюдение, с одной стороны, показывает

широкие терапевтические возможности современной медицины, с другой, – недостаточные знания этой патологии практическими врачами. Мы часто убеждаемся, что современные врачи не всегда владеют физикальными методами диагностики, особенно аускультацией. В конкретном случае недостаточность трехстворчатого клапана вполне можно было диагностировать клинически. Всегда надо быть внимательными при двухсторонних пневмониях, особенно у инъекционных наркоманов. В практике следует руководствоваться правилом: если пациент злоупотребляет наркотическими веществами, то любое повышение температуры требует обязательного эхокардиографического исследования.

Сложность проблемы, необходимость использования дорогостоящего диагностического и лечебного оборудования, успехи современной кардиохирургии и клинической фармакологии поставили вопрос о создании команды, включающей врачей разных специальностей – кардиолога, инфекциониста, сердечно-сосудистого хирурга, клинического фармаколога, специалиста по эхокардиографии.

### Классификация

В современной классификации ИЭ (табл. 6) следует учитывать ряд параметров. По этиологическому фактору эндокардит может быть стрептококковый, стафилококковый, энтерококковый, грибковый и т. д. Активность заболевания характеризуется персистенцией лихорадки, морфологической картиной процесса и потребностью в антибиотиках. По стороне поражения сердца выделяют левосторонний и правосторонний ИЭ, а по субстрату – эндокардит нативного клапана, протезированного клапана, а также ассоциированный с имплантируемыми устройствами. При этом считается, что ранний протезированный клапан – это до года после операции, поздний – после года. ИЭ может быть первичным (развивается на непораженном ранее клапане) и вторичным (возникает на ранее пораженном клапане). В последнее десятилетие доля первичных ИЭ достигает практически половины случаев.

Интересен вопрос классификации по течению заболевания. В большинстве современных классификаций говорится, что нужно ставить диагноз либо острого (до 2 мес.), либо подострого (более 2 мес.) ИЭ. В классификации 2009 г. присутствовал и затяжной ИЭ. Надо отметить, что в повседневной практике редко, но встречаются формы его затяжного течения. Следует при этом отметить, что затяжные формы – это не только затянувшееся течение, но и несвоевременная диагностика. Ведь в действительности именно прогресс технологий диагностики и лечения привел к практическому исчезновению затяжного септического эндокардита в современной клинике. Выделяют также рецидивирующий ИЭ при возврате симптомов менее чем через 6 мес. после первичного инфицирования и при выделении того же возбудителя. Диагноз повторного ИЭ ставится при возврате симптомов более чем через 6 мес. или инфекции, вызванной другим возбудителем.

Современная классификация предусматривает выделение особых форм ИЭ. Нозокомиальный (больничный) ИЭ развивается через 48 ч и более после госпитализации пациента. Возникновение данной формы ИЭ связано с широким распространением инвазивных диагностических и лечебных технологий. При этом особое место

**Таблица 6.** Классификация инфекционного эндокардита

**Table 6.** Infective endocarditis classification

По стороне поражения сердца:
• ИЭ левосторонний
• ИЭ правосторонний
По предшествующему состоянию клапана:
• ИЭ первичный
• ИЭ вторичный
По наличию / отсутствию внутрисердечных инородных материалов:
• ИЭ нативных клапанов
• ИЭ протезный
• ИЭ, ассоциированный с имплантируемыми устройствами (ЭКС, ИАКД)
По обстоятельствам приобретения:
• Внебольничный
• Нозокомиальный – через 48 ч и более после госпитализации
• ИЭ «внутривенных наркоманов» (без других источников инфицирования)
• ИЭ, ассоциированный с оказанием медицинской помощи
По характеру течения ИЭ (определяется клиническими проявлениями и зависит от предшествующего состояния клапана, вида возбудителя и состояния иммунного ответа организма пациента):
• Острый ИЭ
• Подострый ИЭ
По активности (любой из клинических проявлений активности процесса):
• Персистенция лихорадки
• Морфологическая картина процесса (макроскопическая или гистологическая)
• Потребность в антибиотиках
По наличию ИЭ в анамнезе (рецидив / реинфекция):
• Рецидивирующий ИЭ – возврат симптомов в сроки менее 6 мес. после первичного инфицирования и выделением прежнего возбудителя
• Повторный ИЭ – возврат симптомов в сроки более 6 мес. после первичного инфицирования, выделение прежнего возбудителя или инфекции, вызванной другими возбудителями

занимают операции на клапанном аппарате сердца, аортокоронарное шунтирование, имплантация электрокардиостимуляторов, стентирование коронарных артерий, широкое использование центральных и периферических венозных катетеров. Следует отметить, что наиболее частой причиной является стафилококковая инфекция, а в последнее время и грибковая.

В качестве особого варианта выделяют ИЭ лиц, употребляющих инъекционные наркотики (ЛУИН), а также пожилых людей (старше 65–70 лет), в этих группах заболевание имеет своеобразную клиническую картину. Для ИЭ ЛУИН характерно вовлечение правых отделов сердца, связь с инфекцией золотистым стафилококком, тяжелое прогрессирующее течение, высокая летальность. Лечить таких пациентов необходимо совместно с врачом-наркологом. При наблюдении пожилых пациентов необходимо учитывать высокую коморбидность и частую связь с энтерококковой инфекцией.

### Лечение

Современное лечение ИЭ включает этиотропную антимикробную фармакотерапию, коррекцию гемостаза, иммунологических и других осложнений, хирургические методы, санацию очагов хронической инфекции. Все пациенты с диагнозом ИЭ экстренно госпитализируются.

Пациентам с достоверным или вероятным ИЭ сразу после установления предварительного диагноза и взятия

Таблица 7. Эмпирическая антибактериальная терапия

Table 7. Empirical antibiotic therapy

Внебольничный ИЭ нативного клапана или поздний ИЭ протеза (более 12 мес. после операции)		
Ампициллин	12 г/сут в/в в 4-6 введений	IIa C
+ Оксациллин	12 г/сут в/в в 4-6 введений	УУР С УДД 3
+ Гентамицин	3 мг/кг/сут в/в или в/м 1 раз/сут	
Ванкомицин	30–60 мг/кг/сут в/в в 2–3 введения	IIb C
+ Гентамицин	3 мг/кг/сут в/в или в/м 1 раз/сут	УУР С УДД 2
		При аллергии на пенициллин
Пациенты с ранним ИЭ протеза (менее 12 мес. после операции) или наличием метициллин-резистентных стафилококков		
Ванкомицин	30–60 мг/кг/сут в/в в 2–3 введения	IIb C
+ Гентамицин	3 мг/кг/сут в/в или в/м 1 раз/сут	УУР С УДД 2
+ Рифампицин	900–1200 мг в/в или per os в 2–3 введения	Рифампицин только для ИЭ ПК, добавляется к терапии на 3–5-й день

крови для микробиологического исследования необходимо начать эмпирическую химиотерапию антибиотиками с учетом возможной стрептококковой, стафилококковой и энтерококковой этиологии (табл. 7).

В случае внебольничного ИЭ нативного или протезированного более года назад клапана терапию начинают с бета-лактамов антибиотиков в виде комбинации ампициллина с оксациллином по 12 г в сутки в/в обязательно в 4 приема плюс гентамицин 3 мг/кг/сут или в/м один раз в сутки не более 2 нед. При аллергии на пенициллин следует перейти на инъекции ванкомицина и гентамицина. Всем пациентам с ИЭ, ассоциированным с медицинской помощью или ранним ИЭ, проводится более интенсивная терапия в виде комбинации ванкомицина, гентамицина и рифампицина.

Длительность антибактериальной терапии при ИЭ нативных клапанов должна составлять от 2 до 6 нед., а при протезном ИЭ – не менее 6 нед. После оперативного лечения пациентам рекомендуется продолжение антибактериальной терапии до 2–6 нед.

Для профилактики развития острого почечного повреждения рекомендовано назначить дозы антибиотиков с учетом клиренса креатинина, избегать применения нефротоксических контрастных средств для пациентов с почечной и печеночной недостаточностью. Учитывая нефротоксический эффект аминогликозидов, их следует назначать 1 раз в день.

После установления возбудителя основу терапии ИЭ составляет таргетная антибактериальная химиотерапия. При стрептококковой этиологии назначают бета-лактамы препараты (пенициллины, ампициллин, цефтриаксон), а при наличии аллергии на бета-лактамы – ванкомицин. При наличии и отсутствии пенициллин-резистентных стрептококков применяют различные варианты терапии. При лечении ИЭ стафилококковой этиологии необходимо учитывать метициллинчувствительность микроба, а также наличие нативного либо протезированного клапана. При лечении энтерококковых эндокардитов необходимо помнить об их относительной резистентности к пенициллину, ампициллину и ванкомицину.

Достаточно сложны в терапии пациенты с грамотрицательной культурой. Широко применяются полусинтетические антибиотик группы тетрациклинов – доксицилин, левофлоксацин (фторхинолоны 3-го поколения). При этом необходима комбинация антибиотиков.

Особого внимания заслуживает грибковый эндокардит. Это достаточно новое заболевание, развивающееся чаще вследствие использования кардиоваскулярных устройств, протезирования клапана, применения цен-

тральных венозных катетеров у онкологических больных. Причиной большинства случаев является *Candida spp.* и *Aspergillus spp.* У пациентов с грибковым ИЭ рекомендовано выполнить хирургическое вмешательство и назначить антимикотические препараты. Для них существует возможность пожизненного лечения производными триазола (флуконазол для кандидозного ИЭ, вориконазол для аспергиллезного ИЭ), подавляющими грибковый рост. Всех пациентов с грибковым ИЭ рекомендовано вести с клиническим фармакологом.

Случаи с неустановленным возбудителем характеризуются высокой летальностью. Выбор эмпирических режимов терапии таких пациентов – один из наиболее сложных разделов лечения ИЭ. Он основывается на тщательном анализе истории болезни, клиники пациента, эпидемиологической ситуации и других факторов. Подробная информация о современной терапии ИЭ содержится в рекомендациях Российского кардиологического общества (2021) «Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств».

Лечение ИЭ весьма непростое, особенно это касается осложненных случаев; оно должно проводиться в специализированных центрах. Прогресс в терапии ИЭ во многом связан именно с тем, что мы стали активно применять кардиохирургические подходы к лечению. Хирургические способы коррекции (хирургическая эрадикация, удаление пораженных клапанов, удаление микробной массы) используются не менее чем у половины пациентов, и надо обязательно иметь эту возможность. Если не корригируется сердечная недостаточность, не удается справиться с инфекцией, имеется эмболия или эмболии повторяются, обязательно надо оперировать больного, иногда приходится решать этот вопрос в течение нескольких часов. В Томске такой центр функционирует на базе НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Там, наряду с терапевтом, кардиологом, инфекционистом, клиническим фармакологом, неврологом в комплексном лечении обязательно участвует сердечно-сосудистый хирург.

Достаточно сложным в лечении ИЭ является переход на амбулаторный этап. Продолжение пероральной антибиотикотерапии возможно у клинически стабильных пациентов. Конкретные схемы лечения подробно представлены в современных рекомендациях Российского кардиологического общества 2025 г. и действующих рекомендациях МЗ РФ 2021 г.

Важным разделом является профилактика и диспансерное наблюдение пациентов с ИЭ. Для всех пациентов требуется своевременная санация очагов инфекции, а это, в том числе, культура современного человека. Мы

должны понимать, что очаговая инфекция – это всегда «мина замедленного действия». Низкая иммунологическая реактивность, стресс, наличие сахарного диабета, иммуносупрессивная терапия могут способствовать обострению очаговой инфекции и приводить к серьезным, в том числе септическим осложнениям.

Большое значение при этом имеют и неспецифические профилактические мероприятия: строгая зубная гигиена, санация ротовой полости дважды в год; дезинфекция ран, подавление хронического бактериального носительства. Чтобы избежать злоупотребления антибиотиками, в последнее время профилактику ИЭ ограничили группой высокого риска развития ИЭ. Следует особо подчеркнуть категорический запрет применения антибиотиков без назначения врача.

В группу высокого риска развития ИЭ входят пациенты с протезами клапанов, включая установку любого искусственного материала, с врожденными пороками сердца «синего» типа, перенесшие ИЭ. Этим категориям пациентов следует проводить антибиотикопрофилактику перед вмешательством с высоким риском бактериемии. Например, это могут быть стоматологические манипуляции в гингивальной и периапикальной зонах зуба или перфорации слизистой ротовой полости. Обычно за полчаса до стоматологической процедуры, требующей манипуляции на деснах или периапикальной области зубов, при перфорации слизистой оболочки полости рта вводится амоксициллин или ампициллин 2 г внутрь или внутривенно. Если имеется аллергия, можно заменить клиндомицином 600 мг внутрь или внутривенно.

Антибиотикопрофилактика рекомендуется и при инвазивных вмешательствах на органах дыхания в целях лечения установленной инфекции, например, при дренаже абсцесса, в урогенитальной практике, при желудочно-кишечных вмешательствах в случаях установления инфекции, для предотвращения раневой инфекции или сепсиса, ассоциированного с этими процедурами. Кроме того, антибиотикопрофилактика рекомендуется при хирургических вмешательствах с вовлечением инфицированной кожи (включая абсцессы рта), подкожных структур или мышечно-скелетных тканей. Описаны случаи развития ИЭ вследствие увлечения пирсингом и татуировками, поэтому наносить их не рекомендуется. В целом следует обратить внимание на разумное ограничение инвазивных процедур, обязательную смену инфузионных катетеров через 3–4 дня.

А вот при других интервенциях – манипуляциях на респираторном тракте (бронхоскопия, эндотрахеальная интубация), на гастроинтестинальном и урогенитальном трактах (гастрофиброскопии, колоноскопии), чреспищеводной эхокардиографии, естественном родоразрешении или кесаревом сечении – антибактериальная профилактика не рекомендована, что зафиксировано в современных клинических рекомендациях. В Дании проводили популяционное исследование, в ходе которого не обнаружили ни одного случая септического эндокардита, связанного с манипуляцией на зубах. Но там высокая культура профилактики патологии зубов. В России много пациентов с очень пораженными зубами, поэтому у конкретного пациента следует несколько расширять область профилактики, быть немного более настороженным.

Дооперационный скрининг на носительство, в частности назального стафилококка, обязательно проводится перед плановыми кардиохирургическими вмеша-

тельствами, в том числе перед имплантацией стимулятора или дефибриллятора. К сожалению, это одна из причин развития различных гнойно-септических осложнений кардиовмешательств, в том числе ИЭ. Поэтому более чем за 2 нед. до кардиохирургического вмешательства или интервенционного лечения надо обязательно элиминировать потенциальный источник ротового сепсиса, то есть вылечить очаговую инфекцию.

Таким образом, ИЭ – весьма тяжелая и сложная патология, и она встречается все чаще. Это патология, требующая больших знаний, своевременного диагноза и правильного комплексного лечения в клиниках, в структуре которых имеется современная кардиохирургия и соответствующие методики. Для повышения приверженности пациентов к выполнению всего комплекса профилактических мероприятий разработаны памятки пациенту, перенесшему ИЭ. Принципиальным фактором в повышении эффективности диагностики и лечения ИЭ является осведомленность врачей широкой медицинской практики.

## Благодарности

Выражаю благодарность д.м.н. С.И. Карасю за транскрипцию видеолекции на сервисе conspecto.ru и последующую редакторскую правку текста; д.м.н., проф. Б.Н. Козлову и д.м.н. А.В. Врублевскому за предоставление иллюстративного материала и консультации.

## Литература / References

1. Тюрин В.П. Инфекционные эндокардиты. М.: ГОЭТАР-Медиа; 2013:398. ISBN 978-5-9704-2554-1  
Tyurin V.P. Infective endocarditis. M.: GOETAR-Media; 2013:398. (In Russ.). ISBN 978-5-9704-2554-1
2. Болезни сердца по Браунвальду. Руководство по сердечно-сосудистой медицине. Под ред. П. Либби, Р.О. Боноу, Д.Л. Манна, Д.П. Зайпса. Перевод; под общей редакцией Р.Г. Оганова. М.: Логосфера; 2015;4:1935–1963.  
Libby P., Bonow R.O., Mann D.L., Zipes D.P. (eds.) Braunwald's heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. M.: Logosphaera; 2015;4:1935–1963. (In Russ.).
3. Котова Е.О., Домонова Э.А., Караулова Ю.Л., Мильто А.С., Писарева А.С., Сильвейстрова О.Ю. и др. Инфекционный эндокардит: значение молекулярно-биологических методов в этиологической диагностике. *Тер. архив*. 2016;11:62–66. <https://doi.org/10.17116/TERARKH2016881162-67>
4. Котова Е.О., Домонова Э.А., Караулова Ю.Л., Мильто А.С., Писарева А.С., Сильвейстрова О.Ю. et al. Infective endocarditis: Importance of molecular biological techniques in etiological diagnosis. *Терапевтический архив*. 2016;11:62–66. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/TERARKH2016881162-67>
5. Сторожаков Г.И., Гендлин Г.Е., Миллер О.А. Болезни клапанов сердца. М.: Практика; 2012: 56–78. ISBN 978-5-89816-141-5  
Storozhakov G.I., Gendlin G.E., Miller O.A. Diseases of the heart valves. Moscow: Practice; 2012: 56–78. (In Russ.) ISBN 978-5-89816-141-5
6. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д., Мильто А.С., Котова Е.О., Караулова Ю.Л., Кахкцян П.В. и др. Инфекционный эндокардит: клиническая характеристика и исходы (7-летний опыт лечения и наблюдения в многопрофильной городской больнице). *Кардиология*. 2018;58(12):66–75. <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.12.10192>  
Moiseev V.S., Kobalava J.D., Milto A.S., Kotova E.O., Karaulova Yu.L., Kakhtcyan P.V. et al. Infective Endocarditis in Moscow General Hospital: Clinical Characteristics and Outcomes (Single-Center 7 Years' Experience). *Cardiologia*. 2018; 58(12): 66–75. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.12.10192>
6. Демин А.А., Кобалава Ж.Д., Скопин И.И., Тюрин В.П., Бойцов С.А., Голухова Е.З. и др. Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств у взрослых. Клинические рекомендации 2021. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(10):5233. <https://doi.org/doi:10.15829/1560-4071-2022-5233>  
Demin A.A., Kobalava Zh.D., Skopin I.I., Tyurin P.V., Boytsov S.A., Golukhova E.Z. et al. Infectious endocarditis and infection of intracardiac

- devices in adults. Clinical guidelines 2021. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(10):5233. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5233>
7. Котова Е.О., Кобалава Ж.Д., Моисеева О.Ю., Писарюк А.С., Домонова Э.А., Бабухина Ю.И. и др. Значение культуральных методов и ПЦР в этиологической диагностике оперированного инфекционного эндокардита. *Клиническая фармакология и терапия*. 2025;2:13–18. <https://doi.org/10.18087/cardio.2025.3.n2869>  
Kotova E.O., Kobalava Zh.D., Moiseeva O.Yu., Pisaryuk A.S., Domonova E.A., Babukhina J.I. et al. Blood/valve culture and PCR in the etiological diagnosis of operated infective endocarditis. *Clinical Pharmacol. Ther.* 2025;2:13–18. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2025.3.n2869>
  8. Данилов А.И., Козлов Р.С., Козлов С.Н., Евсеев А.В. Практика проведения микробиологической диагностики инфекционного эндокардита в Российской Федерации. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2019;18:90–94. EDN: XZDMHG  
Danilov A.I., Kozlov R.S., Kozlov S.N., Evseev A.V. The practice of microbiological diagnostics of infective endocarditis in Russian Federation. *Vestnik of Smolensk State Medical Academy*. 2019;18:90–94. (In Russ.). EDN: XZDMHG
  9. Кобалава Ж.Д., Котова Е.О. Глобальные и национальные тренды эволюции инфекционного эндокардита. *Кардиология*. 2023;63(1):3–11. <https://doi.org/10.18087/cardio.2023.1.n2307>  
Kobalava Zh.D., Kotova E.O. Global and national trends in the evolution of infective endocarditis. *Kardiologiya*. 2023;63(1):3–11. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2023.1.n2307>
  10. Бокерия Л.А., Асланиди И.П., Пурсанова Д.М., Мухортова О.В. и др. Диагностика электродного инфекционного эндокардита методом ПЭТ/КТ с 18F-фтор-дезоксиглюкозой. *Анналы аритмологии*. 2019;16(1):22–27. <https://doi.org/10.15275/annaritmol.2019.1.3>  
Bockeria L.A., Aslanidi I.P., Pursanova D.M., Mukhortova O.V. et al. Pacemaker-related infection detected by 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT. *Annaly aritmologii*. 2019;16(1):22–27. (In Russ.). <https://doi.org/10.15275/annaritmol.2019.1.3>
  11. Татарченко И.П., Комаров В.Т. Нозокомиальные инфекционные эндокардиты. Пенза: Арт-Принт; 2004:100.  
Tatarchenko I.P., Komarov V.T. Nosocomial infective endocarditis. Penza: Art-Print; 2004: 100. (In Russ.)
  12. Демин А.А., Дробышева В.П., Вельтер О.Ю. Инфекционный эндокардит инъекционных наркоманов. Новосибирск: Экор-книга; 2002:165. EDN: OJWJXH  
Demin A.A., Drobysheva V.P., Velter O.Yu. Infectious Endocarditis in Injection Drug Users. Novosibirsk: Ekor-Kniga; 2002:165. (In Russ.). EDN: OJWJXH
  13. Тарадин Г.Г., Ватулин Н.Т., Прендергаст Б.Д., Ньютон Д.Д., Чаус Е.А., Смирнова А.С. Инфекционный эндокардит у пожилых: современный взгляд на проблему. *Тер. архив*. 2016;11:128–137. <https://doi.org/10.17116/terarkh20168811128-137>  
Taradin G.G., Vatutin N.T., Prendergast B.D., Nyuton D.D., Chaus E.A., Smirnova A.S. Infective Endocarditis in the Elderly: the Current View of the Problem. *Terapevticheskii arkhiv*. 2016;11:128–137. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/terarkh20168811128-137>
  14. Теодори М.И. Затяжной септический эндокардит. М.: Медицина; 1965:282.  
Theodory M.I. Prolonged septic endocarditis. M.:Medicina; 1965:282. (In Russ.)
  15. Демин А.А., Демин Ал.А. Бактериальные эндокардиты. М.: Медицина; 1978:164.  
Demin A.A., Demin Al.A. Bacterial endocarditis. M.: Medicina; 1978:164. (In Russ.)

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest:** the author declares no conflict of interest.

## Сведения об авторе

**Карпов Ростислав Сергеевич**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, научный руководитель НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [karpov@cardio-tomsk.ru](mailto:karpov@cardio-tomsk.ru); <https://orcid.org/0000-0002-7011-4316>.

Поступила 21.06.2025;  
рецензия получена 30.10.2025;  
принята к публикации 12.11.2025.

## Information about the author

**Rostislav S. Karpov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk, Russia, e-mail: [karpov@cardio-tomsk.ru](mailto:karpov@cardio-tomsk.ru); <https://orcid.org/0000-0002-7011-4316>.

Received 21.06.2025;  
review received 30.10.2025;  
accepted for publication 12.11.2025.



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-30-39>  
УДК 616.12-018.2(048.8)

# Клиническое значение вариантов внутрисердечных анатомических структур и малых аномалий (обзор литературы)

Трисветова Е.Л.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет» (УО «БГМУ»),  
220083, Республика Беларусь, Минск, пр. Дзержинского, 83

## Аннотация

Широкое применение в клинической практике прижизненных методов визуализации внутренних структур сердца позволяет выявлять анатомические особенности строения органа и патологические внутрисердечные образования. Из-за неоднородности и вариативности внутрисердечных образований, встречающихся в нормальном сердце, появляются трудности для дифференциальной диагностики с патологическими образованиями (тромб, опухоль) и решения вопроса о дальнейшей тактике. Нормальные внутрисердечные структуры обычно не сопровождаются патологическими клиническими проявлениями, их обнаруживают прижизненно случайно или при аутопсии. Вместе с тем изредка их топографические и морфологические варианты вызывают появление аритмий сердца или тромбоэмболии. Для предотвращения ошибочных диагнозов при развитии патологических симптомов исключаются другие структурные заболевания сердца (ишемическая болезнь сердца, кардиомиопатия, миокардит и т. п.). Основным доступным методом исследования внутрисердечных структур и малых аномалий сердца является трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), результаты которой дополняют чреспищеводным исследованием, при необходимости – компьютерной томографией (КТ) и магнитно-резонансной томографией (МРТ). При аритмическом синдроме для установления причин аритмии выполняют электрофизиологическое исследование. Мультиформальная визуализация с применением современных методов исследования, электрофизиологическое исследование и знание топографии анатомических вариантов внутренних структур и малых аномалий сердца позволят своевременно выполнить дифференциальную диагностику и планировать дальнейшую тактику лечения или наблюдения.

<b>Ключевые слова:</b>	внутрисердечные анатомические структуры; малые аномалии сердца; диагностика; визуализирующие методы исследования сердца.
<b>Финансирование:</b>	исследование выполнено без финансовой поддержки грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.
<b>Для цитирования:</b>	Трисветова Е.Л. Клиническое значение вариантов внутрисердечных анатомических структур и малых аномалий (обзор литературы). <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2026;41(1):30–39. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-30-39">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-30-39</a>

# Clinical significance of intracardiac anatomical variations structures and minor anomalies (literature review)

Trisvetova Eu.L.

Belarusian State Medical University (UO BSMU), 83, Dzerzhinsky Ave., Minsk, 220083, Republic of Belarus

## Abstract

Wide application of intravital methods of visualization of internal cardiac structures in clinical practice allows identifying anatomical features of the organ structure and pathological intracardiac formations. Due to heterogeneity and variability of intracardiac formations found in a normal heart, difficulties arise in differential diagnostics with pathological formations (thrombus, tumor) and decision on further tactics. Normal intracardiac structures are usually not accompanied by pathological clinical manifestations, they are discovered during life by chance or during autopsy, however, occasionally their topographic and morphological variants cause cardiac arrhythmias or thromboembolism. To prevent false diagnoses in the development of pathological symptoms, other structural heart diseases (ischemic heart disease, cardiomyopathy, myocarditis, etc.) are excluded. The main available method for studying intracardiac structures and minor cardiac anomalies is transthoracic echocardiography, the results of which are supplemented by transesophageal examination, if necessary – computed tomography and magnetic resonance imaging. In case of arrhythmic syndrome, an electrophysiological study is performed to establish the causes of arrhythmia. Multimodal visualization using modern research methods, electrophysiological study and knowledge of the topography of anatomical variants of internal structures and minor anomalies of the heart will allow timely differential diagnostics and planning of further treatment or observation tactics.

<b>Keywords:</b>	intracardiac anatomical structures; minor anomalies of the heart; diagnostics; visualization methods of cardiac examination.
<b>Funding:</b>	the study was carried out without financial support from grants, public, non-profit, commercial organizations and structures.
<b>For citation:</b>	Trisvetova Eu.L. Clinical significance of intracardiac anatomical variations structures and minor anomalies (literature review). <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2026;41(1):30–39. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-30-39">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-30-39</a>

## Введение

Распространенной проблемой в клинической практике остается дифференциальная диагностика внутрисердечных образований при исследованиях визуализирующими методами. В камерах сердца выявляют различные структуры, которые являются вариантом нормы или патологическими образованиями. Среди вариантов нормального развития сердца встречаются такие образования, как сеть Chiari, евстахиев клапан, левый боковой гребень, модераторный тяж и т. п., а также малые аномалии сердца (аномально расположенные хорды сердца, аномалии папиллярных мышц). Морфологические особенности анатомических образований, их форма, размер, количество, топография могут обуславливать появление таких патологических симптомов, как обструкция выходного тракта левого желудочка, наджелудочковые и желудочковые аритмии, тромбоемболии [1].

Внутрисердечные образования часто протекают бессимптомно, в редких случаях выслушивается систолический шум на верхушке сердца, из-за которого проводят обследование визуализирующими методами, как правило, наиболее доступными – эхокардиографией (ЭхоКГ). При визуализации внутрисердечного анатомического образования, изменчивость которого велика, его нередко принимают за патологическую структуру (доброкачественную или злокачественную опухоль, метастаз, тромб), требующую медикаментозного лечения или хи-

рургического вмешательства. Применение компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) расширяет диагностические возможности в диагностике нормального анатомического или патологического внутрисердечного образования и для принятия решения о медикаментозной или хирургической тактике лечения либо наблюдения. В случае появления патологических симптомов в виде аритмии сердца, при отсутствии признаков других сердечно-сосудистых заболеваний, причины и источник аритмии выявляют методом электрофизиологического исследования.

## Методология исследования

Поиск литературных источников проводился в научных базах Pubmed, eLIBRARY.ru, Embase, Web of Science, КиберЛенинка преимущественно за истекшие 10 лет по ключевым словам и словосочетаниям: евстахиев клапан (Eustachian valve), сеть Киари (Chiari network), гребенчатые мышцы (pectineal muscles;), фиброзномышечный гребень (fibromuscular ridge), модераторный тяж (moderator band), избыточная трабекулярность левого желудочка (left ventricular hypertrabeculation), аномально расположенные хорды (false band), аномалии папиллярных мышц (papillary muscle abnormalities), внутрисердечные образования (Cardiac Masses). Цитируются источники, наиболее соответствующие целям обзора.

## Внутрисердечные образования и малые аномалии сердца

В камерах сердца визуализируют известные анатомические структуры сердца, не ассоциированные с патологическими симптомами. Но в случае изменений размеров, формы, протяженности, топографии в эмбриональном периоде под влиянием многих факторов анатомические структуры инициируют развитие патологических симптомов: в правом предсердии – евстахиев клапан, сеть Chiari, пограничный гребень, гребенчатые мышцы; в правом желудочке – наджелудочковый гребень, модераторный пучок; в левом предсердии – левый боковой гребень, аномальный тяж; в левом желудочке – избыточная трабекулярность. Малые аномалии сердца – аномалии папиллярных мышц в виде изменения количества, размера, формы, топографии и аномально расположенные хорды встречаются в левом и правом желудочках сердца [2].

### Правое предсердие

*Евстахиев клапан* (заслонка нижней полой вены, евстахиева заслонка или евстахиев клапан) является остатком эмбрионального клапана нижней полой вены и представляет собой складку эндокарда в виде полумесяца, расположенную между устьем нижней полой вены и межпредсердной перегородкой (рис. 1). Во время эмбриогенеза клапан направляет струю крови из нижней полой вены к открытому овальному окну, а при его закрытии после рождения ребенка утрачивает свое функциональное значение. Евстахиев клапан не препятствует обратному току крови в нижнюю полую вену, таким образом, он не функционирует как истинный клапан. По положению, форме, размерам и толщине обнаруживают значительную вариативность евстахиева клапана [1, 3]. Его средняя длина составляет 3,6 мм. У большинства пациентов клинические симптомы отсутствуют, и при ЭхоКГ или при оперативном вмешательстве клапан рассматривают как вариант нормы.

Вместе с тем при изменении размера, протяженности или влиянии неблагоприятных факторов евстахиев клапан является причиной осложнений. Изредка возникает обструкция нижней полой вены, тромбоз, эмболия легочной артерии.

Удлиненный клапан евстахиева канала флотирует в кровотоке в полости правого предсердия, и его необходимо дифференцировать с вегетациями при инфекционном эндокардите, опухолью на ножке или тромбом [4]. Изредка на евстахиевом клапане фиксируются тромбы, при бактериемии появляются вегетации, обуславливающие тромбоемболию в малый круг кровообращения, а в случае открытого овального окна возрастает риск парадоксальной эмболии в сосуды большого круга кровообращения [4]. При удлиненном евстахиевом клапане создается препятствие для манипуляций при проведении интродьюсера и установки окклюдера.

Рефлекторное раздражение пейсмекерных образований правого предсердия удлиненным евстахиевым клапаном, а также сам клапан с наличием мышечных волокон с клетками проводящей системы инициируют появление аритмий сердца (фибрилляция / трепетание предсердий, наджелудочковая тахикардия) [3–5]. Больших размеров евстахиев клапан вызывает обструкцию потока крови из нижней полой вены и расширение просвета вены. В литературе описаны редкие случаи формирования кисты евстахиевого клапана и миксомы [3–5]. Евстахиев

клапан значительных размеров делит полость правого предсердия на две камеры. При этом, как правило, имеется дефект межпредсердной перегородки или открытое овальное окно. В большинстве случаев на гемодинамику евстахиев клапан не влияет, поскольку не полностью делит правое предсердие на две камеры [6]. Клинические проявления в этом случае зависят от наличия сопутствующих аномалий сердца и анатомических характеристик евстахиева клапана.

*Сеть Chiari* – подвижное сетчатое образование в правом предсердии, которое встречается у 3% населения при аутопсии и сочетается с открытым овальным окном (80%), аневризмой межпредсердной перегородки (20%), евстахиевым клапаном (79%) [7]. Сеть Chiari является остатком правого клапана венозного синуса в случае неполной его резорбции, расположение которого вариативно. Начинается сеть Chiari от области впадения нижней полой вены в правое предсердие и заканчивается вблизи места впадения коронарного синуса (рис. 1А). Изредка при значительных размерах сеть Chiari достигает отверстия трикуспидального клапана. При ЭхоКГ сеть Chiari выглядит как фенестрированная тонкая, подвижная структура, которая смещается в систолу и диастолу (рис. 2). При визуализации (ЭхоКГ, МРТ) ее дифференцируют с тромбом, опухолью на ножке, вегетациями и отрывом створочной хорды [8].

Несмотря на то, что сеть Chiari относится к нормальным анатомическим вариантам и у большинства пациентов не сопровождается патологическими симптомами, возможны осложнения, которые будут определять клинические проявления. Подвижность сети Chiari способствует образованию тромбов, попадающих в правый желудочек и малый круг кровообращения, а через открытое овальное окно тромбы проникают в левое предсердие и вызывают парадоксальную эмболию в большом круге кровообращения [9].

M.Q. Al-Sabbagh и соавт. анализировали исследования, выполненные с участием пациентов с кардиоэмболическим инсультом, у которых выявили сеть Chiari / евстахиев клапан и открытое овальное окно. Среди 883 пациентов (средний возраст –  $44,6 \pm 13,8$  года) распространенность сети Chiari / евстахиева клапана и открытого овального окна составила 50% (95% ДИ, 31–68). У 18% (95% ДИ, 12–25) пациентов выявили изолированную сеть Chiari, у 43% (95% ДИ, 25–63) – изолированный евстахиев клапан [10]. У пациентов с кардиоэмболическим инсультом сеть Chiari / евстахиев клапан встречался чаще по сравнению с контрольной группой (ОШ = 2,45; 95% ДИ, 1,2–5;  $p < 0,01$ ).

К редким клиническим случаям относится выявление папиллярной фиброэластомы на сети Chiari. При ЭхоКГ у 54-летнего мужчины в правом предсердии в области коронарного синуса обнаружили образование, подобное папиллярной фиброэластоме. Резекция опухоли при оперативном вмешательстве и последующее гистологическое исследование подтвердили диагноз папиллярной фиброэластомы, возникшей из сети Chiari [11]. Авторы выявили всего две печатные работы с подобной локализацией папиллярной фиброэластомы.

*Пограничный гребень (crista terminalis)*, или фиброзно-мышечный гребень, образован в эмбриональном периоде в результате неполной резорбции клапана правого венозного синуса. Пограничный гребень – это анатомическое образование в нормальном сердце, гладкое, чет-

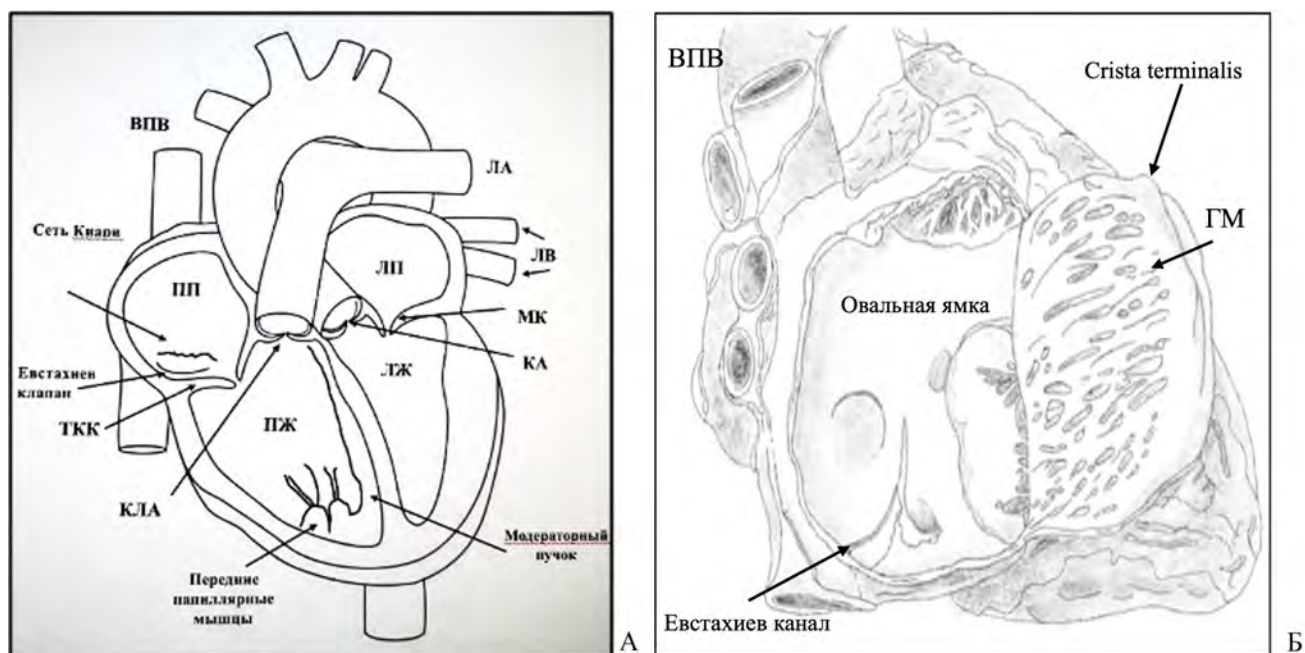


Рис. 1. А – схема строения сердца и положения евстахиева клапана, сети Киари в правом предсердии, модераторного пучка правого желудочка. ВПВ – верхняя полая вена, ПП – правое предсердие, ТКК – трикуспидальный клапан, КЛА – клапан легочной артерии, ПЖ – правый желудочек, ЛА – легочная артерия, ЛП – левое предсердие, ЛВ – легочные вены, МК – митральный клапан, КА – клапан аорты, ЛЖ – левый желудочек; Б – схема топографии евстахиева канала, гребенчатых мышц (ГМ) и crista terminalis в правом предсердии  
 Fig. 1. А – Scheme of heart anatomy and the location of the Eustachian valve, Chiari network in the right atrium, moderator bundle of the right ventricle. ВПВ – superior vena cava, ПП – right atrium, ТКК – tricuspid valve, КЛА – pulmonary artery valve, ПЖ – right ventricle, ЛА – pulmonary artery, ЛП – left atrium, ЛВ – pulmonary veins, МК – mitral valve, КА – aortic valve, ЛЖ – left ventricle; Б – diagram of the topography of the Eustachian canal, pectinate muscles (ГМ) and crista terminalis in the right atrium

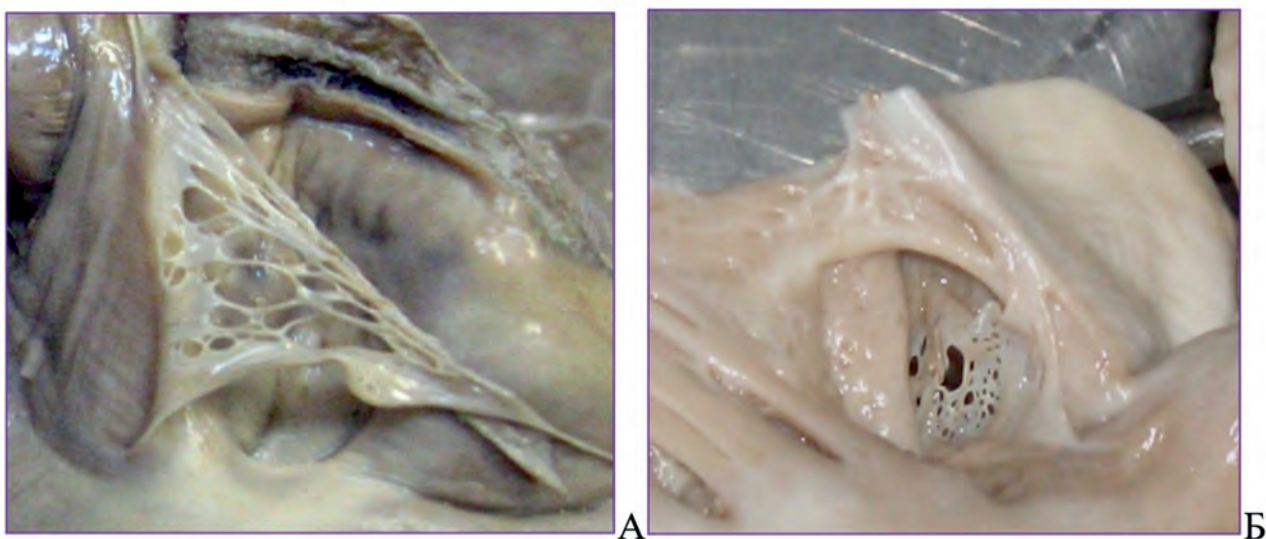


Рис. 2. А, Б. Макроскопическая картина вариантов строения сети Киари в правом предсердии [2]  
 Fig. 2. А, Б. Macroscopic view of anatomical variants of the Chiari network in the right atrium [2]

ко выраженное, С-образное, отделяющее гладкую венозную часть правого предсердия от неровной стенки его ушка, представленной гребенчатыми мышцами (см. рис. 1Б). Гребень начинается от переднелатеральной стенки правого предсердия от межпредсердной перегородки и тянется по направлению к устью нижней полой вены (см. рис. 1Б). Размеры и форма пограничного гребня различные: длина – 42–51 мм, толщина – от 3–6 до 15 мм [12]. При трансторакальной ЭхоКГ невыраженный гребень обычно не определяется, однако в случае выступающего гребня при чреспищеводной ЭхоКГ его

обнаруживают как дополнительное образование или патологическую внутрисердечную массу (тромб, опухоль?) в правом предсердии [13].

Избежать диагностической ошибки позволяет мультимодальное исследование (чреспищеводная ЭхоКГ, КТ и МРТ). При ЭхоКГ пограничный гребень изменяет размер во время сокращений предсердия, а экзогенность его подобна таковой миокарда. Результаты КТ свидетельствуют о контрастном усилении в области пограничного гребня, аналогичном миокарду. При МРТ выявляемость выступающего пограничного гребня достигает 40%, он обнаружи-

ваются как изоинтенсивное образование [13, 14]. Близкое расположение гребня к артерии синусового узла обуславливает его участие в развитии аритмий (часто трепетания предсердий), зависящее от формы и размеров пограничного гребня [13].

*Гребенчатые мышцы правого предсердия* представляют собой мышечные гребни, которые отходят от пограничного гребня и располагаются на внутренней поверхности ушка правого предсердия по переднелатеральной стенке (см. рис. 1Б). При ЭхоКГ исследовании гребенчатые мышцы нередко выглядят как тромб или опухоль правого предсердия. Самый большой и наиболее выступающий мышечный гребень, образующий на наружной поверхности предсердия пограничную борозду (*sulcus terminalis*), называется *taenia sagittalis* [12]. Область соединения гребенчатых мышц и пограничного гребня является аритмогенной, в ней нередко иницируются пароксизмы тахикардии, получившие название «*crystal tachycardias*» [15]. К развитию предсердных аритмий также предрасполагает трабекулярность гребенчатых мышц, способствующая неравномерному распространению электрического импульса по миокарду и формированию кругов *re-entry* [16].

### Правый желудочек

В отличие от левого желудочка в апикальной части правого желудочка выявляют выраженную трабекулярность. Трабекулы поперечно ориентированы и протягиваются от атриовентрикулярного соединения до верхушки желудочка.

*Наджелудочковый гребень* представляет собой мышечный вал, прикрепляющийся к верхней части межжелудочковой перегородки, сливающийся с ней, образующий заднюю стенку подлегочного инфундибулума (выходного тракта правого желудочка), таким образом соединяет передне-верхнюю часть межжелудочковой перегородки с базальной частью правого желудочка. Наджелудочковый гребень ограничивает атриовентрикулярное отверстие и отверстие легочного ствола, таким образом отделяет входную и выходную части правого желудочка и играет важную роль в механике сокращений правого желудочка. В составе наджелудочкового гребня встречаются две ветви: одна ветвь пристеночная, распространяется по свободной стенке правого желудочка, вторая – перегородочная или перегородочно-краевая трабекула, протягивается по правой стороне межжелудочковой перегородки до основания передней сосочковой мышцы [17]. От основания передней сосочковой мышцы часто отходит межмышечная трабекула, которая перекидывается через полость правого желудочка к основанию задней сосочковой мышцы. Перегородочную ветвь наджелудочкового гребня и межмышечную трабекулу называют модераторным пучком или септомаргинальной трабекулой [18].

*Модераторный пучок* относится к наиболее выраженному мышечному гребню правого желудочка и простирается от межжелудочковой перегородки до свободной стенки правого желудочка к основанию передней папиллярной мышцы, крайне редко к стенке правого желудочка (см. рис. 1А). Результаты исследований показали значительную вариативность размера, положения модераторного пучка [18, 19]. По форме выделяют три типа модераторного пучка: цилиндрический, длинный и тонкий, широкий и плоский, его средняя толщина –  $4,5 \pm 1,8$  мм, средняя длина –  $16 \pm 2$  мм. Большинство волокон моде-

раторного пучка находится в апикальной части правого желудочка. В 5–15% случаев при аутопсии модераторный пучок невыраженный, и его не обнаруживают в сердце [19]. В составе модераторного пучка находятся специализированные волокна Пуркинье, окруженные кардиомиоцитами, которые быстро активируют свободную стенку правого желудочка. Физиологическая роль модераторного тяжа заключается в предотвращении чрезмерной дилатации верхней части правого желудочка, поддержке передней папиллярной мышцы. Благодаря положению правой ножки пучка Гиса, находящейся в модераторном пучке, он является частью проводящей системы сердца, обеспечивая быструю активацию свободной стенки правого желудочка и перегородки [17].

При ЭхоКГ выраженного модераторного пучка он выглядит как эхо-плотная структура, подобная по плотности миокарду. Нередко его дифференцируют с тромбом или опухолью правого желудочка, используя чреспищеводную ЭхоКГ и МРТ. При исключении структурных заболеваний сердца, иницирующих развитие желудочковых аритмий (желудочковой экстрасистолии, рецидивирующей желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков), исследуют проаритмический потенциал модераторного пучка, формирующийся при растяжении, развитии фиброза или каналопатии [20].

*Аномально расположенные (ложные) хорды* – это тонкие фиброзные или фиброзно-мышечные тяжи, не связанные со створками атриовентрикулярного клапана, пересекающие полость правого желудочка [2, 21]. Происхождение аномально расположенных хорд точно не установлено. Вероятно, они представляют остаток внутреннего мышечного слоя примитивного сердца, возникающего в эмбриональном периоде при отшнуровке сосочковых мышц. Другая гипотеза рассматривает аномальные хорды как мышечные трабекулы, втягивающиеся в полость желудочка, в случае его дилатации или образования аневризм [21].

M. Loukas и соавт. представили пять типов соединений структур желудочков аномальными хордами и их частоту при аутопсии: I (37,1%) – между заднемедиальной папиллярной мышцей и межжелудочковой перегородкой, II (22,1%) – между двумя папиллярными мышцами, III (16,5%) – между переднебоковой папиллярной мышцей и межжелудочковой перегородкой, IV (12,5%) – между межжелудочковой перегородкой и свободной стенкой желудочка, V (11,6%) – образующие сети с тремя и более точками прикрепления [2].

Исследователи обращают внимание на значительное расхождение результатов диагностики прижизненных аномально расположенных хорд методом ЭхоКГ и при аутопсии. При аутопсии и эндоскопии 90 сердец в 62,2% выявили аномально расположенные хорды желудочков, в то же время у тех же пациентов прижизненно при ЭхоКГ аномально расположенные хорды определили лишь в 27,7%. В 30% случаев в аномально расположенных хордах обнаружили клетки проводящей системы [22]. Толщина аномально расположенных хорд составляет  $1,4 \pm 0,5$  мм, длина –  $18 \pm 7$  мм [21]. В клинической практике применяется классификация J. Beattie и соавт., согласно которой выделяют поперечные, базальные и продольные аномально расположенные хорды, располагающиеся в верхушечном, средне-желудочковом и базальном отделах желудочка.

Клиническое значение аномально расположенных

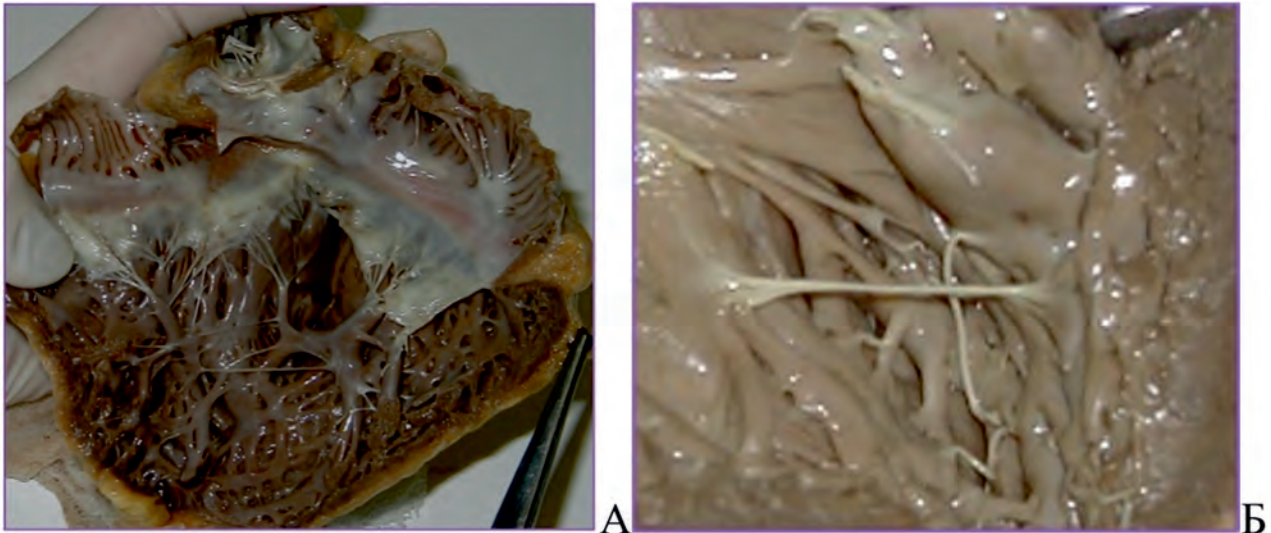


Рис. 3. А – Поперечная anomalous хорда правого желудочка, Б – две anomalously расположенных хорды левого желудочка  
 Fig. 3. A – Transverse anomalous chord of the right ventricle, Б – two anomalously located chords of the left ventricle

хорд рассматривается неоднозначно, поскольку их топография, места крепления и морфология различные [2, 21]. В большинстве случаев anomalously расположенные хорды являются «случайной находкой» при ЭхоКГ или аутопсии (рис. 3А, Б). Вместе с тем поперечное положение anomalous хорды в камере сердца служит препятствием кровотоку, подвергается травматическому повреждению и служит причиной шума в сердце. Нередко на поврежденной anomalous хорде образуются вегетации, тромбы, определяются признаки миксоматоза, приводящие к разрыву тяжа. Наличие клеток проводящей системы в anomalous хорде предрасполагает к развитию экстрасистолии, синдрому ранней реполяризации. Короткие фиброзные anomalous хорды способствуют нарушению расслабления желудочков и развитию диастолической дисфункции миокарда [21, 22]. К тому же в местах крепления anomalous хорды при постоянном натяжении появляются участки воспаления, фиброза, обуславливающие нарушения сократительной функции миокарда [2, 23].

L. Wang и соавт. описали случай anomalous расположенной хорды между межжелудочковой перегородкой и свободной стенкой правого желудочка у пациента как причину желудочковых экстрасистол, желудочковой тахикардии и эпизода фибрилляции желудочков. Исключив другие возможные причины аритмии сердца и не получив эффекта от медикаментозной антиаритмической терапии, авторы выполнили трехмерное картирование, внутрисердечную ЭхоКГ и электрокардиограмму и определили участок активности на свободной стенке правого желудочка в области прикрепления anomalous хорды. Аритмии сердца не повторялись после радиочастотной абляции этого участка [24]. Исследование L. Wang и соавт. подтвердило аритмогенность anomalous хорд правого желудочка и важность обследования для выявления истинной причины аритмии сердца.

Папиллярные мышцы правого желудочка располагаются по передней стенке от 1 до 3, на задней стенке – от 1 до 4. На медиальной стенке располагаются перегородочные папиллярные мышцы от 1 до 5. Вариабельность морфологии, топографии и количества папиллярных мышц влияет на количество и функционирование створочных хорд, которые, в свою очередь, вызывают дисфункцию правого атриовентрикулярного клапана [21].

Удлинение и гипертрофия папиллярной мышцы, от которой начинаются створочные хорды, является основанием для появления пролабирования трехстворчатого клапана. Изредка гипертрофированную или атипично расположенную папиллярную мышцу ошибочно рассматривают при ЭхоКГ как патологическое внутрисердечное образование (тромб, опухоль?). Диагностику проводят с использованием чреспищеводной ЭхоКГ и МРТ [25].

### Левое предсердие

Анатомические особенности левого предсердия представляют особый интерес, поскольку в этой камере сердца выполняются многие лечебные манипуляции: изоляция легочной вены, катетерная абляция, оперативные малоинвазивные вмешательства на митральном клапане, окклюзия ушка левого предсердия. Изменчивость внутренних структур левого предсердия может оказать негативное влияние на продолжительность и безопасность манипуляций, а внутрисердечные образования, не диагностированные или ошибочно рассмотренные как патологические структуры (тромб, опухоль) повлекут ненужные лечебные мероприятия.

*Аномальный тяж (аномально расположенная хорда, aberrantная полоса левого предсердия)* левого предсердия относится к редкой врожденной аномалии, частота которой при аутопсии составляет 2% [26]. Аномальный тяж, состоящий из фиброзной и мышечной ткани, протягивается от левой стороны овальной ямки к свободным стенкам левого предсердия, изредка к створке митрального клапана, вызывая митральную регургитацию [27]. Клинические проявления при наличии anomalous тяжа в левом предсердии у большинства пациентов отсутствуют, вместе с тем описаны наджелудочковые аритмии чаще по сравнению с людьми, у которых тяж не обнаруживали (41 против 11%,  $p > 0,01$ ) [28, 29]. Аномальный тяж левого предсердия встречался нередко в сочетании с сетью Chiari (27 против 8%,  $p > 0,01$ ) и открытым овальным окном (23 против 8%,  $p > 0,05$ ) [26].

H. Tian и соавт. выполнили крупное исследование по anomalous тяжам левого предсердия. Авторы ана-

лизировали клинические данные и результаты КТ с ангиографией 10 796 пациентов, из которых у 35 (0,32%) обнаружены аномальные тяжи левого предсердия. После исключения из исследования одного пациента, у которого не получили клинические данные, сравнивали результаты двух подгрупп, основанием для разделения которых послужили точки прикрепления аномальных тяжей (18 мужчин, 16 женщин, средний возраст – 57 лет). В 1-й подгруппе аномальные тяжи протягивались между свободными стенками предсердия, во 2-й – между межпредсердной перегородкой и свободной стенкой левого предсердия. Длина аномального тяжа в подгруппах составила  $2,64 \pm 0,99$  см и  $3,39 \pm 0,68$  см соответственно, в 55,88% случаев аномальные тяжи локализовались вблизи от устья левой нижней легочной вены. Аритмии сердца (фибрилляция предсердий, наджелудочковая экстрасистолия) чаще встречались в группе с аномальными тяжами по сравнению с контрольной группой ( $p = 0,009$ ), но не зависели от зон прикрепления тяжей. Транзиторная ишемическая атака отмечена у 3 пациентов с аномальными тяжами, что достоверно отличалось от контрольной группы ( $p = 0,035$ ) [30]. Сравнительное исследование результатов диагностики показало, что при ЭхоКГ аномальный тяж выявлен у одного пациента, все остальные случаи диагностированы при КТ.

Таким образом, редкую аномалию в виде дополнительного тяжа в левом предсердии следует рассматривать как находку, возможно связанную с наджелудочковой аритмией и транзиторной ишемической атакой.

Другое анатомическое образование, которое выявляют в левом предсердии при ЭхоКГ – *левый боковой гребень (кумадиновый гребень, варфариновый гребень)*. Он представляет собой лентовидную складку ткани, иногда узловатую, на стенке предсердия между левой верхней легочной веной и ушком левого предсердия, оставшуюся от эмбрионального периода. В гребне проходит связка Маршалла, вегетативный нервный пучок и небольшая артерия предсердия или синоатриального узла. Название «кумадиновый или варфариновый» гребень получил из-за того, что его ошибочно диагностировали как тромб и назначали варфарин или кумадин [31]. К другим образованиям, ошибочно диагностированным при наличии левого бокового гребня, относятся опухоли сердца (миксомы). Левый боковой гребень является потенциальным источником аритмий и представляет собой препятствие при выполнении аблации. К. Platek-Koziej и соавт., исследовав 200 сердец, в 59,5% случаев обнаружили левый боковой гребень, средняя длина которого составила  $22,4 \pm 5,1$  мм, ширина в нижнем отделе гребня преобладала над шириной в верхнем отделе ( $6,2 \pm 3,5$  против  $4,3 \pm 1,8$  мм,  $p > 0,001$ ) [32]. Ширина гребня (узкий или широкий) влияет на рецидив фибрилляции предсердий после катетерной аблации. При узком гребне по сравнению с широким чаще возникают рецидивы фибрилляции предсердий после радиочастотной аблации (ОШ 2,58; 95% ДИ, 1,48–4,51;  $p = 0,001$ ). При ЭхоКГ левый боковой гребень выглядит как линейное или узловатое образование с тонкой проксимальной частью и выпуклой дистальной (симптом «ватной палочки»), волнообразно колеблющееся при сокращениях сердца. Эхогенность гребня подобна эхогенности окружающих структур сердца, при КТ и МРТ интенсивность сигнала не отличается от сигнала тканей сердца [33]. Левый боковой гребень имеет мышечное

соединение с левой легочной веной, являющееся триггером фокальной фибрилляции предсердий [34].

Изредка в области левого бокового гребня обнаруживают миксому или папиллярную фиброэластому. Папиллярная фиброэластома – доброкачественная опухоль сердца, часто локализуемая на клапанах сердца, преимущественно на створках аортального клапана, неклапанное расположение опухоли в левом предсердии встречается крайне редко. Н.М. Лас и соавт. описали случай гистологически подтвержденной папиллярной фиброэластомы, которая локализовалась на левом боковом гребне в левом предсердии. Течение папиллярной фиброэластомы осложнилось кардиоэмболическим инсультом и пароксизмами фибрилляции предсердий у 70-летней пациентки с открытым овальным окном [35].

### Левый желудочек

Помимо створочных хорд, протягивающихся от папиллярных мышц к створкам митрального клапана, в полости левого желудочка часто по сравнению с правым желудочком обнаруживают *аномально расположенные хорды* (см. рис. 3Б). Аномально расположенные хорды левого желудочка встречаются в 0,4–83% случаев и часто соединяют межжелудочковую перегородку и свободную стенку левого желудочка или сосочковую мышцу [36, 37]. Классифицируют аномально расположенные хорды левого желудочка так же, как аномальные хорды правого желудочка. Наличие аномально расположенной хорды левого желудочка, как правило, сопровождается выслушиваемым систолическим шумом над областью сердца. На ЭКГ при аномально расположенных хордах левого желудочка обнаруживают синдром ранней реполяризации, отрицательные симметричные, двухфазные зубцы Т (в отведениях V1–V3), которые становятся положительными при физической нагрузке (повышение частоты сердечных сокращений) [37].

Аномально расположенные хорды как правого, так и левого желудочка, обуславливают развитие желудочковых аритмий сердца, диастолической и систолической дисфункции миокарда [36, 38]. Развитие желудочковых аритмий (желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия) связывают с наличием клеток Пуркинье в некоторых аномально расположенных хордах как левого, так и правого желудочка. Из-за механического растяжения левого желудочка повышается автоматизм клеток проводящей системы, что инициирует развитие желудочковых аритмий с комплексами QRS с морфологией блокады правой ножки пучка Гиса и отклонением электрической оси сердца влево у пациентов без структурных изменений сердца [39].

*Папиллярные мышцы* левого желудочка располагаются на передней и задней стенке желудочка и являются непосредственным продолжением миокарда. В норме рассматривают две папиллярных мышцы: переднелатеральную и заднемедиальную, от которых начинаются створочные хорды. Вместе с тем результаты аутопсии свидетельствуют о том, что типичные структуры характерны для 3,5–30% людей, а в большинстве случаев встречается от 2 до 16 головок папиллярных мышц [40]. Вариабельность топографии, количества и морфологии папиллярных мышц свидетельствует об относительности нормы и различном функциональном значении.

Морфологические особенности папиллярных мышц

протекают бессимптомно либо при значительной длине мышцы обуславливают признаки обструкции путей оттока из левого желудочка. Количественные и топографические изменения папиллярных мышц при ЭхоКГ необходимо дифференцировать с патологическими образованиями в полости левого желудочка. Участие папиллярных мышц в развитии патологических симптомов необходимо рассматривать с применением мультимодальной визуализации [41]. Прижизненно и при аутопсии представлено разнообразное количество папиллярных мышц: на общем основании – много головок, на одном основании – одна головка, на нескольких основаниях – одна головка. По морфологии также описана значительная изменчивость папиллярных мышц, к наиболее распространенным относятся конические, усеченные, пирамидальные и веерообразные, различного диаметра и длины. Диаметр более 1,1 см рассматривается как признак гипертрофии папиллярной мышцы, длина – от 1 до 3,5 см [41].

Аномалии папиллярных мышц встречаются при аномалиях створочных хорд и створок митрального клапана. Створочные хорды, тянущиеся из единственной папиллярной мышцы к передней и задней створкам митрального клапана, приводят к появлению «парашютообразного» митрального клапана. Короткие створочные хорды вызывают значительную тракцию папиллярной мышцы и прилежащего миокарда. В этом случае в области папиллярной мышцы и прилежащем к ней миокарде методом МРТ обнаруживают кровоизлияния, фиброз и кальцификацию.

Морфологические изменения папиллярных мышц левого желудочка обуславливают появление желудочковых нарушений ритма, в том числе жизнеугрожающих (фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия) [42, 43].

Аномально удлиненная папиллярная мышца с обструкцией выходного тракта левого желудочка описана К. Ое и соавт. У 65-летнего мужчины с синкопе с молодого возраста, систолическим шумом на верхушке сердца и удлинением передней створки митрального клапана при ЭхоКГ выявили множественные папиллярные мышцы левого желудочка и удлинение передней папиллярной мышцы, которая вызывала персистирующую обструкцию выходного тракта левого желудочка [44]. Поскольку от хирургического лечения пациент отказался, градиент давления в выходном тракте левого желудочка немного снизили, применяя перорально бисопролол.

Аномалия митрального клапана с увеличенными и удлинненными, изредка соединенными между собой папиллярными мышцами, с короткими фиброзными тяжами, прикрепляющимися к свободному краю передней створки митрального клапана, встречается редко, ее диагностируют преимущественно у детей в возрасте до 3 лет при кардиохирургическом вмешательстве. Вследствие отсутствия створочных хорд ограничивается движение створки, препятствующее смыканию передней и задней створки, появляются признаки митральной недостаточности и / или стеноза. Задняя створка часто не изменена и соединяется с папиллярными мышцами обычными по длине сухожильными хордами [2, 44]. Митральный клапан в этом случае приобретает форму аркады (или гамака, А. Carpentier, 1976). Поскольку створки клапана нормальной или увеличенной толщины, возникают неправильные предположения о ревматической природе порока сердца.

*Избыточная трабекулярность* левого желудоч-

ка встречается не только при некомпактном миокарде, рассматриваемом как генетически детерминированная форма неклассифицируемой кардиомиопатии (наличие ее обсуждается), но выявляется у здоровых людей при ЭхоКГ обследовании по поводу беременности, занятий спортом или заболеваний сердца. Избыточная или чрезмерная трабекулярность характеризуется аномальными трабекулами и глубокими межтрабекулярными углублениями. Несколько авторов разработали критерии для диагностики избыточной трабекулярности [45–47].

R. Jenni и соавт. предложили количественное определение некомпактного миокарда, включающего наличие двухслойного миокарда (тонкий уплотненный миокард и толстый неуплотненный–трабекулярный) с отношением трабекулярного слоя к компактному, измеренное в конце систолы по короткой оси, как  $< 2 : 1$ . Предполагалось типичное расположение выраженной трабекулярности в среднелатеральном, апикальном и среднем нижнем сегментах и отсутствие сопутствующих структурных аномалий сердца [46]. С. Stöllberger и соавт. считали, что необходимо наличие по крайней мере трех трабекул с подтвержденным межтрабекулярным кровотоком в области папиллярных мышц и верхушки сердца. К тому же конечно-диастолическое отношение некомпактного слоя к компактному должно составлять  $\geq 2$  [47].

При МРТ диагностические критерии включают отношение в диастолу некомпактного слоя к компактному  $> 2,3$  или  $> 2$  в конце систолы либо при массе трабекул  $> 20\%$  [45, 48, 49]. В настоящее время отсутствует четкое представление, какие критерии следует выбрать для диагностики патологического состояния. В клинической практике наиболее доступным является метод ЭхоКГ, а более надежным, с дополнительной информацией о структуре миокарда – МРТ. При визуализации методом ЭхоКГ и МРТ трабекулы по плотности соответствуют плотности миокарда и при сокращении и расслаблении левого желудочка движутся синхронно с миокардом. Для некомпактной кардиомиопатии с избыточной трабекулярностью левого желудочка характерны типичные осложнения в виде аритмии, сердечной недостаточности и тромбоемболии [50]. В диагностике учитывают наследственность и семейный анамнез заболеваний сердца. Нередко избыточную трабекулярность обнаруживают в сочетании с гипертрофической или дилатационной кардиомиопатией. Изолированная избыточная трабекулярность не сопровождается патологическими симптомами и структурными изменениями сердца.

При обнаружении избыточной трабекулярности левого желудочка у детей необходимо наблюдение для своевременной диагностики гипертрофической или дилатационной кардиомиопатии либо эндомиокардиального фиброэластоза. У взрослых людей не доказано влияние изолированной избыточной трабекулярности на качество и прогноз жизни.

## Заключение

Образования в камерах сердца, обнаруженные при ЭхоКГ, могут оказаться нормальной анатомической структурой или тромбом, доброкачественной или злокачественной опухолью, метастазом. Семейный анамнез, клинические симптомы и признаки, исследования другими методами визуализации (КТ, МРТ) являются обязательными для дифференциальной диагностики обнаруженных анатомических образований. При нали-

ции симптомов в виде аритмии сердца, тромбоэмболии, сердечной недостаточности доступными методами выявляют заболевания сердечно-сосудистой системы. При отсутствии заболеваний и патологических структурных нарушений сердца следует изучить влияние на развитие аритмии или тромбоэмболии внутрисердечных анатомических образований, являющихся вариантом нормы.

## Литература / References

1. Андреева А.Е., Бартош-Зеленая С.Ю., Новиков В.И., Евсикова И.А., Алетдинова Л.А. Образования правых камер сердца в норме и при патологии. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2021;9(1):70–82. <https://doi.org/10.33029/2309-1908-2021-9-1-70-82>
2. Trisvetova E.L., Yudina O.A. Anatomy of minor anomalies of the heart. Minsk: «Belprint», 2006:104.
3. Kino T., Yamasaki H., Komatsu Y., Igarashi M., Ishizi T. Intracardiac echocardiography-guided electrical isolation of the Eustachian valve for eliminating atrial tachycardia originating from the distal end of the Eustachian valve. *HeartRhythm Case Rep*. 2025;11(6):518–522. <https://doi.org/10.1016/j.hrcr.2025.03.004>
4. Mokhtar A.T., Moustafa A., Abazid R., Geola A., Blissett S., Skanes A.C. Macro-re-entry atrial flutter involving the caval side of a persistent Eustachian valve. *HeartRhythm Case Rep*. 2024;10(12):927–930. <https://doi.org/10.1016/j.hrcr.2024.09.003>
5. Bencsik G., Pap R., Saghy L. Intracardiac echocardiography for visualization of the Eustachian valve during radiofrequency ablation of typical atrial flutter. *Europace*. 2009;11(7):901. <https://doi.org/10.1093/europace/eup123>
6. Kydd A., McNab D., Calvert P.A., Hoole S.P., Rekhrai S., Sievert H. et al. The Eustachian ridge: not an innocent bystander. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2014;7(10):1062–1063. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.02.11>
7. Harada Y., Mori A. Giant Chiari's network in healthy adults. *Cureus*. 2024;16(12):e75254. <https://doi.org/10.7759/cureus.75254>
8. Sylla I.S., Djita N., Djalloh A.A., Barry A., Karimou M.B., Keton K.M. et al. A case of highly developed chiari network mimicking a right atrial thrombus. *Case Rep. Clin. Cardiol. J*. 2022;2(1):109. <https://doi.org/10.1164/rccm.201301-0059C1>
9. Renani S.A., Badalabadi R.M., Abbasi Z., Gharebaghi M. Huge Chiari network in the right atrium diagnosed as thrombosis – Case report and a brief review. *J. Cardiovasc. Echogr*. 2022;32(2):126–128. [https://doi.org/10.4103/jcecho.81\\_21](https://doi.org/10.4103/jcecho.81_21)
10. Al-Sabbagh M.Q., Eswaradass P. The Covert impact of chiari network and eustachian valves on stroke: A scoping review and meta-analysis. *Neurologist*. 2024;29(3):188–193. <https://doi.org/10.1097/NRL.0000000000000530>
11. Hu N., Shen W., Li H., Zhang Q., Cai G., Zhang Y. et al. Right atrial papillary fibroelastoma arising from the Chiari network detected by echocardiography: A case report and literature review. *Cardiovasc. Pathol*. 2021;55:107372. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2021.107372>
12. Siddiqui A.U., Daimi S.R.H., Gandhi K.R., Siddiqui A.T., Trivedi S. et al. Crista terminalis, muscoli pectinati, and taenia sagittalis: anatomical observations and applied significance. *ISRN Anat*. 2013;2013:803853. <https://doi.org/10.5402/2013/803853>
13. Matusik P.S., Mikrut K., Brill A., Podolec M., Popiela T.J., Matusik P.T. Prominent crista terminalis mimicking a right atrial mass: a systematic literature review and meta-analysis. *Acta Radiol*. 2024;65(6):588–600. <https://doi.org/10.1177/02841851241242461b>
14. Lakgani D.A., Balar A.B., Kim C. Prominent crista terminalis mimicking a right atrial mass: A case report and brief review of the literature. *Radiol. Case Rep*. 2021;17(3):434–438. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2021.11.028>
15. Kalman J.M., Olgin J.E., Karch M.R., Hamdan M., Lesh M.D. "Cristal tachycardias": origin of right atrial tachycardias from the crista terminalis identified by intracardiac echocardiography. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1998;31(2):451–459. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(97\)00492-0](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(97)00492-0)
16. Klimek-Piotrowska W., Holda M.K., Koziej M., Holda J., Piątek K., Tyrak K. et al. Clinical Anatomy of the Cavotricuspid Isthmus and Terminal Crest. *PLoS ONE*. 2016;11(9):e0163383. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163383>
17. Gonzales-Casal D., Sanchez-Quintana D., Restrepo A.J., Datino T., de Vega V.M., Horta V.M. et al. The right ventricular moderator band: From Leonardo da Vinci's Drawings to Current Cardiac Imaging. *JACC: Case Reports*. 2024;29(21):102647. <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.102647>
18. Loukas M., Klaassen Z., Tubbs R.S., Derderian T., Paling D. et al. Anatomical observations of the moderator band. *Clin. Anat*. 2010;23:4:443–450. <https://doi.org/10.1002/ca.20968>
19. Lee J.-Y., Hur M.-S. Morphological classification of the moderator band and its relationship with the anterior papillary muscle. *Anat. Cell. Biol*. 2019;52(1):38–42. <https://doi.org/10.5115/acb.2019.52.1.38>
20. Barber M., Chinitz J., John R. Arrhythmias from the right ventricular moderator band: diagnosis and management. *Arrhythm. Electrophysiol. Rev*. 2019;8(4):294–299. <https://doi.org/10.15420/aer.2019.18>
21. Kosinski A., Grzybiak M., Dubaneiewicz A., Kedziora K., Makarewicz W., Kozlowski D. False chordae tendineae in right ventricle of adult human hearts – morphological aspects. *Arch. Med. Sci*. 2012;8(5):834–840. <https://doi.org/10.5114/aoms.2012.31617>
22. Loukas M., Louis R.G. Jr., Black B., Pham D., Fudalej M., Sharkees M. False tendons: an endoscopic cadaveric approach. *Clin. Anat*. 2007;20(2):163–169. <https://doi.org/10.1002/ca.20347>
23. Trisvetova E.L., Yudina O.A. Морфологическое обоснование значения и места аномально расположенных хорд в структуре диагноза заболевания. *Мед новости*. 2008;16:71–75.
24. Trisvetova E.L., Yudina O.A. Morphological substantiation of the meaning and place of abnormally located chords in the structure of the disease diagnosis. *Med Novosti*. 2008;16:71–75. (In Russ.)
25. Wang L., Cai C., Ju W., Chen M. Right ventricular false tendon–originating premature ventricular complexes triggering ventricular tachycardia: Identification and ablation. *HeartRhythm Case Rep*. 2024;10(6):418–421. <https://doi.org/10.1016/j.hrcr.2024.03.011>
26. Rajiah P., MacNamara J., Chaturvedi A., Ashwath R., Fulton N., Goerne H. Bands in the Heart: Multimodality Imaging Review. *Radiographics*. 2019;39(5):1238–1263. <https://doi.org/10.1148/rq.2019180176>
27. Yamashita T., Ohkawa S., Imai T., Ide H., Watanabe C., Ueda K. Prevalence and clinical significance of anomalous muscular band in the left atrium. *Am. J. Cardiovasc. Pathol*. 1993;4(4):286–293.
28. Omidi F., Sheibani M., Salimi E., Hosseinsabet A. Accessory left atrial mitral chordae tendineae presenting as a particle on the mitral leaflet in a young woman with stroke. *J. Cardiovasc. Echogr*. 2012;31(2):122–123. [https://doi.org/10.4103/jcecho.jcecho\\_1\\_21](https://doi.org/10.4103/jcecho.jcecho_1_21)
29. Ku L., Lv H., Ma X.J. A rare congenital anomaly: Anomalous fibromuscular cord of the left atrium. *J. Card. Surg*. 2022;37(7):2107–2109. <https://doi.org/10.1111/jocs.16551>
30. Abe Y., Ebesu C., Matsumura Y., Shimeno K., Naruko T. Anomalous fibromuscular cord of the left atrium. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2020;21(10):1143. <https://doi.org/10.1093/ejci/jeaa114>
31. Tian H., Sun C., Liu Y., Li Y., He Y., Wu Y. et al. A preliminary investigation of the left atrial suspended cord and its significance as revealed by coronary CT angiography: an observational study with a systematic literature review. *BMC Cardiovasc. Disord*. 2024;24:564. <https://doi.org/10.1186/s12872-024-04243-w>
32. Platek-Koziej K., Holda J., Tyrak K., Bolechala F., Strona M., Koziej M. et al. Anatomy of the left atrial ridge (coumadin ridge) and possible clinical implications for cardiovascular imaging and invasive procedures. *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 2020;31(1):220–226. <https://doi.org/10.1111/jce.14307>
33. Sun Y.H., Tian X., Bao W.-J., Liu X.-W., Kou C.-G., Guo F.-Q. et al. The association between the recurrence of atrial fibrillation and the shape of left atrial lateral ridge. *Sci. Rep*. 2024;14:30060. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-81294-5>
34. Gupta S., Plein S., Greenwood J.P. The coumadin ridge: An important example of a left atrial pseudotumour demonstrated by cardiovascular magnetic resonance imaging. *J. Radiol. Case Rep*. 2009;3(9):1–5. <https://doi.org/10.3941/jcr.v3i9.210>
35. Lac H.M., Kerndt C.C., Unai S., Maroo A. Cardiac papillary fibroelastoma originating from the coumadin ridge and review of literature. *BMJ Case Rep*. 2020;13(8):e235361. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-235361>
36. Philip S., Cherian K.M., Wu M.-H., Lue H.-C. Left ventricular false tendons: echocardiographic, morphologic, and histopathologic studies and review of the literature. *Pediatr. Neonatol*. 2011;52(5):279–286. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2011.06.007>
37. Velthuis S., Senden P.J. Left ventricular false tendons. *Neth. Heart J*. 2021;29(9):419–422. <https://doi.org/10.1007/s12471-021-01592-5>
38. Lazarevic Z., Ciminelli E., Quaranta F., Sperandii F., Guerra E., Pigozzi F. et al. Left ventricular false tendons and electrocardiogram repolarization abnormalities in healthy young subjects. *World J. Cardiol*. 2016;8(10):590–595. <https://doi.org/10.4330/wjc.v8.i10.590>
39. Hall M.E., Halinski J.A., Skelton T.N., Campbell W.F., McMullan M.R.,

- Long R.C. et al. Left ventricular false tendons are associated with left ventricular dilation and impaired systolic and diastolic function. *Am. J. Med. Sci.* 2017;354(3):278–284. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2017.05.015>
39. Thakur R.K., Klein G.J., Sivaram C.A., Zardini M., Schleinkofer D.E., Nakagawa H. et al. Anatomic substrate for idiopathic left ventricular tachycardia. *Circulation.* 1996;93(3):497–501. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.93.3.497>
40. Rajah P., Fulton N.L., Bolen M. Magnetic resonance imaging of the papillary muscles of the left ventricle: normal anatomy, variants, and abnormalities. *Insights Imaging.* 2019;10:83. <https://doi.org/10.1186/s13244-019-0761-3>
41. Li S., Wang S., Fu W., Li F., Gu H., Cui N. et al. Left Ventricular Papillary Muscle: Anatomy, Pathophysiology, and Multimodal Evaluation. *Diagnostics (Basel).* 2024;13(12):1270. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14121270>
42. Van Herendael H., Zado E.S., Haqqani H., Tschabrunn C.M., Callans D.J., Frankel D.S. et al. Catheter ablation of ventricular fibrillation: importance of left ventricular outflow tract and papillary muscle triggers. *Heart Rhythm.* 2014;11(4):566–573. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.12.030>
43. Aquaro G.D., De Gori C., Grilli G., Licordari R., Barison A., Todiere G. et al. Dark papillary muscles sign: a novel prognostic marker for cardiac magnetic resonance. *Eur Radiol.* 2023;33(7):4621–4636. <https://doi.org/10.1007/s00330-023-09400-x>
44. Oe K., Araki T., Ohira M., Konno T., Yamagishi M. Left ventricular outflow tract obstruction with abnormal papillary muscles. *J. Cardiol. Case.* 2015;11(2):69–72. <https://doi.org/10.1016/j.jccase.2014.10.009>
45. Petersen S.E., Jensen B., Aung N., Fredrich M.G., McMachon C.J., Mochiddin S.A. et al. Excessive trabeculation of the left ventricle. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2023;16(3):498–425. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.12.026>
46. Jenni R., Oechslin E., Schneider J., Jost C.A., Kaufmann P.A. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart.* 2001;86(6):666–671. <https://doi.org/10.1136/heart.86.6.666>
47. Stöllberger C., Gerecke B., Finsterer J., Engberding R. Refinement of echocardiographic criteria for left ventricular noncompaction. *Int. J. Cardiol.* 2013;165(3):463–467. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.08.845>
48. Stacey R.B., Andersen M.M., St. Clair M., Hundley W.G., Thohan V. Comparison of systolic and diastolic criteria for isolated LV noncompaction in CMR. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2013;6(9):931–940. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2013.01.014>
49. Jacquier A., Thuny F., Jop B., Giorgi R., Cochen F., Gaubert J.-Y. et al. Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular non-compaction. *Eur. Heart J.* 2010;31(9):1098–1104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp595>
50. Alfieri M., Princioi S., Barbarossa A., Stronati G., Antonicelli R., Gasella M. et al. How to approach left ventricular hypertrabeculation: A practical guide and literature review. *J. Clin. Med.* 2025;14(3):696. <https://doi.org/10.3390/jcm14030695>

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest:** the author declares no conflict of interest.

## Сведения об авторе

**Трисветова Евгения Леонидовна**, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры внутренних болезней, кардиологии и ревматологии с курсом повышения квалификации и переподготовки, УО «БГМУ», Минск, Беларусь, e-mail: [triset-47@mail.ru](mailto:triset-47@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-4168-7219>.

Поступила 05.08.2025;  
рецензия получена 20.08.2025;  
принята к публикации 27.08.2025.

## Information about the author

**Evgeniya L. Trisvetova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Internal Medicine, Cardiology and Rheumatology with a Course of Advanced Training and Retraining, Educational Institution "BSMU", Minsk, Republic of Belarus, e-mail: [triset-47@mail.ru](mailto:triset-47@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-4168-7219>.

Received 05.08.2025;  
review received 20.08.2025;  
accepted for publication 27.08.2025.

# Рентгенангиографические особенности сосудистой сети при аномально инвазивной плаценте

Гаязов Д.Р.

Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан (ГАУЗ «РКБ» МЗ РТ), 420064, Российская Федерация, Казань, Оренбургский тракт, 138

## Аннотация

**Введение.** На сегодняшний день применение селективной эмболизации сосудов нашло широкое применение в борьбе с акушерско-гинекологическими кровотечениями, в том числе в качестве одного из этапов в оперативных родах при аномально инвазивной плаценте. Необходима разработка точных ангиографических критериев для прогнозирования рисков кровотечения и выбора дальнейшей тактики при вращении плаценты.

**Цель исследования:** определить рентгенангиографические критерии, характерные для различных форм вращении плаценты.

**Материал и методы.** В исследование были включены 59 беременных женщин с рубцом на матке и полным предлежанием плаценты, которым на различных сроках беременности было проведено кесарево сечение (КС) с применением рентгенангиографической эмболизации маточных артерий в связи с выявленными при антенатальном ультразвуковом исследовании (УЗИ) признаками вращении плаценты. Проведен анализ субтракционных рентгенангиограмм, полученных при селективной ангиографии маточных артерий.

**Результаты.** При анализе группы с полным вращением плаценты наиболее специфичными критериями оказались следующие: контрастирование групп сосудистых лакун либо одной площадью более 1/5 от всей зоны плацентации (95%) с положительной прогностической ценностью (ППЦ) – 90%, ранний шунтирующий венозный сброс от зоны плацентарной площадки (100%) с ППЦ – 100%, выявление ограниченного артериовенозного шунта в виде микрофистулезной артериовенозной мальформации (АВМ) (95%) с ППЦ – 83,3%, выявление разлитого артериовенозного шунта в виде макрофистулезной АВМ (100%) с ППЦ – 100%. Соответственно, наибольшую точность в диагностике полного вращении плаценты демонстрировали контрастирование групп сосудистых лакун либо одной площадью более 1/5 от всей зоны плацентации (93,3%), ранний шунтирующий венозный сброс от зоны плацентарной площадки (96,7%), выявление ограниченного артериовенозного шунта в виде микрофистулезной АВМ (80%), выявление разлитого артериовенозного шунта в виде макрофистулезной АВМ (96,7%).

**Выводы.** Выявление нескольких критериев, обладающих высокими показателями специфичности, точности, ППЦ (контрастирование групп сосудистых лакун либо одной площадью более 1/5 от всей зоны плацентации, ранний шунтирующий венозный сброс от зоны плацентарной площадки, выявление ограниченного и разлитого артериовенозного шунта в виде макро- или микрофистулезной АВМ) с наибольшей вероятностью указывает на наличие полного или частичного вращении. Отсутствие вышеперечисленных признаков и выявление низкоспецифичных критериев (расширение артериального русла долек плаценты (менее 1/5 от всей зоны плацентации), контрастирование единичных сосудистых лакун в области плацентарной площадки, с сохранением нормального венозного сброса венозного оттока) с наибольшей вероятностью говорят об отсутствии полного и частичного вращении плаценты.

<b>Ключевые слова:</b>	вращение плаценты; аномально инвазивная плацента; эмболизация маточных артерий; ангиография маточных артерий.
<b>Финансирование:</b>	исследование выполнено без финансовой поддержки грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.
<b>Соответствие принципам этики:</b>	одобрено комитетом по этике КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 2/03 от 25 марта 2021 г.). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.
<b>Для цитирования:</b>	Гаязов Д.Р. Рентгенангиографические особенности сосудистой сети при аномально инвазивной плаценте. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2026;41(1):40–46. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-2854">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-2854</a>

# Angiographic features of the vascular net in abnormal invasive placenta

Gaiazov D.R.

Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan (Republican Clinical Hospital), 138, Orenburgsky Trakt, Kazan, 420064, Russian Federation

## Abstract

**Background.** Today, the use of selective embolization of blood vessels become widespread in combating obstetric and gynecological bleeding, including as one of the steps during surgical delivery in cases of abnormal invasive placenta. There is a need to develop precise angiographic criteria for predicting bleeding risks and choosing further tactics when placenta invasion is detected.

**Aim:** To identify angiographic criteria for various forms of placental invasion.

**Material and Methods.** The study included 59 pregnant women with a uterine scar and complete placenta previa, who underwent cesarean section at different gestational ages, with the use of uterine artery embolization due to signs of placental invasion detected during antenatal ultrasound. Subtraction angiograms obtained during selective uterine artery angiography were analyzed.

**Results.** In the group with complete placental invasion, the most specific criteria included: contrast enhancement of vascular lacunae groups or one exceeding 1/5 of the entire placental zone (95%) with positive predictive value (PPV) of 90%, early shunting venous drainage from the placental bed (100%) with PPV 100%, detection of limited arteriovenous shunt in the form of microfistulous arteriovenous malformation (AVM) (95%) with PPV 83.3%, detection of diffuse arteriovenous shunt as macrofistulous AVM (100%) with PPV 100%. Correspondingly, the most accurate diagnostics of complete placental invasion demonstrated: contrast enhancement of vascular lacunae groups or one exceeding 1/5 of the placental zone (93.3%), early shunting venous drainage (96.7%), detection of limited AV shunt (80%), detection of macrofistulous AVM (96.7%).

**Conclusions.** Identification of several criteria with high levels of specificity, accuracy, and PPV: contrasting groups of vascular lacunae with either one area of more than 1/5 of the entire placental zone, early bypass venous discharge from the placental site, identification of a limited and diffuse arteriovenous shunt in the form of a macro- or microfistulous AVM is most likely to indicate the presence of complete or partial ingrowth. In the absence of the above signs and the identification of low-specific criteria (dilation of the arterial bed of the placental lobules (less than 1/5 of the entire placental area), contrasting single vascular lacunae in the placental area, while maintaining normal venous discharge of venous outflow) is most likely to indicate the absence of complete and partial placental ingrowth.

<b>Keywords:</b>	placenta invasion; placenta percreta; abnormally invasive placenta; uterine artery embolization; uterine artery angiography.
<b>Funding:</b>	the study was conducted without financial support from grants, public, non-profit, or commercial organizations.
<b>Compliance with ethical standards:</b>	approved by the Ethics Committee of KSMA – branch of FSBEI DPO RMANPO of the Ministry of Health of Russia (Protocol No. 2/03 dated March 25, 2021). All participants provided written informed consent prior to inclusion.
<b>For citation:</b>	Gaiazov D.R. Angiographic features of the vascular net in abnormal invasive placenta. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2026;41(1):40–46. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-2854">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-2854</a>

## Введение

Аномальная инвазия плаценты на сегодняшний день является одной из самых актуальных и нерешенных проблем как в акушерско-гинекологической практике, так и в медицине в целом. При попытке отделения плаценты с вросшими в стенку миометрия ворсинами хориона зачастую развивается профузное неконтролируемое кровотечение, ведущее к развитию жизнеугрожающих состояний (диссеминированное внутрисосудистое свертывание, респираторный дистресс-синдром, гиповолемический шок и т. д.) [1, 2].

Рост плаценты переходит в дефект эндометрия и миометрия, как правило, в рубцовую ткань. В данной зоне происходит значительное истончение стенок матки и сосудов, образование артериовенозных соустьев

разного калибра, имеющих патологический сброс крови по типу фистулы или артериовенозной мальформации (АВМ) с турбулентным током крови по цветовому доплеровскому картированию. Интраоперационный гемостаз осложнен тем, что матка во время беременности имеет очень развитую коллатеральную сеть кровоснабжения, и лигирование маточной, яичниковой и даже внутренних подвздошных артерий не всегда эффективно, так как кровоснабжение может осуществляться ветвями наружной подвздошной артерии. При развитии профузного и неконтролируемого кровотечения единственным выходом в спасении пациента долгое время являлась гистерэктомия, которая, помимо радикальности и высокой травматизации, лишала женщину репродуктивной функции [3, 4].

Частота встречаемости патологической инвазии плаценты и хориона, по данным мировой литературы, крайне вариабельна, что обусловлено сложностью диагностики, отсутствием стандартизированных критериев и колеблется от 1 на 200–3000 родов. Главными факторами риска вращающегося являются предлежание плаценты, которое встречается 1 на 200 случаев беременности, рубцовые изменения на стенке матки и использование репродуктивных технологий [5]. Примечательно то, что рубец на матке также является и основным фактором развития предлежания. Отмечается прямо пропорциональная зависимость степени риска инвазии от числа предыдущих кесаревых сечений (КС). Так, при 4-кратных оперативных родах риск возможного вращающегося плаценты достигает 10%, в сочетании с предлежанием плаценты риск увеличивается до 67% [6].

Ультразвуковое исследование в пренатальной диагностике вращающегося плаценты играет ключевую роль. Обладая высокой чувствительностью, оно является скрининговым методом в выявлении признаков инвазии. Несмотря на универсальность метода, точность ультразвуковой визуализации зависит от квалификации доктора, качества оборудования. Однако данный метод может быть недостаточно точным при заднем расположении плаценты, сложных анатомических особенностях пациента [7].

В настоящее время широко применяется магнитно-резонансная томография для уточнения диагноза аномальной инвазии плаценты. Даже имея высокую разрешающую способность, рекомендации SOGC, RCOG, ACOG позиционируют магнитно-резонансную томографию как исследование, дополняющее и уточняющее картину инвазии при вышеперечисленных состояниях, затрудняющих ультразвуковую диагностику. Согласно полученным данным, результат описания магнитно-резонансной томографии не совпадал с картиной ультразвукового исследования (УЗИ) в 33% случаев, ввиду чего тактика ведения пациента была изменена [8].

Долгое время при выявлении вращающегося плаценты в миометрий считалось противопоказанным как ручное отделение послеродового от стенки матки, так и консервативная тактика. Основным и единственным выходом была гистерэктомия, которая лишала женщину дальнейшей репродуктивной возможности и имела немало осложнений ввиду своей радикальности [4].

Бурное развитие рентгенэндоваскулярной хирургии в наше время позволяет проводить высокоточные диагностики и лечение пациентов с широким спектром заболеваний. Одним из наиболее эффективных методов остановки и профилактики кровотечений является рентгенэндоваскулярная эмболизация маточных артерий (ЭМА). При проведении процедуры удается с высокой эффективностью достичь гемостаза благодаря окклюзии именно концевых ветвей, питающих матку и плаценту. Катетеризация целевых сосудов с возможностью оценить ангиографическую картину зоны вращающегося, характер артериовенозного соустья и возможные риски кровотечения, а также в кратчайшие сроки провести гемостаз целевой зоны делает данный метод крайне ценным при родовспоможении пациентам с аномально инвазивной плацентой [9, 10].

Цель исследования: определить рентгенангиографические критерии, характерные для различных форм вращающегося плаценты.

## Материал и методы

В исследование были включены 59 беременных женщин с рубцом на матке и полным предлежанием плаценты, которым на различных сроках беременности было проведено кесарево сечение (КС) с применением рентгенэндоваскулярной эмболизации маточных артерий в связи с выявлением при антенатальном УЗИ признаков вращающегося плаценты. Анамнестические данные о проведенных оперативных вмешательствах представлены в таблице 1.

Таблица 1. Перенесенные оперативные вмешательства

Table 1. Past surgical interventions

Оперативные вмешательства и заболевания	Количество пациенток	
	Абс.	%
Лапароскопические операции на органах малого таза	19	32,2
Миомэктомия	3	5,1
Эмболизация по поводу миомы	1	1,7
Гистероскопические операции	7	11,9
Полипэктомия	5	8,5
Гиперплазия эндометрия	1	1,7
Синехии	1	1,7
Острые воспалительные заболевания придатков матки	10	16,9
Кесарево сечение	59	100%

УЗИ проводилось врачом-экспертом на аппарате экспертного класса IU-22 (Philips). У всех пациенток визуализировано предлежание плаценты с признаками ее патологической инвазии различной степени. Ввиду анамнестических особенностей и инструментальных данных принято решение об оперативном родоразрешении с применением ЭМА после рождения плода и до извлечения плаценты. Родоразрешение проводилось в следующей последовательности:

1. Обеспечение артериального доступа, катетеризация а. Uterina.
2. Ультразвуковая визуализация места рассечения выше плацентарной площадки.
3. Оперативное родоразрешение.
4. Тазовая ангиография, оценка ангиографических особенностей сосудистых изменений в зоне инвазии плаценты и коллатерального тока.
5. ЭМА и коллатералей, кровоснабжающих матку.
6. Отделение и удаление плаценты.
7. Повторная эмболизация при неудовлетворительном гемостазе.

ЭМА проведена сферами поливинилалкоголя различного диаметра.

## Результаты

После родоразрешения пациентки разделены 2 группы. I группа: 20 рожениц (33,9%) – плацента извлечена полностью. II группа: 39 рожениц (66,1%) – плацента не удалена полностью. С целью анализа ангиографических критериев при частичном и полном вращающемся и выявлении наиболее точных из них при каждом виде II группа разделена на 2 подгруппы: 1-я – удалена основная масса плаценты, часть долек, имеющих плотное прикрепление, оставлены в матке (29 пациенток – 74,4%); 2-я – невозможно отделить плаценту, при попытке извлечения наблюдалось усиление кровотечения (10 пациенток – 25,6%). У 8 пациенток 2-й подгруппы, было принято ре-

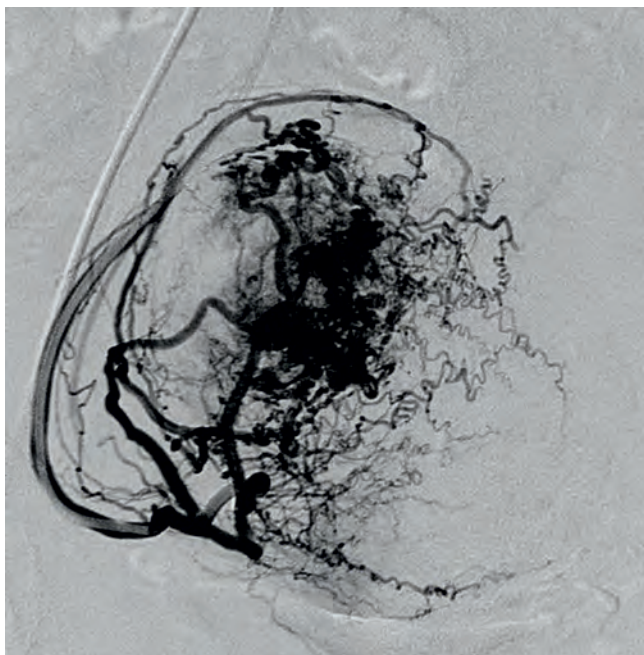


Рис. 1. Контрастирование единичных сосудистых лакун в области плацентарной площадки с сохранением нормального венозного сброса  
Fig. 1. Contrast enhancement of individual vascular lacunae in the placental bed area with preservation of normal venous drainage

шение о гистерэктомии с повторной эмболизацией сосудов и коллатералей зоны плацентации, у 2 женщин плацента после проведения ЭМА была оставлена *in situ* для дальнейшего наблюдения и консервативного лечения.

По данным анамнеза, у всех (100%) пациентов в прошлом проведено КС из них у 28 – 1КС, у 22 – 2КС, у 6 – 3КС, у 3 – 4КС.

Для оценки ангиографической картины аномальной инвазии проведен анализ рентгеноангиограмм, полученных перед и после проведения ЭМА, разработаны следующие критерии вrastания:

1. Неоднородное наполнение сосудистого русла плацентарной площадки.
2. Расширение артериального русла долек плаценты (менее 1/5 от всей зоны плацентации).
3. Контрастирование единичных сосудистых лакун в области плацентарной площадки с сохранением нормального венозного оттока (рис. 1).
4. Контрастирование групп сосудистых лакун либо одной площадью более 1/5 от всей зоны плацентации.
5. Ранний шунтирующий венозный сброс от зоны плацентарной площадки.

Таблица 2. Частота встречаемости рентгеноангиографических критериев вrastания плаценты у всех обследованных пациентов

Table 2. The frequency of occurrence of angiographic criteria for placental invasion among all examined patients

№	Критерии вrastания плаценты	Все пациенты, n = 59		I группа, n = 20		II группа, n = 39	
		кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%
1	Неоднородное наполнение сосудистого русла плацентарной площадки	48	81,4	11	55,0	37	94,9
2	Расширение артериального русла долек плаценты (менее 1/5 от всей зоны плацентации)	33	55,9	18	90,0	15	38,5
3	Контрастирование единичных сосудистых лакун в области плацентарной площадки, с сохранением нормального венозного оттока	29	49,2	9	45,0	20	51,3
4	Контрастирование групп сосудистых лакун либо одной площадью более 1/5 от всей зоны плацентации	26	44,1	1	5,0	25	64,1
5	Ранний шунтирующий венозный сброс от зоны плацентарной площадки	27	45,8	0	0	27	69,2
6	Выявление ограниченного артериовенозного шунта микрофистулезной АВМ	26	44,1	1	5,0	25	64,1
7	Выявление разлитого артериовенозного шунта макрофистулезной АВМ	13	22,0	0	0	13	33,3

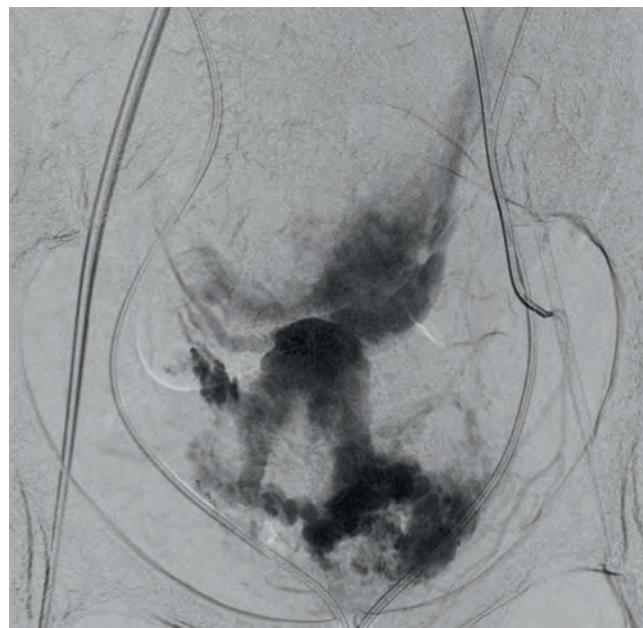


Рис. 2. Ангиографическая картина полного вrastания плаценты (венозная фаза). Визуализируется массивный сброс контраста в венозное русло по типу макрофистулезной артериовенозной мальформации из системы правой и левой маточных артерий  
Fig. 2. Angiographic image of complete placental invasion (venous phase). A massive contrast runoff into the venous system is visualized, resembling a macrofistulous AVM from the right and left uterine artery systems

6. Выявление ограниченного артериовенозного шунта микрофистулезной АВМ.

7. Выявление разлитого артериовенозного шунта макрофистулезной АВМ (рис. 2).

При идентификации критериев в каждой группе отмечается, что у всех пациентов определяется неоднородное наполнение сосудистого русла в месте прикрепления плаценты с расширенными артериями 2–3-го порядка. Этот признак определен нами как характерный для беременности в результате перестройки и увеличения кровоснабжения в данной зоне. Частота встречаемости критериев в каждой группе представлена в таблице 2.

Для определения значимости проведен статистический анализ каждого из критериев в обеих группах, проведена оценка чувствительности (Ч), специфичности (С), отрицательной (ОПЦ) и положительной прогностической ценности (ППЦ), точности (Т), определены показатели AUC (area under the curve) при построении ROC кривых. Результаты эффективности в группе с полным вrastанием представлены в таблице 3.

Для 55% пациентов I группы (полное предлежание без вставания) было характерно неоднородное наполнение сосудистого русла плацентарной площадки, у 90% определялось расширение артериального русла долек плаценты (менее 1/5 от всей зоны плацентации), у 5% был выявлен ограниченный артериовенозный шунт в виде микрофистулезной АВМ и одна лакуна с сохраненным венозным сбросом. Аномально большие лакуны, ранний, патологический быстрый венозный сброс, контрастирование по типу АВМ не определялись в 95% случаев.

При анализе группы с полным вращением плаценты наиболее специфичными критериями оказались: контрастирование групп сосудистых лакун либо одной площадью более 1/5 от всей зоны плацентации (95%) с ППЦ – 90%, ранний шунтирующий венозный сброс от зоны плацентарной площадки (100%) с ППЦ – 100%, выявление ограниченного артериовенозного шунта в виде микрофистулезной АВМ (95%) с ППЦ – 83,3%, выявление разлитого артериовенозного шунта в виде макрофистулезной АВМ (100%) с ППЦ – 100%. Соответственно,

**Таблица 3.** Эффективность рентгенангиографических критериев в оценке полного вращении плаценты

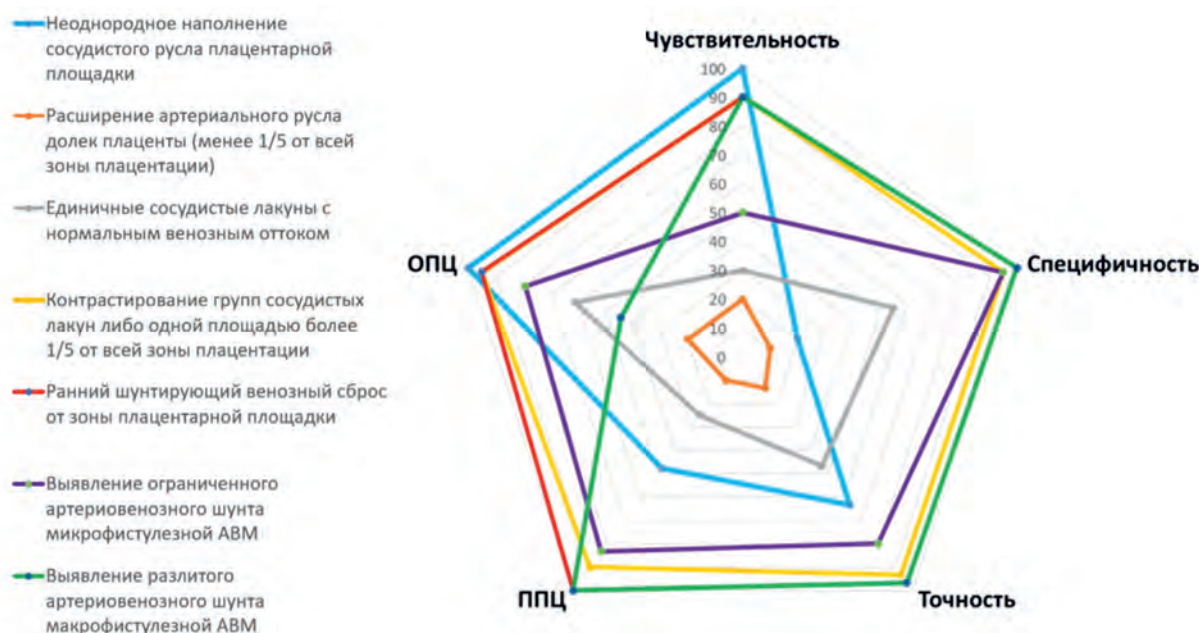
**Table 3.** The effectiveness of angiographic criteria in assessing complete placental invasion

№	Критерий	Ч	С	ТЧН	ППЦ	ОПЦ	AUC
1	Неоднородное наполнение сосудистого русла плацентарной площадки	100	45	63,3	47,6	100	0,82
2	Расширение артериального русла долек плаценты (менее 1/5 от всей зоны плацентации)	20	10	13,3	10	20	0,15
3	Контрастирование единичных сосудистых лакун в области плацентарной площадки, с сохранением нормального венозного оттока	30	55	46,7	25	61,1	0,42
4	Контрастирование групп сосудистых лакун либо одной площадью более 1/5 от всей зоны плацентации	90	95	93,3	90	95	0,93
5	Ранний шунтирующий венозный сброс от зоны плацентарной площадки	90	100	96,7	100	95,2	0,95
6	Выявление ограниченного артериовенозного шунта микрофистулезной АВМ	50	95	80	83,3	79,2	0,78
7	Выявление разлитого артериовенозного шунта макрофистулезной АВМ	90	100	96,7	100	95,2	0,95

наибольшую точность в диагностике полного вращении плаценты демонстрировали контрастирование групп сосудистых лакун либо одной площадью более 1/5 от всей зоны плацентации (93,3%), ранний шунтирующий венозный сброс от зоны плацентарной площадки (96,7%), выявление ограниченного артериовенозного шунта в виде микрофистулезной АВМ (80%), выявление разлитого артериовенозного шунта в виде макрофистулезной АВМ (96,7%), рисунок 3.

При частичном вращении наиболее специфичными критериями явились: контрастирование групп сосудистых лакун либо одной площадью более 1/5 от всей зоны плацентации (95%) с ППЦ – 94,1%, ранний шунтирующий венозный сброс от зоны плацентарной площадки (100%)

с ППЦ – 100%, выявление ограниченного артериовенозного шунта в виде микрофистулезной АВМ (95%) с ППЦ – 95,2%, выявление разлитого артериовенозного шунта в виде макрофистулезной АВМ (100%) с ППЦ – 100%. Соответственно, наибольшую точность в диагностике частичного вращении плаценты показали неоднородное наполнение сосудистого русла плацентарной площадки (73,5%), контрастирование групп сосудистых лакун либо одной площадью более 1/5 от всей зоны плацентации (71,4%), ранний шунтирующий венозный сброс от зоны плацентарной площадки (77,6%), выявление ограниченного артериовенозного шунта в виде микрофистулезной АВМ (79,6%).



**Рис. 3.** Эффективность рентгенангиографических критериев в оценке полного вращении плаценты  
**Fig. 3.** The effectiveness of angiographic criteria in assessing complete placental invasion

Проведен анализ ROC-AUC для каждого критерия, наибольшие показатели AUC зарегистрированы у критериев: неоднородное наполнение сосудистого русла плацентарной площадки (0,82), контрастирование групп сосудистых лакун либо одной площадью более 1/5 от всей зоны плацентации (0,93), ранний шунтирующий венозный сброс от зоны плацентарной площадки (0,95), выявление разлитого артериовенозного шунта в виде макрофистулезной АВМ (0,95).

### Обсуждение

В настоящее время наблюдается заметный рост числа родоразрешений посредством КС – основного фактора риска развития аномальной плацентации при последующих беременностях. В мировой классификации принято выделять 3 вида аномально инвазивной плаценты в зависимости от глубины инвазии (PAS – placenta accreta spectrum): placenta creta, increta, percreta, 2 последних вида имеют наибольшие показатели смертности, достигающие 7% ввиду высокого риска профузного кровотечения. Инвазивные формы аномальной плацентации могут быть связаны с плотным прикреплением плаценты в зоне плацентации, что затрудняет оценку глубины инвазии и дифференциальную диагностику между адгезивной и инвазивной формами. Это подчеркивает сложность диагностики, так как ни один отдельный признак или их комбинация не являются специфичными для определения степени инвазии. Точная диагностика и дифференцировка 3 типов на сегодняшний день является крайне актуальной задачей в лучевой диагностике [11, 12].

ЭМА зарекомендовала себя как метод борьбы с акушерско-гинекологическими кровотечениями, эффективность которого достигала 92%. Помимо терапевтического действия, ЭМА, а точнее селективная ангиография бассейна маточно-плацентарного комплекса, несет колоссальную информацию об архитектонике сети кровоснабжения, благодаря анализу которой предоставляется возможный спрогнозировать и определить тактику родоразрешения [13].

Для достижения цели нами проанализированы цифровые ангиограммы 59 пациенток с признаками вставания, выявленными на УЗИ, которым проведено КС. Анамнестические данные соотносятся с данными мировой литературы и подтверждают, что оперативные вмешательства, главным образом, рубец на матке, являются основным фактором риска развития вставания плаценты и имеют прямо пропорциональную зависимость [14].

Многие авторы выделяют обнаружение лакунообразных сосудистых образований как один из возможных признаков вставания. По своей природе лакуны – это наполненные сосудами части плаценты, проникающие в толщу стенки матки [12]. Нами выделен критерий, соотносящийся с данными авторов: «контрастирование единичных сосудистых лакун в области плацентарной площадки с сохранением нормального венозного оттока», который был визуализирован во всех группах: с предлежанием без вставания – 45%, при частичном вставании – 45%, при полном вставании – 51,3%. Соответственно, данный признак не имеет диагностической ценности в выявлении вставания.

Мы определили, что основным патологическим признаком лакунообразных образований в условиях полного вставания является турбулентный ток с быстрым артериовенозным сбросом и резким смыванием контрастного

вещества (2–4-я с). Данное описание сопоставлялось с такими критериями, как «ранний шунтирующий венозный сброс от зоны плацентарной площадки», «выявление разлитого артериовенозного шунта в виде макрофистулезной АВМ». Эти признаки явились высокоспецифичными и встречались в 100% случаев у пациентов с вставанием плаценты. В литературе описаны лишь единичные случаи выявления «массивного артериовенозного сброса» [15]. Следовательно, необходимо обращать внимание именно на характер накопления и сброса контрастного вещества при обнаружении лакун, так как при физиологическом сбросе (5–6-я с) вероятность точно выявить инвазию и определить ее характер крайне мала.

В 90% случаев в группах с вставанием определялся критерий «контрастирование групп сосудистых лакун либо одной площадью более 1/5 от всей зоны плацентации», так же обладающий высокой специфичностью (95%). В литературе указывается, что образование лакун происходит благодаря резобции миометрия и стенок сосудов, поэтому можно определить, что образование крупных лакун является ранней стадией с дальнейшим появлением микро- и макрофистулезного кровотока с признаками АВМ [12]. В группе с полным вставанием плаценты определялись все 3 высокоспецифичных критерия у 87%, поэтому при одновременном их выявлении идентифицировался данный вид инвазии.

Важной задачей было дифференцировать частичную и полную абнормальную инвазию, так как описано много случаев, когда плацента не извлекалась целиком, и часть оставалась внутри матки. Даже по данным интраоперационного УЗИ дифференцировка не представлялась возможной [16]. Наибольшей специфичностью при частичном вставании обладали контрастирование групп сосудистых лакун либо одной площадью более 1/5 от всей зоны плацентации, ранний шунтирующий венозный сброс от зоны плацентарной площадки, выявление ограниченного артериовенозного шунта в виде микрофистулезной АВМ. Нам не удалось установить наиболее патогномоничные критерии, характерные для частичного вставания, так как вышеуказанные признаки встречались и в группе с полным вставанием. Макрофистулы обнаружены в 69% как при частичном, так и в 87% случаев при полном вставании. Справедливо предположить, что имеется стадийность процесса перехода частичной в полную патологическую инвазию хориона и плаценты в миометрий, поэтому не удается выделить высокоточный критерий, говорящий только об изолированном процессе.

Преимуществом ангиографии при определении степени инвазии и развития патологической плацентации является возможность оценки локального венозного кровотока, в частности характера венозного сброса. Критерии определяющие данный параметр имели наибольший показатель AUC: контрастирование групп сосудистых лакун либо одной площадью более 1/5 от всей зоны плацентации (0,93), ранний шунтирующий венозный сброс от зоны плацентарной площадки (0,95), выявление разлитого артериовенозного шунта в виде макрофистулезной АВМ (0,95). Опираясь на полученные нами данные, мы выявили, что при цифровой субтракционной рентгенангиографии возможна точная диагностика степени и характера патологического вставания с развитием артериовенозных соустьей.

## Выводы

1. Идентификация нескольких критериев, обладающих низкими показателями специфичности (расширение артериального русла долек плаценты (менее 1/5 от всей зоны плацентации), контрастирование единичных сосудистых лакун в области плацентарной площадки, с сохранением нормального венозного сброса венозного оттока) и отсутствием высокоточных признаков вращающегося раннего шунтирующего венозного сброса от зоны плацентарной площадки, выявление разлитого артериовенозного шунта в виде макрофистулезной АВМ) с наибольшей вероятностью говорит об отсутствии полного и частичного вращающегося плацентации.

2. Выявление нескольких критериев, обладающих высокими показателями специфичности, точности, ППЦ: контрастирование групп сосудистых лакун либо одной площадью более 1/5 от всей зоны плацентации, ранний шунтирующий венозный сброс от зоны плацентарной площадки, выявление ограниченного и разлитого артериовенозного шунта в виде макро- или микрофистулезной АВМ с наибольшей вероятностью указывает на наличие полного или частичного вращающегося.

## Литература / References

1. Терегулова Л.Е., Терегулов А.Ю., Гаязов Д.Р. Изучение возможностей высокоселективной рентгеноэндоваскулярной эмболизации маточных артерий для органосохраняющего лечения симптоматических послеродовых пациенток с оставленной долей плаценты. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;(6). <https://doi.org/10.17513/spno.29343>
2. Teragulova L.E., Teragulov A.Yu., Gaiazov D.R. Study of the possibilities of highly selective X-ray endovascular embolization of the uterine arteries for organ-preserving treatment of symptomatic postpartum patients with retained placenta. *Modern problems of science and education*. 2019;(6). <https://doi.org/10.17513/spno.29343>
3. Куликов И.А., Низяева Н.В., Сухачева Т.В., Серов Р.А., Тихонова Н.Б., Фокина Т.В. и др. Сравнительная морфологическая характеристика маточно-плацентарной области при аномальном прикреплении плаценты. *Acta Biomedica Scientifica*. 2023; 8(4):68–79. <https://doi.org/10.29413/ABS.2023-8.4.8>
4. Kulikov I.A., Nizyaeva N.V., Sukhacheva T.V., Serov R.A., Tikhonova N.B., Fokina T.V. et al. Comparative morphological characteristics of the uteroplacental region in abnormal placental attachment. *Acta Biomedica Scientifica*. 2023; 8(4):68–79. (In Russ.). <https://doi.org/10.29413/ABS.2023-8.4.8>
5. Курцер М.А., Бреслав И.Ю., Григорьян А.М., Латышкевич О.Я., Кутакова Ю.Ю., Кондратьева М.А. Временная баллонная окклюзия общих подвздошных артерий при осуществлении органосохраняющих операций у пациенток с вращением плаценты. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2018;6(4):31–37.
6. Kurtser M.A., Breslav I.Yu., Grigoryan A.M., Latushkevich O.A., Kutakova Yu.Yu., Kondratieva M.A. et al. Temporary balloon occlusion of the common iliac arteries during organ-preserving operations in patients with placenta accreta. *Obstetrics and gynecology: news, opinions, training*. 2018;6(4):31–37. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2018-14003>
7. Bach A., Bartens A., Gossing G., Gebauer B., Günther R.W., Althoff C. Embolization of a life-threatening placenta increta hemorrhage with a four-month MRI follow-up. *Acta Radiol. Open*. 2017;6(9):2058460117727788. <https://doi.org/10.1177/2058460117727788>
8. Kosai S., Higashihara H., Yano H., Kashiwagi E., Nagai K., Tanaka K. et al. Risk factors associated with clinical failure of uterine artery embolization for postpartum hemorrhage. *J. Vasc. Interv. Radiol*. 2023;34(1):95–101. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2022.09.018>
9. Bowman Z.S., Eller A.G., Bardsley T.R., Al Obeidly A., Szmigielski W., Al Ibrahim A.A. Risk factors for placenta accrete: a large prospective cohort. *Am. J. Perinatol*. 2014;31(9):799–804. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1361833>
10. Algebally A.M., Yousef R.R.H., Badr S.S.H., Al Obeidly A., Szmigielski W., Al Ibrahim A.A. The value of ultrasound and magnetic resonance imaging in diagnostics and prediction of morbidity in cases of placenta previa with abnormal placentation. *Pol. J. Radiol*. 2014;79:409–416. <https://doi.org/10.12659/PJR.891252>
11. Einerson B.D., Rodriguez C.E., Kennedy A.M., Woodward P.J., Donnelly M.A., Silver R.M. Magnetic resonance imaging is often misleading when used as an adjunct to ultrasound in the management of placenta accreta spectrum disorders. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2018;218(6):618.e1–618.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.03.013>
12. Макухина Т.Б., Хорольский В.А., Никитин С.П., Бухтояров А.Ю., Солнцева А.Б., Табелова М.А. и др. Эффективность эндоваскулярного гемостаза при родоразрешении пациенток с предлежанием / приращением плаценты. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020;27(3):32–44. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-3-32-44>
13. Makukhina T.B., Khorolsky V.A., Nikitin S.P., Bukhtoyarov A.Yu., Solntseva A.V., Tabelova M.A. et al. The effectiveness of endovascular hemostasis in the delivery of patients with placenta previa/increment. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2020;27(3):32–44. (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-3-32-44>
14. Jauniaux E., Jurkovic D., Hussein A.M., Burton G.J. New insights into the etiopathology of placenta accreta spectrum. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2022;227(3):384–391. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.02.038>
15. Макухина Т.Б., Пенжоян Г.А., Морозова Р.В., Задорная О.И., Донцова М.В., Кривоносова Н.В. Роль факторов ангиогенеза в патогенезе вращающейся плаценты у женщин с предлежанием плаценты. *Акушерство и гинекология*. 2022;9(2):42–53. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.9.42-53>
16. Makukhina T.B., Penzhoyan G.A., Morozova R.V., Zadornaya O.I., Dontsova M.V., Krivonosova N.V. The role of angiogenesis factors in the pathogenesis of placenta accreta in women with placenta previa. *Obstetrics and Gynecology*. 2022;9(2):42–53. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2022.9.42-53>
17. Pasquo E., Ghi T., Cali G., D'Antonio F., Fratelli N., Forlani F. et al. Intracervical lakes as sonographic marker of placenta accreta spectrum disorder in patients with placenta previa or low-lying placenta. *Ultrasound Obstet. Gynecol*. 2020;55(4):460–466. <https://doi.org/10.1002/uog.21866>
18. Delotte J., Novellas S., Koh C., Bongain A., Chevallier P. Obstetrical prognosis and pregnancy outcome following pelvic arterial embolisation for post-partum hemorrhage. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 2009;145:129–132. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2009.03.013>
19. Хасанов А.А. Диагностика, профилактика и органосохраняющие методы родоразрешения беременных с вращением плаценты. *Казанский медицинский журнал*. 2016;97(4):477–485. <https://doi.org/10.17750/KMJ2015-477>
20. Khasanov A.A. Diagnostics, prevention and organ-preserving methods of delivery of pregnant women with placenta accreta. *Kazan Medical Journal*. 2016;97(4):477–485. (In Russ.). <https://doi.org/10.17750/KMJ2015-477>
21. Bitbit Y.R., Ahmad M., Sunarno I. Prevention and treatment of postpartum hemorrhage: a literature review. *Nurse and Health: Jurnal Keperawatan*. 2022;11(1):124–136. <https://doi.org/10.36720/nhjk.v11i1.304>
22. O'Brien J.M. Placenta previa, placenta accreta, and vasa previa. *Obstet. Gynecol*. 2007;109:203–204. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000252286.61603.0e>

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest:** the author declares no conflict of interest.

## Сведения об авторах

**Гаязов Динар Рамилевич**, врач по рентгеноэндоваскулярным диагностике и лечению, отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения № 1, ГАУЗ «РКБ» МЗ РТ, Казань, Россия, e-mail: [minardinka@gmail.com](mailto:minardinka@gmail.com); <http://orcid.org/0000-0002-3874-7834>.

## Information about the authors

**Dinar R. Gaiazov**, Interventional Radiologist, Department of Endovascular Diagnostics and Treatment No. 1, Republic Clinical Hospital, Tatarstan, Russia, e-mail: [minardinka@gmail.com](mailto:minardinka@gmail.com); <http://orcid.org/0000-0002-3874-7834>.

Поступила 22.10.2025;  
рецензия получена 21.11.2025;  
принята к публикации 26.11.2025.

Received 22.10.2025;  
review received 21.11.2025;  
accepted for publication 26.11.2025.



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-771>  
УДК 616.399:616-098(048.8)

## Метаболическая активность жировых депо (обзор литературы)

Тузовская О.В., Худякова А.Д., Рагино Ю.И.

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН), 630089, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

### Аннотация

Жировая ткань (ЖТ) привлекает все больше внимания исследователей с позиции эндокринного органа, реализующего свои функции через широкий спектр биомолекул, носящих название «адипокины» («адипоцитокينات»). Дисфункция ЖТ, наблюдаемая на фоне ожирения, приводит к патологической секреции данных биомолекул, что служит причиной развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) атеросклеротического генеза, сахарного диабета 2-го типа (СД2), дислипидемии. В обзоре представлены последние данные об основных депо ЖТ, их клеточном составе, ключевых функциях, а также результаты исследований в области метаболической активности ЖТ различных локализаций. Для поиска литературы использовались базы данных PubMed и Google Scholar. Были включены исследования, проведенные на пациентах в возрасте старше 18 лет. В анализ не вошли обзоры, исследования на животных, исследования медикаментозных препаратов, а также не оценивалось влияние диеты и хирургического лечения ожирения.

<b>Ключевые слова:</b>	адипоцитокин; адипокин; ожирение; жировая ткань; висцеральная жировая ткань; подкожная жировая ткань.
<b>Финансирование:</b>	авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.
<b>Для цитирования:</b>	Тузовская О.В., Худякова А.Д., Рагино Ю.И. Метаболическая активность жировых депо (обзор литературы). <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2026;41(1):47–54. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-771">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-771</a>

# Metabolic activity of adipose tissue depots (literature review)

Tuzovskaia O.V., Khudiakova A.D., Ragino Yu.I.

Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences Russian Federation (IIPM – Branch of IC&G SB RAS), 175/1 B. Bogatkova str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation.

## Abstract

Adipose tissue is attracting more and more attention of researchers from the position of an endocrine organ that implements its functions through a wide range of biomolecules called adipokines (adipocytokines). The dysfunction of adipose tissue with obesity leads to pathological secretion of these biomolecules, which causes the development of cardiovascular diseases of atherosclerotic genesis, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia. The review presents the latest data on the main adipose tissue depots, their cellular composition, key functions, as well as recent studies in the field of metabolic activity of adipose tissue of various localizations. PubMed and Google Scholar databases were used to search for literature. Studies conducted on patients over the age of 18 were included. The analysis did not include reviews, animal studies, drug studies, and the effects of diet and surgical treatment of obesity were not evaluated.

<b>Keywords:</b>	adipocytokine; adipokine; obesity; adipose tissue; visceral adipose tissue; subcutaneous adipose tissue.
<b>Funding:</b>	the study was carried out without financial support from grants, public, non-profit, commercial organizations and structures.
<b>For citation:</b>	Tuzovskaia O.V., Khudiakova A.D., Ragino Yu.I. Metabolic activity of adipose tissue depots (literature review). <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2026;41(1)47–54. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-771">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-771</a>

## Введение

Значительный вклад ожирения в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сахарного диабета 2-го типа (СД2), артериальной гипертензии, дислипидемии и атеросклероза был неоднократно подтвержден и на настоящий момент не вызывает сомнений [1]. Вместе с тем рядом исследователей было обнаружено, что именно распределение жира, а не факт наличия ожирения, влияет на развитие ССЗ и метаболических заболеваний [2, 3]. Эпидемия ожирения и ассоциированных с ним заболеваний задает направление современных исследований по поиску новых патофизиологических звеньев в жировой ткани (ЖТ). Известно, что при ожирении происходит каскад реакций, запускаемых гипертрофией адипоцитов. Их метаболизм перестраивается, инициируя хроническое вялотекущее воспаление, которое в свою очередь изменяет физиологическую функцию ЖТ [4]. В последние годы сформировалось представление о ЖТ как об активном эндокринном органе, реализующем свои эффекты через спектр белков, называемых адипоцитокинами (адипокинами) [5].

Цель обзора: анализ имеющихся исследований за последние 10 лет, касающихся экспрессии адипоцитокинов в различных жировых депо, а также выявление их связи с кардиометаболическими параметрами. Для поиска литературы использовались базы данных PubMed и Google Scholar. Были включены исследования, проведенные на пациентах в возрасте от 18 лет. В анализ не вошли обзоры, исследования на животных, исследования медикаментозных препаратов, а также не оценивалось влияние диеты и хирургического лечения ожирения.

## Жировая ткань как орган

В соответствии с традиционной анатомической классификацией выделяют два крупных депо ЖТ: подкожная ЖТ (ПЖТ) и висцеральная ЖТ (ВЖТ). ВЖТ представлена сальниковым, брыжеечным и ретроперитонеальным жиром. Отдельно рассматриваются эктопические висцеральные депо, включая ткань, окружающую внутренние органы, – эпикардиальную, периваскулярную, паранефральную и эпигастральную, а также локализирующуюся в средостении, – интраоракальную или паракардиальную. Кроме того, эктопический жир в норме в небольших количествах обнаруживается в печени, почках, поджелудочной железе и мышцах.

Висцеральное и подкожное жировые депо характеризуются различиями в клеточном и молекулярном составе и секретомах, которые могут изменяться в зависимости от наличия и степени ожирения [6]. Так, при оценке клеточного состава жировых депо обращает на себя внимание тот факт, что ПЖТ состоит преимущественно из зрелых адипоцитов, на их долю приходится до 70% клеточного состава, а паракардиальный жир отличается высоким профилем иммунных клеток (более 20%) [7]. Существует другая широко распространенная классификация, согласно которой разные авторы выделяют от 2 до 5 типов ЖТ [8, 9]. К основным типам можно отнести белую и бурую ЖТ. Большая часть белой ЖТ (55–80%) представлена зрелыми белыми адипоцитами. Они имеют сферическую форму, позволяющую им накапливать максимальное количество высокоэнергетических молекул при минимальном объеме. Их морфология довольно проста: практически весь объем клетки (до 90%) занима-

ет жировая капля – единственная цитоплазматическая вакуоль, содержащая триглицериды. В оставшемся объеме белого адипоцита с трудом помещается деформированное ядро и небольшое количество митохондрий [10]. Белая ЖТ представлена как в подкожном, так и в висцеральном депо. Основная функция белых адипоцитов – запасание энергии в виде липидов. Не последнее место занимает защитная роль белого жира, которая проявляется в виде термальной и механической защиты органов. Как было сказано ранее, белая ЖТ является крупным эндокринным органом, реализующим свои многочисленные эффекты посредством более чем 700 адипоцитокинов [11]. На фоне ожирения нарастает патологическое ремоделирование белой ЖТ, гипертрофированные адипоциты вырабатывают провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкин-6 (ИЛ-6), моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 и др. [12]. Бурый адипоцит в отличие от белого имеет полигональную форму и меньшие размеры. Липиды бурой жировой клетки заключены в нескольких небольших вакуолях, округлое ядро занимает центральное положение, вокруг него располагаются крупные многочисленные митохондрии, что и обеспечивает бурую окраску и высокий энергетический потенциал адипоцитов. [13, 14]. Ведущая роль бурых адипоцитов состоит в обеспечении несократительного термогенеза. Термогенный эффект достигается благодаря белку UCP-1 (англ. uncoupled protein 1, разобщающий протеин 1), представляющему собой митохондриальный белок [15]. Бежевые адипоциты несмотря на фенотипическое и функциональное сходство с бурыми клетками имеют существенные отличия в происхождении. Их относят к рекрутируемым клеткам, которые в ответ на адренергические стимулы начинают активно экспрессировать белок UCP-1. Бежевые адипоциты можно обнаружить в белой ЖТ, отсюда и происходит их название – *brite* (от англ. словосочетания «brown in white»). Окраска бежевых адипоцитов зависит от их функционального состояния. В покое они практически не отличимы от белых адипоцитов, при активации напоминают бурые богатые митохондриями адипоциты [16]. Бурые и бежевые адипоциты, так же, как и белые, вырабатывают обширный спектр адипоцитокинов, оказывающих как ауто- и паракринные эффекты по реализации термогенной функции, так и эндокринный контроль над органами и тканями, вовлеченными в метаболизм [13].

ЖТ тесно взаимодействует с другими органами, зачастую принимая на себя их разнообразные, нетрадиционные для ЖТ функции. Это особенно ярко проявляется в случае специализированных типов ЖТ. Особый интерес в данном контексте представляют желтая и розовая ЖТ. Желтая, или костномозговая, ЖТ (КМЖТ) обнаруживается исключительно в костном мозге среди гемопоэтических и мезенхимальных клеток. Но если прежде ей приписывали лишь опорную функцию, то сегодня обсуждается ее участие в гемопоэзе, костном ремоделировании, а также в эндокринной регуляции гомеостаза [17]. Желтые адипоциты морфологически не отличаются от белых, желтую окраску им придают каротиноиды, в высоких концентрациях содержащиеся в липидных каплях. На долю КМЖТ приходится от 1 до 10% ЖТ здорового человека. Костномозговые жировые клетки служат демонстрацией пластичности ЖТ. Являясь частью стромы костного мозга, они формируют микроокружение для развивающихся форменных элементов крови, снабжая их ростовыми факторами и питательными веществами [18].

Однако наиболее ярким примером пластичности ЖТ выступают розовые адипоциты. Их можно обнаружить в ткани молочной железы во время беременности и лактации. ЖТ молочной железы нелактирующей женщины представлена преимущественно белыми адипоцитами, в меньших количествах – бурыми жировыми клетками. В лактационном периоде белые адипоциты претерпевают ряд изменений, приобретает фенотип альвеолярных клеток молочной железы, синтезирующих основные компоненты грудного молока. Свое название розовые адипоциты получили благодаря розовой окраске молочной железы, которая в этот период обильно кровоснабжается. Розовый адипоцит слабо напоминает своего предшественника – кроме липидных капель, он несет вакуоли, наполненные молоком, крупные митохондрии, на апикальной поверхности обнаруживаются микроворсинки, что дополняет его сходство с железистыми клетками. Интересно, что 70% секретирующего молока эпителиальных клеток образуются из адипоцитов, и лишь оставшиеся 30% формируются из стволовых клеток. По окончании лактационного периода розовые адипоциты возвращаются к своему исходному фенотипу [19].

Распределение ЖТ вносит существенный вклад в формирование сердечно-сосудистой патологии, СД2, онкологических заболеваний. ВЖТ при этом играет наиболее значимую роль в отличие от ПЖТ [20–22]. Принимая во внимание анатомические особенности эпикардиальной (ЭЖТ) и периваскулярной ЖТ (ПВЖТ), она представляет для исследователей особый интерес, что обуславливает высокую встречаемость работ, посвященных данной теме.

ЭЖТ представлена жировым депо, локализованным под эпикардом, она находится в непосредственной близости от миокарда, преимущественно в атриовентрикулярной и межжелудочковой бороздах, имеет с ним общее кровоснабжение. ЭЖТ обладает рядом уникальных характеристик, отличающих ее от ВЖТ иной локализации. Своим молекулярным профилем ЭЖТ напоминает бежевую ЖТ, что обуславливает ее способность к терморегуляции [20]. Учитывая небольшие размеры эпикардиального жирового депо, вероятно, оно не вносит значительного вклада в концентрацию циркулирующих адипоцитокинов, однако расположение ЭЖТ относительно миокарда подразумевает ее непосредственное паракринное и вазокринное влияние на сердце и коронарные артерии [23]. Накоплено достаточное количество данных, демонстрирующих участие ЭЖТ в патогенезе таких ССЗ, как фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и хроническая сердечная недостаточность [24, 25]. Влияние ЭЖТ на кардиомиоциты и коронарные артерии становится возможным благодаря системе адипоцитокинов [26, 27].

ПВЖТ окружает большую часть кровеносных сосудов и является частью сосудистой стенки. Кроме очевидной роли в качестве механической опоры, это жировое депо активно участвует в регуляции функции сосудов через паракринные и эндокринные механизмы [28]. ПВЖТ периферических сосудов проявляет признаки белой ЖТ, крупные сосуды окружают белые и бурые адипоциты [29]. Физиологические функции ПВЖТ заключаются в преодолении вазоконстрикции, а также в противовоспалительном, антиатерогенном и антиоксидантном действии. Эти эффекты достигаются благодаря снижению чувствительности к таким эндогенным вазоконстрикторам, как нора-

дреналин, ангиотензин II, эндотелин-1. Синтез клетками ПВЖТ адипонектина, NO, H<sub>2</sub>S, простаглицина, ангиотензина 1-7 способствует вазодилатации. Адипонектин, синтезируемый ПВЖТ, также препятствует образованию атеросклеротических бляшек. Важной функцией ПВЖТ является депонирование липидов из крови, после чего они подвергаются разрушению в процессе термогенеза, что усиливает антиатерогенные свойства ткани [30].

### Адипоцитокينات различных жировых депо

В исследовании Е.А. Поляковой и соавт., целью которого являлась оценка экспрессии гена лептина в ЭЖТ и ПЖТ у пациентов с ИБС, были выявлены половые различия в экспрессии данного адипоцитокина. У мужчин экспрессия гена лептина преобладала в ЭЖТ, у обследуемых женщин, напротив, наиболее высокий уровень лептина наблюдался в ПЖТ (57 мужчин, средний возраст – 61,3 ± 1,1 года, и 30 женщин, средний возраст – 60,1 ± 2,3 года). Пациенты с ИБС имели более высокие значения экспрессии лептина в ЭЖТ по сравнению с обследуемыми без атеросклеротического поражения коронарных артерий с наиболее высоким уровнем экспрессии при многососудистом поражении коронарных артерий. Кроме того, анализ экспрессии мРНК лептина в ПЖТ показал, что для мужчин тенденция сохраняется – уровень экспрессии выше у пациентов с ИБС, и он увеличивается при увеличении тяжести поражения. Для женщин выявлена обратная закономерность: наиболее высокий уровень экспрессии лептина характерен для пациенток без ИБС, минимальный – для женщин с многососудистым поражением [31].

Полученные данные нашли подтверждение в исследовании О.В. Груздевой и соавт., включавшем 84 пациента (61 мужчина и 23 женщины), средний возраст которых составил 64,6 года, с ИБС с различной степенью атеросклеротического поражения коронарного русла (3 группы согласно шкале SYNTAX SCORE). Уровень экспрессии генов адипоцитокитов (**адипонектин**, **лептин**, **интерлейкин-6 (ИЛ-6)**) помимо ЭЖТ и ПЖТ оценивался также в ПВЖТ. В результате исследования было выявлено снижение экспрессии гена адипонектина при одновременном повышении лептина и ИЛ-6 у пациентов с ИБС в изучаемых жировых депо с преобладанием в околосердечных адипоцитах – ЭЖТ и ПВЖТ. Снижение концентрации мРНК адипонектина с одновременным увеличением экспрессии лептина и ИЛ-6 ЭЖТ и ПВЖТ было ассоциировано с увеличением степени атеросклеротического поражения коронарного русла [32].

Позднее тем же коллективом авторов изучалась ассоциация уровня экспрессии **ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1)** в эпикардиальном, периваскулярном и подкожном жировых депо с ИБС с различной степенью поражения коронарного русла. 86 пациентов с ИБС были разделены на 3 группы в соответствии с критериями шкалы SYNTAX SCORE, в качестве группы контроля выступили 52 пациента с пороками сердца. Результаты исследования продемонстрировали увеличение экспрессии гена PAI-1 во всех трех исследуемых депо ЖТ. Предикторами тяжелого и крайне тяжелого поражения коронарных артерий стала экспрессия PAI-1 в ЭЖТ [33].

Снижение содержания **адипонектина** в сыворотке крови и ПЖТ (мРНК гена *ADIPOQ* и высокомолекулярный адипонектин) у пациентов с ИБС прослеживалось в недавнем исследовании И.А. Побожевой и соавт. [34]. В

исследование были включены 74 пациента с ИБС, среди них 65% мужчин, средний возраст составил 61,8 ± 8,5 года, и 16 пациентов без ИБС (50% мужчин, средний возраст – 67,6 ± 15,3 года). Интересно, что в отличие от упомянутого ранее исследования О.В. Груздевой и соавт. [32] авторами не были выявлены различия в экспрессии гена *ADIPOQ* в ЭЖТ у обследованных с ИБС и у пациентов из группы контроля, что указывает на противоречивый характер его экспрессии.

Особое место в дисфункции ЖТ занимают транскрипционные факторы, принимающие активное участие в регуляции адипогенеза, липолиза, обмена липидов и глюкозы, синтеза адипокинов. Среди них наиболее изученными являются PPAR $\gamma$ , ROR $\alpha$ , LXR $\beta$ , рассматриваемые в качестве терапевтических мишеней при ССЗ и метаболических нарушениях. Они и стали объектом для изучения А.А. Пантелеевой и соавт., перед которыми стояла цель проследить связь между ИБС и уровнем экспрессии факторов транскрипции в ЭЖТ и ПЖТ. В исследование вошли 60 пациентов с ИБС (ожирение диагностировано у 52%) в возрасте 61,6 ± 8,5 года, перенесших аортокоронарное шунтирование, и 16 пациентов из группы контроля, подвергшихся протезированию клапанов, в возрасте 60,6 ± 13,0 года. В результате было выявлено значительное снижение уровня экспрессии мРНК *PPARG* в ПЖТ у лиц с ИБС и ожирением. Что касается LXR $\beta$ , в ЭЖТ отмечался сниженный уровень мРНК у пациентов с окклюзирующим атеросклеротическим поражением коронарных артерий по сравнению с группой контроля, который коррелировал с уровнем липопротеинов высокой плотности плазмы крови [35]. Рецептор  $\gamma$ , активируемый пролифератором пероксисом (англ. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR $\gamma$ ), является частью семейства белков PPAR, факторов транскрипции, важных для дифференцировки клеток и поддержания гомеостаза глюкозы и липидов. PPAR $\gamma$  синтезируется в белой и бурой ЖТ, толстом кишечнике и селезенке, с наибольшей экспрессией в адипоцитах, где он принимает активное участие в адипогенезе, регуляции липидного обмена. Способность данного белка влиять на сенситивизацию клеток к инсулину лежит в основе действия его синтетических лигандов тиазолидиндионов, инсулиносенситивизирующих препаратов для лечения СД2 [36]. Данное исследование демонстрирует снижение экспрессии PPAR $\gamma$  у лиц с ожирением и ИБС, что подтверждает его протективную роль.

Несмотря на относительную доступность ВЖТ большого сальника или брыжейки, а также наиболее сильную связь ВЖТ по сравнению с другими жировыми депо с кардиометаболическими факторами риска [3], за последние 10 лет нами было найдено ограниченное число исследований, изучавших экспрессию адипоцитокитов в этой ткани. Одной из таких работ стал анализ образцов крови и ЖТ большого сальника 51 женщины (средний возраст – 46,55 ± 6,40 года), полученных в результате гинекологической операции. Данное исследование продемонстрировало значительное увеличение уровня экспрессии мРНК **моноцитарного хемотаксического белка 1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1))** и **ФНО- $\alpha$**  в группе пациентов с ожирением. Более того, экспрессия мРНК MCP-1 коррелировала с индексом массы тела (ИМТ) ( $r = 0,428$ ;  $p = 0,037$ ), но не с индексом инсулинорезистентности HOMA-IR. Противоположный результат наблюдался при выделении мРНК ФНО- $\alpha$ : корреляция с ИМТ отсутствовала, но она прослеживалась с HOMA-IR

( $r = 0,462$ ;  $p = 0,035$ ) [37]. Как уже было сказано ранее, ожирение сопровождается гипертрофией адипоцитов, которые в ответ начинают синтезировать хемоаттрактантные молекулы, такие как MCP-1 и MIF, и провоспалительные цитокины (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6), привлекающие в ЖТ иммунные клетки – Т-клетки, моноциты, дендритные клетки. Рекрутированные клетки иммунной системы в свою очередь дополнительно поддерживают хроническое воспаление ЖТ [8]. Провоспалительный цитокин ФНО- $\alpha$  стал одним из первых медиаторов воспаления, продемонстрировавшим связь с инсулинорезистентностью при ожирении [38, 39]. Полученные в исследовании результаты подтверждают тот факт, что в процессе увеличения жировой массы гипертрофированные адипоциты начинают синтезировать MCP-1, а увеличение ФНО- $\alpha$  ведет к инсулинорезистентности.

Другим адипоцитоклином, который обладает потенциалом маркера дисфункции ЖТ, выступает **FABP4** – один из наиболее изученных представителей семейства белков, связывающих жирные кислоты (FABPs – Fatty Acid-Binding Proteins). Уровни его экспрессии определялись в ВЖТ и ПЖТ у 43 пациентов с ожирением (ИМТ – более 35 кг/м<sup>2</sup>), из них 21 пациент (возраст – 47,0 ± 10,5 года) имел СД2, 22 пациента (возраст – 40,8 ± 10,0 года) были без СД2. У пациентов с ожирением независимо от статуса диабета уровень экспрессии гена **FABP4** был снижен как в ПЖТ, так и в ВЖТ по сравнению с группой контроля. Авторы также продемонстрировали отрицательную корреляцию уровня мРНК **FABP4** в ПЖТ и ВЖТ с ИМТ [40]. Ранее при исследовании теми же авторами уровней **FABP4** и **оментина-1** в ЭЖТ и ПЖТ у пациентов с ожирением и ИБС (77 человек: 61 с ИБС; 16 без ИБС) было выявлено снижение экспрессии гена **FABP4** в ПЖТ у пациентов с ИБС вне зависимости от наличия ожирения, в ЭЖТ уровни экспрессии **FABP4** отличались более низкими значениями в группе пациентов с ИБС и ожирением. Уровни экспрессии оментина-1 в изучаемых жировых депо не демонстрировали значимых различий между группами пациентов с ИБС и без ИБС [41].

**Дипептидилпептидаза 4 (ДПП-4)** была идентифицирована как новый адипоцитоклин относительно недавно (в 2011 г.) в процессе протеомного анализа секрета адипоцитов [42]. ДПП-4 наиболее известна как повсеместно экспрессируемый гликопротеин, обладающий экзопептидазной активностью. Помимо своей основной функции в качестве регулятора метаболизма глюкозы через систему инкретинов ДПП-4 связывает аденозиндезаминазу, коллаген I, коллаген III и фибронектин, реализуя тем самым свою иммунорегуляторную функцию [43]. Исследование Н. Sell и соавт., включавшее 196 человек европеоидной расы (97 мужчин и 99 женщин; возраст – от 24 до 86 лет, ИМТ – от 20,8 до 54,1 кг/м<sup>2</sup>), продемонстрировало, что экспрессия мРНК ДПП-4 в висцеральном и подкожном жировом депо положительно коррелирует с ИМТ, при этом наиболее высокие его уровни были зафиксированы в ВЖТ, что позволяет предположить, что существует депо-специфический контроль экспрессии **ДПП-4**. Интересно, что у лиц без ожирения с нарушением толерантности к глюкозе увеличение экспрессии **DPP-4** наблюдалось в ВЖТ, но не в ПЖТ. Для лиц с избыточной массой тела и ожирением подобных различий получено не было. Кроме того, мРНК **DPP4** в обоих депо положительно коррелировала с различными клиническими параметрами и показателями воспаления ЖТ, в том числе объемом ЖТ,

размером адипоцитов, уровнем циркулирующих лептина и ИЛ-6, обратно коррелировала с уровнем циркулирующего адипонектина [44].

Нами уже было упомянуто исследование О.В. Груздевой и соавт., в котором прослеживалась связь между уровнем экспрессии мРНК ИЛ-6 в ПЖТ, ЭЖТ и ПВЖТ и тяжестью поражения коронарного русла у пациентов с ИБС [32]. Ранее этот адипоцитоклин уже привлекал внимание исследователей, но с точки зрения метаболического синдрома (МС). В процессе исследования, проведенного в Индии на 108 женщинах в постменопаузе (54 пациентки с МС, 54 – из группы контроля; МС был диагностирован согласно критериям NCEP-ATP III; возраст участниц варьировал от 45 до 72 лет), у обследуемых с МС были обнаружены более высокие уровни экспрессии мРНК **ИЛ-6** в ПЖТ по сравнению с ВЖТ, что противоречит результатам, представленным в работе О.В. Груздевой. Впрочем, сами авторы, анализируя исследования предыдущих лет, отмечают противоречивые данные, касающиеся экспрессии ИЛ-6 в ЖТ. Несмотря на наличие связи между сывороточным ИЛ-6 и МС, была выявлена отрицательная корреляция между экспрессией мРНК ИЛ-6 в ВЖТ и ПЖТ и метаболическими факторами риска (окружность талии, глюкоза) и HOMA-IR [45].

**WISP1** (англ. Wnt1-inducible signaling pathway protein-1), также известный как CCN4, – один из белков внеклеточного матрикса, участвующий в регуляции сигнального пути Wnt (англ. Wingless-type), относится к семейству белков CCN [46]. WISP1 наиболее известен как регулятор пролиферации и дифференцировки остеобластов [47], а также как регулятор апоптоза и аутофагии клеток как в норме, так и при воспалительных, дегенеративных и онкологических заболеваниях [48]. В качестве адипокина WISP1 впервые стал рассматриваться в 2014 г. Тогда коллективом авторов под руководством V. Murahovschi было сделано несколько открытий. Во-первых, **WISP1** экспрессируется преимущественно адипоцитами ВЖТ, в меньшей степени – ПЖТ. Во-вторых, экспрессия **WISP1** в ВЖТ и ПЖТ была связана с маркерами резистентности к инсулину и воспаления [49]. Данные другого исследования, проведенного на мужчинах с ожирением и СД2 (были включены 46 мужчин с ожирением и СД2, возраст – 52,0 года (49,2; 54,8 года); 56 – с ожирением, без СД2, возраст – 42,1 года (39,2; 45,1 года); 33 участника – с нормальным весом без СД2, возраст – 46,9 года (42,3; 51,5 года)), подтверждают роль **WISP1** в качестве провоспалительного адипоцитоклина. Как уровень циркулирующего **WISP1**, так и экспрессия его мРНК в ВЖТ имели более высокие значения у мужчин с ожирением независимо от статуса СД2. В процессе регрессионного анализа после поправки на возраст и ИМТ было показано, что экспрессия **WISP1** и уровни **WISP1** в крови были связаны с показателями, отражающими инсулинорезистентность и воспаление ЖТ. Результаты этого исследования, полученные *in vitro*, демонстрируют, что **WISP1** нарушает передачу сигналов инсулина в тканях-мишенях (скелетные мышцы и печень) через ингибирование сигнального пути Akt. Дополнительно изучалась связь между уровнем циркулирующего **WISP1** и экспрессией его в ВЖТ с известными маркерами воспаления ЖТ, определялись уровни лептина, адипонектина, хемерина, MCP-1, оментина / интеллектина-1 и кодирующих их мРНК (**ADIPOQ**, **RARRES2**, **CCL2**, **ITLN1**). Уровни адипонектина, лептина и С-реактивного белка были увеличены, а уровни мРНК **ADIPOQ** были снижены

у лиц с ожирением. Уровень сывороточного хемерина и мРНК *RARRES2* в ЖТ демонстрировали более высокие значения у участников с ожирением и СД2, чем у лиц без СД2 [50].

## Заключение

Накопленные данные об участии ЖТ в патогенезе ССЗ и метаболических заболеваний позволяют утверждать о необходимости дальнейшего поиска молекулярных основ ее функционирования, что в перспективе может способствовать совершенствованию подходов к диагностике и разработке профилактических мер и специфической терапии.

На сегодняшний день перспективным направлением исследований видится дальнейшее изучение роли WISP1, FABP4, ДПП-4 в инсулинорезистентности и воспалении, особенно в контексте депо-специфичной экспрессии. Также интерес представляет изучение транскрипционных факторов (PPAR $\gamma$ , LXR $\beta$ ): их сниженная экспрессия в ЖТ при ожирении и ИБС указывает на нарушение регуляции липидного обмена и адипогенеза, что открывает пути для таргетной терапии. Противоречивые результаты в отношении некоторых адипоцитокинов, таких как адипонектин, ИЛ-6, побуждают к продолжению изучения их секреции и роли при ожирении и ассоциированных с ним заболеваний.

Ограничением большинства проанализированных исследований является участие преимущественно лиц среднего и пожилого возраста или лиц только одного пола, а также небольшое число выборки. Кроме того, количество исследований по данной теме не велико в связи с ограничениями, связанными с трудностями получения материала, отсутствием стандартизированных протоколов забора и подготовки ЖТ.

## Литература / References

- Powell-Wiley T.M., Poirier P., Burke L.E., Després J.P., Gordon-Larsen P., Lavie C.J. et al. Obesity and cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(21):e984–e1010. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000973>
- Rhee E.J. The Influence of Obesity and Metabolic Health on Vascular Health. *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)*. 2022;37(1):1–8. <https://doi.org/10.3803/EnM.2022.101>
- Lee J.J., Pedley A., Hoffmann U., Massaro J.M., Levy D., Long M.T. Visceral and intrahepatic fat are associated with cardiometabolic risk factors above other ectopic fat depots: the framingham heart study. *The American Journal of Medicine*. 2018;131(6):684–692.e12. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.02.002>
- Wronkowitz N., Romacho T., Sell H., Eckel J. Adipose tissue dysfunction and inflammation in cardiovascular disease. *Front. Horm. Res.* 2014;43:79–92. <https://doi.org/10.1159/000360560>
- Ahima R.S., Flier J.S. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol. Metab.* 2000;11(8):327–332. [https://doi.org/10.1016/s1043-2760\(00\)00301-5](https://doi.org/10.1016/s1043-2760(00)00301-5)
- Chait A., den Hartigh L.J. Adipose tissue distribution, inflammation and its metabolic consequences, including diabetes and cardiovascular disease. *Front. Cardiovasc. Med.* 2020;7:22. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00022>
- Lenz M., Arts I.C.W., Peeters R.L.M., de Kok T.M., Ertaylan G. Adipose tissue in health and disease through the lens of its building blocks. *Sci. Rep.* 2020;10(1):10433. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67177-1>
- Sakers A., De Siqueira M.K., Seale P., Villanueva C.J. Adipose-tissue plasticity in health and disease. *Cell*. 2022;185(3):419–446. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.12.016>
- Zinngrebe J., Debatin K.M., Fischer-Posovszky P. Adipocytes in hematopoiesis and acute leukemia: friends, enemies, or innocent bystanders? *Leukemia*. 2020;34(9):2305–2316. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0886-x>
- Cinti S. Adipose Organ development and remodeling. *Compr. Physiol.* 2018;8(4):1357–1431. <https://doi.org/10.1002/cphy.c170042>
- Zhang Y., Yu M., Dong J., Wu Y., Tian W. Identification of novel adipokines through proteomic profiling of small extracellular vesicles derived from adipose tissue. *J. Proteome Res.* 2020;19(8):3130–3142. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.0c00131>
- Kim G., Lee J., Ha J., Kang I., Choe W. Endoplasmic reticulum stress and its impact on adipogenesis: molecular mechanisms implicated. *Nutrients*. 2023;15(24):5082. <https://doi.org/10.3390/nu15245082>
- Scheele C., Wolfrum C. Brown adipose crosstalk in tissue plasticity and human metabolism. *Endocr. Rev.* 2020;41(1):53–65. <https://doi.org/10.1210/edrv/bnz007>
- Oguri Y., Kajimura S. Cellular heterogeneity in brown adipose tissue. *J. Clin. Invest.* 2020;130(1):65–67. <https://doi.org/10.1172/JCI133786>
- Yang J., Zhang H., Parhat K., Xu H., Li M., Wang X. et al. Molecular imaging of brown adipose tissue mass. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(17):9436. <https://doi.org/10.3390/ijms22179436>
- Jung S.M., Sanchez-Gurmaches J., Guertin D.A. Brown adipose tissue development and metabolism. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2019;251:3–36. [https://doi.org/10.1007/164\\_2018\\_168](https://doi.org/10.1007/164_2018_168)
- Tratwal J., Labella R., Bravenboer N., Kerckhofs G., Douni E., Scheller E.L. et al. Reporting guidelines, review of methodological standards, and challenges toward harmonization in bone marrow adiposity research. Report of the methodologies working group of the international bone marrow adiposity society. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2020;11:65. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00065>
- He N., Liu M., Wu Y. Adipose tissue and hematopoiesis: Friend or foe? *J. Clin. Lab. Anal.* 2023;37(6):e24872. <https://doi.org/10.1002/jcla.24872>
- Cinti S. Pink adipocytes. *Trends Endocrinol. Metab.* 2018;29(9):651–666. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.05.007>
- Anthony S.R., Guarnieri A.R., Gozdoff A., Helsley R.N., Phillip Owens A., Tranter M. Mechanisms linking adipose tissue inflammation to cardiac hypertrophy and fibrosis. *Clin. Sci. (Lond.)*. 2019;133(22):2329–2344. <https://doi.org/10.1042/CS20190578>
- Ruscica M., Baragetti A., Catapano A.L., Norata G.D. Translating the biology of adipokines in atherosclerosis and cardiovascular diseases: Gaps and open questions. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2017;27(5):379–395. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2016.12.005>
- Himbert C., Delphan M., Scherer D., Bowers L.W., Hursting S., Ulrich C.M. Signals from the adipose microenvironment and the obesity-cancer link-A systematic review. *Cancer Prev. Res. (Phila)*. 2017;10(9):494–506. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-16-0322>
- Tarsitano M.G., Pandozzi C., Muscogiuri G., Sironi S., Pujia A., Lenzi A., Giannetta E. Epicardial adipose tissue: a novel potential imaging marker of comorbidities caused by chronic inflammation. *Nutrients*. 2022;14(14):2926. <https://doi.org/10.3390/nu14142926>
- Заславская Е.Л., Ионин В.А., Нифонтов С.Е., Морозов А.Н., Яшин С.М., Баранова Е.И. и др. Эпикардальная жировая ткань и трансформирующий фактор роста бета1 – факторы риска фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом? *Артериальная гипертензия*. 2018;24(3):281–292. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2018-24-3-281-292>
- Zaslavskaya E.L., Ionin V.A., Nifontov S.E., Morozov A.N., Yashin S.M., Baranova E.L. et al. Are epicardial adipose tissue and transforming growth factor beta1 risk factors of atrial fibrillation in patients with metabolic syndrome? *Arterial Hypertension*. 2018;24(3):281–292. (In Russ.). <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2018-24-3-281-292>
- Konwerski M., Gaşceca A., Opolski G., Grabowski M., Mazurek T. Role of epicardial adipose tissue in cardiovascular diseases: a review. *Biology*. 2022;11(3):355. <https://doi.org/10.3390/biology11030355>
- Baker A.R., Silva N.F., Quinn D.W., Harte A.L., Pagano D., Bonser R.S. et al. Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc. Diabetol.* 2006;5:1. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-5-1>
- Leo S., Tremoli E., Ferroni L., Zavan B. Role of epicardial adipose tissue secretome on cardiovascular diseases. *Biomedicines*. 2023;11(6):1653. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11061653>
- Tong Y., Zuo Z., Li X., Li M., Wang Z., Guo X. et al. Protective role of perivascular adipose tissue in the cardiovascular system. *Frontiers in endocrinology*. 2023;14:1296778. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1296778>
- Akoumianakis I., Antoniadis C. The interplay between adipose tissue and the cardiovascular system: is fat always bad? *Cardiovascular research*. 2017;113(9):999–1008. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx111>
- Koenen M., Hill M.A., Cohen P., Sowers J.R. Obesity, Adipose Tissue and Vascular Dysfunction. *Circulation research*. 2021;128(7):951. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318093>
- Полякова Е.А., Колодина Д.А., Мирошникова В.В., Разгильдина Н.Д., Богданова Е.О., Ляпина Е.Н. и др. Экспрессия гена лептина в эпикардальной и подкожной жировой ткани у больных ишемической

- болезню сердца. *Трансляционная медицина*. 2019;6(3):25–35. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2019-6-3-25-35>
- Polyakova E.A., Kolodina D.A., Miroshnikova V.V., Razgildina N.D., Bogdanova E.O., Lyapina E.N. et al. Subcutaneous and epicardial adipose tissue leptin gene expression in coronary artery disease patient. *Translational Medicine*. 2019;6(3):25–35. (In Russ.). <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2019-6-3-25-35>
32. Груздева О.В., Дылева Ю.А., Белик Е.В., Акбашева О.Е., Бородкина Д.А., Синицкий М.Ю. и др. Экспрессия адипоцитокинов в жировых депо сердца в зависимости от степени атеросклероза коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2021;76(2):159–168. <https://doi.org/10.15690/vramn1388>
- Gruzdeva O.V., Dyleva Y.A., Belik E.V., Akbasheva O.E., Borodkina D.A., Sinititsky M.Y. et al. Expression of adipocytokine in heart fat depots depending on the degree of coronary artery atherosclerosis in patients with coronary artery disease. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(2):159–168. <https://doi.org/10.15690/vramn1388>
33. Белик Е.В., Груздева О.В., Дылева Ю.А., Бычкова Е.Е., Кузьмина А.А., Иванов С.В. и др. Особенности продукции ингибитора активатора плазминогена-1 локальными жировыми депо различной локализации при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(4):4866. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4866>
- Belik E.V., Gruzdeva O.V., Dyleva Yu.A., Bychkova E.E., Kuzmina A.A., Ivanov S.V. et al. Features of plasminogen activator inhibitor-1 synthesis by local fat depots of different localization in cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(4):4866. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4866>
34. Побожьева И.А., Разгильдина Н.Д., Полякова Е.А., Пантелеева А.А., Беляева О.Д., Нифонтов С.Е. и др. Экспрессия гена адипонектина в эпикардальной и подкожной жировой ткани при ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 2020;60(4):62–69. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.4.n517>
- Pobozheva I.A., Razgildina N.D., Polyakova E.A., Panteleeva A.A., Belyaeva O.D., Nifontov S.E. et al. Epicardial and subcutaneous adipose tissue adiponectin gene expression in coronary artery disease patients. *Kardiologiya*. 2020;60(4):62–69. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.4.n517>
35. Пантелеева А.А., Разгильдина Н.Д., Побожьева И.А., Полякова Е.А., Драчева К.В., Беляева О.Д. и др. Экспрессия генов ядерных факторов PPAR $\gamma$ , LXR $\beta$ , ROR $\alpha$  в эпикардальной и подкожной жировой ткани у пациентов с ИБС. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2020;170(11):618–622. <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2020-170-11-618-622>
- Panteleeva A.A., Razgildina N.D., Pobozheva I.A., Polyakova E.A., Dracheva K.V., Belyaeva O.D. et al. Expression of the genes encoding nuclear factors PPAR $\gamma$ , LXR $\beta$ , and ROR $\alpha$  in epicardial and subcutaneous adipose tissue in patients with coronary artery disease. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2020;170(11):618–622. (In Russ.) <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2020-170-11-618-622>
36. Janani C., Ranjitha Kumari B.D. PPAR gamma gene—a review. *Diabetes Metab. Syndr.* 2015;9(1):46–50. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2014.09.015>
37. Kang Y.E., Kim J.M., Joung K.H., Lee J.H., You B.R., Choi M.J. et al. The roles of adipokines, proinflammatory cytokines, and adipose tissue macrophages in obesity-associated insulin resistance in modest obesity and early metabolic dysfunction. *PLoS One*. 2016;11(4):e0154003. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154003>
38. Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993;259(5091):87–91. <https://doi.org/10.1126/science.7678183>
39. Hotamisligil G.S., Arner P., Caro J.F., Atkinson R.L., Spiegelman B.M. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  in human obesity and insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 1995;95(5):2409–2415. <https://doi.org/10.1172/JCI117936>
40. Драчева К.В., Побожьева И.А., Анисимова К.А., Хамид З.М., Саложникова А.П., Баландов С.Г. и др. Экспрессия гена FABP4 в подкожной и висцеральной жировой ткани у пациентов с ожирением и сахарным диабетом II типа. *Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова*. 2022;29(1):46–53. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2022-29-1-46-53>
- Dracheva K.V., Pobozheva I.A., Anisimova K.A., Hamid Z.M., Sapojnikova A.P., Balandov S.G. et al. FABP4 gene expression in subcutaneous and visceral adipose tissue in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2022;29(1):46–53. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2022-29-1-46-53>
41. Miroshnikova V.V., Polyakova E.A., Pobozheva I.A., Panteleeva A.A., Razgildina N.D., Kolodina D.A. et al. FABP4 and omentin-1 gene expression in epicardial adipose tissue from coronary artery disease patients. *Genet. Mol. Biol.* 2021;44(4):e20200441. <https://doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2020-0441>
42. Lamers D., Famulla S., Wronkowitz N., Hartwig S., Lehr S., Ouwens D.M. et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a novel adipokine potentially linking obesity to the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2011;60(7):1917–1925. <https://doi.org/10.2337/db10-1707>
43. Barchetta I., Cimino F.A., Dule S., Cavallo M.G. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) as a novel adipokine: role in metabolism and fat homeostasis. *Biomedicines*. 2022;10(9):2306. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10092306>
44. Sell H., Blüher M., Klötting N., Schlich R., Willems M., Ruppe F. et al. Adipose dipeptidyl peptidase-4 and obesity: correlation with insulin resistance and depot-specific release from adipose tissue in vivo and in vitro. *Diabetes Care*. 2013;36(12):4083–4090. <https://doi.org/10.2337/dc13-0496>
45. Sadashiv, Tiwari S., Gupta V., Paul B.N., Kumar S., Chandra A. et al. IL-6 gene expression in adipose tissue of postmenopausal women and its association with metabolic risk factors. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2015;399:87–94. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2014.08.008>
46. Berschneider B., Königshoff M. WNT1 inducible signaling pathway protein 1 (WISP1): A novel mediator linking development and disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2011;43(3):306–309. <https://doi.org/10.1016/j.ijocel.2010.11.013>
47. Ono M., Inkson C.A., Kilts T.M., Young M.F. WISP-1/CCN4 regulates osteogenesis by enhancing BMP-2 activity. *J. Bone Miner. Res.* 2011;26(1):193–208. <https://doi.org/10.1002/jbmr.205>
48. Maiese K., Chong Z.Z., Shang Y.C., Wang S. Targeting disease through novel pathways of apoptosis and autophagy. *Expert Opin. Ther. Targets*. 2012;16(12):1203–1214. <https://doi.org/10.1517/14728222.2012.719499>
49. Murahovschi V., Pivovarova O., Ilkavets I., Dmitrieva R.M., Döcke S., Keyhani-Nejad F. et al. WISP1 is a novel adipokine linked to inflammation in obesity. *Diabetes*. 2015;64(3):856–866. <https://doi.org/10.2337/db14-0444>
50. Hörbelt T., Tacke C., Markova M., Herzfeld de Wiza D., Van de Velde F., Bekaert M. et al. The novel adipokine WISP1 associates with insulin resistance and impairs insulin action in human myotubes and mouse hepatocytes. *Diabetologia*. 2018;61(9):2054–2065. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4636-9>

## Информация о вкладе авторов

Тузовская О.В. – составление плана статьи, поиск и анализ литературных источников, написание статьи; Худякова А.Д. – составление плана статьи, редакционная и научная правка статьи; Рагино Ю.И. – утверждение окончательного варианта статьи.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Information on author contributions

Tuzovskaia O.V. – drafting the article outline, literature search and analysis, writing the article; Khudiakova A.D. – drafting the article outline, editorial and scientific revision of the article; Ragino Yu.I. – approval of the final version of the article.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## Сведения об авторах

**Тузовская Ольга Викторовна**, младший научный сотрудник, лаборатория генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия, e-mail: [o-nazarenko@list.ru](mailto:o-nazarenko@list.ru); <https://orcid.org/0000-0002-4312-7621>.

**Худякова Алена Дмитриевна**, канд. мед. наук, заведующий лабораторией генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия, e-mail: [alene.elene@gmail.com](mailto:alene.elene@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0001-7875-1566>.

**Рагино Юлия Игоревна**, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, руководитель НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия, e-mail: [ragino@mail.ru](mailto:ragino@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-4936-8362>.

Поступила 27.04.2024;  
рецензия получена 31.03.2024;  
принята к публикации 28.04.2025.

## Information about the authors

**Olga V. Tuzovskaia**, Junior Research Scientist, Laboratory of Genetic and Environmental Determinants of the Human Life Cycle, IIPM – Branch of IC&G SB RAS, Novosibirsk, Russia, e-mail: [o-nazarenko@list.ru](mailto:o-nazarenko@list.ru); <https://orcid.org/0000-0002-4312-7621>.

**Alena D. Khudiakova**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Genetic and Environmental Determinants of the Human Life Cycle, IIPM – Branch of IC&G SB RAS, Novosibirsk, Russia, e-mail: [alene.elene@gmail.com](mailto:alene.elene@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0001-7875-1566>.

**Yuliya I. Ragino**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the RAS, Head of the IIPM – Branch of IC&G SB RAS, Novosibirsk, Russia, e-mail: [ragino@mail.ru](mailto:ragino@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-4936-8362>.

Received 27.04.2024;  
review received 31.03.2024;  
accepted for publication 28.04.2025.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-2889>  
УДК 616.124.2-009.51-005.4:616.12-073.756.8-047.44

# Применение радиомического анализа бесконтрастных изображений магнитно- резонансной томографии сердца в кино- режиме для прогнозирования неблагоприятного ремоделирования левого желудочка у пациентов с ишемической кардиомиопатией: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Максимова А.С.<sup>1</sup>, Саматов Д.С.<sup>1,2</sup>, Листратов А.И.<sup>1,3</sup>, Мерзликин Б.С.<sup>2</sup>,  
Шелковникова Т.А.<sup>1</sup>, Андреев С.Л.<sup>1</sup>, Завадовский К.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

<sup>2</sup> Национальный исследовательский Томский политехнический университет (НИ ТПУ), 634050, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 30

<sup>3</sup> Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (СибГМУ Минздрава России), 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

## Аннотация

Раннее выявление неблагоприятного ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) и его предикторов способно повысить точность послеоперационного мониторинга и оптимизировать тактику персонализированного лечения пациентов высокого риска. Перспективным направлением в решении этой задачи является радиомический анализ – метод высокоуровневой обработки медицинских изображений, позволяющий преобразовывать данные визуализирующих методов в количественные показатели для точной характеристики патологических изменений тканей.

**Цель:** оценить прогностическую значимость радиомических признаков, основанных на бесконтрастных изображениях магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца в кино-режиме, для оценки риска развития неблагоприятного ремоделирования ЛЖ у пациентов с ишемической кардиомиопатией (ИКМП).

**Материал и методы.** В наблюдательное когортное ретроспективное одноцентровое исследование были включены пациенты ( $n = 44$ ;  $59,2 \pm 8,1$  года) с установленным диагнозом ИКМП и показаниями для хирургического лечения. Критерием продолженного ремоделирования ЛЖ служило увеличение конечно-диастолического объема (КДО)  $\geq 10\%$  через год после операции, согласно данным эхокардиографии (ЭхоКГ). Были сформированы две группы исследования: группа 1 ( $n = 23$ ) – пациенты с ИКМП без аневризмы ЛЖ, которым выполнялось изолированное коронарное шунтирование (КШ); группа 2 ( $n = 21$ ) – пациенты с ИКМП и аневризмой ЛЖ, которым выполнялась КШ в сочетании с аневризмэктомией и пластикой ЛЖ. В контрольную группу вошли 28 пациентов без морфофункциональных и структурных изменений миокарда ЛЖ, по данным МРТ сердца с контрастированием. Радиомический анализ осуществлялся на основе бесконтрастных изображений МРТ сердца в кино-режиме в конце диастолы.

**Результаты.** Текстурному анализу было подвергнуто 72 зоны интереса на изображениях в кино-режиме, соответствующие участкам визуально интактного миокарда на постконтрастных изображениях у пациентов с ИКМП ( $n = 44$ ) и участкам миокарда пациентов контрольной группы ( $n = 28$ ). Через год после операции продолженное ремоделирование ЛЖ было выявлено у 12 пациентов: по 6 пациентов в группах 1 и 2 соответственно. Наибольшее количество статистически значимых признаков с высокой и умеренной предсказательной способностью было установлено в группе пациентов с ИКМП и аневризмой ЛЖ, перенесших комбинированное вмешательство – КШ в сочетании с аневризмэктомией и пластикой ЛЖ. Напротив, в группе пациентов, перенесших только КШ, радиомические признаки продемонстрировали низкую дифференцирующую способность. Наиболее значимые радиомические признаки относятся к категории признаков второго порядка: GLRLM (Run Percentage), GLSZM (Zone Percentage) и GLDM (Dependence Non Uniformity Normalized).

**Заключение.** Радиомический анализ бесконтрастных изображений МРТ сердца в кино-режиме является перспективным инструментом для стратификации риска неблагоприятного ремоделирования ЛЖ у пациентов с ИКМП, особенно после комбинированных хирургических вмешательств.

✉ Максимова Александра Сергеевна, e-mail: [asmaximova@yandex.ru](mailto:asmaximova@yandex.ru).

© Максимова А. С., Саматов Д. С., Листратов А. И., Мерзликин Б. С., Шелковникова Т. А., Андреев С. Л., Завадовский К. В., 2026

<b>Ключевые слова:</b>	радиомический анализ; магнитно-резонансная томография сердца; хроническая сердечная недостаточность; ишемическая кардиомиопатия.
<b>Финансирование:</b>	все этапы работы были выполнены при поддержке гранта Российского научного фонда № 25-25-20107 ( <a href="https://rscf.ru/project/25-25-20107/">https://rscf.ru/project/25-25-20107/</a> ) и гранта в форме субсидии, выделяемого Департаментом по научно-технологическому развитию и инновационной деятельности Томской области (Соглашение № 02/1/2025).
<b>Соответствие принципам этики:</b>	исследование одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике (протокол № 277 от 26 февраля 2025 г.). Все пациенты, включенные в исследование, подписывали информированное согласие на участие в исследовании.
<b>Для цитирования:</b>	Максимова А.С., Саматов Д.С., Листратов А.И., Мерзликин Б.С., Шелковникова Т.А., Андреев С.Л., Завадовский К.В. Применение радиомического анализа бесконтрастных изображений магнитно-резонансной томографии сердца в кино-режиме для прогнозирования неблагоприятного ремоделирования левого желудочка у пациентов с ишемической кардиомиопатией: пилотное исследование. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2026;41(1):55–63. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-2889">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-2889</a>

## Non-contrast cine cardiac magnetic resonance radiomics for the prediction of left ventricular adverse remodeling in patients with ischemic cardiomyopathy: a pilot study

Maksimova A.S.<sup>1</sup>, Samatov D.S.<sup>1,2</sup>, Listratov A.I.<sup>1,3</sup>,  
Merzlikin B.S.<sup>2</sup>, Shelkovnikova T.A.<sup>1</sup>, Andreev S.L.<sup>1</sup>,  
Zavadovsky K.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (Cardiology Research Institute, Tomsk NRMCC), Russian Academy of Sciences, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

<sup>2</sup> National Research Tomsk Polytechnic University (TPU), Lenin Ave., 30, Tomsk, 634050, Russian Federation

<sup>3</sup> Siberian State Medical University (SSMU), Moscow tract, 2, Tomsk, 634050, Russian Federation

### Abstract

**Background.** Early detection of left ventricular adverse remodeling and its predictors can improve the accuracy of postoperative monitoring and optimize personalized treatment strategies for high-risk patients. A promising approach is radiomics – a high-level medical image processing method that converts imaging data into quantitative indicators for precise characterization of pathological tissue changes.

**Aim:** To investigate radiomic features prognostic value based on noncontrast cine cardiac magnetic resonance imaging (MRI) for assessing the risk of adverse left ventricular remodeling in patients with ischemic cardiomyopathy.

**Material and Methods.** This observational, cohort, retrospective, single-center study included patients ( $n = 44$ ,  $59.2 \pm 8.1$  years old) with an established diagnosis of ischemic cardiomyopathy (ICM) and indications for surgery. Preoperatively, all patients underwent cardiac MRI with according to clinical indications (to assess myocardial viability). In the early postoperative period and one year after surgery, all patients underwent echocardiography. The criterion for continued LV remodeling was an increase in end diastolic volume  $\geq 10\%$  one year after surgery according to echocardiography. Two study groups were formed: group 1 ( $n = 23$ ) – patients with ICM without LV aneurysm, who underwent isolated coronary artery bypass grafting; group 2 ( $n = 21$ ) – patients with ICM and LV aneurysm, who underwent coronary artery bypass grafting in combination with aneurysmectomy and LV plastic surgery. The control group included 28 patients without morphofunctional and structural changes in the LV myocardium according to contrast-enhanced cardiac MRI. Radiomics analysis was performed on noncontrast cine cardiac MRI images at end-diastole.

**Results.** Texture analysis was performed on 72 regions of interest in cine images, corresponding to areas of visually intact myocardium on post-contrast images in patients with ICM ( $n = 44$ ) and to areas of myocardium in patients in the control group ( $n = 28$ ). In a year after surgery, continued LV remodeling was detected in 12 patients: 6 patients in groups 1 and 2, respectively. The highest number of statistically significant features with high and moderate predictive ability were identified in the group of patients with ICM and LV aneurysm who underwent a combined procedure – coronary artery bypass graft combined with aneurysmectomy and LV reconstruction. In contrast, in the group of patients who underwent coronary artery bypass graft alone, radiomic features

demonstrated low differentiating ability. The most significant radiomic features belong to the category of second-order features: GLRLM (Run Percentage), GLSZM (Zone Percentage) and GLDM (Dependence Non Uniformity Normalized).

**Conclusion.** Non-contrast cine cardiac MRI Radiomics is a promising tool for stratifying the risk of adverse LV remodeling in patients with ICM, particularly after combined surgical procedures. Further development and validation of these approaches may facilitate personalized patient management and improve long-term clinical outcomes.

<b>Keywords:</b>	radiomics; cardiac magnetic resonance imaging; chronic heart failure; ischemic cardiomyopathy
<b>Funding:</b>	the study was carried out with support from the Russian Science Foundation grant № 25-25-20107 ( <a href="https://rscf.ru/project/25-25-20107/">https://rscf.ru/project/25-25-20107/</a> ) and a subsidy grant allocated by the Department of Scientific, Technological Development and Innovative Activities of Tomsk Region (Agreement № 02/1/2025).
<b>Compliance with ethical standards:</b>	the study was approved by the local Ethics Committee, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС (protocol No. 277 dated 26/02/2025). Informed consent was obtained from all patients.
<b>For citation:</b>	Maksimova A.S., Samatov D.S., Listratov A.I., Merzlikin B.S., Shelkovnikova T.A., Andreev S.L., Zavadovsky K.V. Non-contrast cine cardiac magnetic resonance radiomics for the prediction of left ventricular adverse remodeling in patients with ischemic cardiomyopathy: a pilot study. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2026;41(1):55–63. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-2889">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-2889</a>

## Введение

Неблагоприятное ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с ишемической кардиомиопатией (ИКМП) представляет собой патофизиологический процесс, инициированный повреждением миокарда и сопровождающийся комплексными структурными и морфофункциональными изменениями [1]. Данные изменения, затрагивающие экспрессию генов, молекулярные, клеточные и интерстициальные функции, приводят к дилатации ЛЖ, нарушению его функции и, как следствие, неблагоприятным клиническим исходам [2]. В современной научной литературе представлен широкий спектр параметров и пороговых значений для определения ремоделирования ЛЖ [3]. Наиболее распространенными критериями являются относительные изменения конечно-диастолического (КДО) и конечно-систолического объемов (КСО) ЛЖ [4]. Благодаря широкой доступности, эхокардиография (ЭхоКГ) является основным методом оценки ремоделирования ЛЖ как в научных исследованиях, так и в клинической практике. Наиболее часто для определения ремоделирования ЛЖ используются пороговые значения увеличения КДО ЛЖ на 20% и КСО ЛЖ на 15% [5]. Вместе с тем существуют данные, что изменение КДО ЛЖ  $\geq 10\%$ , по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца, обладает наибольшей прогностической значимостью в отношении определения ремоделирования ЛЖ [6]. Раннее выявление неблагоприятного ремоделирования ЛЖ и его предикторов способно повысить точность послеоперационного мониторинга и оптимизировать тактику персонализированного лечения пациентов высокого риска [7].

Перспективным направлением в решении этой задачи является радиомический анализ – метод высокоуровневой обработки медицинских изображений, позволяющий преобразовывать данные визуализирующих методов в количественные показатели для точной характеристики патологических изменений тканей [8, 9]. Применительно к МРТ сердца радиомика все чаще используется для оценки миокарда при различной патологии, знаменуя переход от качественной визуальной оценки к высокопараметрическому анализу, основанному на данных. Ключевым направлением ее развития является создание

диагностических алгоритмов на основе нативных изображений, позволяющих в отдельных случаях избежать необходимости контрастного усиления [10]. В ряде исследований подтвержден потенциал радиомики и машинного обучения в оценке локализации и распространенности рубцовой ткани [11, 12], дифференциальной диагностике дилатационной кардиомиопатии и ИКМП [13], а также характеристике различных типов кардиомиопатий [14, 15]. Однако исследования, посвященные радиомическому анализу бесконтрастных МРТ-изображений сердца в кино-режиме для прогнозирования неблагоприятного ремоделирования ЛЖ у пациентов с ИКМП, остаются единичными и в России не представлены или представлены единичными работами.

Цель исследования: оценить прогностическую значимость радиомических признаков, основанных на бесконтрастных изображениях МРТ сердца в кино-режиме, для оценки риска развития неблагоприятного ремоделирования ЛЖ у пациентов с ИКМП.

## Материал и методы

### Пациенты и дизайн исследования

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Все пациенты, включенные в исследование, подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Работа одобрена локальным комитетом по биомедицинской этике № 277 от 26 февраля 2025 г. МРТ исследования были выполнены на базе Центра коллективного пользования научно-исследовательского оборудования «Медицинская геномика» Томского НИМЦ.

В данное наблюдательное когортное ретроспективное одноцентровое исследование были включены пациенты обоего пола в возрасте от 52 до 65 лет с установленным диагнозом ИКМП (имеющие многососудистое поражение коронарных артерий; перенесенный инфаркт миокарда; фракцию выброса ЛЖ  $< 40\%$ ; конечно-систолический индекс  $> 60$  мл/м<sup>2</sup>; сердечную недостаточность II IV функционального класса по NYHA). Набор пациентов осуществлялся в 2012–2023 гг. У всех пациентов были показания

для хирургического лечения ИКМП. Критерии невключения: пороки сердца различного генеза, повторные острые инфаркты миокарда. Критерий исключения: низкое качество изображений кино-МРТ. На предоперационном этапе всем пациентам выполнялась МРТ сердца с контрастированием по клиническим показаниям (для оценки жизнеспособности миокарда).

В ранний послеоперационный период и через год после операции всем пациентам проводилась ЭхоКГ. Критерием продолженного ремоделирования ЛЖ служило увеличение КДО  $\geq 10\%$  через год после операции, по данным ЭхоКГ [6]. Были сформированы две группы исследования: группа 1 – пациенты с ИКМП без аневризмы ЛЖ, которым выполнялось изолированное коронарное шунтирование (КШ); группа 2 – пациенты с ИКМП и аневризмой ЛЖ, которым проводилось КШ в сочетании с аневризмэктомией и пластикой ЛЖ. Дальнейший анализ был выполнен в целом по всей выборке и по каждой из групп в отдельности. Первичной конечной точкой в данном исследовании стало наличие ремоделирования ЛЖ.

В контрольную группу вошли 28 пациентов без морфофункциональных и структурных изменений миокарда ЛЖ, по данным МРТ сердца с контрастированием. Дизайн исследования представлен на рисунке 1. Радиомический анализ применялся к бесконтрастным изображениям МРТ в кино-режиме.

### МРТ сердца с контрастированием

Всем участникам исследования было выполнено МРТ-сердца с контрастированием по стандартному протоколу с использованием 1,5 Тл томографа Vantage Titan (Toshiba). Исследование осуществлялось с ЭКГ-синхронизацией, синхронизацией по дыханию, получением изображений по короткой и длинной осям сердца до и после контрастирования (гадобутрол (Гадовист / Гадобускан)). Технические параметры: толщина срезов: 7–8 мм, ма-

трица изображений:  $256 \times 256$ , время инверсии (TI), в среднем  $300 \pm 10$  мс. Постпроцессорная обработка проводилась на рабочей станции AdvantageWorkstations (GE Healthcare, США) с применением специализированного программного обеспечения CVI42 (Circle Cardiovascular Imaging Inc., Канада).

Радиомический анализ выполнялся на основе бесконтрастных изображений МРТ сердца в кино-режиме в конце диастолы. Все изображения были сегментированы с использованием программного обеспечения 3D Slicer (version 5.2.2), радиомические признаки извлекались автоматически с помощью расширения SlicerRadiomics (version aa418a5). Последовательно осуществлялось ручное очерчивание области интереса на МРТ срезах по короткой оси (в режиме SSFP), соответствующих визуально интактному миокарду на постконтрастных МРТ изображениях с последующим извлечением текстурных характеристик (рис. 2). Критериями визуального интактного миокарда считалось сочетание следующих характеристик: отсутствие повышения интенсивности МР-сигнала на T2 взвешенных изображениях; отсутствие истончения стенки; отсутствие накопления контрастного вещества в отсроченную фазу. Для каждой зоны интереса было получено по 107 радиомических признаков: признаки первого порядка, описывающие распределение интенсивности вокселей (например, среднее значение, эксцесс, энтропия) без учета пространственных взаимосвязей, и признаки второго порядка, отражающие пространственные взаимосвязи между соседними вокселями и характеризующие текстуру и неоднородность ткани.

Эхокардиографическое исследование проводилось с применением одной из ультразвуковых систем: Vivid-7 Dimension, Vivid-7 Expert; Vivid E9. В процессе исследования использовались следующие режимы: импульсно-волновой, непрерывно-волновой, цветовой; режимы

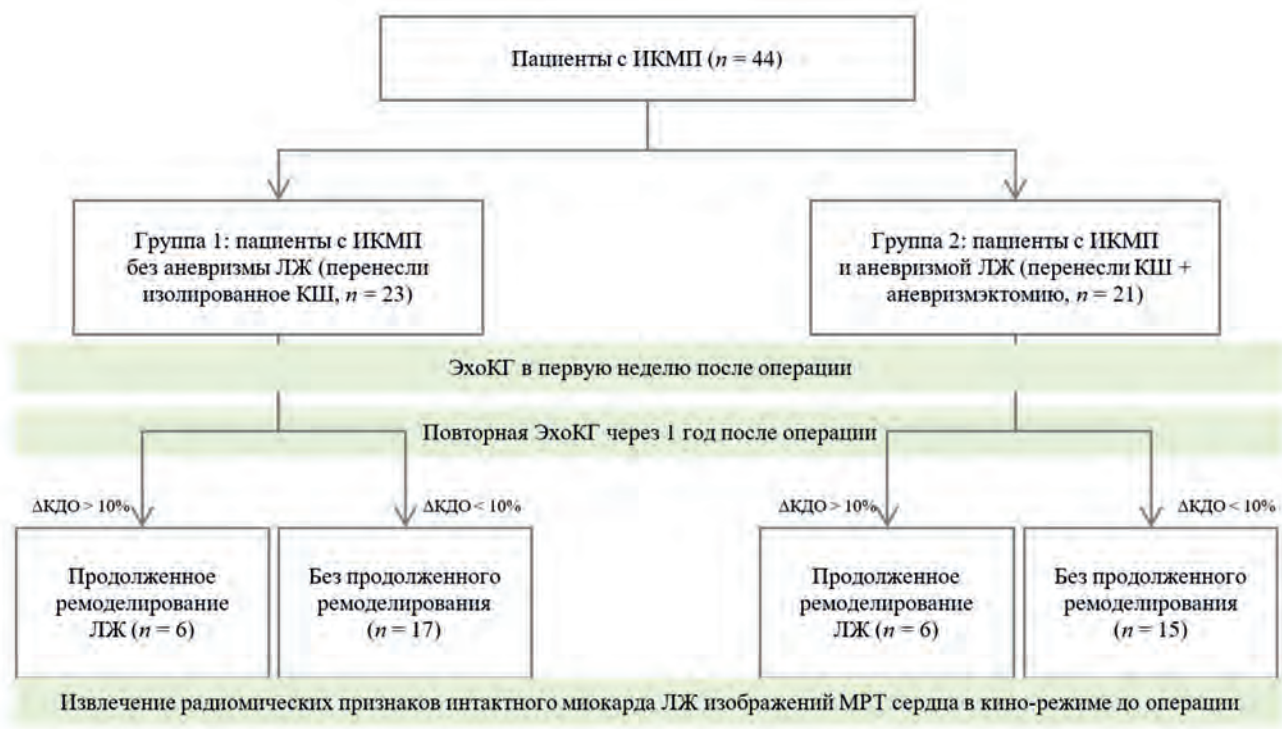


Рис. 1. Дизайн исследования  
Fig. 1. Study design

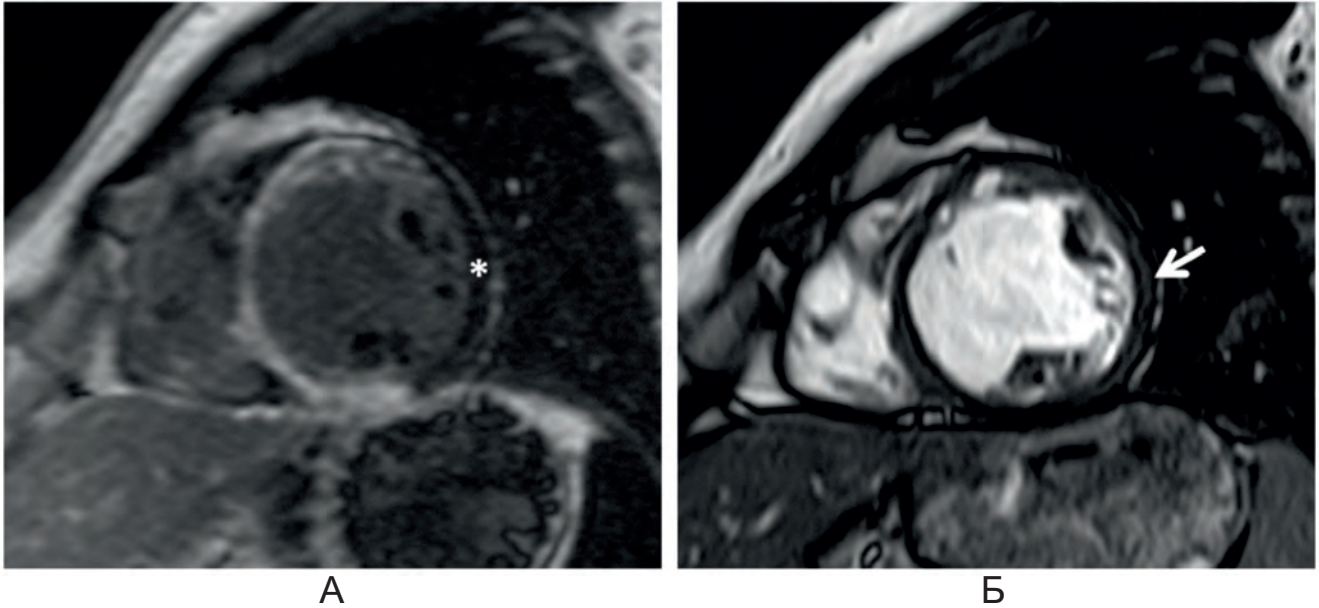


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография сердца, Пациент Л., возраст 61 год, с ишемической кардиомиопатией. А – отсроченное контрастирование, короткая ось; Б – кино-режим, SSFP последовательность: короткая ось, диастола. Отмечается трансмуральное накопление контрастного вещества по нижней, передней стенкам левого желудочка и межжелудочковой перегородке; в проекции боковой стенки левого желудочка данных об ишемическом повреждении миокарда нет. На изображениях магнитно-резонансной томографии сердца в кино-режиме формируется зона интереса в области боковой стенки (стрелка), что соответствует визуально интактному миокарду на изображении с отсроченным контрастированием (звездочка)  
 Fig. 2. Cardiac MRI in Patient L., 61, with ischemic cardiomyopathy. A – late gadolinium enhancement (LGE) short-axis view; B – cine mode, SSFP sequence: short-axis view (diastolic phase). Transmurular LGE is observed in the inferior and anterior left ventricular (LV) walls and the interventricular septum. No evidence of ischemic injury is seen in the lateral LV wall. On the cine image the region of interest in the lateral wall (white arrow) corresponds to visually preserved myocardium on the LGE image (white asterisk)

доплеровской визуализации тканей: импульсно-волновое тканевое доплеровское исследование; режимы постпроцессинговой количественной обработки двумерных цветовых доплеровских данных. Эхокардиографические параметры оценивались в обе фазы сердечного цикла как в абсолютных цифрах, так и индексированных к площади поверхности тела.

### Статистическая обработка

Проверка нормальности распределения параметров выполнялась с использованием критерия Шапиро – Уилка. Сравнение количественных показателей в двух независимых группах проводилось с использованием U-критерия Манна – Уитни. Категориальные данные представлены в виде абсолютных и относительных частот,  $n$  (%). Для определения диагностической ценности радиомических признаков применялся ROC-анализ однофакторных моделей классификации пациентов в группы риска. Для наиболее значимых предикторов ( $AUC > 0,8$ ) были рассчитаны чувствительность (Se) и специфичность (Sp). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял 0,05.

### Результаты

Всего в исследование было отобрано 44 пациента с ИКМП ( $59,2 \pm 8,1$  года), которым выполнялось хирургическое лечение: изолированное КШ ( $n = 23$ ) либо КШ в сочетании с аневризмэктомией и пластикой ЛЖ ( $n = 21$ ). Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Через год после операции по результатам ЭхоКГ продолженное ремоделирование ЛЖ было выявлено у 12 пациентов: по 6 пациентов в группах 1 и 2 соответственно.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Table 1. Clinical characteristics of patients

Показатель	Значение
Возраст, лет	$59,2 \pm 8,1$
Пол, мужчины, $n$ (%)	41 (93)
Индекс массы тела, $кг/м^2$	$27,9 \pm 3,7$
Ожирение, $n$ (%)	11 (23)
Дислипидемия, $n$ (%)	25 (57)
Сахарный диабет, $n$ (%)	7 (16)
Артериальная гипертензия, $n$ (%)	28 (64)
Функциональный класс сердечной недостаточности, $n$ (%)	
I	17 (39)
II	24 (55)
III	3 (7)
IV	
Функциональный класс стенокардии напряжения, $n$ (%)	
I	2 (5)
II	12 (27)
III	29 (66)
IV	1 (2)
Хроническая почечная недостаточность, $n$ (%)	12 (27)
Хроническая обструктивная болезнь легких, $n$ (%)	13 (30)
Хроническая ишемия головного мозга, $n$ (%)	12 (27)

### Результаты радиомического анализа данных МРТ сердца

Радиомическому анализу было подвергнуто 72 зоны интереса на изображениях в кино-режиме, соответствующие участкам визуально интактного миокарда на постконтрастных изображениях у пациентов с ИКМП ( $n = 44$ ) и участкам миокарда пациентов контрольной группы ( $n = 28$ ).

В результате сравнения радиомических признаков

визуально интактного миокарда в целом по выборке пациентов после операции КШ или КШ в сочетании с аневризмом миокарда и радиомических признаков миокарда контрольной группы были выявлены 30 статистически значимо различающихся признаков ( $p < 0,05$ ). При этом умеренная предсказательная способность ( $0,7 < AUC < 0,8$ ) была установлена у 11 признаков (GLCM – 2, GLDM – 2, GLRLM – 3, GLSZM – 3, NGTDM – 1). При сравнении участков визуально интактного миокарда у пациентов с ИКМП с ремоделированием ЛЖ и без него определены 36 статистически значимо различающихся радиомических признаков ( $p < 0,05$ ). Из них высокая предсказательная способность ( $AUC > 0,8$ ) была выявлена у двух признаков (Median-First Order Features, Contrast – NGTDM), умеренная ( $0,7 < AUC < 0,8$ ) – у 16 признаков (First Order Features – 4, GLCM – 4, GLDM – 2, GLRLM – 3, GLSZM – 3), таблица 2.

Для двух наиболее значимых признаков – Median (First

Order Features) и Contrast (NGTDM), демонстрирующих высокую способность прогнозирования ремоделирования ЛЖ в целом по выборке ( $AUC > 0,8$ ), были получены следующие показатели чувствительности и специфичности:  $Se = 75\%$ ,  $Sp = 81,2\%$  и  $Se = 91,7\%$ ,  $Sp = 68,7\%$  соответственно (рис. 3).

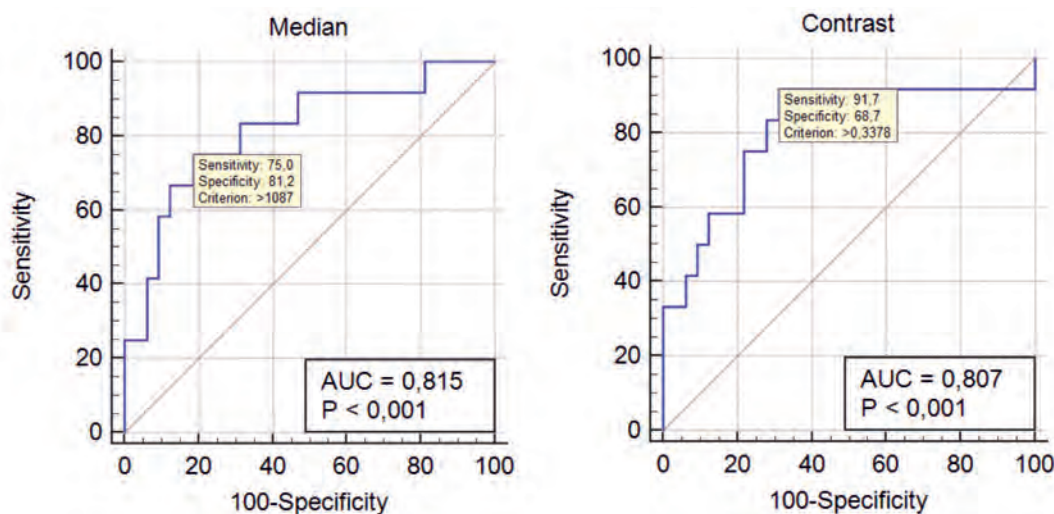
В результате сравнения радиомических признаков визуально интактного миокарда в подгруппе пациентов после изолированной операции КШ и радиомических признаков миокарда контрольной группы были выявлены только три статистически значимо различающихся признака, относящихся к группе GLCM ( $p < 0,05$ ) с низкой предсказательной способностью ( $AUC < 0,5$ ). При сравнении участков визуально интактного миокарда у пациентов с ИКМП с ремоделированием и без него определены четыре статистически значимо различающихся радиомических признака ( $p < 0,05$ ), из них высокая предсказательная способность ( $AUC > 0,8$ ) была выявлена у одно-

**Таблица 2.** Радиомические признаки с умеренной и высокой способностью прогноза ремоделирования левого желудочка в целом по выборке (группы 1, 2)

**Table 2.** Radiomic features with moderate and high ability to forecast of LV remodeling in the entire sample (groups 1, 2)

Радиомические признаки	Контроль vs Ремоделирование «+»		Ремоделирование «+» vs Ремоделирование «-»	
	AUC	$p$	AUC	$p$
Run Percentage (GLRLM)	0,76	0,01	0,77	0,01
Dependence Non Uniformity Normalized (GLDM)	0,75	0,01	0,75	0,01
Zone Percentage (GLSZM)	0,75	0,01	0,75	0,01
Small Dependence Emphasis (GLDM)	0,74	0,02	0,75	0,01
Short Run Emphasis (GLRLM)	0,74	0,02	0,76	0,01
Run Length Non Uniformity Normalized (GLRLM)	0,73	0,02	0,76	0,01
Difference Average (GLCM)	0,73	0,02	0,78	0,00
Small Area Emphasis (GLSZM)	0,72	0,03	0,76	0,01
Size Zone Non Uniformity Normalized (GLSZM)	0,72	0,03	0,76	0,01
Contrast (NGTDM)	0,72	0,03	0,81	0,00
Contrast (GLCM)	0,71	0,03	0,76	0,01
Median (First Order Features)	0,69	0,07	0,82	0,001

Примечание: GLRLM (gray level run length matrix features) – матрица длин серий уровней серого, GLDM (gray level dependence matrix features) – матрица зависимости уровней серого, GLSZM – (gray level size zone matrix features) – матрица размера зон уровня серого, GLCM – (gray level co-occurrence matrix features) – матрица совпадения уровней серого, NGTDM – (neighbouring gray tone difference matrix features) – матрица различий соседних оттенков серого, Run Percentage – доля серий, Dependence Non Uniformity Normalized – нормированная зависимость неравномерности, Zone Percentage – процент зон, Small Dependence Emphasis – выраженность малых зависимостей, Short Run Emphasis – выраженность коротких серий, Run Length Non Uniformity Normalized – нормированная неравномерность длины ряда, Difference Average – разница средних, Small Area Emphasis – выраженность небольших зон, Size Zone Non Uniformity Normalized – нормированная неравномерность размера зон, Contrast – контрастность, Contrast – контраст, Median (First Order Features) – медиана (признаки первого порядка).



**Рис. 3.** ROC-кривые радиомических признаков: Медиана (признаки первого порядка) и Контрастность (матрица различий соседних оттенков серого) для прогнозирования неблагоприятного ремоделирования левого желудочка в целом по выборке

**Fig. 3.** ROC curves of radiomic features: Median (First Order Features) and Contrast (NGTDM) for predicting left ventricular adverse remodeling in the entire sample

го признака (10Percentile – First Order Features), низкая (AUC < 0,5) – у 3 признаков (GLCM), таблица 3.

В подгруппе пациентов после операции КШ в сочетании с аневризмэктомией в результате сравнения радиомических признаков визуально интактного миокарда и радиомических признаков миокарда контрольной группы из 107 признаков были выявлены 27 статистически значимо различающихся ( $p < 0,05$ ). При этом высокая предсказательная способность (AUC > 0,8) была установлена у 5 признаков (GLDM – 2, GLRLM – 1, GLSZM – 2),

умеренная предсказательная способность ( $0,7 < AUC < 0,8$ ) – у 6 признаков (GLCM – 3, GLRLM – 2, GLSZM – 1). При сравнении участков визуально интактного миокарда у пациентов с ИКМП с ремоделированием и без него в данной группе определены 32 статистически значимо различающихся радиомических признака ( $p < 0,05$ ). Из них высокая предсказательная способность (AUC > 0,8) была установлена у 16 признаков (First Order Features – 3, GLCM – 4, GLDM – 2, GLRLM – 3, GLSZM – 3, NGTDM – 1), таблица 4.

**Таблица 3.** Радиомические признаки с умеренной и высокой способностью прогнозирования ремоделирования левого желудочка в группе пациентов с ишемической кардиомиопатией без аневризмы левого желудочка (группа 1)

**Table 3.** Radiomic features with moderate and high ability for predicting left ventricular adverse remodeling in patients with ICM without LV aneurysm (group 1)

Радиомические признаки	Контроль vs Ремоделирование «+»		Ремоделирование «+» vs Ремоделирование «-»	
	AUC	p	AUC	p
Inverse Difference Moment Normalized – Idmn (GLCM)	0,20	0,02	0,18	0,02
Inverse Difference Normalized – Idn (GLCM)	0,20	0,02	0,20	0,03
Correlation (GLCM)	0,17	0,01	0,15	0,01
10Percentile (First Order Features)	0,61	0,41	0,82	0,02

Примечание: GLCM (gray level co-occurrence matrix features) – матрица совпадения уровней серого, Inverse Difference Moment Normalized (Idmn) – нормированный момент обратной разности, Inverse Difference Normalized (Idn) – нормированная обратная разность, Correlation – корреляция, 10Percentile (First Order Features) – 10% процентиль.

**Таблица 4.** Радиомические признаки с умеренной и высокой способностью прогнозирования ремоделирования левого желудочка в группе пациентов с ишемической кардиомиопатией и аневризмой левого желудочка (группа 2)

**Table 4.** Radiomic features with moderate and high ability for predicting left ventricular adverse remodeling in patients with ICM with LV aneurysm (group 2)

Радиомические признаки	Контроль vs Ремоделирование «+»		Ремоделирование «+» vs Ремоделирование «-»	
	AUC	p	AUC	p
Run Percentage (GLRLM)	0,83	0,01	0,88	0,01
Zone Percentage (GLSZM)	0,83	0,01	0,88	0,01
Dependence Non Uniformity Normalized (GLDM)	0,82	0,01	0,86	0,01
Small Area Emphasis (GLSZM)	0,80	0,02	0,88	0,01
Small Dependence Emphasis (GLDM)	0,80	0,02	0,88	0,01
Size Zone Non Uniformity Normalized (GLSZM)	0,80	0,02	0,88	0,01
Short Run Emphasis (GLRLM)	0,79	0,03	0,86	0,01
Difference Average (GLCM)	0,79	0,03	0,92	0,00
Run Length Non Uniformity Normalized (GLRLM)	0,78	0,03	0,87	0,01
Contrast (NGTDM)	0,76	0,05	0,88	0,01

Примечание: GLRLM (gray level run length matrix features) – матрица длин серий уровней серого, GLDM (gray level dependence matrix features) – матрица зависимости уровней серого, GLSZM (gray level size zone matrix features) – матрица размера зон уровня серого, GLCM – (gray level co-occurrence matrix features) – матрица совпадения уровней серого, NGTDM – (neighbouring gray tone difference matrix features) – матрица различий соседних оттенков серого, Run Percentage – доля серий, Zone Percentage – процент зон, Dependence Non Uniformity Normalized – нормированная зависимость неравномерности, Small Area Emphasis – выраженность небольших зон, Small Dependence Emphasis – выраженность малых зависимостей, Size Zone Non Uniformity Normalized – нормированная неравномерность размера зон, Short Run Emphasis – выраженность коротких серий, Difference Average – разница средних, Run Length Non Uniformity Normalized – нормированная неравномерность длины ряда, Contrast – контрастность.

## Обсуждение

Данное пилотное исследование демонстрирует потенциальную значимость радиомического анализа нативных изображений МРТ сердца в кино-режиме для прогнозирования неблагоприятного ремоделирования ЛЖ у пациентов с ИКМП после хирургического лечения. Полученные результаты указывают на то, что текстурные особенности визуально интактного миокарда, оцененные с помощью радиомических признаков, содержат информацию, которая может служить ранним маркером процессов ремоделирования еще до появления явных морфофункциональных изменений. Ключевым выводом данной работы является существенная разница в прогностической способности радиомической модели в зависимости от наличия аневризмы ЛЖ у пациентов с ИКМП.

Наибольшее количество статистически значимых признаков с высокой и умеренной предсказательной способностью было выявлено в группе пациентов с ИКМП

и аневризмой ЛЖ, перенесших комбинированное вмешательство – КШ в сочетании с аневризмэктомией и пластикой ЛЖ. Это позволяет предположить, что патофизиологические процессы ремоделирования в этой группе имеют более выраженный и, возможно, более однородный характер, что делает их доступными для выявления с помощью радиомического анализа. Напротив, в группе пациентов, перенесших только КШ, радиомические признаки продемонстрировали низкую дифференцирующую способность. Это может объясняться менее выраженным характером ремоделирования или большей гетерогенностью патофизиологических процессов в данной подгруппе, что требует дальнейшего изучения на более крупных выборках.

Важным аспектом данного исследования является то, что наиболее значимые радиомические признаки относятся к категории признаков второго порядка: GLRLM (Run Percentage), GLSZM (Zone Percentage) и GLDM

(Dependence Non Uniformity Normalized). Эти признаки количественно описывают неоднородность текстуры миокарда, отражая пространственное распределение интенсивности вокселей и особенности их взаимного расположения [16]. Очевидно, что эти изменения визуально не определяются при качественном анализе изображений, но отражают начальные, субклинические стадии фиброза, воспаления или других интерстициальных изменений, которые предшествуют манифестному ремоделированию и нарушению функции ЛЖ [17, 18]. Это согласуется с данными других исследований, в которых радиомика демонстрирует способность выявлять скрытые паттерны, невидимые человеческому глазу [3].

Клиническая значимость данного исследования заключается в подтверждении возможности использования бесконтрастного протокола МРТ для решения сложной прогностической задачи, что особенно актуально для пациентов с противопоказаниями к введению гадолиний-содержащих контрастных препаратов (например, при тяжелой хронической болезни почек). Применение данного протокола МРТ позволяет снизить затраты и время исследования, что может способствовать более широкому внедрению метода в рутинную клиническую практику для динамического наблюдения.

Перспективы дальнейших исследований видятся в таких направлениях, как увеличение размера выборки и проведение проспективных исследований; интеграция радиомических признаков с клиническими и лабораторными данными для построения комплексных предиктивных моделей с использованием методов машинного обучения.

## Ограничения

Основными ограничениями настоящего исследования являются его ретроспективный дизайн и одноцентровый характер, что может быть причиной смещения выборки. Кроме того, исследование было проведено на относительно небольшой выборке пациентов. Ручная сегментация миокарда может быть основой существенной меж- и внутриоператорской вариабельности, которую мы не оценивали в данной работе. Для подтверждения клинической значимости предложенной радиомической модели необходимы проспективные исследования. Тем не менее, в работе продемонстрированы статистически значимые различия радиомических признаков интактного миокарда у пациентов с ИКМП с ремоделированием ЛЖ и без него.

## Заключение

Радиомический анализ бесконтрастных изображений МРТ сердца в кино-режиме является перспективным инструментом для стратификации риска неблагоприятного ремоделирования ЛЖ у пациентов с ИКМП, особенно после комбинированных хирургических вмешательств. Дальнейшая разработка и валидация этих подходов может способствовать персонализации тактики ведения пациентов и улучшению отдаленных клинических исходов.

## Литература / References

- Cohn J.N., Ferrari R., Sharpe N. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: a consensus paper from an International Forum on Cardiac Remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000;35(3):569–582. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(99\)00630-0](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00630-0)
- Aimo A., Gaggin H.K., Barison A., Emdin M., Januzzi J.L.Jr. Imaging, biomarker, and clinical predictors of cardiac remodeling in heart failure with reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2019;7(9):782–794. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.06.004>
- Xin A., Liu M., Chen T., Chen F., Qian G., Zhang Y. et al. Non-contrast cine cardiac magnetic resonance derived-radiomics for the prediction of left ventricular adverse remodeling in patients with ST-Segment elevation myocardial infarction. *Korean J. Radiol.* 2023;24(9):827–837. <https://doi.org/10.3348/kjr.2023.0061>
- Legallois D., Hodzic A., Alexandre J., Dolladille C., Saloux E., Manrique A. et al. Definition of left ventricular remodelling following ST-elevation myocardial infarction: a systematic review of cardiac magnetic resonance studies in the past decade. *Heart Fail. Rev.* 2022;27(1):37–48. <https://doi.org/10.1007/s10741-020-09975-3>
- Bière L., Donal E., Jacquier A., Croisille P., Genée O., Christiaens L. et al. A new look at left ventricular remodeling definition by cardiac imaging. *Int. J. Cardiol.* 2016;209:17–19. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.02.009>
- Reindl M., Reinstadler S.J., Tiller C., Feistritzer H.J., Kofler M., Brix A. et al. Prognosis-based definition of left ventricular remodeling after ST-elevation myocardial infarction. *Eur. Radiol.* 2019;29(5):2330–2339. <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5875-3>
- Rodriguez-Palomares J.F., Gavara J., Ferreira-González I., Valente F., Rios C., Rodríguez-García J. et al. Prognostic value of initial left ventricular remodeling in patients with reperfused STEMI. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2019;12(12):2445–2456. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.02.025>
- Максимова А.С., Усов В.Ю., Шелковникова Т.А., Мочула О.В., Рюмшина Н.И., Сухарева А.Е. и др. Радиомический анализ магнитно-резонансных изображений сердца: обзор литературы. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2023;38(3):13–22. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-13-22>
- Maksimova A.S., Ussov W.Yu., Shelkovnikova T.A., Mochula O.V., Ryumshina N.I., Sykhareva A.E. et al. Cardiac MRI Radiomics: review. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2023;38(3):13–22. (In Russ.). <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-13-22>
- Yue X., Cui J., Huang S., Liu W., Qi J., He K. et al. An interpretable radiomics-based machine learning model for predicting reverse left ventricular remodeling in STEMI patients using late gadolinium enhancement of myocardial scar. *Eur. Radiol.* 2025;35(10):6302–6312. <https://doi.org/10.1007/s00330-025-11419-1>
- Castellaccio A., Almeida Arostegui N., Palomo Jiménez M., Quiñones Tapia D., Bret Zurita M., Vañó Galván E. Artificial intelligence in cardiovascular magnetic resonance imaging. *Radiologia (Engl. Ed.).* 2025;67(2):239–247. <https://doi.org/10.1016/j.rxeng.2025.03.001>
- Avard E., Shiri I., Hajianfar G., Abdollahi H., Kalantari K.R., Houshmand G. et al. Non-contrast Cine Cardiac Magnetic Resonance image radiomics features and machine learning algorithms for myocardial infarction detection. *Comput. Biol. Med.* 2022;141:105145. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2021.105145>
- Максимова А.С., Саматов Д.С., Мерзликин Б.С., Шелковникова Т.А., Листратов А.И., Завадовский К.В. Возможности радиомического анализа МРТ-изображений сердца в кино-режиме в определении постинфарктных областей миокарда левого желудочка. *Digital Diagnostics.* 2024;5(4):682–694. <https://doi.org/10.17816/DD630602>
- Maksimova A.S., Samatov D.S., Merzlikin B.S., Shelkovnikova T.A., Listratov A.I., Zavadovsky K.V. Potential use of radiomics analysis of cine-mode cardiac MRI to detect post-infarction lesions in the left ventricular myocardium. *Digital Diagnostics.* 2024;5(4):682–694. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/DD630602>
- Lasode J., Chantaksinopas W., Khongwirotpan S., Chattranukulchai P., Vorasettakarnkij Y., Sriswasdi S. et al. Radiomics for differential diagnosis of ischemic and dilated cardiomyopathy using non-contrast-enhanced cine cardiac magnetic resonance imaging. *Radiol. Med.* 2025;130(5):650–661. <https://doi.org/10.1007/s11547-025-01979-z>
- Зайцев В.В., Сафронов К.С., Конасов К.С., Бавшин Т.Р., Манохин К.А., Образцова Л.А. и др. Разработка предиктивных моделей для дифференциальной диагностики гипертрофической кардиомиопатии. *Российский кардиологический журнал.* 2024;29(11):6130. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6130>
- Zaitsev V.V., Safronov K.S., Konasov K.S., Bavshin T.R., Manokhin K.A., Obraztsova L.A. et al. Development of predictive models for differential diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(11):6130. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6130>
- Amyar A., Al-Deiri D., Sroubek J., Kiang A., Ghanbari F., Nakamori S. et al. Radiomic cardiac MRI signatures for predicting ventricular

- arrhythmias in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JACC Adv.* 2025;4(4):101684. <https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2025.101684>
16. Deng J., Zhou L., Liao B., Cai Q., Luo G., Zhou H., Tang H. Challenges in clinical translation of cardiac magnetic resonance imaging radiomics in non-ischemic cardiomyopathy: a narrative review. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2024;14(6):1210–1227. <https://doi.org/10.21037/cdt-24-138>
17. Chen B.H., An D.A., He J., Wu C.W., Yue T., Wu R. et al. Myocardial extracellular volume fraction radiomics analysis for differentiation of reversible versus irreversible myocardial damage and prediction of left ventricular adverse remodeling after ST-elevation myocardial infarction. *Eur. Radiol.* 2021;31:504–514. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07117-9>
18. Chang S., Han K., Kwon Y., Kim L., Hwang S., Kim H. et al. T1 Map-based radiomics for prediction of left ventricular reverse remodeling in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Korean J. Radiol.* 2023;24:395–405. <https://doi.org/10.3348/kjr.2023.0065>

## Информация о вкладе авторов

Максимова А.С. – разработка дизайна исследования, обработка, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного содержания, написание текста рукописи; Саматов Д.С. – статистическая обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Листратов А.И. – статистическая обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Мерзликин Б.С. – обзор и редактирование; Шелковникова Т.А. – сбор клинического материала, обзор и редактирование, написание текста рукописи; Андреев С.Л. – отбор, обследование и лечение пациентов, сбор клинического материала; Завадовский К.В. – разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, утверждение рукописи для публикации, обзор и редактирование.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Сведения об авторах

**Максимова Александра Сергеевна**, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение рентгеновских и томографических методов диагностики, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [asmximova@yandex.ru](mailto:asmximova@yandex.ru); <http://orcid.org/0000-0002-4871-3283>.

**Саматов Денис Сергеевич**, магистрант ТПУ; лаборант-исследователь, отделение рентгеновских и томографических методов диагностики, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [denissamatov470@gmail.com](mailto:denissamatov470@gmail.com); <http://orcid.org/0009-0000-1821-323X>.

**Листратов Артём Игоревич**, аспирант, кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии, СибГМУ; лаборант-исследователь, отделение рентгеновских и томографических методов диагностики, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [listrat312@gmail.com](mailto:listrat312@gmail.com); <http://orcid.org/0009-0004-3202-8179>.

**Мерзликин Борис Сергеевич**, канд. физ.-мат. наук, заведующий кафедрой – руководитель отделения математики и математической физики на правах кафедры, ТПУ, Томск, Россия, e-mail: [merzlikin@tpu.ru](mailto:merzlikin@tpu.ru); <http://orcid.org/0000-0001-8545-9491>.

**Шелковникова Татьяна Александровна**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отделение рентгеновских и томографических методов диагностики, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [ffily@mail.ru](mailto:ffily@mail.ru); <http://orcid.org/0000-0003-1367-5309>.

**Андреев Сергей Леонидович**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [anselen@rambler.ru](mailto:anselen@rambler.ru); <http://orcid.org/0000-0003-4049-8715>.

**Завадовский Константин Валерьевич**, д-р мед. наук, заведующий отделом лучевой диагностики, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [konstz@cardio-tomsk.ru](mailto:konstz@cardio-tomsk.ru); <http://orcid.org/0000-0002-1513-8614>.

Поступила 11.12.2025;  
рецензия получена 15.12.2025;  
принята к публикации 17.12.2025.

## Information on author contributions

Maksimova A.S. – study design development, data processing, analysis, and interpretation, critical content revision, manuscript writing; Samatov D.S. – statistical processing, data analysis and interpretation, manuscript writing; Listratov A.I. – statistical processing, data analysis and interpretation, manuscript writing; Merzlikin B.S. – review and editing; Shelkovnikova T.A. – clinical material collection, review and editing, manuscript writing; Andreev S.L. – patient selection, examination and treatment, clinical material collection; Zavadovsky K.V. – study design development, manuscript writing, manuscript approval for publication, review and editing.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## Information about the authors

**Aleksandra S. Maksimova**, Cand. Sci. (Medicine), Research Scientist, Department of Radiology and Tomography, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: [asmximova@yandex.ru](mailto:asmximova@yandex.ru); <http://orcid.org/0000-0002-4871-3283>.

**Denis S. Samatov**, Master Student, TPU; Laboratory Research Assistant, Department of Radiology and Tomography, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: [denissamatov470@gmail.com](mailto:denissamatov470@gmail.com); <http://orcid.org/0009-0000-1821-323X>.

**Artem I. Listratov**, Graduate Student, Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, SSMU; Laboratory Research Assistant, Department of Radiology and Tomography, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: [listrat312@gmail.com](mailto:listrat312@gmail.com); <http://orcid.org/0009-0004-3202-8179>.

**Boris S. Merzlikin**, Cand. Sci. (Phys. Math.), Head of Department Mathematics and Mathematical Physics with the rights of a department, TPU, Tomsk, Russia, e-mail: [merzlikin@tpu.ru](mailto:merzlikin@tpu.ru); <http://orcid.org/0000-0001-8545-9491>.

**Tatyana A. Shelkovnikova**, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Radiology and Tomography, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: [ffily@mail.ru](mailto:ffily@mail.ru); <http://orcid.org/0000-0003-1367-5309>.

**Sergey L. Andreev**, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, e-mail: [anselen@rambler.ru](mailto:anselen@rambler.ru); <http://orcid.org/0000-0003-4049-8715>.

**Konstantin V. Zavadovsky**, Dr. Sci. (Med.), Head of Cardiac Imaging Department, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: [konstz@cardio-tomsk.ru](mailto:konstz@cardio-tomsk.ru); <http://orcid.org/0000-0002-1513-8614>.

Received 11.12.2025;  
review received 15.12.2025;  
accepted for publication 17.12.2025.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-41-1-64-73>  
УДК 616.12-089.168.1-085:616.12-008.313-073.43-092.4

# Влияние непароксизмальной фибрилляции предсердий на клинические и эхокардиографические показатели респондеров кардиоресинхронизирующей терапии в отдаленном послеоперационном периоде (одноцентровое ретроспективное обсервационное исследование)

Глумсков А.Б., Дурманов С.С., Ушаков Р.Ю., Базылев В.В.

Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФЦССХ Минздрава России (Пенза)), 440071, Российская Федерация, Пенза, ул. Стасова, 6

## Аннотация

**Обоснование.** Фибрилляция предсердий (ФП) – распространенная и сложная проблема для пациентов с сердечной недостаточностью (СН). При этом ФП и СН образуют синергическое взаимодействие. Эффективным методом лечения определенных групп больных с СН является сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ). Учитывая данный факт, отрицательная динамика эхокардиографических показателей у пациентов с эффективной СРТ и непароксизмальной ФП представляет интерес для изучения.

**Цель:** оценка влияния непароксизмальной ФП на клинические и эхокардиографические показатели у респондеров СРТ в отдаленном послеоперационном периоде.

**Материал и методы.** Выполнено одноцентровое ретроспективное обсервационное исследование 608 пациентов, которым за период с 2009 по 2022 гг. выполнялась первичная имплантация устройства СРТ (-Р / -Д). Ответ на СРТ оценивался в сроке наилучшей динамики показателей. Отобрано 139 пациентов. Всем больным с непароксизмальной ФП выполнялась радиочастотная абляция (РЧА) атриовентрикулярного (АВ) соединения. По результатам ответа на СРТ сформировано две группы пациентов. В качестве первичной конечной точки принят факт летального исхода от любых причин в отдаленном периоде наблюдения.

**Результаты.** Пациенты сформированных групп с непароксизмальной ФП и с синусовым ритмом были сопоставимы по демографическим и исходным клиническим характеристикам, за исключением более высокой частоты транзиторной ишемической атаки (ТИА) / острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и более низкого функционального статуса в группе с ФП. Результаты эхокардиографических данных в пред- и послеоперационном периодах статистически значимо отличались по большинству линейных и объемных показателей. Исключение составили конечно-диастолический объем (КДО) и фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ). В группе с синусовым ритмом зарегистрировано статистически значимое снижение частоты встречаемости выраженной клапанной недостаточности, а также отмечено уменьшение средних значений объема предсердий и размеров правых отделов сердца. Послеоперационный анализ выявил положительную динамику большинства параметров в обеих группах, однако отсутствовала значимая динамика размеров правого желудочка (ПЖ) и градиента трикуспидальной регургитации (ТР). В отдаленном периоде межгрупповые различия по ФВ (ФСс) и КДО, оцениваемым по методу Симпсона (КДОс), а также по степени митральной регургитации (МР) не достигли статистической значимости, однако пациенты после РЧА АВ-соединения имели большие средние размеры правых камер сердца. Однофакторный регрессионный анализ выявил статистически значимое влияние на общую летальность наличия предоперационной ТР и МР: ТР 2-й ст. (ОШ = 6,0; 95% ДИ ОШ 1,1–32,5), ТР 3-й ст. (ОШ = 8,7; 95% ДИ ОШ 1,3–57,0) и МР 3-й ст. (ОШ = 9,6; 95% ДИ ОШ 2,9–31,7). В построенной многофакторной модели логистической регрессии наличие тяжелой МР в предоперационном периоде повышало шанс летальности (ОШ = 7,2; 95% ДИ ОШ 1,7–30,1). Общая летальность составила 19,4% ( $n = 27$ ), статистически значимые межгрупповые различия в показателях отдаленной выживаемости не выявлены ( $p = 0,202$ ).

**Выводы.** Линейные и объемные показатели правых камер сердца у респондеров СРТ с непароксизмальной ФП превышали таковые у пациентов с синусовым ритмом. В данной группе чаще диагностировалась значительная степень регургитации обоих АВ клапанов, сохраняющаяся в отдаленном периоде. Связь ФП с показателем отдаленной летальности от любых причин не достигла статистической значимости.

<b>Ключевые слова:</b>	непароксизмальная фибрилляция предсердий; сердечная ресинхронизирующая терапия; радиочастотная абляция; респондер.
<b>Финансирование:</b>	исследование проводилось без финансовой поддержки грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.
<b>Соответствие принципам этики:</b>	протокол исследования был одобрен локальным комитетом по этике (№ 110 от 2.05.2024 г.).
<b>Для цитирования:</b>	Глумсков А.Б., Дурманов С.С., Ушаков Р.Ю., Базылев В.В. Влияние непароксизмальной фибрилляции предсердий на клинические и эхокардиографические показатели респондеров кардиоресинхронизирующей терапии в отдаленном послеоперационном периоде (одноцентровое ретроспективное наблюдательное исследование). <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2026;41(1):64–73. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-41-1-64-73">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-41-1-64-73</a>

## Impact of non-paroxysmal atrial fibrillation on clinical and echocardiographic outcomes in cardiac resynchronization therapy responders in the late postoperative period (single-center retrospective observational study)

Glumskov A.B., Durmanov S.S., Ushakov R.Y., Bazylev V.V.

Federal Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation (Penza) (Federal center of cardiovascular surgery(Penza)), 6, Stasova, Penza, 440071, Russian Federation

### Abstract

**Introduction.** Atrial fibrillation (AF) is a common and complex problem in patients with heart failure (HF). At the same time, AF and HF form a synergistic interaction. Cardiac resynchronization therapy (CRT) is an effective method of treating certain groups of patients with HF. In view of this fact, the negative dynamics of echocardiographic parameters in patients with effective CRT and non-paroxysmal AF is of interest for study.

**Aim:** To assess impact of non-paroxysmal AF on clinical and echocardiographic parameters in CRT responders at the late postoperative period.

**Material and Methods.** A single-center retrospective observational study was performed on 608 patients who underwent primary implantation of the CRT (-R / -D) between 2009 and 2022. The response to CRT was assessed at the time of the best dynamics of the parameters. 139 patients were selected. All patients with non-paroxysmal AF underwent radiofrequency ablation (RFA) of the atrioventricular node. Two groups of patients were formed based on this criterion. The primary endpoint was all-cause mortality in the long-term follow-up period.

**Results.** Descriptive statistics did not reveal a significant intergroup difference in demographic and basic clinical characteristics ( $p > 0.05$ ), with the exception of a higher incidence of TIA/He also has a lower functional status in the group with AF. The results of echocardiographic data in the pre- and postoperative periods differed in most linear and volumetric parameters, with the exception of finite diastolic volume (CDV) and LVEF. In the sinus rhythm group, there was a statistically significant decrease in the incidence of severe valvular insufficiency, as well as significantly lower atrial volume and size of the right heart ( $p < 0.05$ ). Postoperative analysis revealed positive dynamics of most parameters in both groups, however, there was no significant dynamics in the size of the pancreas and the TP gradient. In the long-term period, intergroup differences in LVEF, CDOs, and MR degree did not reach statistical significance, however, patients after RF AB connection had large right heart chambers. A single-factor analysis revealed statistically significant associations of overall mortality with art. (OR = 6.0; 95% CI 1.1–32.5), TR 3 art. (OR = 8.7; 95% CI 1.3–57.0) and MR 3 art. (OR = 9.6; 95% CI 2.9–31.7). According to the results of multifactorial regression analysis, the presence of severe MR in the preoperative period was associated with an increased chance of mortality (OR = 7.2; 95% CI 1.7 – 30.1). The overall mortality rate was 19.4% ( $n = 27$ ), and there was no intergroup difference in long-term survival ( $p = 0.202$ ).

**Conclusion.** Linear and volumetric parameters of the right heart chambers in CRT responders with nonparoxysmal AF were higher than those in patients with sinus rhythm. This group was more likely to have significant regurgitation of both AV valves, which persisted into the long-term follow-up. The association between AF and long-term all-cause mortality did not reach statistical significance.

<b>Keywords:</b>	non-paroxysmal atrial fibrillation; cardiac resynchronization therapy; radiofrequency ablation; responder.
<b>Funding:</b>	the study was conducted without financial support from grants, public, non-profit, commercial organizations and structures.
<b>Compliance with ethical standards:</b>	the study protocol was approved by the local ethics committee (No. 110 dated 02.05.2024).
<b>For citation:</b>	Glumskov A.B., Durmanov S.S., Ushakov R.Y., Bazylev V.V. Impact of non-paroxysmal atrial fibrillation on clinical and echocardiographic outcomes in cardiac resynchronization therapy responders in the late postoperative period (single-center retrospective observational study). <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2026;41(1):64–73. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-41-1-64-73">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-41-1-64-73</a>

## Введение

Сердечная недостаточность (СН) является основной причиной заболеваемости и смертности во всем мире, ее распространенность в развитых странах составляет 1–2% от общей численности взрослого населения [1]. Фибрилляция предсердий (ФП), часто встречающаяся у пациентов с СН, в среднем диагностируется у 25% пациентов [2]. При этом ФП и СН образуют сложное синергическое взаимодействие. Хронически повышенное давление в левом предсердии, вызванное дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), вызывает структурное и электрическое ремоделирование предсердий, создавая основу для ФП. Распространенность ФП увеличивается с ростом тяжести СН: от 10% при II функциональном классе (ФК) Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) до 50% при IV ФК по NYHA [3]. В свою очередь ФП может снижать сердечный выброс из-за потери систолы предсердий и быстро нерегулярного времени наполнения ЛЖ и может быть связана с худшими исходами у пациентов с существующей СН. Взаимосвязь еще больше осложняется сопутствующими провоспалительными заболеваниями, такими как диабет, ожирение и гипертония, а также сложными нейрогормональными взаимодействиями [2].

В зависимости от длительности ФП значительная функциональная митральная регургитация (МР) встречается у 4–8% пациентов с пароксизмальной формой и в 28% случаев с постоянной ФП. Значительная трикуспидальная регургитация (ТР) выявляется в среднем у 25% пациентов с постоянной ФП длительностью более 10 лет [4]. Важно отметить, что возникновению функциональной регургитации атриовентрикулярных (АВ) клапанов у пациентов с непароксизмальной формой ФП и дилатацией предсердий, но с нормальными размерами и функцией желудочков, не уделяется должного внимания, а ее специфические механизмы возникновения все еще остаются до конца неясными [5].

Известно, что сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) является доказанным и эффективным методом лечения больных с СН со сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ и блокадой левой ножки пучка Гиса. Учитывая данный факт, появление клапанной недостаточности в группе пациентов с эффективной СРТ (обратное ремоделирование сердца, рост ФВ ЛЖ, уменьшение ФК хронической сердечной недостаточности (ХСН) по NYHA) и

непароксизмальной ФП представляет дополнительный интерес для изучения.

Как правило, наличие ФП являлось основным критерием исключения из крупных рандомизированных контролируемых исследований. Однако, согласно статистике, около 40% реципиентов СРТ уже имели данное нарушение ритма во время имплантации, а у 20–24% пациентов после имплантации регистрировалась впервые возникшая ФП [6]. При этом существует мнение, что данная группа пациентов после имплантации СРТ имеют более высокую отдаленную летальность [7, 8].

Цель исследования: оценка влияния непароксизмальной ФП на клинические и эхокардиографические показатели у респондеров СРТ в отдаленном послеоперационном периоде.

## Материал и методы

Выполнено одноцентровое ретроспективное обсервационное исследование. Протокол исследования был одобрен локальным комитетом по этике (№ 110 от 02.05.2024 г.). Демографические, клинические, электрокардиографические и эхокардиографические данные были проанализированы в электронных историях болезни 608 пациентов, кому за период с 2009 по 2022 гг. выполнялась первичная имплантация устройства СРТ (-P / -D). Критериями для имплантации являлись: ХСН II–IV ФК по NYHA, ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$ , ширина комплекса QRS 130 мс и более, наличие блокады левой ножки пучка Гиса. Все пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию как до, так и после имплантации в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями<sup>1</sup>. Оценка толерантности к физической нагрузке и ФК ХСН исследуемых осуществлялась на основании сбора анамнеза, клинических данных и результатов теста 6-минутной ходьбы (ТШХ)<sup>2</sup>.

Ретроспективно оценивался срок наилучшей динамики показателей в течение всего периода наблюдения (медиана срока наблюдения – 82,5 [53; 100] мес.) по следующим критериям: ФК ХСН по NYHA, ФВ ЛЖ, КДО ЛЖ. В зависимости от выраженности ответа по данным критериям пациенты были разделены на 2 группы: нереспондеры при недостаточной или отрицательной динамике клинико-диагностических показателей (рост ФВ ЛЖ < 10%, уменьшение КДО ЛЖ < 15%, увеличение ФК ХСН по

<sup>1</sup> Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>

<sup>2</sup> Будневский А.В., Кравченко А.Я., Токмачев Р.Е. и др. Диагностические, прогностические и терапевтические возможности использования теста 6-минутной ходьбы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2460. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2460>

НУНА), респондеры – при явно положительной динамике, т. е. уменьшении ФК ХСН по НУНА, росте ФВ ЛЖ на 10% и более, снижении КДО ЛЖ  $\geq 15\%$  [9]. Всем пациентам с непароксизмальной ФП вторым этапом хирургического лечения после СРТ выполнялась радиочастотная абляция (РЧА) АВ-соединения.

Критерии включения:

- возраст старше 18 лет;
- наличие у пациентов положительного ответа на СРТ (респондеры);
- наличие результатов эхокардиографии в пред- и послеоперационном периодах наблюдения;
- срок послеоперационного наблюдения  $\geq 12$  мес.

Критерии исключения:

- врожденные и приобретенные пороки, аневризма ЛЖ, хирургическая коррекция которых планировалась в течение срока наблюдения;
- операция экстракции эндокардиального электрода в анамнезе.

Согласно вышеуказанным условиям, отобрано 139 пациентов, которые были разделены на две группы по критерию проведения РЧА АВ-соединения и наличия непароксизмальной ФП соответственно. Клинико-демографическая и эхокардиографическая характеристика групп пациентов представлена в таблице 1.

**Таблица 1.** Клинико-демографическая и эхокардиографическая характеристика групп пациентов

**Table 1.** Clinical-demographic and echocardiographic characteristics of patient groups

Показатель	Группа СРТ с синусовым ритмом, n = 82	Группа СРТ с непароксизмальной ФП, n = 57	p
Мужской пол, n (%)	62 (75,6)	44 (77,2)	0,829
Возраст, лет	62,8 $\pm$ 8,0	63,6 $\pm$ 6,9	0,521
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	29,7 $\pm$ 6,0	30,0 $\pm$ 5,0	0,809
Гипертоническая болезнь, n (%)	69 (84,1)	49 (85,9)	0,768
Сахарный диабет, n (%)	19 (23,2)	10 (17,5)	0,422
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	20 (24,4)	9 (15,8)	0,220
Транзиторная ишемическая атака / острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)	2 (2,4)	9 (15,8)	0,004
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	12 (14,6)	9 (15,8)	0,852
Длительность наблюдения, мес.	75 [57; 112]	72 [51; 100]	0,465
Медиана кумулятивного процента бивентрикулярной стимуляции, %	100 [99; 100]	100 [99; 100]	0,877
СРТ-Д, n (%)	13 (15,9)	11 (19,3)	0,377
ФК ХСН по НУНА до СРТ, n (%)	2–29 (35,4) 3–46 (56,1) 4–7 (8,5)	2–14 (24,6) 3–30 (52,6) 4–13 (22,8)	0,047
ФК ХСН по НУНА в отдаленном периоде после СРТ, n (%)	0–3 (3,7) 1–38 (46,3) 2–36 (43,9) 3–5 (6,0)	0–0 1–21 (36,8) 2–27 (51,9) 3–9 (15,8)	0,110
Ширина QRS комплекса до СРТ, мс	168,8 $\pm$ 17,8	156 $\pm$ 13,1	0,087
Ширина QRS комплекса в отдаленном периоде после СРТ, мс	140,1 $\pm$ 15,1	135,5 $\pm$ 18,3	0,240
Смертность от любых причин, n (%)	13 (15,9)	14 (24,6)	0,202
<b>Эхокардиографические показатели</b>			
ФВс, %	25,4 $\pm$ 5,4	25,9 $\pm$ 7,1	0,588
КДОс, мл	278,6 $\pm$ 68,5	266,8 $\pm$ 86,3	0,369
Степень МР	0–1 (1,2) 1–43 (52,4) 2–21 (25,6) 3–17 (20,7)	0–0 1–15 (26,3) 2–20 (35,1) 3–22 (38,6)	0,011
Степень ТР	0–21 (25,6) 1–54 (65,9) 2–3 (3,7) 3–4 (4,9)	0–2 (3,5) 1–29 (50,9) 2–19 (33,3) 3–7 (12,3)	0,001
Объем левого предсердия, мл	94,5 $\pm$ 28,8	145,5 $\pm$ 56,9	0,001
ФК ТК, мм	33,9 $\pm$ 3,8	40,2 $\pm$ 5,9	0,001
Размер правого желудочка, мм	31,7 $\pm$ 6,4	37,0 $\pm$ 7,4	0,001
Объем правого предсердия, мл	63,1 $\pm$ 19,9	102,2 $\pm$ 36,5	0,001
Градиент ТР, мм рт. ст.	23,0 $\pm$ 10,5	28,7 $\pm$ 9,9	0,023
TAPSE	17,7 $\pm$ 2,8	15,9 $\pm$ 2,9	0,001

Имплантация устройств осуществлялась согласно современным рекомендациям<sup>1</sup> по стандартной транс-венозной эндокардиальной методике с установкой трех электродов: предсердного электрода в область ушка

правого предсердия, правожелудочкового электрода в область межжелудочковой перегородки и левожелудочкового электрода в боковую или заднебоковую ветвь коронарного синуса с расположением кончика электрода в

<sup>1</sup> Glikson M., Nielsen J.C., Kronborg M.B., Michowitz Y., Auricchio A., Barbash I.M. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: Developed by the Task Force on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.)*. 2022;75(5):430. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2022.04.004>

базальных / средних отделах боковой стенки ЛЖ. Использовались электронные устройства для СРТ следующих производителей: «Medtronic» (InSync III, Syncra, Consalta, Maximo II, Concerto II, Protecta); «BIOTRONIK SE & Co. KG» (Stratos LV-T, Lumax 540 HF-T, Evia HF, Iforia HF, Intica Neo 7); «St. Jude Medical» (Anthem); «Boston Scientific Corporation» (Contak Renewal TR2, CONTAK RENEWAL 4).

Комбинированные системы с функцией кардиоверсии дефибрилляции имплантировались преимущественно с целью вторичной профилактики внезапной сердечной смерти. Всего было имплантировано 24 СРТ-Д (17,3%), из них 10 устройств пациентам с ишемической болезнью сердца.

Консервативное ведение как стационарного, так и амбулаторного звена было направлено на получение пациентами оптимальной многокомпонентной медикаментозной терапии по основному и по сопутствующим заболеваниям. Всем больным в раннем послеоперационном периоде проводили подбор межжелудочковой задержки для достижения минимальной ширины комплекса QRS. В послеоперационном периоде выполняли плановую рутинную оценку работы СРТ-П (-Д), динамическую эхокардиографию.

Эхокардиографические исследования проводили на основании действующих рекомендаций<sup>1</sup> с использованием ультразвуковых диагностических систем (General Electric Vivid 9, Vivid 7 Pro с датчиками с изменяемой частотой от 1,5/3, до 2,3/4,6 МГц – для торакальных исследований).

В качестве первичной конечной точки был принят факт наступления летального исхода от любых причин в отдаленном периоде наблюдения.

Статистический анализ осуществляли с использованием программы IBM SPSS STATISTICS v.26. Нормально распределенные количественные показатели представлены средним значением и стандартным отклонением ( $M \pm SD$ ) или медианой и межквартильным промежутком,  $Me [Q1; Q3]$  – при отсутствии нормального распределения. Проверку нормальности распределения признаков проводили с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Номинальные данные описывали с указанием абсолютных и относительных частот,  $n$  (%). Для сравнения нормально распределенных количественных показателей в двух независимых группах использовали критерий Стьюдента, при распределении, отличном от нормального, – критерий Манна – Уитни. Для сравнения количественных показателей до и после операции применяли парный критерий Стьюдента. Сравнение номинальных показателей в двух независимых группах проводили при помощи  $\chi^2$ -критерия Пирсона. Частоты встречаемости до и после операции сравнивали по критерию Мак-Немара.

Для определения предикторов летальности в отдаленном послеоперационном периоде были построены однофакторные и многофакторная модели логистической регрессии. Оценку функции выживаемости пациентов проводили по методу Каплана – Мейера.

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял 0,05.

## Результаты

Пациенты групп с непароксизмальной ФП и с синусовым ритмом были сопоставимы по демографическим и исходным клиническим характеристикам (см. табл. 1), за исключением более высокой частоты транзиторной ишемической атаки (ТИА) / острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и более низкого исходного функционального статуса в группе с непароксизмальной ФП. Не обнаружено статистически значимой разницы в частоте имплантации комбинированных систем с функцией кардиоверсии дефибрилляции между группами выживших и умерших пациентов (18,5 против 16,9% соответственно,  $p = 0,115$ ). Результаты предоперационной эхокардиографии продемонстрировали статистически значимую разницу по большинству линейных и объемных показателей между группами, за исключением конечно-диастолического объема (КДОс) и ФВс, оцениваемых по методу Симпсона. В группе с синусовым ритмом зарегистрировано статистически значимое снижение частоты встречаемости выраженной клапанной недостаточности, а также отмечены существенно меньшие показатели объема предсердий и размеров правых отделов сердца.

Сравнительный анализ послеоперационных эхокардиографических показателей продемонстрировал наличие положительной динамики большинства параметров в обеих исследуемых группах. В группе пациентов с синусовым ритмом не наблюдалось регресса размеров правого желудочка (ПЖ), отсутствовала динамика степени и градиента ТР. Аналогичная картина отмечалась в группе пациентов с ФП, где не зафиксировано статистически значимых изменений линейных размеров ПЖ, объема правого предсердия и градиента ТР (табл. 2).

В отдаленном периоде не было обнаружено статистически значимой разницы между группами по следующим ультразвуковым параметрам: ФВс, КДОс и степень МР. Однако линейные и объемные показатели правых камер сердца в группе пациентов, перенесших РЧА АВ-соединения, демонстрировали более высокие значения по сравнению с группой сравнения (табл. 3).

Для удобства сравнения тяжести МР и ТР в отдаленном периоде наблюдения эхокардиографические данные были разделены на четыре категории: 1-я – отсутствие или легкая степень регургитации без прогрессирования, 2-я – отсутствие или легкая недостаточность клапана с прогрессированием до значительной (умеренной – тяжелой) степени, 3-я – значительная регургитация с улучшением до отсутствия или легкой степени и 4-я – значительная степень без улучшения (рис. 1). В группе с синусовым ритмом преобладали пациенты с минимальными проявлениями клапанной недостаточности (51,2% – для МР и 91,5% для ТР) без прогрессирования таковой в отдаленном периоде, а также больные с уменьшением МР до минимальных показателей (43,9%). При этом в группе с хронической ФП отмечался явный регресс показателей МР и ТР после СРТ (61,4% для МР и 35,1% – для ТР). Чуть меньшую группу составляли пациенты с минимальными проявлениями клапанной недостаточности без прогрессирования в послеоперационном периоде (24,6% – для МР и 49,1% – для ТР). Категория со значительной МР и ТР без улучшения была представлена преимущественно

<sup>1</sup> Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2015;16(3):233–270. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev014>

**Таблица 2.** Динамика показателей эхокардиографии в предоперационном и отдаленном периодах наблюдения в группах**Table 2.** Dynamics of echocardiography parameters in preoperative and late follow-up periods in groups

Показатель	Группа СРТ с непароксизмальной ФП, n = 57			Группа СРТ с синусовым ритмом, n = 82		
	Предоперационный период	Послеоперационный период	p	Предоперационный период	Послеоперационный период	p
ФВс, %	25,9 ± 7,1	47,9 ± 12,3	0,001	25,4 ± 5,4	46,3 ± 9,7	0,001
КДОс, мл	266,8 ± 86,3	161,3 ± 57,1	0,001	278,6 ± 68,5	166,8 ± 48,8	0,001
МР, степень	0–0 1–15 (26,3%) 2–20 (35,1%) 3–22 (38,6%)	0–2 (3,5%) 1–47 (82,5%) 2–7 (12,3%) 3–1 (1,8%)	0,001	0–1 (1,2%) 1–43 (52,4%) 2–21 (25,6%) 3–17 (20,7%)	0–5 (6,1%) 1–73 (89,0%) 2–3 (3,7%) 3–1 (1,2%)	0,001
Объем левого предсердия, мл	145,5 ± 56,9	133,1 ± 45,5	0,030	94,5 ± 28,8	77,7 ± 28,3	0,001
Степень ТР	0–2 (3,5%) 1–29 (50,9%) 2–19 (33,3%) 3–7 (12,3%)	0–2 (3,5%) 1–46 (80,7%) 2–6 (10,5%) 3–3 (5,3%)	0,003	0–21 (25,6%) 1–54 (65,9%) 2–3 (3,7%) 3–4 (4,9%)	0–9 (11,0%) 1–71 (86,6%) 2–2 (2,4%) 3–0	0,384
ФК ТК, мм	40,2 ± 5,9	37,5 ± 5,3	0,002	33,9 ± 3,8	32,5 ± 3,9	0,014
Размер правого желудочка, мм	37,0 ± 7,4	35,2 ± 6,9	0,079	31,7 ± 6,4	30,8 ± 4,6	0,212
Объем правого предсердия, мл	102,2 ± 36,5	100,9 ± 36,1	0,817	63,1 ± 19,9	55,7 ± 13,9	0,005
Градиент ТР, мм рт. ст.	28,7 ± 9,9	26,1 ± 8,4	0,146	23,0 ± 10,5	23,0 ± 8,9	0,997
TAPSE	15,9 ± 2,9	18,5 ± 2,5	0,001	17,7 ± 2,8	19,4 ± 2,1	0,001

**Таблица 3.** Межгрупповое сравнение эхокардиографических показателей в отдаленном послеоперационном периоде**Table 3.** Intergroup comparison of echocardiographic parameters in the late postoperative period

Показатель	Группа СРТ с непароксизмальной ФП, n = 57	Группа СРТ с синусовым ритмом, n = 82	p
ФВс, %	47,9 ± 12,3	46,3 ± 9,7	0,375
КДОс, мл	161,3 ± 57,1	166,8 ± 48,8	0,543
Степень МР	0–2 (3,5%) 1–47 (82,5%) 2–7 (12,3%) 3–1 (1,8%)	0–5 (6,1%) 1–73 (89,0%) 2–3 (3,7%) 3–1 (1,2%)	0,234
Объем левого предсердия, мл	133,1 ± 45,5	77,7 ± 28,3	0,001
Степень ТР	0–2 (3,5%) 1–46 (80,7%) 2–6 (10,5%) 3–3 (5,3%)	0–9 (11,0%) 1–71 (86,6%) 2–2 (2,4%) 3–0	0,014
ФК ТК, мм	37,5 ± 5,3	32,5 ± 3,9	0,001
Размер правого желудочка, мм	35,2 ± 6,9	30,8 ± 4,6	0,001
Объем правого предсердия, мл	100,9 ± 36,1	55,7 ± 13,9	0,001
Градиент ТР, мм рт. ст.	26,1 ± 8,4	23,0 ± 8,9	0,046
TAPSE	18,5 ± 2,5	19,4 ± 2,1	0,025

пациентами с хронической ФП после РЧА АВ-соединения (12,3% – для МР и 10,5% – для ТР).

При построении однофакторных моделей логистической регрессии выявлены следующие статистически значимые категориальные предикторы летальности: ТР 2-й степени (ОШ = 6,0; 95% ДИ 1,1–32,5), ТР 3-й степени ОШ = 8,7 (95% ДИ 1,3–57,0) и МР 3-й степени (ОШ = 9,6; 95% ДИ 2,9–31,7) (табл. 4). Пациенты с регургитацией 0–1 степени составили референтную группу. Результаты многофакторного регрессионного анализа показали, что наличие тяжелой степени МР в предоперационном периоде влияло на повышение шансов летальности (ОШ = 7,2; 95% ДИ ОШ 1,7–30,1). Построенная многофакторная модель логистической регрессии статистически значима ( $\chi^2 = 19,824$ ;  $p = 0,001$ ). Коэффициенты детерминации: Найджелкерка – 0,212, Кокса – Снелла – 0,133.

Общая летальность составила 19,4% (n = 27 случаев). Статистически значимой разницы в показателях отдаленной выживаемости между исследуемыми группами пациентов не выявлено ( $p = 0,202$ ). Результаты анализа выживаемости в группах представлены на рисунке 2.

## Обсуждение

Имеются ограниченные данные рандомизированных исследований по использованию СРТ у пациентов с ФП. В исследовании RAFT (Resynchronization / Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial) 229 пациентов с постоянной формой ФП, которые являлись потенциальными реципиентами СРТ, были рандомизированы либо в группу имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора, либо в группу СРТ-Д [10]. Различий в показателе отдаленной летальности между группами обнаружено не было, хотя наблюдалась тенденция к снижению числа госпитализаций из-за СН в группе СРТ-Д. Стоит отметить, что только одному пациенту была выполнена РЧА АВ-соединения, а оптимальная бивентрикулярная стимуляция ( $\geq 95\%$ ) в течение 6-месячного периода наблюдения была достигнута только у 34% пациентов. Влияние пароксизмальной ФП (включая впервые выявленную) на результаты ресинхронизирующей терапии было изучено в нескольких субанализах ключевых рандомизированных исследований. Согласно результатам RAFT [11] и COMPANION [12], у пациентов с предшествующим анамнезом ФП (или трепетания предсердий) СРТ не влияла на первичную комби-

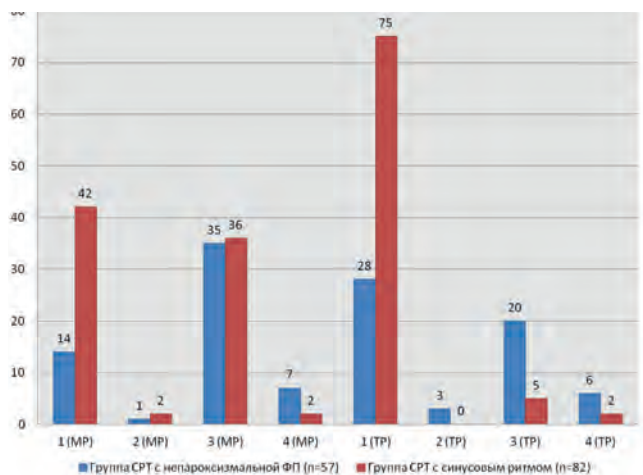


Рис. 1. Межгрупповое сравнение тяжести митральной и трикуспидальной регургитации в отдаленном периоде наблюдения

Примечание: TP – трикуспидальная регургитация; MP – митральная регургитация; 1 – отсутствие или легкая регургитация без прогрессирования; 2 – отсутствие или легкая регургитация с прогрессированием до значительной (умеренной – тяжелой); 3 – значительная регургитация с улучшением до отсутствия или легкой степени; 4 – значительная регургитация без улучшения.

Fig. 1. Intergroup comparison of mitral and tricuspid regurgitation severity during the long-term follow-up

Note: TP - tricuspid regurgitation; MP - mitral regurgitation; 1 - absent or mild regurgitation without progression; 2 - absent or mild regurgitation with progression to significant (moderate to severe); 3 - significant regurgitation with improvement to absent or mild; 4 - significant regurgitation without improvement.

нированную конечную точку исследований – смерть или госпитализацию по поводу СН. При этом ряд расхождений в результатах между данными анализами может быть связан с различным бременем ФП и его влиянием на бивентрикулярную стимуляцию.

По данным метаанализа U. Mustafa и соавт. [8], включавшему 83 571 пациента, было обнаружено, что у пациентов с ФП был более высокий риск отсутствия клинического ответа и смертности от любых причин после имплантации СРТ по сравнению с пациентами с синусовым ритмом. Кроме того, у пациентов с СН и ФП не было обнаружено значительного снижения показателей смертности или госпитализации по поводу СН после СРТ по сравнению с имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором или медикаментозной терапией. Важно отметить, что в подгруппе пациентов с ФП, которым была выполнена РЧА АВ-узла, смертность была значительно ниже, она была эквивалентна таковой у пациентов с синусовым ритмом. При этом влияние постоянной, персистирующей или пароксизмальной ФП на ответ СРТ не изучался.

В крупном исследовании A. Cheng и соавт. было показано, что быстрая и нерегулярная активация желудочков при ФП может снизить эффективность бивентрикулярной стимуляции менее оптимального значения, что, в свою очередь, связано с более высоким риском смертности [13].

В данной работе РЧА АВ-соединения была принята в качестве основной стратегии контроля частоты сердечных сокращений в группе с ФП. Это позволило достичь

Таблица 4. Результаты регрессионного анализа (однофакторная и многофакторная модели логистической регрессии)

Table 4. Regression analysis results (single-factor and multifactorial logistic regression models)

Показатели	$p$	ОШ (95% ДИ ОШ)
Однофакторный регрессионный анализ		
Группа (непароксизмальная ФП / синусовый ритм)	0,205	0,579 (0,248–1,348)
Пол	0,425	0,682 (0,267–1,744)
Возраст	0,520	0,983 (0,934–1,035)
Индекс массы тела	0,727	0,986 (0,913–1,065)
Ишемическая болезнь сердца	0,847	1,106 (0,400–3,055)
Гипертоническая болезнь	0,583	0,739 (0,243–2,218)
Сахарный диабет	0,472	1,432 (0,582–3,811)
Хроническая обструктивная болезнь легких	0,255	1,848 (0,642–9,321)
СРТ (-P / -D)	0,848	0,899 (0,302–2,672)
TAPSE	0,696	1,038 (0,862–1,249)
Хроническая сердечная недостаточность 3-4-го ФК по NYHA	0,610	0,668 (0,140–3,172)
Размер правого желудочка	0,645	0,983 (0,914–1,057)
Степень TP в предоперационном периоде:	–	–
TP 2-й ст.	0,038	6,000 (1,106–32,537)
TP 3-й ст.	0,023	8,750 (1,343–57,005)
Степень MP в предоперационном периоде:	–	–
MP 2-й ст.	0,117	2,831 (0,771–10,395)
MP 3-й ст.	0,001	9,565 (2,884–31,722)
Многофакторный регрессионный анализ		
Степень TP в предоперационном периоде:	–	–
TP 2-й ст.	0,580	1,756 (0,239–12,875)
TP 3-й ст.	0,604	1,793 (0,197–16,344)
Степень MP в предоперационном периоде:	–	–
MP 2-й ст.	0,241	2,380 (0,559–10,140)
MP 3-й ст.	0,007	7,174 (1,710–30,094)
Константа	0,001	0,082

бивентрикулярной стимуляции, близкой к 100%. Стоит отметить, что рандомизированных исследований сравнения РЧА АВ-узла с медикаментозным контролем частоты не проводилось, а наблюдательные исследования неизменно показывают снижение уровня летальности в отдаленном послеоперационном периоде [14]. При этом данный показатель имеет сопоставимые результаты в сравнении с пациентами с синусовым ритмом [8]. Современные руководства содержат рекомендацию класса IIa для пациентов с ФП, являющихся потенциальными реципиентами СРТ. РЧА АВ-узла в сочетании с ресинхронизирующей терапией может быть предпочтительнее РЧА ФП у пациентов с постоянной формой тахикардии и, по крайней мере, с одной госпитализацией по поводу СН<sup>1</sup>.

Что касается вопроса контроля ритма у пациентов с СРТ, то физиологически ФП устраняет вклад систолы предсердий в сердечный выброс, который оценивается в 20%–30%. В исследовании A. Arnold и соавт. было обнаружено, что большая часть гемодинамических преимуществ достигается за счет сокращения атриовентри-

<sup>1</sup> 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: Developed by the Task Force on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.)*. 2022;75(5):430. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2022.04.004>

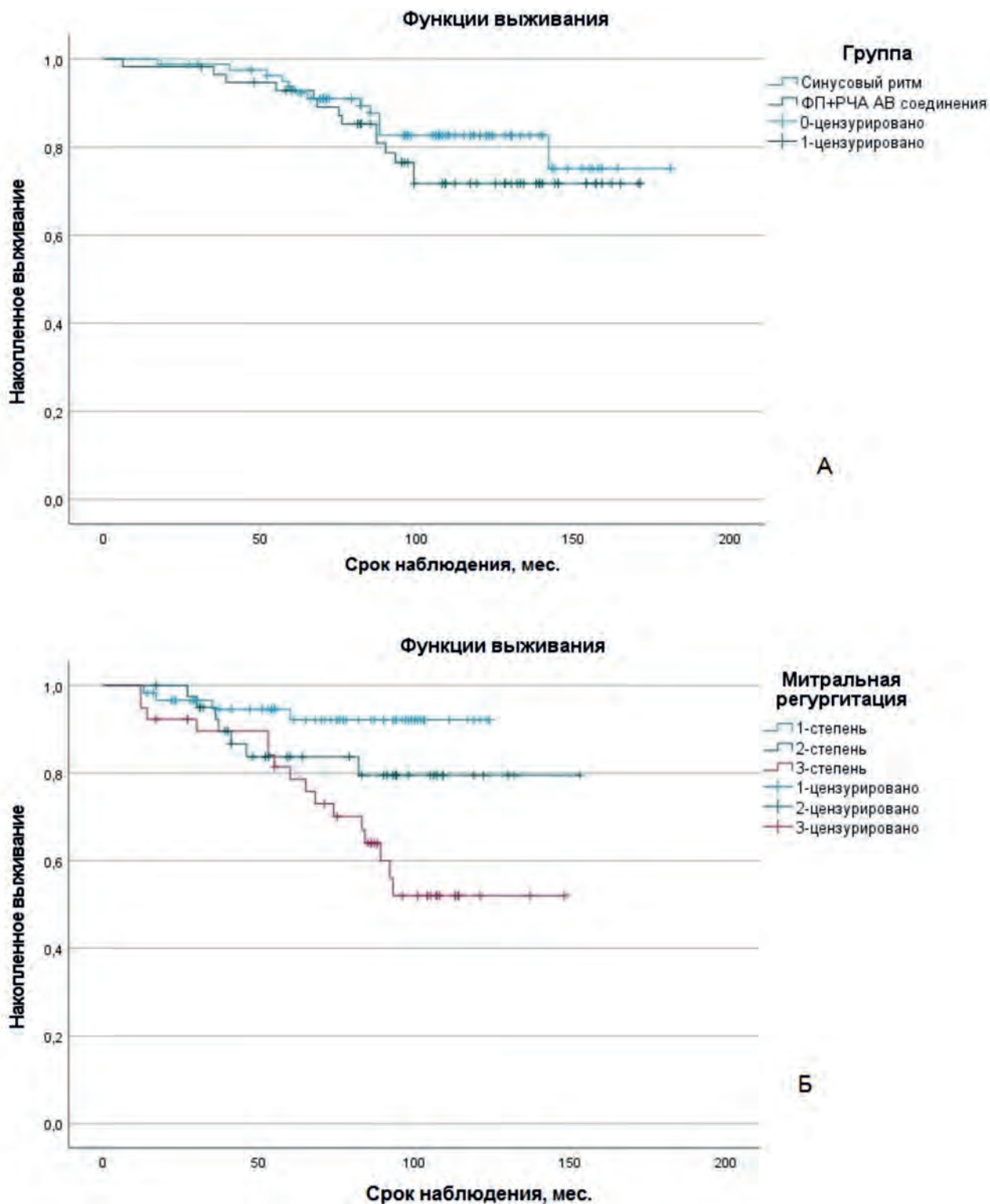


Рис. 2. Кривые Каплана – Мейера кумулятивной выживаемости пациентов в зависимости от: а – наличия / отсутствия хронической фибрилляции предсердий, уровень значимости различий  $p = 0,308$  (лог-ранговый тест); б – дооперационной степени митральной регургитации, уровень значимости различий  $p = 0,020$  (лог-ранговый тест)

Fig. 2. Kaplan-Meier curves of cumulative patient survival depending on: a – presence/absence of chronic atrial fibrillation, significance level of differences  $p = 0,308$  (log-rank test); b – preoperative grade of mitral regurgitation, significance level of differences  $p = 0.020$  (log-rank test)

кулярной задержки [15], потеря которой во время ФП, вероятно, снижает гемодинамическую пользу СРТ.

Вместе с тем известно, что от степени вовлеченности правых отделов сердца в процессы ремоделирования ЛЖ во многом зависят темпы развития СН и прогноз успешности лечения [16]. В экспериментальных исследованиях

показано, что около 20–40% систолического давления в ПЖ и объема выброса из ПЖ являются следствием сокращения ЛЖ. Данная взаимосвязь двух отделов сердца позволяет объяснить возникновение дисфункции ПЖ в ответ на перегрузку объемом и давлением при снижении сократимости ЛЖ, а также предсказать положительную

динамику контрактильной функции ПЖ при улучшении систолической функции ЛЖ. Приведенные выше данные указывают на то, что в группе респондеров на фоне улучшения сократительной функции миокарда ЛЖ происходит значимое улучшение функционального состояния ПЖ [17]. Согласно полученным результатам нашего исследования, было отмечено сохраняющееся на фоне эффективной СРТ превышение объемных и линейных показателей правых отделов сердца в группе с ФП относительно пациентов с синусовым ритмом, несмотря на сопоставимые показатели КДО и ФВ ЛЖ. В теории, в группе респондеров СРТ с ФП действуют те же патофизиологические механизмы, что и при формировании «предсердной функциональной регургитации», описанной в исследовании D. Muragu и соавт. [5]. У пациентов с нормальными размерами и функцией желудочков из-за ФП устанавливается патологическая связь между нарушением сократительной способности предсердий, их дилатацией и ремоделированием фиброзных колец. В свете приводимых патофизиологических механизмов большую частоту встречаемости «предсердной функциональной регургитации» и, как следствие, перегрузку правых камер сердца у пациентов с длительной ФП следует воспринимать как потенциальное осложнение нарушения ритма, что может потребовать иных стратегий лечения в будущем. Кроме того, немаловажную роль в эффективности самой СРТ играют изменения структурной и электрической активности предсердий [18].

Немаловажной проблемой остается значимая клапанная недостаточность у реципиентов СРТ, сохраняющаяся в отдаленном периоде. Умеренная / выраженная вторичная МР является частой находкой, и, как было показано, влияет на долгосрочную выживаемость и эффективность ресинхронизирующей терапии. В среднем у 60% пациентов значимая МР не устраняется, и при длительном наблюдении прогрессирует основное заболевание приводит к дальнейшему ухудшению функции митрального клапана и неблагоприятному прогнозу [19]. Не меньшее негативное влияние на выживаемость реципиентов СРТ оказывает сохраняющаяся значимой или прогрессирующая в отдаленном периоде ТР вне зависимости от ремоделирования ПЖ [20].

В данном исследовании тяжелая МР в предоперационном периоде присутствовала у 28%, а тяжелая ТР – у 8% реципиентов СРТ. При этом, согласно результатам многофакторного логистического регрессионного анализа, именно наличие тяжелой МР в предоперационном периоде, вне зависимости от эффекта ресинхронизирующей терапии, определяло повышение шансов летальности. Подобный результат вызывает вопрос: может ли дополнительная терапевтическая и / или хирургическая стратегия принести пользу данным пациентам?

### Ограничения исследования

Учитывая ретроспективный характер исследования, медикаментозное лечение пациентов не было стандартизировано. Тяжесть ТР может зависеть от условий нагрузки ПЖ, которые часто меняются со временем. Интервалы между эхокардиографией носили вариабельный характер. Общая смертность определена как первичная конечная точка исследования ввиду невозможности достоверного разграничения сердечной и несердечной летальности. Магнитно-резонансная томография сердца и 3D-эхокардиография, способные количественно

определить размер и функцию ПЖ более точно, чем 2D-эхокардиография, не проводились. Диагностика электрод-зависимой ТР остается непросто задачей при 2D-эхокардиографии, поэтому мы не пытались провести различие между первичной (связанной с устройством) и вторичной ТР.

### Выводы

Линейные и объемные показатели правых камер сердца у респондеров СРТ с непароксизмальной ФП превышали таковые у пациентов с синусовым ритмом. В данной группе чаще диагностировалась значительная степень регургитации обоих АВ клапанов, сохраняющаяся в отдаленном периоде. Связь ФП с показателем отдаленной летальности от любых причин не достигла статистической значимости.

### Литература / References

1. Groenewegen A., Rutten F.H., Mosterd A., Hoes A.W. Epidemiology of heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2020;22(8): 1342–1356. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1858>
2. Carlisle M.A., Fudim M., DeVore A.D., Piccini J.P. Heart failure and atrial fibrillation, like fire and fury. *JACC Heart Fail.* 2019;7(6):447–456. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.03.005>
3. Maisel W.H., Stevenson L.W. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am. J. Cardiol.* 2003;91(6A):2D–8D. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(02\)03373-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(02)03373-8)
4. Abe Y., Akamatsu K., Ito K., Matsumura Y., Shimeno K., Naruko T. et al. Prevalence and prognostic significance of functional mitral and tricuspid regurgitation despite preserved left ventricular ejection fraction in atrial fibrillation patients. *Circ. J.* 2018;82(5):1451–1458. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-17-1334>
5. Muraru D., Guta A.C., Ochoa-Jimenez R.C., Bartos D., Aruta P., Mihaila S. et al. Functional regurgitation of atrioventricular valves and atrial fibrillation: An elusive pathophysiological link deserving further attention. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2020;33(1):42–53. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2019.08.016>
6. Dickstein K., Normand C., Auricchio A., Bogale N., Cleland J.G., Gitt A.K. et al. CRT Survey II: a European Society of Cardiology survey of cardiac resynchronization therapy in 11 088 patients-who is doing what to whom and how? *Eur. J. Heart Fail.* 2018;20(6):1039–1051. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1142>
7. Elliott M.K., Mehta V.S., Martic D., Sidhu B.S., Niederer S., Rinaldi C.A. Atrial fibrillation in cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm O2.* 2021;2(6 Part B):784–795. <https://doi.org/10.1016/j.hroo.2021.09.003>
8. Mustafa U., Atkins J., Mina G., Dawson D., Vanchiere C., Duddyla N. et al. Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Open Heart.* 2019;6(1):e000937. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2018-000937>
9. Козлов А.В., Дурманов С.С., Базылев В.В. Ширина стимулированного QRS-комплекса как предиктор эффективности кардиоресинхронизирующей терапии. *Анналы аритмологии.* 2019;16(3):153–159. <https://doi.org/10.15275/annaritm.2019.3.5>
10. Kozlov A.V., Durmanov S.S., Bazylev V.V. Width of stimulated QRS complex as a predictor of the efficiency of cardiac resynchronization therapy. *Annaly Aritmologii.* 2019;16(3):153–159. (In Russ.). <https://doi.org/10.15275/annaritm.2019.3.5>
10. Healey J.S., Hohnloser S.H., Exner D.V., Birnie D.H., Parkash R., Connolly S.J. et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation: results from the Resynchronization for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). *Circ. Heart. Fail.* 2012;5(5):566–570. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.968867>
11. Wilton S.B., Exner D.V., Wyse D.G., Yetisir E., Wells G., Tang A.S. et al. Frequency and outcomes of postrandomization atrial tachyarrhythmias in the resynchronization / defibrillation in ambulatory heart failure trial. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2016;9(5):e003807. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.115.003807>
12. Kalscheur M.M., Saxon L.A., Lee B.K., Steinberg J.S., Mei C., Bühr K.A. et al. Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with intermittent atrial fibrillation or atrial flutter in the COMPANION trial. *Heart Rhythm.* 2017;14(6):858–865. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.03.024>
13. Cheng A., Landman S.R., Stadler R.W. Reasons for loss of cardiac

- resynchronization therapy pacing: insights from 32 844 patients. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2012;5(5):884–888. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.112.973776>
14. Gasparini M., Kloppe A., Lunati M., Anselme F., Landolina M., Martinez-Ferrer J.B. et al. Atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation treated with cardiac resynchronization therapy: positive impact on ventricular arrhythmias, implantable cardioverter-defibrillator therapies and hospitalizations. *Eur. J. Heart Fail.* 2018;20(10):1472–1481. <https://doi.org/10.1002/ehf.1117>
  15. Arnold A., Shun-Shin M., Ali N., Howard J., Keene D. et al. Atrioventricular shortening is the dominant mechanism of benefit of biventricular pacing in left bundle branch block. *Europace.* 2021;23(Supplement\_3):443. euab116. <https://doi.org/10.1093/europace/euab116.443>
  16. Лебедев Д.И., Попов С.В., Мишкина А.И., Лебедева М.В. Влияние сократительной функции миокарда правого желудочка на эффективность проводимой сердечной ресинхронизирующей терапии. *Кардиология.* 2018;58(S2):19–24. <https://doi.org/10.18087/cardio.2436>  
Lebedev D.I., Popov S.V., Mishkina A.I., Lebedeva M.V. Effect of right ventricular myocardial contractility on the response to cardiac resynchronization therapy. *Kardiologiya.* 2018;58(S2):19–24. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2436>
  17. Попов С.В., Савенкова Г.М., Антонченко И.В., Минин С.М., Солов А.А. и др. Эффекты кардиоресинхронизирующей терапии в лечении застойной СН. *Сибирский медицинский журнал (г. Томск).* 2010;25(2–1):25–33. URL: <https://elib.tomsk.ru/purl/1-10537/> (13.01.2026).
  18. Нечепуренко А.А., Илов Н.Н., Зорин Д.А., Романцов Е.И., Пальникова О.В. Факторы, ассоциированные с положительным гемодинамическим ответом на сердечную ресинхронизирующую терапию. *Cardiac Arrhythmias.* 2022;2(3):39–48. <https://doi.org/10.17816/cardar112154>  
Nechepurenko A.A., Ilov N.N., Zorin D.A., Romantsov E.I., Palnikova O.V. Factors associated with a positive hemodynamic response to cardiac resynchronization therapy. *Cardiac Arrhythmias.* 2022;2(3):39–48. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/cardar112154>
  19. van der Bijl P., Vo N.M., Kostyukevich M.V., Mertens B., Ajmone Marsan N., Delgado V. et al. Prognostic implications of global, left ventricular myocardial work efficiency before cardiac resynchronization therapy. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2019;20(12):1388–1394. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jez095>
  20. Stassen J., Galloo X., Hirasawa K., Marsan N.A., van der Bijl P., Delgado V. et al. Tricuspid regurgitation after cardiac resynchronization therapy: evolution and prognostic significance. *Europace.* 2022;24(8):1291–1299. <https://doi.org/10.1093/europace/euac034>

## Информация о вкладе авторов

Глумсков А.Б. – концепция, разработка дизайна исследования, сбор данных, выполнение практической части исследования, анализ и интерпретация статистических данных, написание рукописи; Ушаков Р.Ю. – дополнительная статистическая обработка, анализ и интерпретация статистических данных; Дурманов С.С. – научное руководство работой, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, проверка критически важного интеллектуального содержания статьи; Базылев В.В. – научное руководство работой, проверка критически важного интеллектуального содержания статьи.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Сведения об авторах

**Глумсков Артур Борисович**, кардиолог, отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции № 3, ФЦССХ Минздрава России (Пенза), e-mail: [artur19401988@yandex.ru](mailto:artur19401988@yandex.ru); <http://orcid.org/0000-0002-7832-0421>.

**Дурманов Сергей Семенович**, канд. мед. наук, заведующий отделением, отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции № 3, ФЦССХ Минздрава России (Пенза), e-mail: [ssd58@yandex.ru](mailto:ssd58@yandex.ru); <http://orcid.org/0000-0002-4973-510X>.

**Ушаков Роман Юрьевич**, кардиолог, отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции №3, ФЦССХ Минздрава России (Пенза), e-mail: [ushakov\\_raman@mail.ru](mailto:ushakov_raman@mail.ru); <http://orcid.org/0000-0002-9406-8537>.

**Базылев Владлен Владленович**, д-р мед. наук, профессор, главный врач ФЦССХ Минздрава России (Пенза), e-mail: [cardio-penza@yandex.ru](mailto:cardio-penza@yandex.ru); <http://orcid.org/0000-0001-6089-9722>.

Поступила 30.09.2025;  
рецензия получена 06.11.2025;  
принята к публикации 15.12.2025.

## Information on author contributions

Glumskov A.B. – study concept and design, data collection, implementation of the practical part of the research, statistical data analysis and interpretation, writing a manuscript; Ushakov R.Y. – additional statistical processing, statistical data analysis and interpretation; Durmanov S.S. – scientific guidance of the work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, verification of the critically important intellectual content of the article; Bazylev V.V. – scientific guidance of the work, verification of the critically important intellectual content of the article.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## Information about the authors

**Artur B. Glumskov**, Cardiologist, Department of Surgical Treatment of Complex Heart Rhythm Disorders and Electrical Pacing No. 3, Federal center of cardiovascular surgery(Penza), e-mail: [artur19401988@yandex.ru](mailto:artur19401988@yandex.ru); <http://orcid.org/0000-0002-7832-0421>.

**Sergey S. Durmanov**, Cand. Sci. (Med.), Head of Department, Department of Surgical Treatment of Complex Heart Rhythm Disorders and Electrical Pacing No. 3, Federal center of cardiovascular surgery(Penza), e-mail: [ssd58@yandex.ru](mailto:ssd58@yandex.ru); <http://orcid.org/0000-0002-4973-510X>.

**Roman Y. Ushakov**, Cardiologist, Department of Surgical Treatment of Complex Heart Rhythm Disorders and Electrocardiostimulation No. 3, Federal center of cardiovascular surgery(Penza), e-mail: [ushakov\\_raman@mail.ru](mailto:ushakov_raman@mail.ru); <http://orcid.org/0000-0002-9406-8537>.

**Vladlen V. Bazylev**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Physician, Federal center of cardiovascular surgery(Penza), e-mail: [cardio-penza@yandex.ru](mailto:cardio-penza@yandex.ru); <http://orcid.org/0000-0001-6089-9722>.

Received 30.09.2025;  
review received 06.11.2025;  
accepted for publication 15.12.2025.

# Взаимосвязь текстурных характеристик миокарда по данным магнитно-резонансной томографии с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым повреждением миокарда

Мочула О.В.<sup>1</sup>, Мальцева А.Н.<sup>1</sup>, Мочула А.В.<sup>1</sup>, Василевич К.В.<sup>1</sup>,  
Воронина О.С.<sup>2</sup>, Диль С.В.<sup>1</sup>, Рябов В.В.<sup>1</sup>, Завадовский К.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

<sup>2</sup> Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (СибГМУ Минздрава России), 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

## Аннотация

**Введение.** Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца является золотым стандартом для оценки ремоделирования миокарда после инфаркта миокарда. Особое внимание уделяется тканевым характеристикам миокарда, оцениваемым с помощью отсроченного контрастного усиления (ОКУ). Текстурные показатели неоднородности ОКУ являются новым количественным параметром, отражающим структурную гетерогенность изменений ткани миокарда левого желудочка (ЛЖ).

**Цель исследования:** изучение взаимосвязи текстурных параметров, оцененных с помощью количественной оценки неоднородности сигнала МРТ с ОКУ, в аспекте развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым повреждением миокарда.

**Материал и методы.** В данное ретроспективное исследование были включены 108 пациентов, госпитализированных в отделение неотложной кардиологии с диагнозом «первичный острый инфаркт миокарда (ОИМ) с подъемом или без подъема сегмента ST». Была определена комбинированная конечная точка (КТ), включающая клинические исходы: сердечно-сосудистая смерть, общая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальное острое нарушение мозгового кровообращения. Критерии включения: проведение МРТ сердца с контрастированием в первые 4–7 дней от момента госпитализации; МР-признаки острого ишемического повреждения миокарда ЛЖ; удовлетворительное качество изображений. МР-признаки острого ишемического повреждения: повышенный МР-сигнал на T2-взвешенные изображения (ВИ), которому соответствует по локализации отсроченное контрастирование сегмента / сегментов, имеющих ишемический тип распределения контраста. Количественный анализ МРТ сердца был проведен с использованием специализированного программного обеспечения для постобработки CVI42 (Circle cardiovascular imaging, Канада). Анализ текстурных характеристик миокарда был осуществлен с помощью приложения 3D Slicer 5.2.2 (The slicer community, США). Для анализа были использованы изображения с ОКУ, отдельно для каждого среза извлечены текстурные характеристики неоднородности интенсивности сигнала (ИС): зона повреждения миокарда ЛЖ, интактный миокард, весь ЛЖ, включающий поврежденный и интактный миокард.

**Результаты.** Средний возраст пациентов составил  $59,56 \pm 10,7$  года, мужчины составляли 75% ( $n = 81$ ). ОИМ с подъемом сегмента ST встречался у 89,3% пациентов общей группы. Период наблюдения составил  $1095 \pm 23$  дня. Данные о КТ получены у 108 пациентов (100% выборки). Были сформированы две группы: пациенты без сердечно-сосудистых событий («–НССС») и пациенты с сердечно-сосудистыми событиями («+НССС»), достигнувшие КТ. Анализ тканевых характеристик миокарда ЛЖ, оцениваемых в отсроченную фазу контрастирования, не показал наличия различий в исследуемых группах практически по всем показателям, за исключением глобальной величины повышения ИС ЛЖ на T2-ВИ, который был статистически значимо ниже в группе «+НССС». Количественный анализ неоднородности ИС всего ЛЖ с использованием текстурных характеристик позволил выявить различия по статистикам первого порядка с более высокими значениями данных индексов в группе «+НССС». Пациенты с наличием НССС в периоде наблюдения характеризовались более асимметричной и сложной текстурой сигнала с наличием резких переходов вариации интенсивности серого, высокой нерегулярностью оттенков серого, меньшей протяженностью однородных областей и длин серий, а также преобладанием мелких неоднородных участков. Анализ интактных участков миокарда ЛЖ также продемонстрировал более высокие неоднородность и нерегулярность оттенков серого с высоким количеством мелких неоднородных участков.

**Заключение.** Показатели гетерогенности, оцененные с помощью МРТ, отражают изменения, происходящие в миокарде ЛЖ после ОИМ, связаны с функциональными показателями сердца и могут рассматриваться в качестве прогностических факто-

Мочула Ольга Витальевна, e-mail: [mochula.olga@gmail.com](mailto:mochula.olga@gmail.com).

© Мочула О. В., Мальцева А. Н., Мочула А. В., Василевич К. В., Воронина О. С., Диль С. В., Рябов В. В., Завадовский К. В., 2026

ров неблагоприятного течения. Учитывая ограничения данного исследования, необходимы дальнейшие исследования для изучения связи между МРТ ЛЖ, гетерогенностью ткани миокарда и неблагоприятными событиями после ИМ.

<b>Ключевые слова:</b>	неоднородность; гетерогенность; тканевые характеристики; текстурный анализ; энтропия; повреждение миокарда; радиомика.
<b>Финансирование:</b>	исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-25-00434, <a href="https://rscf.ru/project/25-25-00434/">https://rscf.ru/project/25-25-00434/</a>
<b>Соответствие принципам этики:</b>	одобрено комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ на заседании № 210 от 18.02.2021 г.
<b>Для цитирования:</b>	Мочула О.В., Мальцева А.Н., Мочула А.В., Василевич К.В., Воронина О.С., Диль С.В., Рябов В.В., Завадовский К.В. Взаимосвязь текстурных характеристик миокарда по данным магнитно-резонансной томографии с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым повреждением миокарда. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2026;41(1):74–84. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-2857">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-2857</a>

## The association between myocardial texture characteristics on cardiac magnetic resonance and the development of major adverse cardiovascular events in patients with acute myocardial injury

Mochula O.V.<sup>1</sup>, Maltseva A.N.<sup>1</sup>, Mochula A.V.<sup>1</sup>, Vasilevich K.V.<sup>1</sup>, Voronina O.S.<sup>2</sup>, Dil S.V.<sup>1</sup>, Ryabov V.V.<sup>1</sup>, Zavadovsky K.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC), 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

<sup>2</sup> Siberian State Medical University, Moscow tract, 2, Tomsk, 634050, Russian Federation

### Abstract

**Introduction.** Cardiac magnetic resonance (CMR) is the gold standard for assessing myocardial remodeling after myocardial infarction. Particular attention is paid to myocardial tissue characteristics assessed using late gadolinium enhancement (LGE). Textural heterogeneity parameters of LGE are a novel quantitative metric that reflects the structural heterogeneity of left ventricular (LV) myocardial tissue changes.

**Aim:** To investigate the association between textural parameters, assessed by quantitative analysis of signal intensity heterogeneity on late gadolinium enhancement CMR, and the development of major adverse cardiovascular events (MACE) in patients with acute myocardial injury.

**Material and methods.** This retrospective study included 108 patients admitted to the emergency cardiology department with a diagnosis of primary ST-elevation or non-ST-elevation myocardial infarction (STEMI or NSTEMI). A composite primary endpoint was established, which included the following clinical outcomes: cardiovascular death, all-cause death, non-fatal myocardial infarction, and non-fatal acute stroke. Inclusion criteria were: 1) performance of contrast-enhanced CMR within 4–7 days of hospitalization; 2) CMR findings consistent with acute ischemic injury of the LV; and 3) satisfactory image quality. CMR criteria for acute ischemic injury included: a high-intensity signal on T2-weighted images (T2WI) with co-localized LGE in a segment(s) demonstrating an ischemic pattern of contrast distribution. Quantitative CMR analysis was performed using the dedicated post-processing software CVI42 (Circle Cardiovascular Imaging, Canada). Myocardial texture analysis was conducted using the 3D Slicer application, version 5.2.2 (The Slicer Community, USA). For the analysis, LGE images were used. From each slice, textural features of signal intensity (SI) heterogeneity were extracted separately for the following regions of interest (ROIs): the LV myocardial injury zone, intact myocardium, and the entire LV (comprising both injured and intact myocardium).

**Results.** The mean age of the patients was 59.56 ± 10.7 years, with 75% ( $n = 81$ ) being male. STEMI was present in 89.3% of the entire cohort. The follow-up period was 1095 ± 23 days. Follow-up data were obtained for all 108 patients (100% of the sample). Based on the occurrence of the primary endpoint, two groups were formed: the group without cardiovascular events (“–MACE”) and the group that reached the endpoint (“+MACE”). Analysis of LV myocardial tissue characteristics assessed in the LGE phase revealed no significant differences between the study groups for almost all parameters, with the exception of the global LV SI elevation on T2-WI, which was significantly lower in the “+MACE” group. Quantitative analysis of SI heterogeneity across the entire LV using

textural features revealed differences in first-order statistics, with higher values of these indices in the “+MACE” group. Patients who experienced a MACE during the follow-up period were characterized by a more asymmetric and complex signal texture, featuring abrupt variations in gray-level intensity, higher gray-level irregularity, shorter lengths of homogeneous areas and run lengths, and a predominance of small heterogeneous areas. Analysis of the intact myocardium in the LV also demonstrated higher heterogeneity and gray-level irregularity, with a high number of small heterogeneous regions.

**Conclusion.** Heterogeneity parameters assessed by CMR reflect the changes occurring in the LV myocardium after MI, are associated with cardiac functional indices, and may be considered prognostic factors for an adverse clinical course. Given the limitations of this study, further research is needed to investigate the relationship between LV tissue characteristics on CMR, entropy, and adverse outcomes after acute myocardial injury.

<b>Keywords:</b>	heterogeneity; tissue characteristics; texture analysis; entropy; myocardial injury; radiomics.
<b>Funding:</b>	the study was funded by a grant from the Russian Science Foundation No. 25-25-00434, <a href="https://rscf.ru/project/25-25-00434/">https://rscf.ru/project/25-25-00434/</a> .
<b>Compliance with ethical standards:</b>	the study was approved by the ethics committee of Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC (protocol No. 210 from 18.02.2021).
<b>For citation:</b>	Mochula O.V., Maltseva A.N., Mochula A.V., Vasilevich K.V., Voronina O.S., Dil S.V., Ryabov V.V., Zavadovsky K.V. The association between myocardial texture characteristics on cardiac magnetic resonance and the development of major adverse cardiovascular events in patients with acute myocardial injury. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2026;41(1):74–84. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-2857">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-2857</a>

## Введение

Болезни системы кровообращения (БСК) являются ведущей причиной смертей у взрослого населения Российской Федерации. В последние годы доля БСК в структуре причин смертности составляет > 40% [1]. Заболеваемость инфарктом миокарда (ИМ) растет и остается одной из основных причин смерти и инвалидности во всем мире. Несмотря на очевидный прогресс в лечении острого коронарного синдрома (ОКС), среднесрочный и долгосрочный прогноз остается в целом неблагоприятным. По данным наблюдательных исследований, частота значимых сердечно-сосудистых осложнений из-за постепенной и обширной потери ткани миокарда после инфаркта, сопровождающейся структурным и электрофизиологическим ремоделированием (сердечная смерть, повторный ИМ, ишемический инсульт) после ИМ, составляет ~20% [2]. Следовательно, пациенты после ИМ относятся к категории очень высокого риска осложнений, что диктует необходимость диспансерного наблюдения и проведения эффективной вторичной профилактики [1], а оценка риска повторных сердечно-сосудистых событий и долгосрочных осложнений имеет критически важное значение для определения тактики лечения и стратегий профилактики.

Традиционно стратификация риска основывалась на инвазивных методах, таких как коронарная ангиография. Хотя эти методы высокоточны, они несут существенные риски и ограничения, включая проблемы доступности и возможность процедурных осложнений. Следовательно, растет интерес к разработке и внедрению неинвазивных методов для прогностической оценки.

Методы, такие как эхокардиография, магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца и радионуклидная визуализация, предоставляют ценную информацию о состоянии сердечно-сосудистой системы без необходимости инвазивных процедур. МРТ является золотым стандартом для оценки ремоделирования миокарда после ИМ. Особое внимание уделяется тканевым характери-

стикам миокарда, оцениваемых с помощью отсроченного контрастного усиления (ОКУ). Текстурные показатели неоднородности ОКУ являются новым количественным параметром, отражающим структурную гетерогенность изменений ткани миокарда левого желудочка (ЛЖ) [3]. У пациентов с острым ишемическим повреждением миокарда выделяют три области: ядро инфаркта, пограничную зону и интактный миокард. Пограничная зона, которая состоит из зон сохранного миокарда и фиброзной ткани, увеличивает степень негомогенной анизотропии. Это приводит к повышенному риску электролитического сопряжения, образованию областей с нарушением и замедленной проводимостью, создавая тем самым факторы для развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС) [4]. Эти три области можно выявлять на изображениях с ОКУ, а текстурные значения тканевой неоднородности миокарда, выявленные при помощи МРТ, могут отражать региональную структурную гетерогенность и рассматриваться в качестве предикторов неблагоприятного течения заболевания.

Цель исследования: изучение взаимосвязи текстурных параметров, оцененных с помощью количественной оценки неоднородности сигнала МРТ с ОКУ, в аспекте развития НССС у пациентов с острым повреждением миокарда.

## Материал и методы

### Пациенты и дизайн исследования

В данное ретроспективное исследование были включены 108 пациентов, госпитализированных в отделение неотложной кардиологии с диагнозом «первичный острый ИМ (ОИМ) с подъемом или без подъема сегмента ST». Критерии включения: проведение МРТ сердца с контрастированием в первые 4–7 дней от момента госпитализации; МР-признаки острого ишемического повреждения миокарда ЛЖ; удовлетворительное качество изображений, необходимое для их дальнейшего количественного анализа.

### Конечная точка

Была сформирована «жесткая» конечная точка (КТ), включающая такие клинические исходы, как сердечно-сосудистая смерть, общая смерть, нефатальный ИМ, нефатальное острое нарушение мозгового кровообращения. Информация была получена из информационной системы учреждения. Период наблюдения составил 36 мес.

### Магнитно-резонансная томография сердца

Всем пациентам на 4–7-й день после поступления была проведена МРТ сердца с контрастированием. Исследование было выполнено на томографе с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл Vantage Titan (Toshiba Medical Systems Corporation, Япония). В качестве контрастного препарата был использован «Гадобутрол» (Гадовист, Bayer, Германия) в дозе 0,1–0,2 мл/кг. Протокол МР-сканирования состоял из двух частей. На первом этапе получали пре-контрастные изображения: кино-режим (импульсная последовательность (ИП) GRE-SSFP (steady-state free precession, параметры сканирования: время повторения (TR) = 3,7 мс, время эхо (TE) = 1,9 мс, угол поворота (FA) = 72°, 90/160°, поле зрения (FOV) = 38 × 35 мм, матрица 240 × 128 пикселей) в стандартных проекциях; T2-взвешенные изображения (ВИ) (ИП TSE (turbo spin echo)) (параметры сканирования: TR = 1000 мс, TE = 24 мс, FA = 90/160°, FOV = 37 × 35 мм, матрица 256 × 256 пикселей) по короткой оси ЛЖ. Второй этап – получение постконтрастных отсроченных изображений (через 10–15 мин) в T1-ВИ в ИП GRE в режиме «Inversion recovery» с подбором времени инверсии (параметры сканирования: TR = 9,1 мс, время инверсии (TI) = 260–340 мс, TE = 17 мс, FA = 17°, FOV = 37 × 35 мм, матрица 256 × 256 пикселей).

Количественный анализ МРТ сердца проводили с использованием специализированного программного обеспечения для постпроцессинга CVI42 (Circle Cardiovascular Imaging, Канада). Количественно оценивали размеры камер сердца и функции желудочков (масса миокарда ЛЖ (ММ ЛЖ), конечно-диастолический (КДО) и конечно-систолический (КСО) объемы ЛЖ и правого желудочка (ПЖ), фракция выброса (ФВ) ЛЖ и ПЖ, используя метод полуавтоматической обводки контуров эндокарда и эпикарда ЛЖ, эндокарда ПЖ. Для определения объема левого предсердия использовали 2/4-камерный монопланарный анализ. Данные МРТ сердца оценивали в соответствии с 17-сегментной моделью Американской ассоциации кардиологов.

Используя метод полуавтоматической обводки контуров эндокарда и эпикарда, были установлены следующие МР-параметры, оценивающие тканевые характеристики миокарда: величина повышенного МР-сигнала на T2-ВИ (соотношение интенсивности сигнала (ИС) миокарда к ИС скелетной мускулатуры > 2); размеры ОКУ в режиме «Inversion recovery», выраженные в процентах и граммах от ММ ЛЖ, с использованием алгоритма 5-SD (методика «5 standard deviation»); серая зона ИМ, выраженная в процентах и граммах от ММ ЛЖ, с использованием алгоритма 2-SD (методика «2 standard deviation»). МР-признаки острого ишемического повреждения: повышенный МР-сигнал на T2-ВИ, которому соответствует по локализации отсроченное контрастирование сегмента / сегментов, имеющих ишемический тип распределения контраста.

### Показатели текстурного анализа изображений с отсроченным контрастным усилением

Анализ текстурных характеристик миокарда был проведен с помощью приложения 3D Slicer 5.2.2 (The Slicer Community, США). Для анализа были использованы изображения с ОКУ, отдельно для каждого среза извлечены текстурные характеристики неоднородности интенсивности сигнала (ИС): поврежденный миокард ЛЖ, интактный миокард и весь ЛЖ, включающий поврежденный и интактный миокард.

Показатели, определяемые с помощью текстурного анализа (ТА), характеризующие неоднородность ИС:

1. Статистики первого порядка (first-order statistics), оценивающие распределение интенсивностей пикселей без учета их пространственного расположения: энтропия (entropy), энергия (energy), стандартное отклонение (standard deviation), размах (range), квартильный коэффициент дисперсии (interquartile range).

2. Текстурные признаки (texture features), анализирующие пространственные взаимосвязи пикселей: матрица со-встречаемости серых уровней (GLCM – grey-level co-occurrence matrix) (контраст (contrast), неоднородность (homogeneity / inverse difference moment), дисперсия (variance), неоднородность кластера (cluster shade, cluster prominence); матрица длин серий (GLRLM – grey-level run-length matrix) (длинная акцентуация серий (long run emphasis), короткая акцентуация серий (short run emphasis), неоднородность длин серий (run-length non-uniformity); матрица размеров зон (GLSZM – grey-level size zone matrix) (неоднородность зон (zone size non-uniformity), малая акцентуация зон (small zone emphasis).

### Статистический анализ данных

Статистический анализ данных проводили с использованием пакетов программ STATISTICA (StatSoft, Inc., v.10.01011.0), Jamovi (version 2.2.5) (Open Source). Количественные показатели представлены средним значением и стандартным отклонением при нормальном распределении (критерий Колмогорова – Смирнова) или медианой и межквартильным интервалом – при отсутствии нормального распределения. Категориальные данные представлены абсолютными и относительными частотами, n (%). Для сравнения категориальных показателей в двух независимых группах применяли  $\chi^2$ -критерий Пирсона. Значимость различий количественных показателей в двух независимых группах оценивали с помощью критерия Манна – Уитни. Критический уровень значимости составлял 0,05.

Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Информированное письменное согласие было получено от всех пациентов. Проведение исследования одобрено комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ на заседании № 210 от 18.02.2021 г.

### Результаты

#### Клиническая характеристика пациентов

Средний возраст пациентов составил 59,56 ± 10,7 года, мужчины составляли 75% (n = 81). ОИМ с подъемом сегмента ST встречался в 89,3% всей группы. Период наблюдения составил 1095 ± 23 дня. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Данные о КТ получены у 108 пациентов (100% вы-

борки). Всего у 10 (10,2%) пациентов было установлено достижение комбинированной КТ, из них: сердечно-сосудистая смерть – 2 (20%), общая смерть – 2 (20%), нефатальный ИМ – 1 (10%), нефатальное острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу – 5 (50%).

На основании достижения КТ были сформированы две группы: без сердечно-сосудистых событий («–НССС») и группа пациентов, достигнувших КТ («+НССС»). Подъем сегмента ST значимо выше встречался в группе без сердечно-сосудистых событий. Согласно другим демографическим, клиническим и лабораторным показателям, различий выявлено не было (см. табл. 1).

**Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов

**Table 1.** Clinical characteristics of patients

Показатели	Все пациенты, n = 108	–НССС, n = 98	+НССС, n = 10	p
Мужчины, n (%)	81 (75)	74 (75)	7 (70)	0,7
Возраст, лет	59,56 ± 10,7	59,16 ± 10,217	63,5 ± 14,767	0,1
Площадь поверхности тела (формула Мостеллера), м <sup>2</sup>	1,93 ± 0,34	1,93 ± 0,346	1,93 ± 0,232	0,874
САД при поступлении, мм рт. ст.	137 (120; 154)	138 (120,75; 154,25)	134 (118; 150)	0,683
ДАД при поступлении, мм рт. ст.	80 (73; 90)	80 (73,75; 90)	82 (71; 90)	0,967
Риск GRACE, %	4 (3; 4)	4 (3; 4)	4 (2; 4)	0,417
СКФ по EPI, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	75,97 (63,55; 90,75)	74,5 (63,85; 90,25)	81 (60,25; 96)	0,737
Частота сердечных сокращений, уд/мин	71 (63,5; 82,25)	71 (62; 80)	82 (69; 87)	0,174
Частота дыхательных движений в минуту	16 (16; 18)	16 (16; 18)	16 (14,75; 16)	0,1
SpO <sub>2</sub> , %	97 (96; 98)	97 (96; 98)	97 (96; 98)	0,75
КФК-МВ максимальное, ед/л (референсное значение 0,0–25,0 ед/л)	40,25 (15,775; 137,13)	40,25 (10,125; 137,13)	39,85 (26,75; 152,25)	0,450
Тропонин I максимальное, нг/мл (референсное значение 0,00–0,04 нг/мл)	4,05 (0,00925; 25)	4,768 (0,00375; 25)	0,815 (0,091; 5,7)	0,664
Подъем сегмента ST, n (%)	92 (89,3)	86 (87,8)	6 (60)	0,04

Примечание: ДАД – диастолическое артериальное давление, КФК-МВ – креатинкиназа-МВ, НССС – неблагоприятные сердечно-сосудистые события, САД – систолическое артериальное давление, СКФ по EPI – скорость клубочковой фильтрации по EPI, SpO<sub>2</sub> – периферическая кислородная сатурация.

### Данные магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием

Медианное значение ФВ ЛЖ в общем в исследуемой группе было незначительно ниже нормальных значений 52 (43; 62) %. При этом пациенты с «+НССС» характеризовались более низкими значениями медианы ФВ ЛЖ по сравнению с группой «–НССС» (52 (42,5; 62,25) против 45 (43,25; 57,7) %,  $p = 0,009$ ). Также в группе «+НССС» наблюдались более низкие значения медианы ММ ЛЖ, конечно-диастолический индекс (КДИ) ЛЖ, ударного объема (УО) и сердечного выброса по сравнению с пациентами без НССС в периоде наблюдения.

При оценке состояния ПЖ было выявлено, что медианы объемных показателей ПЖ (КДО, ФВ, УО, сердечный выброс) были также значимо ниже у пациентов с наличием НССС (табл. 2).

Анализ тканевых характеристик миокарда ЛЖ, оцениваемых в отсроченную фазу контрастирования, не показал наличия статистически значимых различий в исследуемых группах практически по всем показателям, за исключением глобальной величины повышения ИС ЛЖ на T2-ВИ, медиана которого была значимо ниже в группе «+НССС» (см. табл. 2).

Качественный анализ изображений не позволил выявить различий показателей неоднородности ИС (неравномерность границ, изолированные островки рубца / некроза, различная плотность рубцовой ткани, неоднородность ткани по периферии участков фиброза) (табл. 3).

При этом количественный анализ неоднородности ИС всего ЛЖ с использованием текстурных характеристик позволил выявить различия по статистикам первого порядка (энергия, энтропия, квартильный коэффициент дисперсии, размах, дисперсия) с более высокими значе-

ниями данных индексов в группе «+НССС» ( $p < 0,05$ ). Пациенты с наличием НССС в периоде наблюдения характеризовались более асимметричной и сложной текстурой сигнала с наличием резких переходов вариации интенсивности серого, высокой нерегулярностью оттенков серого, меньшей протяженностью однородных областей и длин серий, а также преобладанием мелких неоднородных участков ( $p < 0,05$ ).

Область поврежденного миокарда ЛЖ в группе «+НССС» отличалась более однородным сигналом, который фактически в два раза был выше ( $3,61e+9$  ( $1,52e+9$ ;  $7,03e0+9$ ) против «–НССС» –  $7,35e+9$  ( $5,43e+9$ ;  $1,02e+10$ ),  $p = 0,001$ ) с тенденцией к меньшей сложности структуры ( $p = 0,058$ ).

Анализ интактных участков миокарда ЛЖ продемонстрировал более высокие неоднородность и нерегулярность оттенков серого с высоким количеством мелких неоднородных участков ( $p < 0,05$ ) (см. табл. 3).

### Корреляционные взаимосвязи показателей неоднородности ткани миокарда с МР-показателями

Функциональные МР-показатели, отражающие преимущественно систолическую функцию ЛЖ, характеризовались наличием слабой и средней силы обратной взаимосвязи с текстурными параметрами, отражающими неоднородность распределения интенсивностей сигнала от ткани миокарда, и прямую средней силы корреляцию с индексами текстурной однородности. При этом было выявлено, что увеличение неоднородности сигнала коррелирует с ИС на T2-ВИ (рис. 1).

Изолированный анализ зон повреждения и интактного миокарда ЛЖ показал, что однородность поврежденных участков на изображениях с ОКУ обратно пропорциональна снижению систолических МР-показателей ЛЖ и

Таблица 2. Показатели магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием

Table 2. Contrast-enhanced cardiac MRI parameters

Показатель	Все пациенты (n = 108)	-HCCC (n = 98)	+HCCC (n = 10)	p
ММ ЛЖ, г	138 (117; 164)	139 (118; 168,5)	120,8 (111,25; 130,75)	0,0007
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	70,66 (61,29; 80,42)	71,36 (62,46; 82,52)	61,05 (56,07; 67,7)	0,00006
КДО ЛЖ, мл	136,5 (104,33; 155)	136,5 (104,08; 155,5)	133 (108,5; 147,75)	0,0577
КДИ ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	67,94 (57,22; 80,13)	68,38 (57,75; 79,22)	62,75 (52,2; 86,08)	0,0477
КСО ЛЖ, мл	62,5 (43,63; 81,25)	62 (44,75; 79,75)	65 (41,25; 81,25)	0,97086
КСИ ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	31,73 (22,97; 41,33)	31,45 (22,99; 41,84)	33,22 (20,78; 36,5)	0,93912
ФВ ЛЖ, %	52 (43; 62)	52 (42,5; 62,25)	45 (43,25; 57,7)	0,00916
УО ЛЖ, мл	65,5 (55; 79,75)	66 (55,75; 80)	56 (49,75; 75,25)	0,0001
СВ ЛЖ, л/мин	4,7 (4; 5,5)	4,7 (4,07; 5,5)	4,1 (3,55; 5,08)	0,0002
СИ ЛЖ, л/мин/м <sup>2</sup>	2,46 (2; 2,8)	2,5 (2,08; 2,82)	2,3 (1,75; 2,5)	0,00031
КДО ПЖ, мл	109 (91,75; 130,5)	110 (93; 129,75)	102 (84; 134,5)	0,01251
КДИ ПЖ, мл/м <sup>2</sup>	56,27 (48,76; 66,49)	56,91 (48,82; 66,57)	54,5 (47,83; 60,05)	0,00527
КСО ПЖ, мл	51,5 (40; 61,5)	51,5 (40; 61)	53 (44,51; 79)	0,3446
КСИ ПЖ, мл/м <sup>2</sup>	26,25 (21,47; 30,28)	26,15 (21,21; 30,14)	29,85 (22,71; 39,11)	0,281
ФВ ПЖ, %	55 (48; 60)	55 (49; 60)	41,5 (34,28; 55,5)	0,0001
УО ПЖ, мл	57,5 (44,75; 73,25)	58,5 (49,25; 73,75)	40 (29; 66,25)	0,000000
СВ ПЖ, л/мин	4,25 (3,4; 5,13)	4,3 (3,6; 5,1)	2,75 (2,32; 5)	0,000000
СИ ПЖ, л/мин/м <sup>2</sup>	2,2 (1,78; 2,52)	2,2 (1,9; 2,5)	1,35 (1,3; 2,75)	0,000005
ОЛП 2ch, мл	62,51 (50,2; 76,47)	61,36 (50,15; 76,69)	62,91 (50,77; 69,1)	0,12811
ОЛП 4ch, мл	67,9 (57,54; 86,42)	69,7 (57,59; 87,09)	66,98 (57,65; 72,2)	0,2531
ОПП 4ch, мл	59,52 (47,89; 74,55)	61,41 (47,92; 74,9)	51,9 (47,46; 67,3)	0,0271
ОКУ ММ ЛЖ, мл	25,875 (14,7; 42,78)	26,065 (17,585; 43,133)	12,305 (8,635; 36,58)	0,4351
ОКУ ММ ЛЖ, г	27,175 (15,4; 44,9)	27,37 (18,46; 45,285)	12,915 (9,065; 38,41)	0,4355
ОКУ ММ ЛЖ, %	17,18 (12,2; 25,32)	17,9 (12,8175; 24,913)	9,825 (7,385; 28,555)	0,727
МВО, мл	0,19 (0; 1,83)	0,21 (0,01; 1,92)	0,15 (0; 0,982)	0,807
МВО, г	0,2 (0; 1,92)	0,22 (0,01; 2,01)	0,155 (0; 1,03)	0,807
Серая зона ИС, мл	30,615 (23,8; 36,63)	30,665 (23,675; 37,938)	29,09 (24,5625; 32,462)	0,147
Серая зона ИС, г	32,13 (25; 38,45)	32,205 (24,845; 39,84)	30,545 (25,785; 34,087)	0,142
Серая зона ИС, %	21,09 (17,8; 24,65)	21,09 (17,4825; 24,945)	21,365 (19,215; 22,97)	0,483
Повышенная ИС Т2-ВИ, мл	39,875 (28,6; 58,06)	41,325 (30,25; 59,33)	28,36 (23,5575; 36,852)	0,0048
Повышенная ИС Т2-ВИ, г	40,805 (29,8; 60,96)	42,935 (31,15; 62,297)	29,775 (24,7225; 38,695)	0,0074
Повышенная ИС Т2-ВИ, %	31,48 (22,9; 40,32)	32,465 (23,365; 40,718)	25,27 (17,2; 31,46)	0,08

Примечание: 2ch – 2-камерное, 4ch – 4-камерное, ВИ – взвешенное изображение, ИММ – индекс массы миокарда, ИС – интенсивность сигнала, КДИ – конечный-диастолический индекс, КДО – конечно-диастолический объем, КСИ – конечно-систолический индекс, КСО – конечно-систолический объем, ЛЖ – левый желудочек, МВО – микроваскулярная обструкция, ММ – масса миокарда, ММ ЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ОКУ – отсроченное контрастное усиление, ОЛП – объем левого предсердия, ОПП – объем правого предсердия, ПЖ – правый желудочек, РИ ММ ЛЖ – размер инфаркта от массы миокарда левого желудочка, СВ – сердечный выброс, СИ – сердечный индекс, УО – ударный объем, ФВ – фракция выброса.

имеет прямую зависимость с повышением ИС на Т2-ВИ. С другой стороны, неоднородности распределения ИС в интактном миокарде имеют слабую отрицательную взаимосвязь с показателями функции ЛЖ. При этом увеличение однородности интактного миокарда положительно коррелирует с увеличением ФВ ЛЖ, УО ЛЖ и СИ ЛЖ (рис. 2).

## Обсуждение

Выявление новых прогностических факторов НССС представляет собой текущий приоритет в кардиологических исследованиях. У пациентов, перенесших ИМ, высок риск внезапной сердечной смерти в результате высокой долгосрочной частоты фатальных НССС [5]. Процессы ремоделирования миокарда, происходящие после ИМ, играют ключевую роль в прогнозе дальнейшего развития ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов. Проведенное исследование находится в числе первых работ, основной фокус которых сосредоточен на выявлении текстурных изменений тканевых характеристик миокардиальной ткани, выявляемых с помощью МРТ, у пациентов после первичного ИМ.

К основному результату выполненной работы можно отнести достоверные различия тканевых характеристик миокарда ЛЖ у пациентов с НССС в трехлетний период наблюдения по сравнению с группой сравнения. При этом важной и нелогичной, на первый взгляд, находкой стало наличие отличий не только в текстурных показателях области повреждения миокарда, а преимущественно в интактной миокардиальной ткани. Обобщая выявленные в этом исследовании изменения текстурных показателей ткани миокарда ЛЖ, можно сделать вывод о том, что пациенты с наличием НССС в трехлетний период наблюдения характеризовались более однородной зоной повреждения миокарда и выраженной неоднородностью интактной миокардиальной ткани ЛЖ. Это во многом соответствует результатам работы группы авторов под руководством А.Ф.А. Androulakis и соавт. [6], которая была посвящена анализу тканевых изменений миокарда ЛЖ в аспекте развития жизнеугрожающих аритмий. Полученные результаты не противоречат ряду других исследований в данной области [7–9].

Клиническая характеристика пациентов и данные биохимического анализа крови являются на сегодняшний

**Таблица 3.** Показатели неоднородности интенсивности сигнала на изображениях в отсроченную фазу контрастирования  
**Table 3.** Myocardial signal intensity heterogeneity parameters on late gadolinium enhancement images

Показатель 1	Все пациенты, n = 108 2	-HCCC, n = 98 3	+HCCC, n = 10 4	p 5
Неравномерность границ, n (%)	51 (47,2)	45 (45,9)	6 (60)	0,51
Изолированные островки рубца / некроза, n (%)	23 (21,3)	22 (22,45)	1 (10)	0,69
Различная плотность рубцовой ткани, n (%)	92 (85,2)	85 (86,7)	7 (70)	0,17
Неоднородность ткани по периферии участков фиброза, n (%)	57 (52,8)	52 (53,1)	5 (50)	1
<b>Весь ЛЖ</b>				
FO Energy	5.00e+9 (2.82e+9; 9.71e+9)	4.82e+9 (2.86e+9; 9.20e+9)	8.66e+9 (2.86e+9; 1.09e+10)	0,0058
FO Entropy	5,964 (5,508; 6,452)	5,944 (5,486; 6,424)	6,113 (5,742; 6,454)	0,001
FO InterquartileRange	672,635 (411,688; 920,922)	657,688 (410,375; 918,384)	697,699 (551,636; 999,352)	0,0187
FO Range	2676,458 (2091,531; 3556,952)	2622,5 (2087,844; 3587,746)	3097,813 (2318,786; 3408,113)	0,0445
FO Variance	328334,954 (142718,95; 568862,264)	299247,215 (139662,354; 563425,547)	367726,102 (248400,227; 544839,739)	0,0106
GLCM ClusterProminence	1.84e+7 (4.22e+6; 5.51e+7)	1.67e+7 (3.92e+6; 5.61e+7)	2.88e+7 (1.17e+7; 4.47e+7)	0,0083
GLCM ClusterShade	85654,26 (29112,7; 243129,08)	81202,884 (28814,196; 242779,515)	144986,873 (44950,042; 228973,248)	0,0257
GLCM Contrast	37,793 (22,579; 60,033)	38,235 (22,565; 63,274)	34,693 (24,918; 48,914)	0,3589
GLCM DifferenceAverage	4,353 (3,317; 5,55)	4,353 (3,306; 5,629)	4,301 (3,511; 5,082)	0,2104
GLCM DifferenceEntropy	3,564 (3,23; 3,907)	3,564 (3,226; 3,945)	3,537 (3,312; 3,787)	0,2252
GLCM DifferenceVariance	17,276 (10,815; 29,819)	17,498 (10,657; 30,408)	14,741 (11,923; 21,508)	0,5594
GLCM InverseVariance	0,245 (0,212; 0,295)	0,245 (0,212; 0,296)	0,237 (0,208; 0,284)	0,0445
GLRLM LongRunEmphasis	1,343 (1,261; 1,45)	1,343 (1,267; 1,452)	1,307 (1,257; 1,417)	0,0167
GLRLM RunLengthNonUniformity	2356,233 (1885,068; 2862,224)	2373,427 (1900,884; 2898,268)	1965,548 (1777,754; 2442,091)	0,2824
GLRLM ShortRunEmphasis	0,937 (0,922; 0,949)	0,937 (0,922; 0,948)	0,942 (0,925; 0,949)	0,0231
GLSZM SizeZoneNonUniformity	1241,168 (833,603; 1621,845)	1263,501 (837,365; 1661,269)	1109,672 (837,033; 1439,731)	0,7868
GLSZM SmallAreaEmphasis	0,798 (0,754; 0,829)	0,798 (0,752; 0,829)	0,804 (0,773; 0,828)	0,03
<b>Участки ОКУ ЛЖ</b>				
FO Energy	3.90e+9 (1.59e+9; 7.27e+9)	3.61e+9 (1.52e+9; 7.03e+9)	7.35e+9 (5.43e+9; 1.02e+10)	0,001
FO Entropy	6,274 (5,72; 6,668)	6,196 (5,666; 6,678)	6,394 (6,32; 6,56)	0,1032
FO InterquartileRange	801,9 (535,036; 1108,122)	796,663 (528,458; 1108,122)	828,167 (783,662; 1049,875)	0,1032
FO Range	2673,667 (1881,736; 3487,688)	2517,475 (1849,313; 3510,344)	2944,688 (2753; 3399,063)	0,0617
FO Variance	305818,592 (152918,915; 607560,758)	294681,559 (149481,088; 607560,758)	370228,611 (319204,062; 528358,205)	0,0737
GLCM ClusterProminence	9.94e+6 (2.85e+6; 3.77e+7)	8.61e+6 (2.52e+6; 3.77e+7)	1.61e+7 (1.31e+7; 2.81e+7)	0,0589
GLCM ClusterShade	6792,836 (-2070,21; 29104,93)	7116,253 (-1595,997; 29819,488)	5308,809 (-9540,786; 13470,534)	0,3798
GLCM Contrast	65,275 (40,736; 108,708)	65,275 (38,439; 108,708)	64,144 (54,165; 100,672)	0,2486
GLCM DifferenceAverage	6,003 (4,771; 7,957)	6,003 (4,696; 7,957)	6,075 (5,597; 7,392)	0,2252
GLCM DifferenceEntropy	3,951 (3,535; 4,301)	3,927 (3,53; 4,301)	3,979 (3,811; 4,217)	0,1897
GLCM DifferenceVariance	24,548 (14,993; 41,278)	24,106 (14,614; 41,278)	25,216 (20,68; 41,137)	0,1704
GLCM InverseVariance	0,173 (0,14; 0,215)	0,175 (0,14; 0,216)	0,168 (0,149; 0,186)	0,3387
GLRLM LongRunEmphasis	1,195 (1,143; 1,265)	1,2 (1,143; 1,267)	1,19 (1,161; 1,196)	0,1896
GLRLM RunLengthNonUniformity	834,554 (550,731; 1171,685)	822,196 (537,553; 1169,01)	894,753 (750,684; 1295,52)	0,2328
GLRLM ShortRunEmphasis	0,96 (0,95; 0,97)	0,959 (0,949; 0,97)	0,962 (0,959; 0,967)	0,183
GLSZM SizeZoneNonUniformity	531,29 (311,898; 789,14)	519,441 (308,387; 789,14)	592,657 (497,64; 803,318)	0,131
GLSZM SmallAreaEmphasis	0,856 (0,822; 0,889)	0,854 (0,817; 0,889)	0,864 (0,855; 0,878)	0,1766
<b>Интактный миокард ЛЖ</b>				
FO Energy	1.81e+9 (1.13e+9; 3.60e+9)	1.81e+9 (1.12e+9; 3.39e+9)	2.12e+9 (1.25e+9; 4.65e+9)	0,0705
FO Entropy	5,181 (4,835; 5,662)	5,154 (4,833; 5,668)	5,341 (4,979; 5,608)	0,0385
FO InterquartileRange	315,794 (240,735; 445,135)	314,929 (239,115; 446,375)	343,617 (266,693; 413,509)	0,0737
FO Range	1826,771 (1400,554; 2334,326)	1842,821 (1391,531; 2327,728)	1791,2 (1608,958; 2346,75)	0,0839
FO Variance	74300,353 (44646,424; 140161,887)	74111,251 (44396,972; 142203,057)	76575,605 (55414,574; 116318,219)	0,1033
GLCM ClusterProminence	1.09e+6 (365095,095; 3.66e+6)	1.11e+6 (351559,839; 3.68e+6)	998478,086 (773828,438; 3.07e+6)	0,1362

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4	5
GLCM ClusterShade	10574,101 (3736,414; 23839,516)	10696,58 (3465,558; 24086,21)	9116,306 (6358,822; 17988,465)	0,3
GLCM Contrast	25,166 (15,263; 40,376)	25,391 (15,018; 40,41)	22,313 (17,94; 32,821)	0,2824
GLCM DifferenceAverage	3,524 (2,796; 4,439)	3,524 (2,767; 4,479)	3,513 (3,076; 4,255)	0,1526
GLCM DifferenceEntropy	3,289 (2,985; 3,605)	3,289 (2,968; 3,616)	3,282 (3,123; 3,537)	0,147
GLCM DifferenceVariance	11,223 (7,029; 18,278)	11,278 (6,859; 18,498)	9,944 (7,96; 13,945)	0,47
GLCM InverseVariance	0,277 (0,234; 0,324)	0,277 (0,235; 0,324)	0,267 (0,231; 0,294)	0,049
GLRLM LongRunEmphasis	1,399 (1,308; 1,536)	1,4 (1,308; 1,541)	1,369 (1,278; 1,439)	0,0167
GLRLM RunLengthNonUniformity	1591,155 (1233,361; 2041,804)	1595,794 (1249,049; 2102,539)	1369,62 (1230,947; 1703,175)	0,0513
GLRLM ShortRunEmphasis	0,927 (0,909; 0,94)	0,926 (0,909; 0,94)	0,932 (0,922; 0,945)	0,0146
GLSZM SizeZoneNonUniformity	680,287 (558,762; 1049,68)	722,354 (544,356; 1085,977)	656,91 (596,185; 929,934)	0,971
GLSZM SmallAreaEmphasis	0,764 (0,729; 0,802)	0,763 (0,728; 0,802)	0,779 (0,75; 0,808)	0,023

Примечание: ClusterProminence – выдающийся кластер, ClusterShade – тень кластера, Contrast – контраст, DifferenceAverage – среднее различий, DifferenceEntropy – энтропия различий, DifferenceVariance – дисперсия различий, Energy – энергия, Entropy – энтропия, FO – статистики первого порядка, GLCM – матрица совместного распределения уровней серого, GLRLM – матрица длин пробегов уровней серого, GLSZM – матрица размеров зон уровней серого, InterquartileRange – межквартильный размах, InverseVariance – обратная дисперсия, LongRunEmphasis – акцент длинных пробегов, Range – размах, RunLengthNonUniformity – неоднородность длин пробегов, ShortRunEmphasis – акцент коротких пробегов, SizeZoneNonUniformity – неоднородность размеров зон, SmallAreaEmphasis – акцент малых зон, Variance – дисперсия, OKY – отсроченное контрастное усиление.

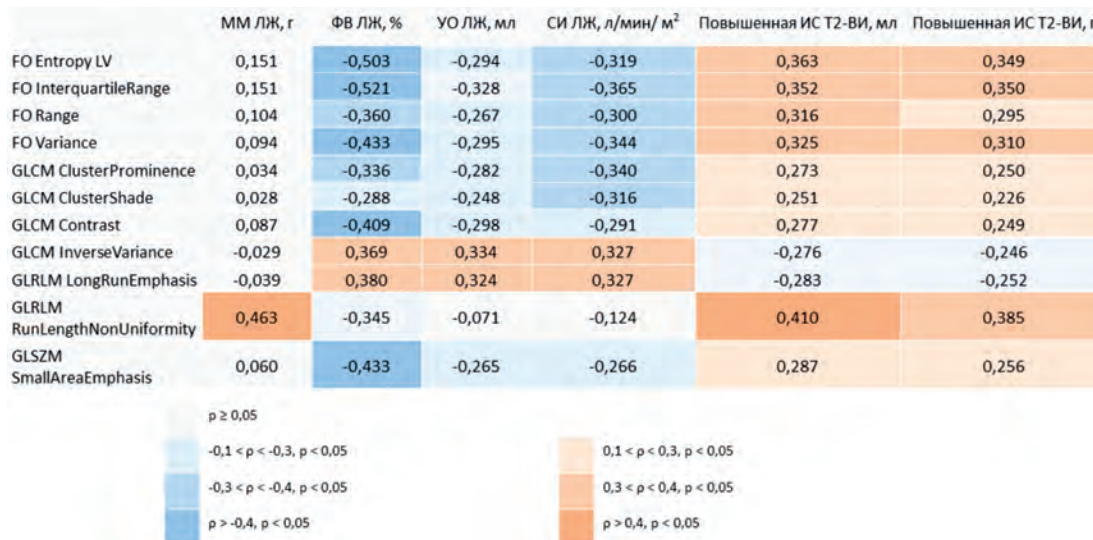


Рис. 1. Корреляционная матрица показателей неоднородности по всему левому желудочку и МР-показателей

Примечание: ClusterProminence – выдающийся кластер, ClusterShade – тень кластера, Contrast – контраст, Entropy – энтропия, FO – статистики первого порядка, GLCM – матрица совместного распределения уровней серого, GLRLM – матрица длин пробегов уровней серого, GLSZM – матрица размеров зон уровней серого, InterquartileRange – межквартильный размах, InverseVariance – обратная дисперсия, LongRunEmphasis – акцент длинных пробегов, Range – размах, RunLengthNonUniformity – неоднородность длин пробегов, SmallAreaEmphasis – акцент малых зон, Variance – дисперсия,  $p$  – уровень значимости,  $\rho$  – коэффициент ранговой корреляции Спирмена, ВИ – взвешенное изображение, ИС – интенсивность сигнала, ЛЖ – левый желудочек, ММ – масса миокарда, СИ – сердечный индекс, УО – ударный объем.

Fig. 1. Correlation matrix of indicators of heterogeneity throughout LV and MR-indicators

Note: FO – First Order statistics, GLCM – Grey-Level Co-occurrence Matrix, GLRLM – Grey-Level Run Length Matrix, GLSZM – Grey-Level Size Zone Matrix,  $p$  – significance level,  $\rho$  – Spearman's rank correlation coefficient, WI – weighted image, SI – signal intensity, MM – myocardial mass, CI – cardiac index, SV – stroke volume.

день одними из ключевых в стратификации тяжести течения ОИМ и последующем прогнозе ИБС. Риск по шкале GRACE считается одним из предикторов неблагоприятного течения ОИМ, однако шкала GRACE более подходит для прогнозирования внутрибольничной смертности [10] и может быть не информативна на более поздних этапах, что подтверждается результатами данной работы и ряда смежных исследований [11–13].

Такие сывороточные биохимические маркеры повреждения, как креатинфосфокиназа-МВ и Тропонин I преимущественно отражают степень выраженности повреждения миокарда. Хотя есть ряд работ, демонстрирующих прогностические возможности этих показателей [12], в данном исследовании их роль неоднозначна.

Неинформативными в прогностическом аспекте оказались и показатели отсроченного контрастирования, напрямую связанные с оценкой тканевых характеристик миокарда ЛЖ. Несмотря на то, что параметры ОКУ являются наиболее надежным и проверенным инструментом, отражающим состояние миокардиальной стенки сердца, в настоящее время на первый план выходят подходы – T1- и T2-картирование, текстурный анализ и т. п., позволяющие выявить изменения на более низком (клеточном и молекулярном) уровне. При этом такие показатели, как размер контрастирования и наличие микроваскулярной обструкции отражают достаточно «грубые» тканевые изменения и не информативны в аспекте прогноза.

С другой стороны, показатели функции ЛЖ и ПЖ яв-

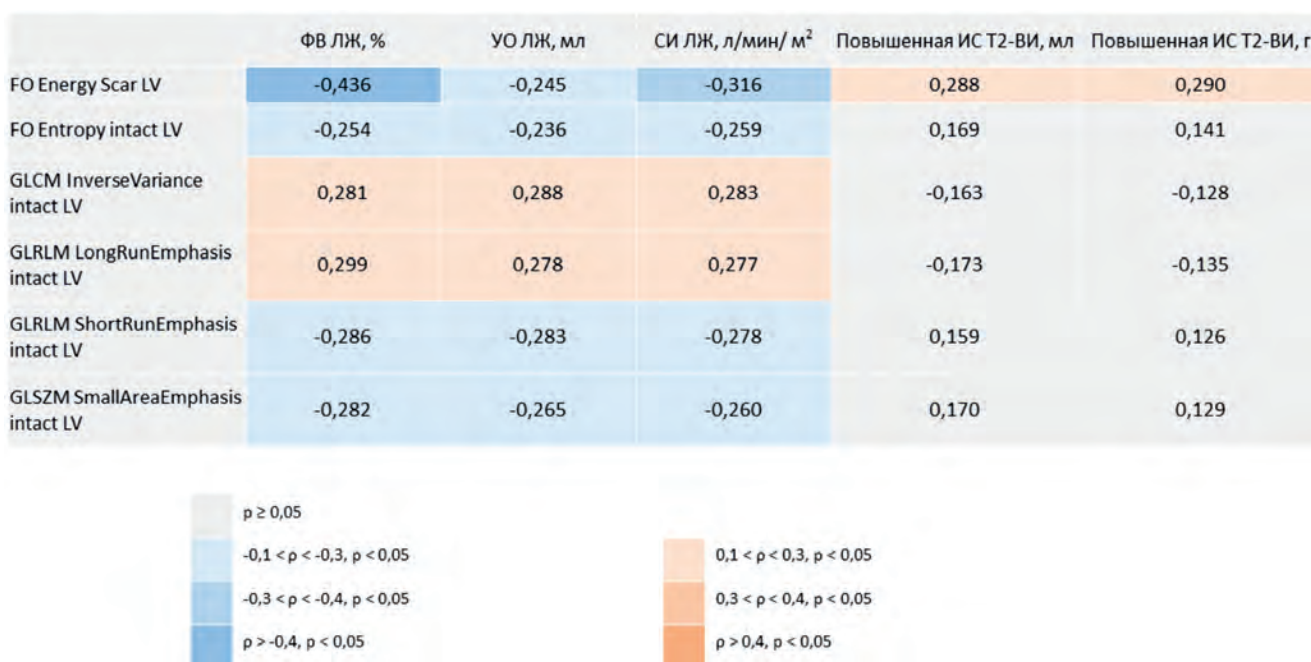


Рис. 2. Корреляционная матрица показателей неоднородности повреждения миокарда (scar LV), интактного миокарда левого желудочка (intact LV) и МР-показателей

Примечание: Energy – энергия, Entropy – энтропия, FO – статистики первого порядка, GLCM – матрица совместного распределения уровней серого, GLRLM – матрица длин пробегов уровней серого, GLSZM – матрица размеров зон уровней серого, Intact LV – интактный левый желудочек, InverseVariance – обратная дисперсия, LongRunEmphasis – акцент длинных пробегов, Scar LV – рубец левого желудочка, ShortRunEmphasis – акцент коротких пробегов, SmallAreaEmphasis – акцент малых зон,  $p$  – уровень значимости,  $\rho$  – коэффициент ранговой корреляции Спирмена, ВИ – взвешенное изображение, ИС – интенсивность сигнала, ЛЖ – левый желудочек, ММ – масса миокарда, СИ – сердечный индекс, УО – ударный объем.

Fig. 2. Correlation matrix of indicators of heterogeneity of myocardial injury (scar LV), intact LV myocardium (intact LV) and MR-indicators  
Note: FO – First Order statistics, GLCM – Grey-Level Co-occurrence Matrix, GLRLM – Grey-Level Run Length Matrix, GLSZM – Grey-Level Size Zone Matrix, Intact LV – Intact Left Ventricle, Scar LV – Scar Left Ventricle,  $p$  – significance level,  $\rho$  – Spearman's rank correlation coefficient, WI – weighted image, SI – signal intensity, MM – myocardial mass, CI – cardiac index, SV – stroke volume.

ляются общепризнанными прогностическими предикторами неблагоприятного течения ОИМ, ИБС и большого ряда других заболеваний. В первую очередь данные параметры отражают системные / глобальные нарушения, происходящие в сердечной мышце. Снижение ФВ и УО, выявленное в группе «+НССС», при условии отсутствия достоверных различий в объеме повреждения может свидетельствовать о наличии патологических изменений, выходящих за пределы инфарктированной области и имеющих системный характер. Одним из таких патологических процессов является воспаление.

Роль воспалительного ответа в патогенезе ИМ хорошо установлена, в основном сфокусирована на локальной реакции в месте повреждения [5, 14, 15]. Активация рецепторов к консервативным молекулярным структурам – будь то ассоциированные с повреждением клетки (DAMPs) или с патоген-ассоциированными молекулярными паттерны (PAMPs) – в конечном итоге запускает продукцию воспалительных цитокинов, различных хемокинов среди других медиаторов [16]. Цитокины действуют синергично, инициируя воспалительный ответ, индуцируя экспрессию рецепторов цитокинов и других провоспалительных молекул и катализируя каскад амплификации [17].

Суррогатом системного воспалительного процесса, затрагивающего весь миокард ЛЖ, может являться высокая неоднородность неинфарктированной (интактной) миокардиальной ткани сердца, что подтверждается результатами проведенного исследования.

## Ограничения исследования

Небольшой объем выборки и несбалансированность групп по количеству пациентов являются наиболее важными ограничениями данной работы. Однако, несмотря на это, мы смогли получить статистически значимые различия между группами.

## Заключение

Показатели гетерогенности, оцененные с помощью МРТ, отражают изменения, происходящие в миокарде ЛЖ после ОИМ, связаны с функциональными показателями сердца и могут рассматриваться в качестве прогностических факторов неблагоприятного течения. Учитывая ограничения данного исследования, необходимы дальнейшие исследования для изучения связи между МРТ ЛЖ, гетерогенностью ткани миокарда и неблагоприятными событиями после ИМ.

## Литература / References

1. Аверков О.В., Арутюнян Г.К., Дупляков Д.В., Константинова Е.В., Никулина Н.Н., Шахнович Р.М. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(3):6306. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2025-6306>.  
Averkov O.V., Harutyunyan G.K., Duplyakov D.V., Konstantinova E.V., Konstantinova N.N., Shakhnovich R.M. et al. 2024 Clinical practice guidelines for Acute myocardial infarction with ST segment elevation electrocardiogram. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(3):6306. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2025-6306>
2. Jernberg T., Hasvold P., Henriksson M., Hjelm H., Thuresson M., Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-

- term perspective. *Eur. Heart J.* 2015;36(19):1163–1170. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu505>
3. Androulakis A.F.A., Zeppenfeld K., Paiman E.H.M., Piers S.R.D., Wijnmaalen A.P., Siebelink H.J. et al. Entropy as a Novel measure of myocardial tissue heterogeneity for prediction of ventricular arrhythmias and mortality in Post-infarct patients. *JACC Clin. Electrophysiol.* 2019;5(4):480–489. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.12.005>
  4. Zegard A., Okafor O., de Bono J., Kalla M., Lencioni M., Marshall H. et al. Greyzone myocardial fibrosis and ventricular arrhythmias in patients with a left ventricular ejection fraction > 35. *Europace.* 2022;24(1):31–39. <https://doi.org/10.1093/europace/euab167>
  5. Kologrivova I., Kercheva M., Pantelev O., Ryabov V. The role of inflammation in the pathogenesis of cardiogenic shock secondary to acute myocardial infarction: a narrative review. *Biomedicines.* 2024;12(9):2073. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12092073>
  6. Androulakis A.F.A., Zeppenfeld K., Paiman E.H.M., Piers S.R.D., Wijnmaalen A.P., Siebelink H.J. et al. Entropy as a novel measure of myocardial tissue heterogeneity for prediction of ventricular arrhythmias and mortality in post-infarct patients. *JACC Clin. Electrophysiol.* 2019;5(4):480–489. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.12.005>
  7. Kotu L.P., Engan K., Skretting K., Måløy F., Orn S., Woie L., Eftestøl T. Probability mapping of scarred myocardium using texture and intensity features in CMR images. *Biomed. Eng. Online.* 2013;12:91. <https://doi.org/10.1186/1475-925X-12-91>
  8. Zhao X., Zhang L., Wang L., Zhang W., Song Y., Zhao X. et al. Magnetic resonance imaging quantification of left ventricular mechanical dispersion and scar heterogeneity optimize risk stratification after myocardial infarction. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2025;25(1):2. <https://doi.org/10.1186/s12872-024-04451-4>
  9. Roifman I., Ghugre N.R., Vira T., Zia M.I., Zavodni A., Pop M., Connely K.A., Wright G.A. Assessment of the longitudinal changes in infarct heterogeneity post myocardial infarction. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2016;16(1):198. <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0373-5>
  10. Kawamura Y., Yoshimachi F., Murotani N., Karasawa Y., Nagamatsu H., Kasai S. et al. Comparison of mortality prediction by the GRACE score, multiple biomarkers, and their combination in all-comer patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Intern. Med.* 2023;62(4):503–510. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.9486-22>
  11. Bulluck H., Carberry J., Carrick D., McCartney P.J., Maznyczka A.M., Greenwood J.P. et al. A Noncontrast CMR risk score for long-term risk stratification in reperfused ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2022;15(3):431–440. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.08.006>
  12. Mohammad M.A., Koul S., Lønberg J.T., Nepper-Christensen L., Høfsten D.E., Ahtarovski K.A. et al. Usefulness of high sensitivity troponin t to predict long-term left ventricular dysfunction after ST-elevation myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2020; 134:8–13. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.07.060>
  13. Kabiri A., Gharin P., Forouzannia S.A., Ahmadzadeh K., Miri R., Youseffard M. HEART versus GRACE Score in predicting the outcomes of patients with acute coronary syndrome; a systematic review and meta-analysis. *Arch. Acad. Emerg. Med.* 2023;11(1): e50. <https://doi.org/10.22037/aaem.v11i1.2001>
  14. Frangogiannis N.G., Smith C.W., Entman M.L. The inflammatory response in myocardial infarction. *Cardiovasc. Res.* 2002;53(1):31–47. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(01\)00434-5](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(01)00434-5)
  15. Рябов В.В., Попов С.В., Вышлов Е.В., Сиротина М., Нарыжная Н.В., Мухомедзянов А.В., и др. Реперфузионное повреждение сердца. Роль микроваскулярной обструкции. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2023;38(2):14–22. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-2-14-22>
  16. Ryabov V.V., Popov S.V., Vyshlov E.V., Sirotnina M., Naryzhnaya N.V., Mukhomedyanov A.V. et al. Reperfusion cardiac injury. The role of microvascular obstruction. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2023;38(2):14–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-2-14-22>
  17. Takahashi M. Role of the inflammasome in myocardial infarction. *Trends Cardiovasc. Med.* 2011;21(2):37–41. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2012.02.002>
  18. Vila E., Salices M. Cytokines and vascular reactivity in resistance arteries. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005;288(3):H1016–H1021. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00779.2004>

## Информация о вкладе авторов

Мочула О.В. – разработка концепции исследования, проведение, обработка и анализ МРТ-исследований создание и работа с базой данных, статистическая обработка результатов, интерпретация полученных результатов, подготовка рукописи; Мальцева А.Н. – обработка и извлечение текстурных характеристик, заполнение базы данных, оформление сопроводительных документов; Мочула А.В. – разработка концепции исследования, статистическая обработка результатов, интерпретация полученных результатов, подготовка рукописи; Василевич К.В. – обработка и извлечение текстурных характеристик, заполнение базы данных; Воронина О.С. – работа с медицинской информационной системой, заполнение базы данных; Диль С.В. – заполнение медицинской информационной системы, курация больных; Рябов В.В. – согласование и доработка исходного варианта рукописи; Завадовский К.В. – согласование и доработка исходного варианта рукописи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи, согласились нести ответственность за все аспекты работы, ругаясь за их точность и безупречность.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Сведения об авторах

**Мочула Ольга Витальевна**, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение рентгеновских и томографических методов диагностики, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [mochula.olga@gmail.com](mailto:mochula.olga@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-7502-7502>.

**Мальцева Алина Николаевна**, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение рентгеновских и томографических методов диагностики, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [maltseva.alina.93@gmail.com](mailto:maltseva.alina.93@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-1311-0378>.

**Мочула Андрей Викторович**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория радионуклидных методов исследования, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [mochula.andrew@gmail.com](mailto:mochula.andrew@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0003-0883-466X>.

## Information on author contributions

Mochula O.V. – conceptualization, conducting cardiac MRI studies, data curation, formal analysis, interpretation of results, and manuscript preparation; Maltseva A.N. – data curation, extraction of texture features, and documentation; Mochula A.V. – conceptualization, formal analysis, interpretation of results, and manuscript preparation; Vasilevich K.V. – extraction of texture features and data curation; Voronina O.S. – data collection from the medical information system and data curation; Dil S.V. – patient management and data entry into the medical information system; Ryabov V.V. – manuscript review and editing. Zavodovsky K.V. – manuscript review and editing.

All authors gave final consent to the submission of the manuscript, agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and flawlessness.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## Information about the authors

**Olga V. Mochula**, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Radiology and Tomography, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk, Russia, e-mail: [mochula.olga@gmail.com](mailto:mochula.olga@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-7502-7502>.

**Alina N. Maltseva**, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Radiology and Tomography, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk, Russia, e-mail: [maltseva.alina.93@gmail.com](mailto:maltseva.alina.93@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-1311-0378>.

**Andrew V. Mochula**, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Nuclear Medicine, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk, Russia, e-mail: [mochula.andrew@gmail.com](mailto:mochula.andrew@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0003-0883-466X>.

**Василевич Карина Васильевна**, лаборант-исследователь, отделение рентгеновских и томографических методов диагностики, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [karinavas0225@gmail.com](mailto:karinavas0225@gmail.com); <https://orcid.org/0009-0004-3766-6786>.

**Воронина Ольга Станиславовна**, студент лечебного факультета, СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия, e-mail: [olyavoronina894@gmail.com](mailto:olyavoronina894@gmail.com); <https://orcid.org/0009-0000-2909-3552>.

**Диль Станислав Викторович**, младший научный сотрудник, лаборатория инфаркт миокарда-ассоциированного шока; врач-кардиолог группы реанимации и интенсивной терапии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [dil.stanislav@mail.ru](mailto:dil.stanislav@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-3692-5892>.

**Рябов Вячеслав Валерьевич**, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, заведующий отделением неотложной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [rvvt@cardio-tomsk.ru](mailto:rvvt@cardio-tomsk.ru); <https://orcid.org/0000-0002-4358-7329>.

**Завадовский Константин Валерьевич**, д-р мед. наук, заведующий отделом лучевой диагностики, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [Konstz@cardio-tomsk.ru](mailto:Konstz@cardio-tomsk.ru); <https://orcid.org/0000-0002-1513-8614>.

**Karina V. Vasilevich**, Laboratory Research Assistant, Department of Radiology and Tomography, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: [karinavas0225@gmail.com](mailto:karinavas0225@gmail.com); <https://orcid.org/0009-0004-3766-6786>.

**Olga V. Voronina**, Student, Medical Faculty, SSMU, Tomsk, Russia, e-mail: [olyavoronina894@gmail.com](mailto:olyavoronina894@gmail.com); <https://orcid.org/0009-0000-2909-3552>.

**Stanislav V. Dil**, Research Scientist, Laboratory of infarction-associated shock, Cardiologist, Resuscitation and Intensive Care Unit, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: [dil.stanislav@mail.ru](mailto:dil.stanislav@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-3692-5892>.

**Vyacheslav V. Ryabov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Scientific and Medical Work, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: [rvvt@cardio-tomsk.ru](mailto:rvvt@cardio-tomsk.ru); <https://orcid.org/0000-0002-4358-7329>.

**Konstantin V. Zavadovsky**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Radiation Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: [Konstz@cardio-tomsk.ru](mailto:Konstz@cardio-tomsk.ru); <https://orcid.org/0000-0002-1513-8614>.

Поступила 28.10.2025;  
рецензия получена 11.11.2025;  
принята к публикации 12.11.2025.

Received 28.10.2025;  
review received 11.11.2025;  
accepted for publication 12.11.2025.

# Влияние синдрома коронарной микрососудистой обструкции (no-reflow) при чрескожных коронарных вмешательствах на исходы инфаркта миокарда в условиях современной клинической практики

Фролов А.А.<sup>1,2</sup>, Починка И.Г.<sup>1,2</sup>, Фролов И.А.<sup>2</sup>, Мухин А.С.<sup>1</sup>, Шарабрин Е.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Приволжский исследовательский медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (ПИМУ Минздрава России), 603950, БОКС-470, Российская Федерация, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1

<sup>2</sup> Городская клиническая больница № 13 Автозаводского района Нижнего Новгорода» (ГКБ № 13 Автозаводского района), 603018, Российская Федерация, Нижний Новгород, ул. Патриотов, 51

## Аннотация

**Обоснование.** У 5–20% пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) в ходе выполнения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) развивается синдром коронарной микрососудистой обструкции (КМСО, no-reflow). Негативное влияние КМСО на прогноз было установлено давно, однако клиническая практика лечения ИМ существенно изменилась. Внедрение новых подходов к профилактике и лечению КМСО требует переоценки его прогностической роли с использованием актуальных статистических методов. Также малоизученными остаются такие аспекты, как структура причин смерти у пациентов с КМСО и влияние данного осложнения на лучевую нагрузку.

**Цель:** сравнить госпитальные и отдаленные исходы в группах пациентов с ИМ и ЧКВ, осложненным или не осложненным развитием КМСО, в условиях современной клинической практики.

**Материал и методы.** Проведено одноцентровое когортное исследование пациентов с ИМ и ЧКВ, осложненным или не осложненным развитием КМСО. Критериями КМСО были степень антеградного коронарного кровотока по шкале TIMI (англ. Thrombolysis In Myocardial Infarction) flow grade < 3-й степени или перфузия миокарда по шкале Myocardial blush grade < 2-й степени. Для оценки лучевой нагрузки на пациента в ходе ЧКВ анализировали показатель произведения дозы на площадь пучка рентгеновского излучения (англ. dose area product, DAP). Для коррекции различий между группами использовали метод propensity score matching (PSM). Для анализа риска смерти в отдаленном периоде проведен многофакторный анализ с помощью регрессии Кокса с учетом времязависимых эффектов. Для сравнения выживаемости в исследуемых группах построены кривые Каплана – Мейера и использован Логранговский критерий.

**Результаты.** Исходно в исследование включены 1 264 пациента. После сопоставления групп по ряду конфаундеров осталось 418 пациентов: 209 больных без КМСО, 209 пациентов с КМСО. В группе без КМСО показатель DAP составил 59,9 [39,8; 94,5] Гр × см<sup>2</sup>, в группе с КМСО – 82,8 [59,2; 135,5] Гр × см<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ). На госпитальном этапе умерли 9 (4,3%) и 22 (11,0%) пациента соответственно,  $p = 0,015$ . Отдаленные исходы отслежены у 46% пациентов (медиана срока наблюдения – 498 [294; 1001] дней). В отдаленном периоде летальный исход зарегистрирован у 15 (7,2%) пациентов в группе без КМСО и у 37 (18%) – в группе с КМСО ( $p = 0,001$ ). Влияние КМСО на риск смерти было максимальным в первые сутки (отношение рисков (ОР) 5,17; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,00–13,39;  $p < 0,001$ ) и становилось статистически незначимым через 5 дней после ЧКВ. К концу наблюдения вероятность выжить у больных с КМСО была ниже, чем у пациентов с успешной реперфузией: 0,81 против 0,89 соответственно ( $p < 0,001$ ). Среди причин отдаленной смерти в группе с КМСО по сравнению с группой с успешной реперфузией чаще встречалась декомпенсация хронической сердечной недостаточности (41 против 0% соответственно,  $p = 0,002$ ).

**Заключение.** Развитие КМСО в ходе выполнения ЧКВ у пациентов с ИМ ассоциировано с крайне высоким риском смерти в раннем послеоперационном периоде, что определяет худшую отдаленную выживаемость в целом. Формирование и периоперационное лечение КМСО ведет к большей лучевой нагрузке на пациента. В структуре причин отдаленной смерти у больных с КМСО лидирует декомпенсация хронической сердечной недостаточности.

<b>Ключевые слова:</b>	инфаркт миокарда; чрескожное коронарное вмешательство; феномен no-reflow; коронарная микрососудистая обструкция.
<b>Финансирование:</b>	работа не имела стороннего финансирования.
<b>Соответствие принципам этики:</b>	работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России (протокол № 5 от 08.04.2022 г.).

✉ Фролов Алексей Александрович, e-mail: frolov-al-al@yandex.ru.

© Фролов А. А., Починка И. Г., Фролов И. А., Мухин А. С., Шарабрин Е. Г., 2026

## Для цитирования:

Фролов А.А., Починка И.Г., Фролов И.А., Мухин А.С., Шарабрин Е.Г. Влияние синдрома коронарной микрососудистой обструкции (но-рефлоу) при чрескожных коронарных вмешательствах на исходы инфаркта миокарда в условиях современной клинической практики. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2026;41(1):85–96. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-85-96>

## The influence of coronary microvascular obstruction (no-reflow) syndrome during percutaneous coronary interventions on myocardial infarction outcomes in current clinical practice

Frolov A.A.<sup>1,2</sup>, Pochinka I.G.<sup>1,2</sup>, Frolov I.A.<sup>2</sup>, Mukhin A.S.<sup>1</sup>, Sharabrin E.G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky sq., Nizhny Novgorod, 603950, BOX-470, Russian Federation

<sup>2</sup> City Clinical Hospital No. 13 of the Nizhny Novgorod Avtozavodsky District, 51, Patriotov str., Nizhny Novgorod, 603018, Russian Federation.

### Abstract

**Background.** Coronary microvascular obstruction (CMVO, no-reflow) syndrome develops in 5–20% of patients with myocardial infarction (MI) during percutaneous coronary intervention (PCI). The negative impact of CMVO on prognosis was known long ago. However, clinical practice in MI treatment has changed significantly. The introduction of new approaches to the prevention and treatment of CMVO requires a reassessment of its prognostic role using modern statistical methods. Furthermore, aspects such as the causes of death in patients with CMVO and the impact of this complication on radiation exposure also remain understudied.

**Aim:** To compare in-hospital and long-term outcomes in patient groups with MI and PCI, complicated or uncomplicated by CMVO in current clinical practice.

**Material and Methods.** A single-center cohort study was conducted on patients with MI and PCI, complicated or not complicated by the development of CMVO. The CMVO criteria were a TIMI flow grade of < 3 or a Myocardial blush grade of < 2. To assess patient radiation exposure during PCI, the dose area product (DAP) was analyzed. Propensity score matching was used to adjust for intergroup differences. Multivariate analysis of the risk of long-term mortality was performed using Cox regression, accounting for time-dependent effects. Kaplan – Meier curves were plotted, and the Log-rank test was used to compare survival.

**Results.** A total of 1264 patients were enrolled. After matching, 418 patients remained: 209 patients without CMVO and 209 with non-CMVO. In the CMVO group, the DAP was 59.9 [39.8; 94.5] Gy $\text{cm}^2$ , compared to 82.8 [59.2; 135.5] Gy $\text{cm}^2$  in the non-CMVO group ( $p < 0.001$ ). At the in-hospital stage, 9 (4.3%) and 22 (11.0%) patients died, respectively ( $p = 0.015$ ). Long-term outcomes were tracked in 46% of patients (median follow-up 498 [294; 1001] days). In the long-term period, death was recorded in 15 (7.2%) patients in the group without CMVO and in 37 (18%) in the group with CMVO ( $p = 0.001$ ). Multivariate analysis of the risk of long-term mortality was performed using Cox regression, accounting for time-dependent effects. Kaplan – Meier curves were plotted, and the Log-rank test was used to compare survival. Among the causes of long-term death, decompensation of chronic heart failure was more frequent in the CMVO group compared to the successful reperfusion group (41% vs. 0%, respectively,  $p = 0.002$ ).

**Conclusion.** The development of CMVO during PCI in patients with MI is associated with an extremely high risk of death in the early postoperative period and leading to worse long-term survival overall. The occurrence and perioperative treatment of CMVO lead to greater radiation exposure for the patient. Decompensation of chronic heart failure is the leading cause of long-term death in patients with CMVO.

**Keywords:**

myocardial infarction; percutaneous coronary intervention; no-reflow phenomenon; coronary microvascular obstruction.

**Funding:**

the study was performed without financial support from grants, public, non-profit, or commercial organizations.

**Compliance with ethical standards:**

the study was approved by the local ethics committee of Privolzhsky Research Medical University (protocol 5 from 08.04.22).

**For citation:**

Frolov A.A., Pochinka I.G., Frolov I.A., Mukhin A.S., Sharabrin E.G. The influence of coronary microvascular obstruction (no-reflow) syndrome during percutaneous coronary interventions on myocardial infarction outcomes in current clinical practice. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2026;41(1):85–96. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-85-96>

**Введение**

Синдром коронарной микрососудистой обструкции (КМСО, феномен no-reflow) остается одним из самых частых осложнений чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) [1]. В реальной клинической практике КМСО наиболее часто диагностируется непосредственно в ходе выполнения ЧКВ на основании оценки двух ангиографических показателей: степени антеградного коронарного кровотока по шкале TIMI (англ. Thrombolysis In Myocardial Infarction, исследовательская группа) flow grade [2] и перфузии миокарда по шкале Myocardial blush grade [3]. По данным различных источников, частота регистрации КМСО при использовании указанных выше критериев составляет от 5 до 20% [1].

Негативное влияние КМСО на прогноз ИМ известно. Почти два десятилетия назад было установлено, что неоптимальная реперфузия по данным ангиографии ассоциирована с высоким риском смерти [4], развитием и прогрессированием хронической сердечной недостаточности [5], а также с увеличением частоты других неблагоприятных исходов [6]. Однако многие подходы, которые считались оптимальными еще несколько лет назад, в настоящее время потеряли свою актуальность, а в клиническую практику внедряются новые фармакологические и оперативные стратегии [7, 8]. Прогностическая значимость синдрома КМСО за прошедшее время также могла существенно измениться и требует дальнейшего изучения.

Малоизученными остаются некоторые другие аспекты неблагоприятных исходов ИМ у пациентов с развившейся и не развившейся КМСО в ходе выполнения ЧКВ. Например, большой интерес представляют структура причин смерти и динамика летальных исходов в указанных группах на различных этапах наблюдения. Кроме того, любопытно оценить влияние интенсивного лечения КМСО на продолжительность ЧКВ и, соответственно, величину лучевой нагрузки. Хотя известно достаточно большое количество российских научных исследований, посвященных лечению КМСО [9, 10], практически нет масштабных работ, сравнивающих именно прогноз пациентов с КМСО и без нее в условиях современной клинической практики крупного российского стационара.

Цель: сравнить госпитальные и отдаленные исходы в группах пациентов с ИМ и ЧКВ, осложненным или не осложненным развитием КМСО.

**Материал и методы****Дизайн исследования**

Проведено одноцентровое когортное исследование прогноза пациентов с ИМ и ЧКВ, осложненным и не осложненным развитием КМСО. В работе производится переоценка влияния КМСО на частоту развития различных госпитальных и отдаленных неблагоприятных исходов в условиях непрерывного совершенствования рутинной клинической практики, появления новых клинических ре-

комендаций и внедрения современных терапевтических и оперативных подходов. С этой целью сравниваются две группы пациентов: с КМСО и без КМСО.

Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (протокол № 5 от 08.04.2022 г.).

**Участники исследования**

В исследование ретроспективно включили пациентов, поступивших в 2011–2023 г. с ИМ 1-го типа и экстренным ЧКВ (84% испытуемых были включены с 2019 по 2023 гг.).

В группу с КМСО вошли все подходящие для исследования пациенты, у которых проведение ЧКВ осложнилось развитием данного осложнения. В группу без КМСО набирали больных с успешной хирургической реперфузией. Для обеспечения сопоставимости групп сравнения на каждого пациента с КМСО подбирали одного или двух больных без КМСО из того же временного периода.

В исследование не включали больных, у которых было невозможно оценить развитие КМСО по данным ангиографии (кардиогенный шок, развившийся до выполнения ЧКВ; тяжелые осложнения ЧКВ, не связанные с КМСО). Также из анализа исключали пациентов с пропусками данных в госпитальных исходах.

Ведение пациентов с ИМ осуществляли на основании актуальных клинических рекомендаций [8]. Диагноз КМСО ставили с помощью следующих ангиографических критериев [8]: 1) кровоток в инфаркт-ответственной артерии (ИОА) 2-й степени и менее по TIMI flow grade [2]; 2) перфузия миокарда 1-й степени и менее по Myocardial blush grade [3].

**Анализируемые показатели и исходы**

При проведении исследования учитывались основные известные коварианты и факторы, полный перечень которых отображен в таблице 1 (показатели, которые, по данным литературы, ассоциированы как с исходом, так и с изучаемым осложнением) [1, 6, 8].

Среди исходов госпитализации отслеживали смерть, развитие Q-образующего ИМ, а также величину лучевой нагрузки на пациента в ходе ЧКВ: произведение дозы на площадь пучка рентгеновского излучения (англ. dose area product, DAP). После выписки фиксировали только летальные исходы.

В работе использовали шкалу Killip для оценки тяжести острой сердечной недостаточности; Thrombus burden classification для выявления выраженного тромбоза ИОА (4–5-я степень); классификацию Rentrop – для выделения пациентов со слабо выраженными коллатеральными к ИОА (0–1-я степень); SYNTAX Score – для количественной оценки состояния коронарных артерий; отношение объема контрастного вещества к скорости клубочковой фильтрации – для характеристики функции почек после ЧКВ (отношение более 3,0 ассоциировано с неблагоприятным прогнозом).

С целью профилактики КМСО использовали мануальную вакуумную тромбаспирацию, с целью лечения блокаторы IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов,

а также интракоронарное введение верапамила гидрохлорида (200 мкг) и изосорбида динитрата (100 мкг).

### Статистический анализ и источники данных

Количество включенных в исследование пациентов было определено исходя из критериев включения / исключения и методики отбора. Оценка мощности по Келси подтвердила, что при требуемой мощности 80%, уровне ошибки первого рода 0,05, соотношении групп без КМСО и с КМСО 5 : 4 и ожидаемой частоте отдаленных летальных исходов в группе без КМСО примерно 5% [1, 7, 8], необходимый объем выборки для регистрации отношения шансов (ОШ) и отношения рисков (ОР) смерти, равных 1,6 и более, составляет 1 078 пациентов.

Пропуски, имеющиеся в госпитальных показателях отобранных для исследования пациентов, были классифицированы как случайные. В связи с этим был применен многомерный способ заполнения пропущенных данных с помощью цепных уравнений с использованием деревьев классификации и регрессии. Отсутствующие данные об отдаленных исходах оценивали в соответствии с «наилучшим сценарием», то есть предполагалось, что никто из выбывших из поля зрения пациентов не умер.

Для сравнения количественных показателей в двух независимых группах применяли критерий Манна – Уитни, категориальные показатели сравнивали с помощью  $\chi^2$ -критерия Пирсона. Пороговый уровень статистической значимости составлял 0,05. Количественные показатели описывали медианой и интерквартильным промежутком,  $Me [Q1; Q3]$ , категориальные показатели – абсолютными и относительными частотами встречаемости,  $n (\%)$ .

С целью сопоставления по основным конфаундерам группы сравнения балансировали методом «ближайшего соседа» в соотношении 1 : 1. Успешной считалась балансировка при абсолютной стандартизованной разности средних (англ. standardized mean difference, SMD) для каждого показателя 0,15 и менее.

«Эффект воздействия» КМСО на госпитальный прогноз оценивали с помощью полностью скорректированной логистической регрессии, условной логистической регрессии, логистической регрессии с двойной надежной корректировкой и метода обратного вероятностного взвешивания с расчетом стабилизированных взвешенных значений. Указанные статистические подходы использовали для определения ОШ смерти и расчета «робастных» (надежных) доверительных интервалов (95% ДИ ОШ).

Для анализа смертности в отдаленном периоде наблюдения была построена многофакторная модель регрессии Кокса. Предположение о равномерности рисков во времени проверяли с помощью анализа остатков Шонфельда. С целью учета нарушения предположения о пропорциональности рисков применяли регрессию Кокса с времязависимыми эффектами. Для анализа выживаемости в исследуемых группах были построены кривые Каплана – Мейера, проведено их сравнение с помощью лог-рангового критерия.

Надежность полученных результатов была подтверждена различными методами с помощью оценки их чувствительности к немоделируемой систематической ошибке. С целью подтверждения надежности значений ОШ госпитальной смерти использовали оценку E-value. В рамках данной методики рассчитывали «силу» (ОШ) гипотетического конфаундера, способного нивелировать эффект от КМСО на госпитальную смерть, оценивали

правдоподобность возможности существования подобного конфаундера. Для подтверждения надежности ОР отдаленной смерти использовали взвешенную регрессию Кокса. Суть метода заключалась в том, что результат регрессии корректировался с помощью весов, которые рассчитывались исходя из предположения, что существует гипотетический конфаундер, имеющий сильную ассоциацию как с развитием КМСО, так и с летальным исходом (ОР 2,01). Оценивали устойчивость полученных результатов регрессии с учетом введенного конфаундера.

Статистическую обработку проводили в среде программирования Rstudio (Posit Software, США, версия 2025.09.1+401).

Данные о состоянии коронарных артерий и ходе эндоваскулярного вмешательства были получены из операционных заключений и ангиограмм. Прочие госпитальные показатели были взяты из внутрибольничного регистра. Информацию об отдаленных исходах брали из медицинской информационной системы региона. Пациенты давали согласие на обработку персональных данных. При этом все данные анонимизировались.

### Результаты

Согласно методологии отбора и критериям включения / исключения, в исследование были набраны 1 264 пациента с ИМ 1-го типа и ЧКВ. Медиана возраста испытуемых составила 64 [57; 71] года, среди них было 834 (66%) мужчины / 430 (34%) женщин (см. табл. 1).

В зависимости от развития КМСО в ходе выполнения ЧКВ были выделены две группы сравнения. В группу 1 вошли 562 (44,5%) пациента с КМСО, в группу 2 – 702 (55,5%) пациента без КМСО.

В выборке отобранных для исследования пациентов среди некоторых показателей были пропущенные данные. Доля пропущенных значений была не велика, что позволило провести их импутацию.

На этапе госпитализации смерть наступила в 94 случаях (7,4% из 1 264 включенных в исследование). Характеристика общей выборки и сравнение исследуемых групп по причинам смерти на госпитальном этапе представлены в таблице 2.

Среди 1 170 выживших на госпитальном этапе пациентов отследить отдаленный исход удалось у 607 (48%) больных. Медиана срока наблюдения для пациентов с известным отдаленным исходом составила 498 [289; 1076] дней с момента проведения ЧКВ.

После выписки и до окончания периода наблюдения зарегистрировано еще 78 случаев смерти (6,2% из 1 264 включенных в исследование). Характеристика общей выборки и сравнение исследуемых групп по причинам смерти в отдаленном периоде наблюдения приведены в таблице 2.

Всего в течение периода наблюдения скончались 172 (13,6%) пациента.

В результате сопоставления групп по исследуемым показателям методом propensity score matching (PSM) было отобрано 418 пациентов: 209 (50%) без КМСО в ходе выполнения ЧКВ и 209 (50%) с ЧКВ, осложненным развитием КМСО. Абсолютные значения стандартизованной разности средних (англ. standardized mean difference, SMD) для исследуемых показателей до и после сопоставления представлены на рисунке 1.

Важно отметить, что до сопоставления группы статистически значимо различались по большинству показа-

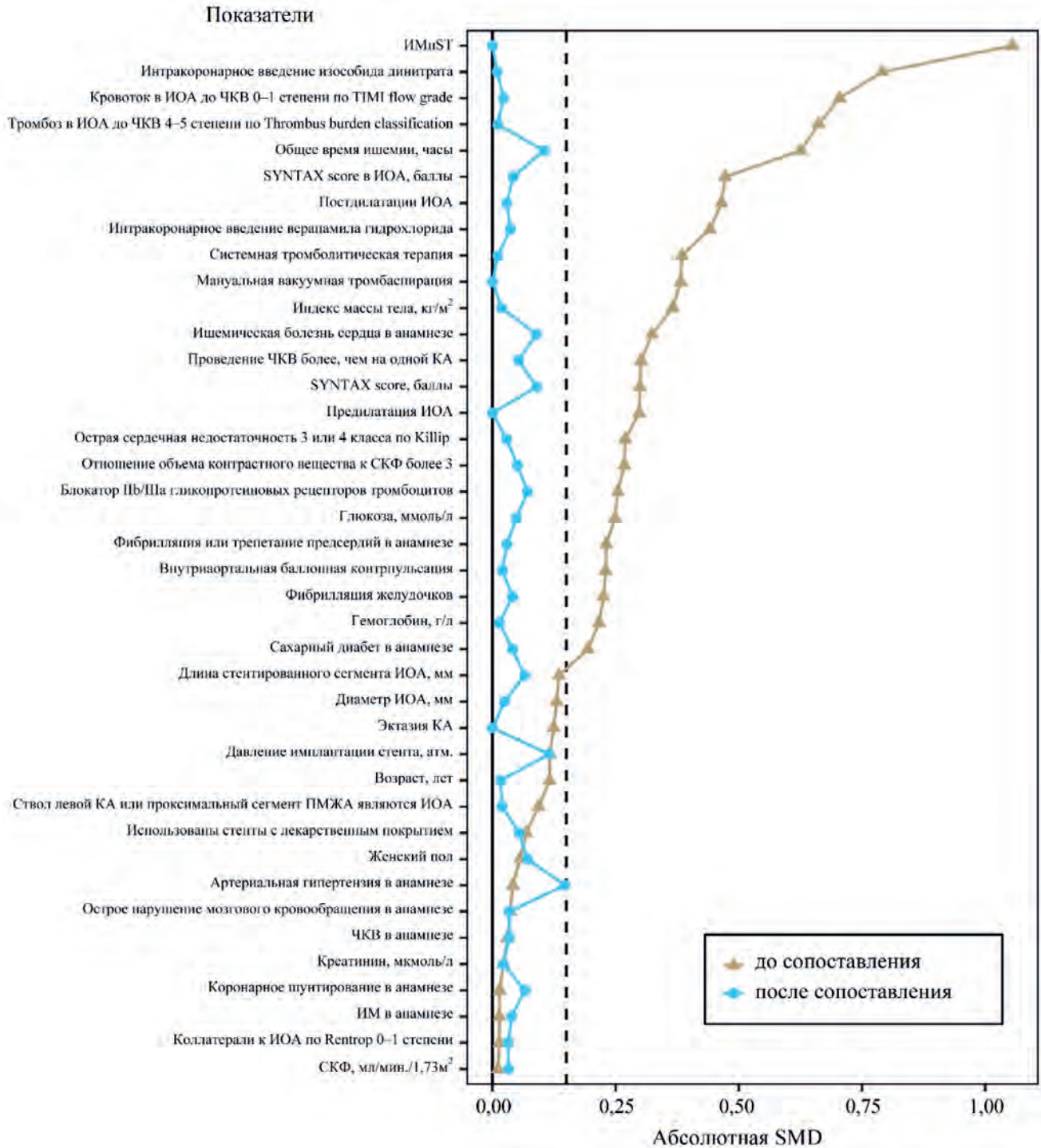


Рис. 1. Значения абсолютной стандартизованной разности средних для исследуемых показателей до и после сопоставления  
 Примечание: с целью коррекции искажения результатов вследствие воздействия конфаундеров для каждого параметра был рассчитан propensity score, с помощью которого было произведено сопоставление групп. Критерием успешного сопоставления была абсолютная SMD для сопоставляемых параметров – 0,2 и менее. После сопоставления все исследуемые показатели оказались сбалансированы. ИОА – инфаркт-ответственная артерия; ИМ – инфаркт миокарда; ИМnST – ИМ с подъемом сегмента ST; КА – коронарная артерия; ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; SMD – standardized mean difference, англ. стандартизованная разность средних; TIMI – thrombolysis in myocardial infarction (исследовательская группа).  
 Fig. 1. Absolute standardized mean difference values for the investigated parameters before and after matching  
 Note: to correct result distortion due to confounder effects, a propensity score was calculated for each parameter, which was used for group matching. The criterion for successful matching was an absolute SMD for the matched parameters of 0/2 or less. After matching, all investigated indicators were balanced. ИОА – infarct-related artery; ИМ – myocardial infarction; ИМnST – ST-elevation myocardial infarction; КА – coronary artery; ПМЖА – left anterior descending artery; СКФ – estimated glomerular filtration rate; ЧКВ – Percutaneous Coronary Intervention; SMD – standardized mean difference; TIMI – thrombolysis in myocardial infarction.

телей, а после сопоставления статистически значимого различия между ними ни по одному показателю не установлено (см. табл. 1).

Характеристика общей выборки и сравнение исследуемых групп по анализируемым исходам до и после сопоставления, а также оценка влияния КМСО на развитие смерти представлены в таблице 3. По результатам сопоставления групп выявлено, что пациенты с КМСО получают большую лучевую нагрузку в ходе ЧКВ, а также имеют более высокую частоту смерти в раннем и отдаленном периодах наблюдения.

Так, анализ «эффекта воздействия» показал, что при развитии КМСО в ходе выполнения ЧКВ ОШ смерти на госпитальном этапе наблюдения в зависимости от метода расчета находится в диапазоне от 2,44 до 4,38 (см. табл. 3). Для наименьшего из определенных ОШ госпитальной смерти, равного 2,44, точечная оценка E-value составила 4,31.

При анализе остатков Шонфельда в ходе построения модели регрессии Кокса было установлено, что предположение о пропорциональности рисков не соблюдается ( $p < 0,05$ ) для следующих показателей: острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, фибрилляция желудочков, системная тромболитическая терапия, SYNTAX score, SYNTAX score в ИОА, эктазия КА, КМСО, гемоглобин при поступлении. С учетом этого была создана расширенная модель регрессии Кокса с времязависимыми эффектами, где указанные показатели умножались на логарифм времени. Анализ «эффекта воздействия» на исходных данных с учетом всех доступных показателей показал, что на момент выполнения ЧКВ при развитии КМСО начальное ОР для летального исхода составляло 6,59 (95% ДИ 3,06–14,1;  $p < 0,001$ ) и было максимальным (см. табл. 3). Негативный эффект от КМСО ослабевал со временем (ОР смерти уменьшалось на 36% каждый день) и к концу 5-х сут становился статистически незначимым. Анализ на сопоставленных данных показал схожую динамику: максимальное ОР смерти, равное 5,17 (95% ДИ 2,00–13,39;  $p < 0,001$ ) на момент выполнения ЧКВ, с уменьшением до статистически незначимого уровня к 5-м сут (на 44% каждый день; см. табл. 3). Полученный результат оставался устойчивым даже с учетом введения в модель сильного гипотетического конфаундера: ОР смерти в случае развития КМСО на несопоставленных данных – 3,74 (95% ДИ 1,14–12,26;  $p = 0,03$ ) и 8,44 (95% ДИ 1,90–37,55;  $p = 0,005$ ) на сопоставленных данных (см. табл. 3).

Сравнение кривых выживаемости за период времени до медианы наблюдения (на исходных данных) также показало, что пациенты с КМСО имеют меньшую вероятность выжить (0,81) по сравнению с пациентами без КМСО в ходе ЧКВ (0,89),  $p < 0,001$  (рис. 2). Форма кривых выживаемости подтверждает логарифмический характер зависимости между вероятностью выжить и временем после ЧКВ у пациентов с КМСО.

## Обсуждение

### Интерпретация результатов

Литературные данные по сравнению ранней выживаемости в зависимости от развития КМСО предоставляют несколько противоречивые результаты относительно частоты летальных исходов у пациентов с неуспешной реперфузией, но однозначно свидетельствуют о негативном влиянии изучаемого осложнения на прогноз ИМ.

Так, в работе F.S. Resnic начала 2000-х гг. доля умерших в больнице пациентов в группе с КМСО была равна 7,4 против 2,0% в группе без КМСО ( $p < 0,001$ ) [4]. В более поздней работе G. Ndrepera частота 30-дневной смерти у пациентов с КМСО была равна 22,2 против 4,1% у пациентов без КМСО ( $p < 0,001$ ) [11]. В статье R.W. Harrison 12-летней давности на госпитальном этапе умерли 12,6% больных с КМСО и только 3,8% больных без КМСО ( $p < 0,001$ ) [12]. В исследовании D.W. Kim (2017) за 3 мес. наблюдения в группе испытуемых с КМСО умерли 14,9% больных, в группе без КМСО – 2,9% ( $p < 0,001$ , группы сравнения были сопоставлены по основным показателям) [13]. В работе S. Papapostolou (2018) на госпитальном этапе умерли 19,4% пациентов со стойкой КМСО и 1,9% без КМСО ( $p < 0,001$ ) [14]. В наиболее современном исследовании G. Ndrepera (2024) в течение 30 дней наблюдения скончались 6,9% больных с КМСО и 1,9% больных без КМСО ( $p < 0,001$ ) [15]. В нашей работе анализ частоты госпитальной смерти в сопоставленных с учетом основных показателей группах также показал, что пациенты с КМСО умирают значительно чаще (10,5%) по сравнению с больными, у которых реперфузия была успешной (4,4%,  $p < 0,001$ ).

Анализ статей, посвященных выживаемости больных с КМСО в отдаленном периоде наблюдения, показывает схожую динамику. В упомянутой ранее работе G. Ndrepera (2008) в течение 1 года скончались 28,3% пациентов с КМСО, 10,3% без КМСО ( $p < 0,001$ ) [11]. В исследовании D.W. Kim (2017) в течение 5 лет наблюдения в группе КМСО умерли 21,8% больных, в группе без КМСО – 11,4% ( $p = 0,005$ , группы сравнения сопоставлены) [13]. S. Papapostolou и соавт. (2018) указывают, что в течение 5,2 года после ЧКВ умирают 31% ( $p < 0,001$ ) [14]. Наиболее оптимистичные данные приводит G. Ndrepera (2024): в течение 1 года в группе с КМСО умерли 7,7% больных, в группе без КМСО – 4,3% [15]. Хотя различия по частоте смерти в указанной работе не были статистически значимыми ( $p = 0,056$ ), группы сравнения статистически значимо различались по всем комбинированным конечным точкам. В нашей работе за весь период наблюдения в группе с КМСО скончались 17,7% больных, в группе без КМСО – 7,2% ( $p = 0,001$ , медиана наблюдения составила 1,4 года).

Оценка влияния КМСО на развитие смерти показала, что формирование данного осложнения ЧКВ увеличивало шанс госпитальной смерти в 2,44–4,38 раза, а риск смерти в отдаленном периоде – в 5,17–6,59 раза (в зависимости от использованной модели). Полученные результаты согласуются с данными других авторов. Так, в работе D.W. Kim (2017) развитие КМСО увеличивало риск смерти в течение последующих 5 лет у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST в 2,0 (95% ДИ 1,2–3,2;  $p = 0,005$ ) раза [13]. В статье S. Papapostolou (2018) ОР смерти в течение 3 лет наблюдения при формировании КМСО было равным 1,5 (95% ДИ 1,0–2,2;  $p = 0,03$ ) [14]. В исследовании G. Ndrepera (2024) развитие КМСО увеличивало риск смерти в течение 1 года в 1,87 (95% ДИ 0,99–3,56;  $p = 0,056$ ) раза [15].

Резюмируя вышесказанное, необходимо отметить, что приведенные данные о частоте смерти в зависимости от развития КМСО достаточно сложно интерпретировать и сравнивать между собой. Дело в том, что упомянутые работы используют отличные друг от друга определения КМСО и даже ИМ (в статьях 20-летней давности), а так-

Таблица 1. Характеристика общей выборки и сравнение исследуемых групп по исследуемым показателям

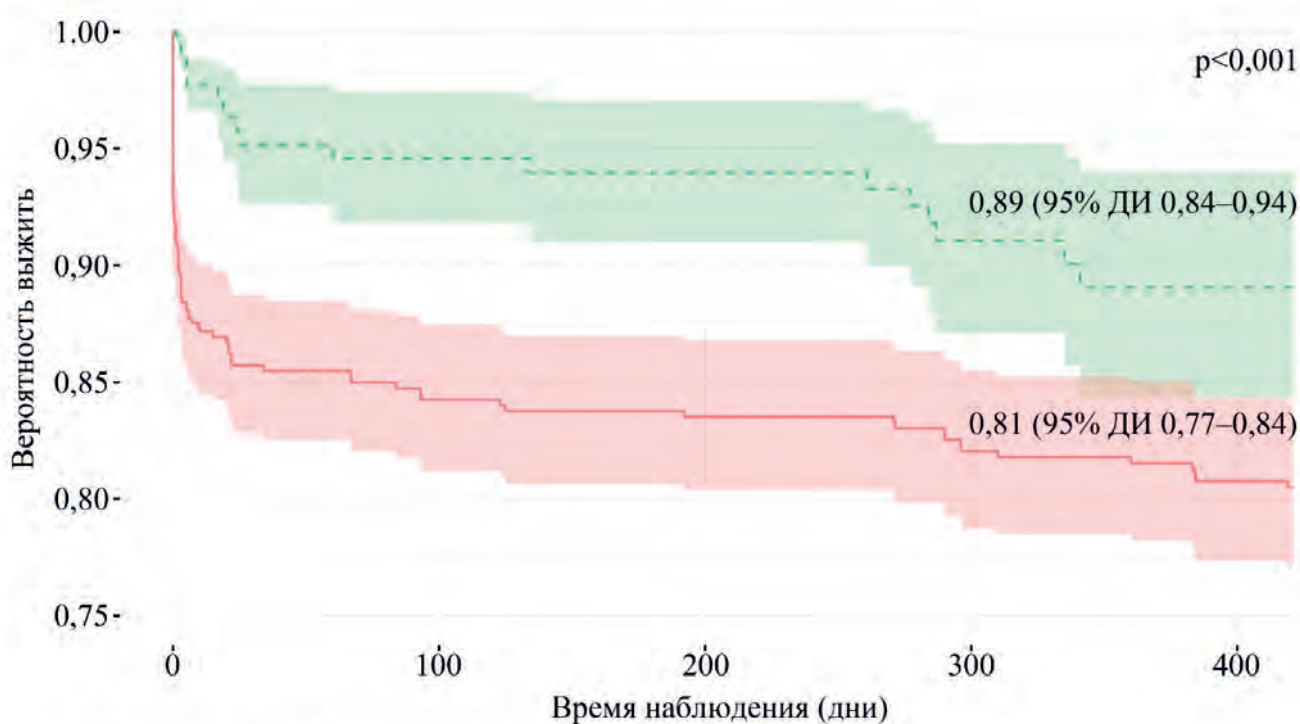
Table 1. Baseline characteristics of the overall sample and comparison of the study groups for investigated parameters

Показатель	До сопоставления					После сопоставления				
	Общая выборка, n = 1264	Группа 1. Нет КМСО в ходе ЧКВ, n = 702	Группа 2. Есть КМСО в ходе ЧКВ, n = 562	p-value (для групп)	Абсолютная SMD	Общая выборка, n = 418	Группа 1. Нет КМСО в ходе ЧКВ, n = 209	Группа 2. Есть КМСО в ходе ЧКВ, n = 209	p-value (для групп)	Абсолютная SMD
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Возраст, лет	64 [57; 71]	64 [57; 70]	65 [58; 72]	0,030	0,116	64 [58; 70]	64 [58; 69]	65 [57; 71]	0,88	0,017
Пол	–	–	–	0,33	0,056	–	–	–	0,46	0,072
женщины	430 (34)	247 (35)	183 (33)	–	–	135 (32)	64 (31)	71 (34)	–	–
мужчины	834 (66)	455 (65)	379 (67)	–	–	283 (68)	145 (69)	138 (66)	–	–
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	29,5 [26,6; 33,3]	28,7 [25,7; 32,3]	30,1 [27,6; 34,3]	< 0,001	0,366	30 [27; 34]	30 [27; 34]	30 [27; 34]	0,97	0,019
Артериальная гипертензия в анамнезе	1037 (82)	581 (83)	456 (81)	0,45	0,042	338 (81)	163 (78)	175 (84)	0,14	0,147
Сахарный диабет в анамнезе	480 (38)	295 (42)	185 (33)	< 0,001	0,194	182 (44)	89 (43)	93 (44)	0,69	0,041
Ишемическая болезнь сердца в анамнезе	587 (46)	375 (53)	212 (38)	< 0,001	0,324	197 (47)	94 (45)	103 (49)	0,38	0,089
ИМ в анамнезе	201 (16)	110 (16)	91 (16)	0,80	0,014	67 (16)	35 (17)	32 (15)	0,69	0,039
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	103 (8,1)	54 (7,7)	49 (8,7)	0,51	0,036	38 (9,1)	18 (8,6)	20 (9,6)	0,73	0,034
Фибрилляция или трепетание предсердий в анамнезе	102 (8,1)	33 (4,7)	69 (12)	< 0,001	0,231	32 (7,7)	17 (8,1)	15 (7,2)	0,71	0,029
ЧКВ в анамнезе	102 (8,1)	54 (7,7)	48 (8,5)	0,58	0,030	32 (7,7)	15 (7,2)	17 (8,1)	0,71	0,034
Коронарное шунтирование в анамнезе	6 (0,5)	3 (0,4)	3 (0,5)	> 0,99	0,015	3 (0,7)	1 (0,5)	2 (1,0)	>0,99	0,066
ИМnST	1030 (81)	498 (71)	532 (95)	< 0,001	1,055	376 (90)	188 (90)	188 (90)	>0,99	0,000
Острая сердечная недостаточность 3-го или 4-го класса по Killip	95 (7,5)	25 (3,6)	70 (12)	< 0,001	0,269	30 (7,2)	16 (7,7)	14 (6,7)	0,70	0,029
Фибрилляция желудочков	37 (2,9)	4 (0,6)	33 (5,9)	< 0,001	0,226	6 (1,4)	4 (1,9)	2 (1,0)	0,69	0,041
Общее время ишемии, ч	8 [4; 16]	9 [4; 22]	8 [4; 11]	< 0,001	0,6253	7 [4; 11]	6 [4; 11]	8 [4; 11]	0,10	0,105
Системная тромболитическая терапия	230 (18)	74 (11)	156 (28)	< 0,001	0,385	71 (17)	35 (17)	36 (17)	0,90	0,011
SYNTAX score, баллы	14 [8; 21]	12 [7; 19]	15 [9; 22]	< 0,001	0,299	14 [8; 22]	14 [9; 22]	14 [7; 21]	0,20	0,090
SYNTAX score в ИОА, баллы	8,0 [5,0; 12,5]	7,0 [4,0; 9,9]	9,0 [7,0; 14,5]	< 0,001	0,472	8,0 [6,0; 13,5]	8,0 [6,0; 13,5]	9,0 [6,0; 13,5]	0,96	0,042
Ствол левой КА или проксимальный сегмент ПМЖА являются ИОА	456 (36)	239 (34)	217 (39)	0,093	0,094	160 (38)	81 (39)	79 (38)	0,84	0,020
Эктазия КА	157 (12)	99 (14)	58 (10)	0,043	0,124	66 (16)	33 (16)	33 (16)	>0,99	0,000
Коллатерали к ИОА по Rentrop 0–1-й степени	1141 (90)	635 (90)	506 (90)	0,80	0,014	370 (89)	186 (89)	184 (88)	0,76	0,032
Кровоток в ИОА до ЧКВ 0–1-й степени по TIMI flow grade	752 (59)	324 (46)	428 (76)	< 0,001	0,704	272 (65)	135 (65)	137 (66)	0,84	0,023
Тромбоз в ИОА до ЧКВ 4–5-й степени по Thrombus burden classification	705 (56)	299 (43)	406 (72)	<0,001	0,662	257 (61)	129 (62)	128 (61)	0,92	0,011
Мануальная вакуумная тромбаспирация	189 (15)	54 (7,7)	135 (24)	< 0,001	0,382	66 (16)	33 (16)	33 (16)	>0,99	0,000
Предилатация ИОА	921 (73)	474 (68)	447 (80)	< 0,001	0,298	314 (75)	157 (75)	157 (75)	>0,99	0,000
Постдилатации ИОА	673 (53)	445 (63)	228 (41)	< 0,001	0,465	217 (52)	107 (51)	110 (53)	0,77	0,029
Длина стентированного сегмента ИОА, мм	30 [26; 48]	30 [23; 48]	30 [26; 52]	0,004	0,135	30 [26; 52]	30 [23; 52]	30 [26; 48]	0,79	0,065
Диаметр ИОА, мм	3,00 [3,00; 3,50]	3,00 [3,00; 3,50]	3,50 [3,00; 3,50]	0,016	0,130	3,50 [3,00; 3,50]	3,50 [3,00; 3,50]	3,50 [3,00; 3,50]	0,67	0,025
Давление имплантации стента, атм.	14 [12; 16]	14 [12; 16]	14 [12; 15]	0,024	0,117	14 [12; 15]	14 [14; 16]	14 [12; 15]	0,12	0,114
Проведение ЧКВ более, чем на одной КА	81 (6,4)	62 (8,8)	19 (3,4)	< 0,001	0,302	20 (4,8)	11 (5,3)	9 (4,3)	0,65	0,053
Блокатор IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов	51 (4,0)	7 (1,0)	44 (7,8)	< 0,001	0,254	18 (4,3)	7 (3,3)	11 (5,3)	0,34	0,071
Интракоронарное введение верапамила гидрохлорида	119 (9,4)	12 (1,7)	107 (19)	< 0,001	0,441	23 (5,5)	10 (4,8)	13 (6,2)	0,52	0,037
Интракоронарное введение изособиды динитрата	265 (21)	25 (3,6)	240 (43)	< 0,001	0,791	47 (11)	24 (11)	23 (11)	0,88	0,010
Внутриортальная баллонная контрпульсация	38 (3,0)	4 (0,6)	34 (6,0)	< 0,001	0,230	7 (1,7)	3 (1,4)	4 (1,9)	>0,99	0,020
Гемоглобин при поступлении, г/л	141 [129; 151]	140 [126; 150]	142 [132; 153]	< 0,001	0,216	141 [130; 152]	141 [128; 152]	141 [132; 151]	0,97	0,014

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Глюкоза при поступлении, ммоль/л	8,3 [6,7; 11,1]	7,9 [6,2; 10,4]	8,8 [7,1; 12,4]	< 0,001	0,249	8,5 [6,9; 12,3]	8,6 [6,8; 12,0]	8,1 [7,0; 12,4]	0,77	0,048
Креатинин при поступлении, мкмоль/л	89 [77; 106]	88 [76; 105]	89 [77; 108]	0,95	0,022	91 [78; 107]	91 [78; 106]	91 [79; 107]	0,54	0,022
СКФ при поступлении, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	72 [55; 85]	71 [55; 85]	73 [54; 85]	0,92	0,011	72 [55; 87]	72 [55; 87]	71 [54; 84]	0,53	0,033
Отношение объема контрастного вещества к СКФ более 3	332 (26)	145 (21)	187 (33)	< 0,001	0,268	105 (25)	55 (26)	50 (24)	0,57	0,051

Примечание: ИОА – инфаркт-ответственная артерия; ИМ – инфаркт миокарда; ИМпST – ИМ с подъемом сегмента ST; КА – коронарная артерия; КМСО – коронарная микросудистая обструкция; ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; SMD – standardized mean difference, англ. стандартизованная разность средних; TIMI – thrombolysis in myocardial infarction (исследовательская группа).



Число пациентов под наблюдением

--- Проведение ЧКВ не осложнилось развитием КМСО	702	157	146	107	52
— Проведение ЧКВ осложнилось развитием КМСО	562	344	241	333	305

Рис. 2. Сравнение кривых выживаемости в группах за период времени до медианы наблюдения  
Fig. 2. Comparison of survival curves in the study groups during the follow-up time before the median

же имеют весьма различный дизайн в целом (длительность отдаленного периода наблюдения, методы статистической обработки). В любом случае, стоит указать, что, несмотря на существенные изменения клинической практики последних десятилетий, ранний и отдаленный прогноз ИМ в случае развития КМСО остается крайне негативным.

Большой интерес представляет анализ кривых выживаемости. В большинстве недавних работ можно обнаружить схожие результаты, когда наиболее резкое расхождение кривых регистрируется в раннем послеопе-

рационном периоде (выживаемость существенно ниже в группе с КМСО), а в последующем кривые идут практически параллельно [11–14].

Отличные тенденции можно обнаружить в более старых работах. Так, в исследовании 25-летней давности I. Morishima и соавт. доля умерших пациентов в группе с КМСО неумолимо росла со временем, а кривые выживаемости продолжали расходиться [5]. Можно объяснить полученные авторами результаты менее совершенными подходами и препаратами, которые использовали в прошлом для ведения пациентов после ИМ. В нашей же

**Таблица 2.** Характеристика общей выборки и сравнение исследуемых групп по причинам смерти

**Table 2.** Baseline characteristics of the overall sample and comparison of the study groups by causes of death

Причина смерти	Умершие на госпитальном этапе				Умершие в отдаленном периоде наблюдения			
	В общей группе, n = 94	В группе без КМСО, n = 76	В группе с КМСО, n = 18	p-value для групп с КМСО и без КМСО	В общей группе, n = 78	В группе без КМСО, n = 18	В группе с КМСО, n = 60	p-value для групп с КМСО и без КМСО
Кардиогенный шок	55 (59)	9 (50)	46 (60)	0,44	–	–	–	–
Механические осложнения ИМ	18 (19)	3 (17)	15 (20)	1,00	–	–	–	–
Отек легких	13 (14)	6 (33)	7 (9)	0,02	–	–	–	–
Тромбозмембранные осложнения	3 (3)	0 (0)	3 (4)	1,00	3 (4)	0 (0)	3 (5)	1,00
Фибрилляция желудочков и другие urgentные аритмии	3 (3)	0 (0)	3 (4)	1,00	3 (4)	0 (0)	3 (5)	1,00
Декомпенсация хронической сердечной недостаточности	2 (2)	0 (0)	2 (3)	1,00	25 (32)	0 (0)	25 (41)	0,002
Повторный ИМ	–	–	–	–	16 (21)	6 (33)	10 (17)	0,73
Ишемический инсульт	–	–	–	–	5 (6)	0 (0)	5 (8)	0,58
Коронавирусная инфекция COVID-19	–	–	–	–	4 (5)	0 (0)	4 (7)	0,58
Желудочно-кишечное кровотечение	–	–	–	–	3 (4)	0 (0)	3 (5)	1,00
Причина смерти не известна	–	–	–	–	19 (24)	12 (67)	7 (12)	< 0,001

Примечание: ИМ – инфаркт миокарда; КМСО – коронарная микрососудистая обструкция.

**Таблица 3.** Исходы и оценка влияния коронарной микрососудистой обструкции на развитие смерти

**Table 3.** Outcomes and assessment of the impact of CMVO on mortality

Показатель	До сопоставления				После сопоставления			
	Общая выборка, n = 1264	Группа 1. Нет КМСО в ходе ЧКВ, n = 702	Группа 2. Есть КМСО в ходе ЧКВ, n = 562	p-value для групп	Общая выборка, n = 418	Группа 1. Нет КМСО в ходе ЧКВ, n = 209	Группа 2. Есть КМСО в ходе ЧКВ, n = 209	p-value для групп
DAP (Гр × см <sup>2</sup> ) *	71,5 [48, 2; 113,2]	58,8 [41,2; 94,0]	87,6 [61,6; 144,8]	< 0,001	71,5 [48,6; 113,2]	59,9 [39,8; 94,5]	82,8 [59,2; 135,5]	< 0,001
Q-образующий ИМ **	1053 (83)	523 (75)	530 (94)	< 0,001	366 (88)	179 (86)	187 (89)	0,24
Смерть на госпитальном этапе **	94 (7,4)	18 (2,6)	76 (13,5)	< 0,001	31 (7,4)	9 (4,3)	22 (10,5)	0,015
Смерть в отдаленном периоде наблюдения **	78 (6,2)	16 (2,2)	62 (11,1)	< 0,001	21 (5,0)	6 (2,9)	15 (7,2)	0,04
Смерть **	172 (13,6)	34 (4,8)	138 (24,6)	< 0,001	52 (12,4)	15 (7,2)	37 (17,7)	0,001
Оценка влияния КМСО на развитие смерти на госпитальном этапе								
Логистическая регрессия ***	4,02 (1,84–9,09)			< 0,001	–			–
Полностью скорректированная логистическая регрессия ***	2,89 (1,48–5,82)			0,002	–			–
Логистическая регрессия с двойной надежной корректировкой ***	–			–	2,61 (1,21–6,12)			0,02
Условная логистическая регрессия ***	–			–	2,44 (1,13–5,31)			0,02
Логистическая регрессия после обратного вероятностного взвешивания ***	4,38 (1,99–9,61, p-value < 0,001)			–	–			–
Оценка влияния КМСО на развитие смерти в отдаленном периоде наблюдения								
Регрессия Кокса с времязависимыми эффектами ****	6,59 (3,06–14,1)			< 0,001	5,17 (2,00–13,39)			< 0,001
Взвешенная регрессия Кокса с времязависимыми эффектами и учетом сильного гипотетического конфаундера ****	3,74 (1,14–12,26)			0,03	8,44 (1,90–37,55)			0,005

Примечание: \* – Me [Q1; Q3], \*\* – n (%), \*\*\* – ОШ (95% ДИ ОШ) \*\*\*\* – ОР (95% ДИ ОР), ИМ – инфаркт миокарда, КМСО – коронарная микрососудистая обструкция, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, DAP – dose area product, англ. произведение дозы на площадь пучка рентгеновского излучения, TIMI – thrombolysis in myocardial infarction (исследовательская группа).

работе динамика кривых выживаемости в исследуемых группах соответствовала данным последних лет. Поскольку формирование тяжелой КМСО эквивалентно или даже хуже, чем отсутствие реперфузии [1, 7], то и крайне высокий риск смерти в раннем периоде ИМ не выглядит удивительным. Схожая динамика кривых выживаемости в отдаленном периоде наблюдения, скорее всего, объясняется успехами последних десятилетий в терапии пациентов с ИМ и хронической сердечной недостаточностью [8].

Важным результатом проведенной работы является

изучение динамики риска смерти у пациентов с КМСО с помощью современных статистических методов. Было показано, что влияние КМСО на риск смерти является максимальным в первые сутки после ЧКВ (ОР 5,17–6,59) и становится статистически незначимым примерно через 5 дней. В последующим кривые выживаемости между группами сравнения идут практически параллельно, но статистически значимое различие между ними сохраняется (p < 0,001, см. рис. 2). Можно сделать вывод о том, что хотя основной вклад в формирование негативного прогноза развитие КМСО вносит в раннем послеопера-

ционном периоде, этого влияния достаточно, чтобы сделать отдаленный прогноз статистически значимо хуже в целом.

Интересные данные были получены при сравнении причин смерти в группах пациентов с КМСО и без нее на различных этапах наблюдения. Так, на госпитальном этапе у пациентов без КМСО статистически значимо чаще ( $p = 0,02$ ) причиной смерти был отек легких (встречался в 33% случаев). У пациентов с КМСО отек легких был причиной смерти лишь у 9%. Вероятно, объяснить полученные результаты можно несколькими соображениями. Во-первых, когда речь идет об острой левожелудочковой недостаточности, степень декомпенсации (кардиогенный шок или отек легки) во многом коррелирует с объемом необратимо поврежденного миокарда. При большом объеме повреждения (40–50% левого желудочка) чаще развивается кардиогенный шок, при меньшем объеме – отек легких [16]. Поскольку тяжелая КМСО существенно увеличивает объем необратимо поврежденного миокарда [17], то и кардиогенный шок (а также другие осложнения ИМ) в случае формирования КМСО развиваются чаще. Во-вторых, есть данные, что тяжелая КМСО нередко ассоциирована с возрастом, повторными ИМ, а также различной сопутствующей патологией, когда компенсаторные механизмы организма пациента значительно истощены [1, 7]. Очевидно, что у подобных коморбидных больных кардиогенный шок развивается чаще. В-третьих, известно, что достаточно часто КМСО развивается в бассейне правой коронарной артерии [1, 7]. Сопутствующее поражение правого желудочка при развитии КМСО у пациентов с ИМ в этой сосудистой зоне ведет к декомпенсации сердечной деятельности в условиях недостаточного наполнения малого круга кровообращения [18]. У подобных больных нарушение деятельности левого желудочка также нередко протекает в форме кардиогенного шока.

В отдаленном периоде наблюдения статистически значимо более частой причиной смерти у пациентов с КМСО была декомпенсация сердечной недостаточности: 41 против 0% у пациентов без КМСО ( $p = 0,002$ ). Полученный результат представляется весьма ожидаемым. Влияние неэффективной реперфузии вследствие развития КМСО на формирование и прогрессирование хронической сердечной недостаточности было показано достаточно давно. Так, в уже упомянутом исследовании I. Morishima (2000) частота формирования хронической сердечной недостаточности в отдаленном периоде наблюдения пациентов с КМСО составляла 41 против 7% у пациентов без КМСО ( $p < 0,001$ ) [5]. Более поздние работы, в том числе российских коллег, также свидетельствуют о серьезном вкладе КМСО в формирование хронической сердечной недостаточности после ИМ [19]. Однако стоит отметить, что в рамках настоящей работы в группе пациентов без КМСО было статистически значимо больше больных, у которых установить причину отдаленной смерти не удалось. Данный аспект более подробно обсуждается в разделе «Ограничения».

Сравнение лучевой нагрузки в ходе ЧКВ показало, что показатель DAP был статистически значимо больше в группе с КМСО – 82,8 [59,2; 135,5] Гр × см<sup>2</sup> против 59,9 [39,8; 94,5] Гр × см<sup>2</sup> в группе больных без КМСО ( $p < 0,001$ ). При этом стоит отметить, что указанная величина DAP при экстренном ЧКВ, осложненном КМСО, была сопоставима с результатами международных регистров (72,0 Гр × см<sup>2</sup>) [20], не превышала контрольное значение

для российских клиник (124,2 Гр × см<sup>2</sup>) [21] и, следовательно, не могла быть причиной неблагоприятных исходов. Скорее всего, большую величину DAP у пациентов с КМСО можно объяснить тем, что развитие обсуждаемого осложнения побуждает хирурга к его интенсивному лечению, что, в свою очередь, увеличивает время операции и количество рентгеновских снимков. Умеренные значения DAP даже при развитии КМСО свидетельствуют о том, что необоснованные опасения «переоблучения» пациента не должны быть аргументом для отказа от должного лечения КМСО в ходе ЧКВ.

#### **Ограничения и обобщаемость результатов исследования**

Проведенное исследование имеет определенные ограничения. В первую очередь, ретроспективный характер набора пациентов в исследование мог быть причиной некоторого искажения результатов работы в силу наличия неточностей и пропусков в анализируемых показателях и исходах, большого количества конфаундеров, а также отсутствия информации о некоторых важных прогностических факторах. Для разрешения указанных проблем были применены современные методы статистического анализа. Немаловажно, что все использованные методики дали схожий результат и подтвердили прогностическую роль КМСО.

Отдельного внимания заслуживает проблема оценки чувствительности полученных результатов к воздействию какого-либо гипотетического конфаундера. Действительно, в силу дизайна исследования в нем не были учтены некоторые важные прогностические факторы, например, медикаментозная терапия после выписки. Однако оценка чувствительности показала, что даже при условии существования достаточно сильного неучтенного конфаундера, увеличивающего риск отдаленной смерти более чем в 2 раза, результаты регрессии Кокса остаются стабильными. Влияние же КМСО на госпитальную смерть было еще более убедительным, так как крайне сложно представить неучтенный конфаундер, увеличивающий шанс смерти в стационаре в 4,31 раза.

Также стоит отметить, что к статистическому анализу причин смерти в группах сравнения стоит относиться с определенной осторожностью. Во-первых, у многих пациентов, умерших в отдаленном периоде наблюдения, причина смерти не была идентифицирована. Это дает значительную возможность для существования искажения результатов. Во-вторых, сравнение частоты смерти от различных причин не было первостепенной задачей исследования, и такое большое количество попарных сравнений также могло стать причиной ошибки.

Обращает на себя внимание умеренная доля пациентов с применением блокаторов IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов (4,0% – общая выборка, 7,8% – при КМСО). Безусловно, в течение последних лет клиническая практика и спектр доступных препаратов в клинике существенно изменились. Но поскольку в исследование включались пациенты, начиная с 2011 г., когда блокаторы IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов были малодоступны, то и доля их применения в настоящей работе относительно невысока. При этом повторимся, что использование методов контроля конфаундеров было призвано устранить подобные противоречия.

Немаловажно, что в настоящей работе использовались различные актуальные подходы к профилактике и

лечению КМСО: мануальная вакуумная тромбаспирация, сильные антитромбоцитарные препараты, интракоронарное введение вазодилататоров и использование различных вариаций концепции «минимально инвазивного ЧКВ», в рамках которой стремятся к минимизации механического воздействия на инфаркт-ответственное поражение [9]. С одной стороны, это делает работу достаточно репрезентативной по отношению к существующей клинической практике и дает возможность экстраполировать полученные результаты на более широкую популяцию. С другой стороны, необходимо констатировать, что, несмотря на появление и внедрение новых методик, частота летальных исходов у пациентов с КМСО остается крайне высокой.

## Заключение

Развитие КМСО в ходе выполнения ЧКВ у пациентов с ИМ ассоциировано с крайне высоким риском смерти в раннем послеоперационном периоде, что определяет худшую отдаленную выживаемость в целом. Формирование и периоперационное лечение КМСО ведет к несколько большей лучевой нагрузке на пациента, которая не выходит за рамки общепринятых пороговых значений. В структуре причин смерти после выписки из стационара у больных с КМСО лидирует декомпенсация хронической сердечной недостаточности, что ожидаемо.

## Литература / References

1. Гиляров М.Ю., Иванов И.И., Константинова Е.В., Расчётнова Н.И., Шостак Н.А. Феномен no-reflow и реперфузионное повреждение миокарда: механизмы и методы лечения. *Клиницист*. 2021;15(1-4):10–19. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2021-15-1-4-K645>
2. Gilyarov M.Yu., Ivanov I.I., Konstantinova E.V., Raschetnova N.I., Shostak N.A. No-reflow phenomenon and reperfusion injury. Mechanisms and treatment. *Klinitsist*. 2021;15(1-4):10–19. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2021-15-1-4-K645>
3. Mueller H.S., Roberts R., Ryan T.J., Williams D.O., Powers E., Borrer J.S. et al. The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. Phase I findings. *N. Engl. J. Med.* 1985;312(14):932–936. <https://doi.org/10.1056/nejm19850403121437>
4. Henriques J.P., Zijlstra F., van 't Hof A.W., de Boer M.J., Dambrink J.H., Gosselink M. et al. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. *Circ.* 1998;97(23):2302–2306. <https://doi.org/10.1161/01.cir.97.23.2302>
5. Resnic F.S., Wainstein M., Lee M.K., Behrendt D., Wainstein R.V., Ohno-Machado L. et al. No-reflow is an independent predictor of death and myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Am. Heart. J.* 2003;145(1):42–46. <https://doi.org/10.1067/mhj.2003.36>
6. Morishima I., Sone T., Okumura K., Tsuboi H., Kondo J., Mukawa H. et al. Angiographic no-reflow phenomenon as a predictor of adverse long-term outcome in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty for first acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000;36(4):1202–1209. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)00865-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)00865-2)
7. Бессонов И.С., Кузнецов В.А., Горбатенко Е.А., Сапожников С.С., Дьякова А.О., Зырянов И.П. и др. Шкала оценки риска феномена no-reflow при чрескожных коронарных вмешательствах у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2020;24(3S):68–76. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2020-3S-68-76>
8. Bessonov I.S., Kuznetsov V.A., Gorbatenko E.A., Sapozhnikov S.S., Dyakova A.O., Zyrianov I.P. et al. Development of a risk score for no-reflow phenomenon after percutaneous coronary interventions in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2020;24(3S):68–76. (In Russ.). <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2020-3S-68-76>
9. Фролов А.А., Починка И.Г., Фролов И.А., Кузьмичев К.В., Мухин А.С., Шарабрин Е.Г. Синдром коронарной микрососудистой обструкции при чрескожных коронарных вмешательствах у пациентов с инфарктом миокарда: комплексный подход к профилактике и лечению. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2024;28(3):64–77. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2024-3-64-77>
10. Frolov A.A., Pochinka I.G., Frolov I.A., Kuzmichev K.V., Mukhin A.S., Sharabrin E.G. Coronary microvascular obstruction in percutaneous coronary interventions in myocardial infarction patients: a comprehensive approach to prevention and treatment. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2024;28(3):64–77. (In Russ.). <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2024-3-64-77>
11. Аверков О.В., Арутюнян Г.К., Дупляков Д.В., Константинова Е.В., Никулина Н.Н., Шахнович Р.М. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(3):6306. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2025-6306>
12. Averkov O.V., Harutyunyan G.K., Duplyakov D.V., Konstantinova E.V., Konstantinova N.N., Shakhnovich R.M. et al. 2024 clinical practice guidelines for acute myocardial infarction with ST segment elevation electrocardiogram. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(3):6306. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2025-6306>
13. Вышлов Е.В., Диль С.В., Баев А.Е., Гергерт Е.С., Пекарский С.Е., Рябов В.В. интракоронарное введение эпинефрина при рефрактерном феномене no-reflow у пациентов с острым инфарктом миокарда. *Кардиология*. 2024;64(6):34–42. <https://doi.org/10.18087/cardio.2024.6.n2493>
14. Vyshlov E.V., Dil S.V., Baev A.E., Gergert E.S., Pekarsky S.E., Ryabov V.V. Intracoronary administration of epinephrine in the refractory no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction. *Kardiologiya*. 2024;64(6):34–42. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2024.6.n2493>
15. Азаров А.В., Журавлев А.С., Семитко С.П. Эффективность отсроченного стентирования коронарных артерий в профилактике феномена no-reflow у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(2):103–108. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2629>
16. Azarov A.V., Zhuravlev A.S., Semitko S.P. Effectiveness of deferred coronary artery stenting in the prevention of no-reflow in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(2):2629. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2629>
17. Ndrepepa G., Mehilli J., Schulz S., Iijima R., Keta D., Byrne R.A. et al. Prognostic significance of epicardial blood flow before and after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;52(7):512–517. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.05.009>
18. Harrison R.W., Aggarwal A., Ou F.S., Klein L.W., Rumsfeld J.S., Roe M.T. et al.; American College of Cardiology National Cardiovascular Data Registry. Incidence and outcomes of no-reflow phenomenon during percutaneous coronary intervention among patients with acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2013;111(2):178–184. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.09.015>
19. Kim D.W., Her S.H., Park M.W., Cho J.S., Kim T.S., Kang H. et al. Impact of postprocedural TIMI flow on long-term clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Int. Heart. J.* 2017;58(5):674–685. <https://doi.org/10.1536/ihj.16-448>
20. Papapostolou S., Andrianopoulos N., Duffy S.J., Brennan A.L., Ajani A.E., Clark D.J. et al. Long-term clinical outcomes of transient and persistent no-reflow following percutaneous coronary intervention (PCI): a multicentre Australian registry. *EIJ*. 2018;14(2):185–193. <https://doi.org/10.4244/eij-d-17-00269>
21. Ndrepepa G., Cassese S., Xhepa E., Joner M., Sager H.B., Kufner S. et al. Coronary no-reflow and adverse events in patients with acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention with current drug-eluting stents and third-generation P2Y12 inhibitors. *Clin. Res. Cardiol.* 2024;113(7):1006–1016. <https://doi.org/10.1007/s00392-023-02340-y>
22. Samsky M.D., Morrow D.A., Proudfoot A.G., Hochman J.S., Thiele H., Rao S.V. Cardiogenic shock after acute myocardial infarction: a review. *JAMA*. 2021;326(18):1840–1850. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.18323>
23. Алексеева Я.В., Вышлов Е.В., Павлюкова Е.Н., Усов В.Ю., Марков В.А., Рябов В.В. Влияние разных фенотипов микрососудистого повреждения миокарда на сократительную функцию левого желудочка у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Кардиология*. 2021;61(5):23–31. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.5.n1500>
24. Alekseeva Ya.V., Vyshlov E.V., Pavlyukova E.N., Ussov V.Yu., Markov V.A., Ryabov V.V. Impact of microvascular injury various types on function of left ventricular in patients with primary myocardial infarction with ST segment elevation. *Kardiologiya*. 2021;61(5):23–31. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.5.n1500>
25. Goldstein J., Lerakis S., Moreno P. Right ventricular myocardial

- infarction—a tale of two ventricles: JACC focus seminar 1/5. JACC. 2024;83(18):1779–1798. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.09.839>
19. Константинова Е.В., Муksiнова М.Д., Гиляров М.Ю., Удовиченко А.Е., Кузьмина Е.В., Свет А.В. Клиническое значение феномена невосстановленного коронарного кровотока в работе регионального сосудистого центра. *Кардиология*. 2020;60(4):146–150. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.4.n976>
- Konstantinova E.V., Muksinova M.D., Gilyarov M.Yu., Udovichenko A.E., Kuzmina E.V., Svet A.V. The clinical value of no-reflow phenomenon in the routing operation of the regional vascular center. *Kardiologiya*. 2020;60(4):146–150. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.4.n976>
20. Subban V., Amelot S., Victor S.M., Potdar A., Yadav V., Patel T. et al. Radiation doses during cardiac catheterisation procedures in India: a multicentre study: Radiation dose study. *AJJ*. 2020;6(1):25–33. <https://doi.org/10.4244/ajj-d-18-00044>
21. Сорокин В.Г., Рыжов С.А., Омельченко А.В., Громов Д.Г. Определение контрольных уровней ионизирующего излучения в интервенционной радиологии. *Радиация и Риск*. 2020;29(3):88–96. <https://doi.org/10.21870/0131-3878-2020-29-3-88-96>
- Sorokin V.G., Ryzhov S.A., Omelchenko A.V., Gromov D.G. Determination of reference levels of ionizing radiation in interventional radiology. *Radiatsiya i Risk*. 2020;29(3):88–96. (In Russ.). <https://doi.org/10.21870/0131-3878-2020-29-3-88-96>

## Информация о вкладе авторов

Фролов А.А., Починка И.Г., Шарабрин Е.Г., Мухин А.С. – концепция и дизайн исследования; Фролов И.А., Фролов А.А. – сбор и обработка материала; Фролов А.А., Починка И.Г., Мухин А.С. – статистическая обработка; Фролов А.А., Фролов И.А., Шарабрин Е.Г. – написание текста; все авторы – редактирование.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Сведения об авторах

**Фролов Алексей Александрович**, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной хирургии им. Б.А. Королева, ПИМУ Минздрава России; заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Борская ЦРБ, Нижний Новгород, Россия, e-mail: [frolov-al-al@yandex.ru](mailto:frolov-al-al@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0001-7228-7563>.

**Починка Илья Григорьевич**, д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой эндокринологии и внутренних болезней, ПИМУ Минздрава России; заведующий кардиологическим отделением, ГКБ № 13 Автозаводского района, Нижний Новгород, Россия, e-mail: [pochinka4@yandex.ru](mailto:pochinka4@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0001-5709-0703>.

**Фролов Игорь Александрович**, врач, отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ГКБ № 13 Автозаводского района, Нижний Новгород, Россия, e-mail: [frolov-al-al@yandex.ru](mailto:frolov-al-al@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0001-7228-7563>.

**Мухин Алексей Станиславович**, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии им. Б.А. Королева, ПИМУ Минздрава России, Нижний Новгород, Россия, e-mail: [prof.mukhin@mail.ru](mailto:prof.mukhin@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-2336-8900>.

**Шарабрин Евгений Георгиевич**, д-р мед. наук, профессор кафедры рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения ФДПО, ПИМУ Минздрава России, Нижний Новгород, Россия, e-mail: [sharabrin@mail.ru](mailto:sharabrin@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0001-5326-7233>.

Поступила 01.12.2025;  
рецензия получена 07.12.2025;  
принята к публикации 15.12.2025.

## Information on author contributions

Frolov A.A., Pochinka I.G., Sharabrin E.G., Mukhin A.S. – study concept and design; Frolov I.A., Frolov A.A. – data collection and processing; Frolov A.A., Pochinka I.G., Mukhin A.S. – statistical processing; Frolov A.A., Frolov I.A., Sharabrin E.G. – writing; all authors – editing.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## Information about the authors

**Alexey A. Frolov**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hospital Surgery named after B.A. Korolev, Privolzhsky Research Medical University; Head of the Interventional Cardiology Department, Borskaya Central Regional Hospital, Nizhny Novgorod, Russia, e-mail: [frolov-al-al@yandex.ru](mailto:frolov-al-al@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0001-7228-7563>.

**Ilya G. Pochinka**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Endocrinology and Internal Medicine Department, Head of the Cardiology Department, City Clinical Hospital No. 13, Nizhny Novgorod, Russia, e-mail: [pochinka4@yandex.ru](mailto:pochinka4@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0001-5709-0703>.

**Igor A. Frolov**, Physician, Interventional Cardiology Department, City Clinical Hospital No. 13, Nizhny Novgorod, Russia, e-mail: [frolov-al-al@yandex.ru](mailto:frolov-al-al@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0001-7228-7563>.

**Alexey S. Mukhin**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Surgery named after B.A. Korolev, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia, e-mail: [prof.mukhin@mail.ru](mailto:prof.mukhin@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-2336-8900>.

**Evgeny G. Sharabrin**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Endovascular Surgery Department, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia, e-mail: [sharabrin@mail.ru](mailto:sharabrin@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0001-5326-7233>.

Received 01.12.2025;  
review received 07.12.2025;  
accepted for publication 15.12.2025.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-2895>  
УДК 616.12-005.4:577.11

# Определение конечных продуктов гликирования у больных стабильной ишемической болезнью сердца в рамках комплексной оценки остаточного сердечно-сосудистого риска

Объедкова Н.Ю., Маль Г.С.

Курский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (КГМУ Минздрава России), 305005, Российская Федерация, Курск, ул. Карла Маркса, 3

## Аннотация

**Актуальность.** Пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) имеют остаточный (резидуальный) риск наступления неблагоприятных сосудистых событий. Мультифакторность и гетерогенность его природы требует интегративного подхода к оценке, что является актуальной проблемой кардиологии. Доказана роль липопротеина (а) (Лп(а)) как маркера остаточного риска. В данной статье исследуется роль конечных продуктов гликирования (КПГ) в прогрессировании остаточного риска у пациентов с ИБС.

**Цель:** оценить взаимосвязь индекса аутофлуоресценции КПГ и уровня Лп(а) для определения резидуального риска у пациентов со стабильной ИБС и дислипидемией, получающих интенсивную гиполипидемическую терапию.

**Материал и методы.** Проведено одноцентровое проспективное исследование с участием 87 мужчин от 55 до 75 лет с ИБС и коморбидной патологией. Используются стандартные лабораторные, включая уровень Лп(а), и инструментальные методы в соответствии с клиническими рекомендациями, а также определено накопление КПГ с помощью вычисления индекса аутофлуоресценции портативным прибором AGE Reader. Проведена коррекция дислипидемии фиксированной комбинацией розувастатина и эзетимиба, по показаниям – алирокумаб. Медиана наблюдения – 12 нед. Статистическая обработка выполнена в программе StatTech 4.9.4 (ООО «Статтех», Россия).

**Результаты.** Участников исследования разделили на подгруппы по значению Лп(а) > 0,5 г/л ( $n = 41$ ) и < 0,5 г/л ( $n = 46$ ) в формате определения остаточного риска. Достижение целевых параметров липидограммы фиксированной комбинацией розувастатина и эзетимиба отмечено у 78,2% пациентов ( $n = 68$ ), на тройной терапии – у 21,8% ( $n = 19$ ), из них 17,2% ( $n = 15$ ) принадлежат к подгруппе 1, 4,6% ( $n = 4$ ) – к подгруппе 2. Индекс аутофлуоресценции на старте составлял 2,8 [2,20; 4,07]. Через 6 нед. на фоне интенсивной гиполипидемической терапии и адекватной терапии коморбидной патологии индекс аутофлуоресценции был равен 2,79 [2,12; 4,00]; через 12 нед. – 2,75 [2,02; 3,88]. По цветовой идентификации прибора индекс аутофлуоресценции красного цвета (очень высокий риск) наблюдался у 54% пациентов на старте исследования ( $n = 47$ ), через 12 нед. – у 35,6% ( $n = 31$ ). Исследование показало сильную прямую корреляционную связь с уровнем КПГ на старте и через 12 нед. для подгруппы с значением параметра Лп(а) > 0,5 г/л. ROC-анализ продемонстрировал, что повышение индекса аутофлуоресценции КПГ является статистически значимым предиктором повышенного резидуального риска (AUC = 0,976; 95% ДИ: 0,918–1,000;  $p < 0,001$ ). Чувствительность и специфичность прогностической модели оценены в 93,3%.

**Выводы.** Индекс аутофлуоресценции КПГ является перспективным маркером комплексной неинвазивной оценки остаточного риска у пациентов со стабильной ИБС и гиперлипидемией (а), что свидетельствует о накоплении КПГ как фактора, повышающего остаточный риск.

<b>Ключевые слова:</b>	резидуальный риск; конечные продукты гликирования; гиперлипидемия (а); ишемическая болезнь сердца.
<b>Ресурсное обеспечение:</b>	портативный анализатор конечных продуктов гликирования AGE Reader (Diagnoptics Technologies B.V., Нидерланды).
<b>Финансирование:</b>	авторы заявляют об отсутствии финансирования.
<b>Для цитирования:</b>	Объедкова Н.Ю., Маль Г.С. Определение конечных продуктов гликирования у больных стабильной ишемической болезнью сердца в рамках комплексной оценки остаточного сердечно-сосудистого риска. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2026;41(1):97–105. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-2895">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-2895</a>

# Determination of advanced glycation end products in patients with stable coronary heart disease as a part of a comprehensive assessment of residual cardiovascular risk

Obedkova N.Yu., Mal G.S.

Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (KSMU), 3 building, Karl Marx str., Kursk, 305005

## Abstract

**Introduction.** Patients with coronary artery disease (CAD) have a residual risk of adverse vascular events. The multifactorial and heterogeneous nature of this risk requires an integrative approach to assessment, which is a pressing issue in cardiology. The role of lipoprotein (a) (Lp(a)) as a marker of residual risk has been demonstrated. In this article the role of advanced glycation end products (AGEs) is being investigated in the progression of residual risk in patients with CAD.

**Aim:** To evaluate the relationship between the autofluorescence index of advanced glycation end products and lipoprotein (a) levels to determine residual risk in patients with stable coronary artery disease and dyslipidemia receiving intensive lipid-lowering therapy.

**Materials and Methods.** A single-center prospective study was conducted involving 87 men aged 55 to 75 years with CAD and comorbidities. Standard laboratory tests, including Lp(a) levels, and instrumental methods in accordance with clinical guidelines were used. AGEs accumulation was also determined by calculating the autofluorescence index using the portable AGE Reader device. Dyslipidemia was corrected with a fixed combination of rosuvastatin and ezetimibe; alirocumab when indicated. The median follow-up was 12 weeks. Statistical processing was performed using StatTech 4.9.4 (StatTech LLC, Russia).

**Results.** Study participants were divided into subgroups based on Lp(a) levels  $>0.5$  g/L ( $n = 41$ ) and  $<0.5$  g/L ( $n = 46$ ) assessing residual risk. Lipid profile target parameters were achieved in 78.2% of patients ( $n = 68$ ) with the fixed-dose combination of rosuvastatin and ezetimibe and in 21.8% ( $n = 19$ ) with triple therapy, of which 17.2% ( $n = 15$ ) belonged to subgroup 1 and 4.6% ( $n = 4$ ) to subgroup 2. Autofluorescence index at baseline: 2.8 [2.20; 4.07]. After 6 weeks of intensive lipid-lowering therapy and adequate treatment of comorbid pathology, the autofluorescence index was 2.79 [2.12; 4.00]; after 12 weeks – 2.75 [2.02; 3.88]. According to the color identification of the device, the red autofluorescence index (very high risk) was observed in 54% of patients at the start of the study ( $n = 47$ ), and after 12 weeks – in 35.6% ( $n = 31$ ). The study showed a strong direct correlation with the level of AGEs at the start and after 12 weeks for the group with the Lp(a) $>0.5$  g/l. ROC analysis demonstrated that an increase in the autofluorescence index is a statistically significant predictor of increased residual risk (AUC = 0.976; 95% CI: 0.918–1.000,  $p < 0.001$ ). The sensitivity and specificity of the predictive model were estimated at 93.3%.

**Conclusions:** The AGEs autofluorescence index is a promising marker for a comprehensive noninvasive assessment of residual risk in patients with stable coronary artery disease and hyperlipoproteinemia (a), indicating that AGEs accumulation is a factor that increases residual risk.

<b>Keywords:</b>	residual risk, advanced glycation end products, hyperlipoproteinemia (a), coronary artery disease.
<b>Resource Support:</b>	portable analyzer of advanced glycation end products AGE Reader (Diagnoptics Technologies B.V., Netherlands).
<b>Funding:</b>	the study was carried out without financial support from grants, public, non-profit, commercial organizations and structures.
<b>For citation:</b>	Obedkova N.Yu., Mal G.S. Determination of advanced glycation end products in patients with stable coronary heart disease as a part of a comprehensive assessment of residual cardiovascular risk. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2026;41(1):97–105. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-2895">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-2895</a>

## Введение

В свете современных медико-социальных тенденций совершенствование терапевтических подходов к лечению пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) является приоритетным направлением развития кардиологии. Стратегия интенсивного снижения уровня атерогенного холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) принята как один из основополагающих

принципов гиполипидемической терапии у больных ИБС. Однако на практике зачастую достижение целевого диапазона атерогенных липопротеинов не всегда возможно, что подтверждают результаты известных многоцентровых исследований [1–3]. Кроме того, приближение к целевому уровню параметров липидограммы вопреки ожиданиям не устраняет полностью так называемый остаточный риск наступления нежелательных сердечно-сосудистых

событий, именуемый также резидуальным, который напрямую обуславливает возникновение повторных случаев инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу, тромбоза стента и др. Мультифакториальность и гетерогенность природы остаточного риска требует интегративного подхода к оценке с учетом отсутствия общепризнанных валидированных шкал, учитывающих возможные факторы риска, влияющие на его значение [4]. Так, в мировом научном сообществе широко обсуждается роль ремнантов холестерина, гипертриглицеридемии, липопротеина (а) ((Лп(а)), а также курения, ожирения, метаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа как факторов, потенциально способных увеличивать остаточный риск, однако в настоящий момент отсутствует единый подход к комплексной оценке их синергического действия [5]. В то же время оперативное определение резидуального риска и проведение комплексных корректирующих мероприятий в дальнейшем позволит снизить летальность больных ИБС, увеличить качество и продолжительность жизни пациентов с данной патологией, что непосредственно связано с выполнением целей и задач Национального проекта «Продолжительная и активная жизнь», Федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями», направленных на достижение одного из ключевых показателей: увеличение на 10% числа лиц с болезнями системы кровообращения, проживших предыдущий год без острых сердечно-сосудистых событий [6].

Считается, что одним из важнейших компонентов патогенеза резидуального риска, наряду с воспалительным и тромботическим, выступает именно липидный ввиду доминирующей роли избытка циркулирующих проатерогенных триглицерид-богатых частиц – ремнантов холестерина, липопротеинов промежуточной и очень низкой плотности. Существенный вклад в формирование остаточного кардиоваскулярного риска вносит и такой независимый, генетически детерминированный маркер, как гиперлипопротеинемия (а), – каузальный фактор возможного раннего начала и более злокачественного течения атеросклероза [7]. Концентрация Лп(а) подлежит однократному измерению в течение жизни человека по причине минимальной вариабельности в рамках генетически обусловленного уровня. Важно подчеркнуть, что традиционные терапевтические схемы гиполипидемической терапии не обеспечивают значимого изменения его уровня, а накопленные данные мировой науки на текущий момент свидетельствуют о значимой роли Лп(а) в патогенезе острых коронарных событий у молодых пациентов с субклиническими формами атеросклероза, что может быть детерминировано его выраженными атерогенными и протромботическими свойствами [8–10]. Рутинное измерение уровня Лп(а), к сожалению, до сих пор не вошло в клиническую практику, что потенциально ведет к недостаточной оценке всего комплекса причин возможного повышения уровня остаточного риска, а значит, и вероятности наступления сосудистых катастроф с позиции персонализированного подхода у конкретного пациента [11].

Согласно актуальным данным, наиболее перспективным режимом гиполипидемической терапии считается применение комбинированных схем с использованием фиксированных комбинаций статина и ингибитора всасывания холестерина, а также ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин / кексина типа 9 (иPCSK9), которые, наряду с мощным гиполипидемическим действием,

демонстрируют и потенциал к умеренному дозозависимому снижению уровня Лп(а), что в целом выражается в положительном влиянии на морфологическую структуру атеросклеротических бляшек, способствует их стабилизации [12].

С точки зрения актуальных научных знаний также активно разрабатывается проблема определения роли и места конечных продуктов гликирования (КПГ) в прогрессировании широкого спектра внутренней патологии. Данные вещества синтезируются в ходе каскадных многоступенчатых неферментативных реакций гликирования белков, липидов и других веществ с образованием прочных ковалентных связей, интегрирующих тканевые элементы в единые пласты с измененным функционалом: к примеру, волокна эластина связываются ригидными поперечными сшивками, что способствует увеличению жесткости сосудистой стенки, ее ремоделированию, а также усугубляет эндотелиальную дисфункцию, в конечном итоге, усиливая процесс асептического воспаления сосудистой стенки, инфильтрации атерогенными липопротеинами и агрегацию тромбоцитов [13]. Указанные процессы взаимно интегрируют патогенетические детерминанты резидуального риска (липидный, воспалительный, тромботический компоненты), что обуславливает прогрессирование атеросклероза, увеличение частоты макро- и микрососудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, а также нарастание диастолической дисфункции в самом миокарде, что напрямую ведет к возникновению сосудистых катастроф у пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями [14]. В настоящий момент широко обсуждается корреляция содержания КПГ в тканях организма и коже, а накопленные данные убедительно доказывают перспективность неинвазивного способа определения уровня КПГ методом аутофлуоресценции с помощью компактных ридеров, что нашло отражение в предикции ряда заболеваний и состояний: так, по уровню КПГ можно стратифицировать абсолютный суммарный сердечно-сосудистый риск, но не резидуальный риск у пациента с ИБС, что впервые рассматривается именно в настоящем исследовании [15].

Таким образом, ввиду ограниченности интегрированных персонализированных подходов к оценке остаточного риска у пациентов с ИБС и критической необходимости отдалить возможные нежелательные кардиоваскулярные события, поиск новых маркеров комплексной его оценки является крайне актуальной проблемой медицины, а использование КПГ в аспекте стратификации остаточного риска у пациентов с ИБС создает потенциальные перспективы для совершенствования помощи больным сердечно-сосудистой патологией.

Цель: оценить взаимосвязь индекса аутофлуоресценции КПГ и уровня ЛП(а) для определения резидуального риска у пациентов со стабильной ИБС и дислипидемией, получающих интенсивную гиполипидемическую терапию.

## Материал и методы

Проведено одноцентровое проспективное исследование с участием 87 мужчин – пациентов кардиологического кабинета Курской городской больницы № 6 за период с июля 2023 г. по июнь 2025 г., страдающих стабильной ИБС и нетяжелой коморбидной патологией на фоне дислипидемии. Исследование проведено под наблюдением регионального этического комитета (протокол № 3 от 15.03.2023 г.), осуществлено в полном соответствии

с принципами Good Clinical Practice (GCP) и Хельсинкской декларации. Процедура включения в исследование предполагала наличие письменного информированного согласия на участие от каждого из пациентов. Критериями включения стали: мужской пол, возраст от 55 до 75 лет, наличие стабильных форм ИБС, дислипидемии, сопутствующей патологии в стадии компенсации (метаболический синдром, сахарный диабет без множественных осложнений, артериальная гипертензия). Критерии невключения: женский пол, возраст менее 55 и более 75 лет, тяжелая коморбидная патология в стадии декомпенсации, выраженная гипертриглицеридемия свыше 5 ммоль/л.

На старте каждому участнику выполнили полный объем лабораторных и инструментальных методов исследования в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями: оценку общего анализа крови и мочи, липидного профиля, показателей углеводного, азотистого, пуринового обмена в Централизованной клинико-диагностической лаборатории на базе ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова», а также измерение уровня Лп(а) турбидиметрическим методом в частной клинико-диагностической лаборатории на автоматическом биохимическом анализаторе Mindray BS-620M (Китай) на личные средства пациентов. Забор крови осуществляли из локтевой вены утром натощак. Из инструментальных методов обследования, помимо рутинных (электрокардиография, эхокардиография), проводили оценку накопления КПГ методом аутофлуоресценции с помощью специального портативного ридера AGE Reader (Diagnoptics Technologies B.V., Нидерланды) трехкратно на коже внутренней поверхности средней трети предплечья с определением среднего значения полученного индекса аутофлуоресценции: данный аппаратно-программный комплекс по уровню КПГ в коже пациента и его возрасту автоматически присваивает полученному числовому значению индекса аутофлуоресценции градацию цвета – от зеленого до красного. Наивысшую степень риска можно интерпретировать при числовом значении искомого параметра выше 3 в соответствии с инструкцией прибора.

Дизайн исследования предполагал распределение общего пула пациентов на подгруппы по детерминирующему признаку – наличию уровня Лп(а) с пограничным значением более 0,5 г/л, который в контексте исследования принимали за ведущий маркер повышенного резидуального риска: подгруппа 1 с гиперлипопротеинемией (а) (Лп(а)+) включала 41 пациента (повышенный остаточный риск). При отсутствии гиперлипопротеинемии (а) (Лп(а)-) в подгруппу 2 (умеренный остаточный риск) включили 46 участников исследования. Медиана наблюдения составила 12 нед. с 3 контрольными точками – визитами, на которых повторно оценивали липидограмму и КПГ.

Всем больным была назначена адекватная терапия основного заболевания и коморбидной патологии в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями, в том числе была инициирована интенсивная комбинированная статинотерапия в объеме розувастатина 20 мг и эзетимиба 10 мг в виде фиксированной комбинации, а при отсутствии положительной динамики достижения целевого уровня ХС-ЛПНП через 6 нед. к искомой терапии добавляли иРCSK9 алирокумаб 150 мг подкожно 1 раз в 14 дней.

Статистическую обработку проводили с помощью от-

ечественного программного обеспечения – программы StatTech 4.9.4 (ООО «Статтех», Россия). Распределение количественных показателей проверяли на соответствие нормальному распределению по критерию Шапиро – Уилка. Далее количественные показатели описывали в зависимости от полученного результата с помощью средних значений ( $M$ ) и стандартных отклонений ( $SD$ ),  $M \pm SD$ , а в случае отсутствия нормального распределения, – медианой ( $Me$ ) и межквартильным промежутком [ $Q1$ ;  $Q3$ ],  $Me [Q1; Q3]$ . Сравнение количественных показателей в двух независимых подгруппах проводили по критерию Стьюдента или по критерию Манна – Уитни, категориальные показатели с помощью точного критерия Фишера. Корреляционные связи между двумя количественными показателями оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Построены однофакторные модели линейной и логистической регрессии. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

## Результаты

Проведена интегративная оценка клинико-анамнестических характеристик исследуемого пула пациентов. Медиана среднего возраста участников составила 66,50 [64,00; 70,75] года; средние значения окружности талии –  $97,73 \pm 12,68$  см, индекса массы тела –  $29,38 \pm 3,99$  кг/м<sup>2</sup>. Структурированный анализ анамнестических факторов изучаемых подгрупп в зависимости от наличия гиперлипопротеинемии (а) отражен в таблице 1.

**Таблица 1.** Интегративная характеристика исследуемой субпопуляции в зависимости от критерия наличия гиперлипопротеинемии (а)

**Table 1.** Integrative characteristics of the studied subpopulation depending on the criterion of the presence of hyperlipoproteinemia (a)

Факторы	87 пациентов		p
	Подгруппа 1 Лп(а)+, n = 41	Подгруппа 2 Лп(а)-, n = 46	
Возраст	65,93 ± 6,13	66,80 ± 5,95	0,698
Индекс массы тела	30,40 ± 3,36	28,36 ± 4,40	0,164
Окружность талии	104,67 ± 11,18	90,80 ± 10,24	0,001
Курение, абс. (%)	15 (36,6)	13 (28,2)	0,106
Инфаркт миокарда, абс. (%)	25 (61)	18 (39)	0,032
Неконтролируемая артериальная гипертензия, абс. (%)	19 (46,3)	24 (52,1)	0,128
Сахарный диабет 2-го типа, абс. (%)	19 (46,3)	17 (37)	0,027
Фибрилляция предсердий, абс. (%)	6 (14,6)	5 (10,8)	0,561
Мультифокальный атеросклероз, абс. (%)	11 (26,8)	6 (13)	0,047
Избыточная масса тела, абс. (%)	19 (46,3)	23 (50)	0,678
Ожирение 1–2-й степени, абс. (%)	11 (26,8)	10 (21,7)	0,325
Наличие хронической болезни почек, абс. (%)	2 (4,8)	3 (6,5)	0,089

Примечание: статистически значимый уровень  $p < 0,05$ .

В ходе анализа исследуемой субпопуляции статистически значимыми стали следующие анамнестические характеристики: объем талии, наличие инфаркта миокарда в анамнезе, сахарного диабета 2-го типа, а также мультифокального атеросклероза, где регистрировалось статистически значимое различие у пациентов в подгруппе с гиперлипопротеинемией (а).

В рамках определения липидного профиля в составе общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), ХС-ЛПНП и уровня триглицеридов (ТГ) на старте исследования достижение целевого значения менее 1,4 ммоль/л по параметру ХС-ЛПНП зарегистрировано не было. В дополнение были проанализированы и сопоставлены численные значения индекса аутофлуоресценции по ведущему фактору гиперлипидотеинемии (а), определяющего повышение значения остаточного риска. Анализ продемонстрировал статистически значимое различие для уровня индекса аутофлуоресценции КПГ; в свою очередь при оценке параметров липидного спектра статистически значимых различий между подгруппами зафиксировано не было (табл. 2).

**Таблица 2.** Результаты сравнения средних значений показателей липидограммы и конечных продуктов гликирования зависимости от гиперлипидотеинемии (а) на старте исследования

**Table 2.** Comparison results of the average values of lipidogram and AGE indicators depending on hyperlipoproteinemia (a) at the start of the study

Показатели на старте исследования	87 пациентов		p
	Подгруппа 1 Лп(а)+, n = 41	Подгруппа 2 Лп(а)-, n = 46	
ОХ	5,27 ± 1,18	4,73 ± 1,47	0,277
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,33 ± 1,01	2,90 ± 1,33	0,325
ТГ	1,86 ± 0,88	1,36 ± 0,56	0,073
ХС-ЛПВП	1,17 ± 0,37	1,10 ± 0,16	0,480
КПГ	4,00 [3,05; 4,90]	2,20 [1,85; 2,45]	< 0,001

Примечание: ОХ – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС-ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ХС-ЛПНП – липопротеины низкой плотности. КПГ – конечные продукты гликирования. Статистически значимый уровень  $p < 0,05$ .

В ходе проведения коррекции дислипидемии фиксированной комбинацией статина и эзетимиба уже ко 2-му визиту через 6 нед. от начала терапии 78,2% пациентов ( $n = 68$ ) достигли целевого значения ХС-ЛПНП, из них 29,9% ( $n = 26$ ) принадлежат к подгруппе 1 с гиперлипидотеинемией (а), 48,3% ( $n = 42$ ) к подгруппе 2 без диагностированной гиперлипидотеинемии (а). Оставшиеся 21,8% пациентов ( $n = 19$ ), не достигшие целевого значения ХС-ЛПНП, были переведены на тройную терапию и к 3-му визиту через 12 нед. от начала исследования достигли целевого уровня ХС-ЛПНП менее 1,4 ммоль/л, из них 17,2% ( $n = 15$ ) принадлежат к подгруппе 1, 4,6% ( $n = 4$ ) – к подгруппе 2. В стартовой фазе исследования среднее значение ХС-ЛПНП по всем участникам исследования составило  $2,97 \pm 1,15$  ммоль/л, через 6 нед. терапии фиксированной комбинацией розувастатина с эзетимибом –  $2,35 \pm 0,71$  ммоль/л, через 12 нед. наблюдения –  $1,4 \pm 0,24$  ммоль/л. Динамика достижения целевых значений ХС-ЛПНП на фоне назначения комбинированных схем по визитам представлена на рисунке 1.

Характерно, что среднее значение параметра Лп(а) у когорты пациентов, не достигших целевого значения ХС-ЛПНП с помощью стандартной двухкомпонентной схемы, отличалось от такового у пациентов, достигших целевого уровня только на тройном режиме терапии с добавлением иPCSK9:  $0,5 \pm 0,096$  против  $0,4 \pm 0,137$  г/л.

В ходе регистрации индекса аутофлуоресценции как главного параметра, отражающего процессы биосинтеза КПГ в коже пациента, с помощью ридера AGE Reader на старте исследования данный индекс составил 2,8 [2,20; 4,07]. Через 6 нед. на фоне комбинированной гиполипидемической терапии, а также адекватной терапии комор-

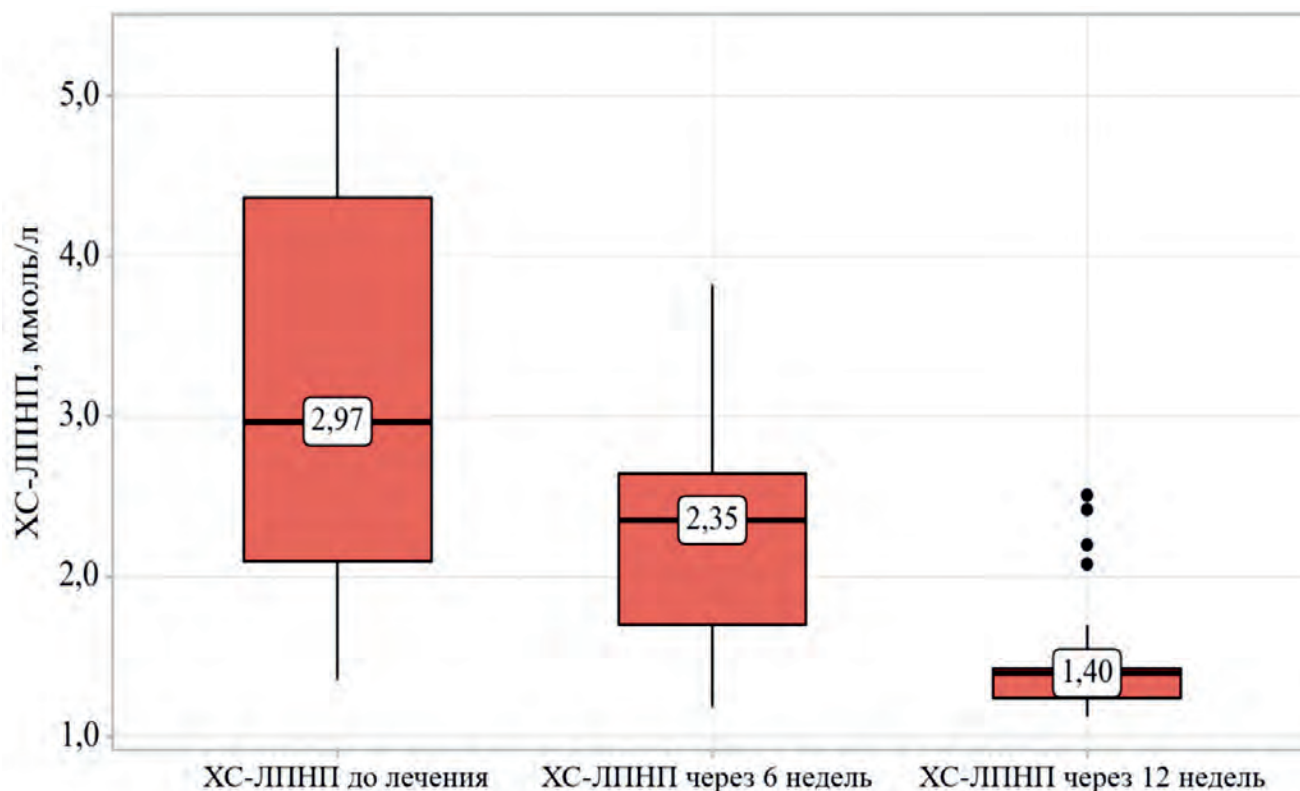


Рис. 1. Позитивная динамика достижения целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности у общей исследуемой субпопуляции  
Fig. 1. Positive dynamics of achieving the target level of LDL-C in the common studied subpopulation

бидной патологии индекс аутофлуоресценции составил 2,79 [2,12; 4,00], через 12 нед. – 2,75 [2,02; 3,88], что демонстрирует более выраженное снижение при применении более интенсивных схем. Изменения уровня КПГ в подгруппах отражены в таблице 3.

**Таблица 3.** Динамика определения индекса аутофлуоресценции конечных продуктов гликирования в изучаемых подгруппах

**Table 3.** Dynamics of determination of the autofluorescence index of advanced glycation end products in the studied subgroups

Показатели	Подгруппа 1 Лп(а)+, n = 41	Подгруппа 2 Лп(а)-, n = 46	p
КПГ до лечения, Me [IQR]	4,00 [3,05; 4,90]	2,20 [1,85; 2,45]	< 0,001
КПГ через 6 недель, Me [IQR]	4,00 [3,00; 4,70]	2,10 [1,85; 2,40]	< 0,001
КПГ через 12 недель, Me [IQR]	3,80 [2,90; 4,55]	2,00 [1,80; 2,40]	< 0,001

Примечание: статистически значимый уровень  $p < 0,05$ .

На основе показаний данного аппаратно-программно-го комплекса по уровню КПГ и возрасту пациента с автоматическим присвоением градации индексу аутофлуоресценции резидуальный риск можно интерпретировать как очень высокий при значении искомого параметра выше 3. Очевидно, исходя из данных таблицы 3, что более высокие значения индекса аутофлуоресценции зафиксированы в подгруппе 1 у пациентов с гиперлиппротеинемией (а) на всех этапах исследования. С учетом цветовой идентификации прибора индекс аутофлуоресценции в диапазоне красного цвета (очень высокий риск) наблюдался у 54% пациентов на старте исследования ( $n = 47$ ), после проведения коррекции дислипидемии и сопутствующей патологии – у 35,6% ( $n = 31$ ) Регистрируемое снижение данного параметра на фоне проводимой терапевтической стратегии коррекции гиперхолестеринемии свидетельствует о перспективности тактики комплексного воздействия для возможной коррекции остаточного риска.

С целью оценки взаимосвязей зарегистрированных изменений уровня КПГ и Лп(а) на старте и финише клинического испытания в зависимости от достижения уровня ХС-ЛПНП на различных режимах терапии определялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена, описывалась сила связи по шкале Чеддока (табл. 4).

**Таблица 4.** Корреляционные взаимосвязи липопротеина (а) и индекса аутофлуоресценции конечных продуктов гликирования у испытуемых на момент входа в исследование и через 12 недель

**Table 4.** Correlations between Lp(a) and the autofluorescence index of AGEs in subjects at entry into the study and after 12 weeks

Показатель для подгруппы	Характеристика корреляционной связи		
	$\rho$	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Лп(а)+ / КПГ до лечения	0,739	Высокая	< 0,001
Лп(а)+ / КПГ через 12 недель	0,762	Высокая	< 0,001
Лп(а)- / КПГ до лечения	0,795	Высокая	< 0,001
Лп(а)- / КПГ через 12 недель	0,774	Высокая	< 0,001

Примечание: Лп(а) – липопротеин (а), КПГ – конечные продукты гликирования,  $\rho$  – коэффициент ранговой корреляции Спирмена.  
Note: Lp(a) – lipoprotein (a), AGEs – advanced glycation end products,  $\rho$  – Spearman's rank correlation coefficient.

При оценке взаимозависимости данных параметров была установлена прямая линейная связь уровня КПГ со значением Лп(а) как до, так и после лечения, именно для подгруппы с значением параметра Лп(а) более 0,5 г/л. Линейная связь получена в случае достижения целевого уровня ХС-ЛПНП вне зависимости от режима гиполипидемической терапии. Наблюдаемая зависимость КПГ от Лп(а) до лечения описывается уравнением парной линейной регрессии:  $Y_{\text{КПГ до лечения}} = 3,398 \times X_{\text{Лп(а)}} + 1,271$ , после лечения –  $Y_{\text{КПГ через 12 нед.}} = 3,355 \times X_{\text{Лп(а)}} + 1,065$ . Повышение уровня Лп(а) выше порогового сопровождается повышением показателя индекса аутофлуоресценции КПГ, что в совокупности можно интерпретировать как увеличение остаточного риска. Описанные корреляционные взаимосвязи на финише исследования в подгруппе с Лп(а) более 0,5 г/л можно проиллюстрировать диаграммой рассеивания (рис. 2).

При проведении дальнейшей интегральной оценки вклада показателя индекса аутофлуоресценции КПГ в предикцию высокого резидуального риска у пациентов был выполнен ROC-анализ модели однофакторной логистической регрессии прогнозирования высокого резидуального риска (рис. 3).

Повышение индекса аутофлуоресценции КПГ является прогностически значимым предиктором повышенного резидуального риска (AUC = 0,976; 95% ДИ: 0,918–1,000;  $p < 0,001$ ). Пороговая вероятность в точке cut-off, определенная по критерию Юдена, составила 0,670. Чувствительность и специфичность прогностической модели оценены одинаково – в 93,3%.

## Обсуждение

В исследуемой субпопуляции пациентов комплексный анализ анамнестических факторов выявил высокую статистическую значимость ассоциации распространенности инфаркта миокарда, сахарного диабета и мультифокального атеросклероза с гиперлиппротеинемией (а) как важного параметра остаточного риска, что объясняется высокими атерогенными и протромботическими свойствами данной частицы [7, 8]. Следует отметить, что интенсивность синтеза КПГ на биомолекулярном уровне также была выше у пациентов с гиперлиппротеинемией (а), что в общей связи детерминирует более высокий остаточный риск и согласуется с последними научными данными по изучению проблемы резидуального риска [11, 16].

Анализ корреляционной взаимосвязи гиперлиппротеинемии (а) и высокого значения индекса аутофлуоресценции КПГ у испытуемых на момент входа в исследование и через 12 нед. после достижения целевого значения ХС-ЛПНП демонстрирует высокую тесноту связи по шкале Чеддока. Это подтверждает перспективность неинвазивного динамического определения КПГ, в том числе как интегрального маркера именно остаточного риска, в то время как апробированные методики стратификации суммарного сердечно-сосудистого риска по индексу аутофлуоресценции известны уже длительное время [15]. Отметим важность комплексного определения и других возможных маркеров остаточного риска для данной субпопуляции, поскольку интеграция различных параметров создает персонализированный подход к ведению пациента. Фактически индекс аутофлуоресценции отражает накопление связанных фракций КПГ, образовавших прочные ковалентные связи с эластинами и коллагеном

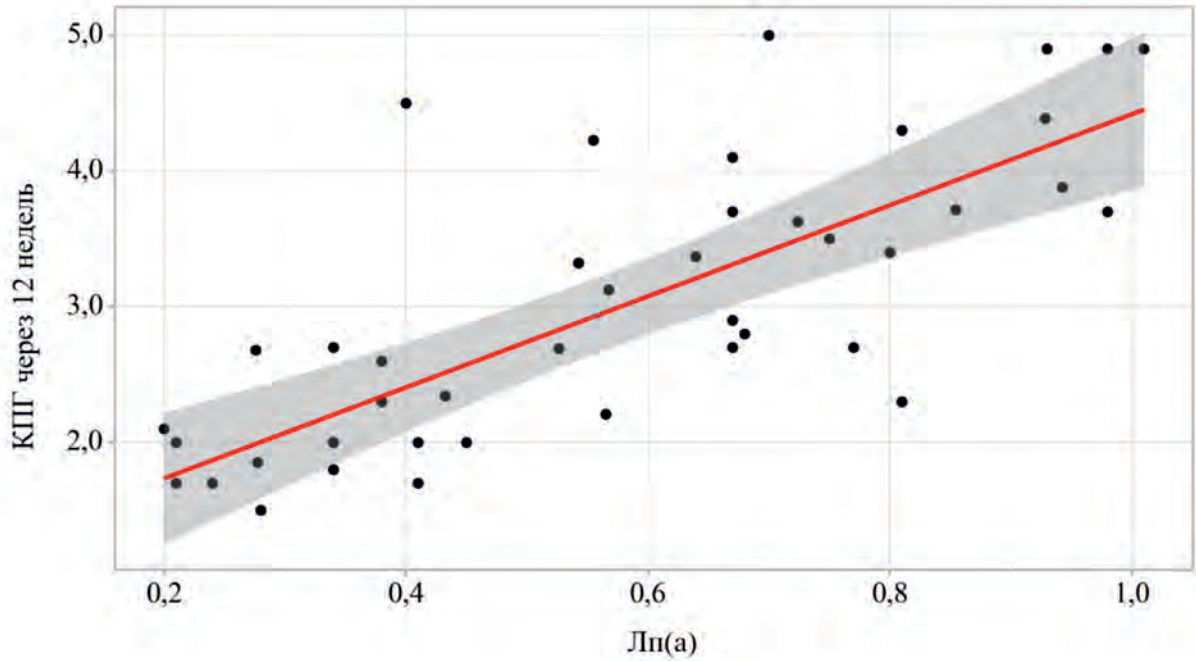


Рис. 2. График линейной зависимости конечных продуктов гликирования через 12 недель от уровня липопротеина (а) в подгруппе 1  
 Fig. 2. Graph of the linear regression dependence of AGEs after 12 weeks on the level of Lp(a) in the phenotype of combined hypercholesterolemia in the subgroup 1

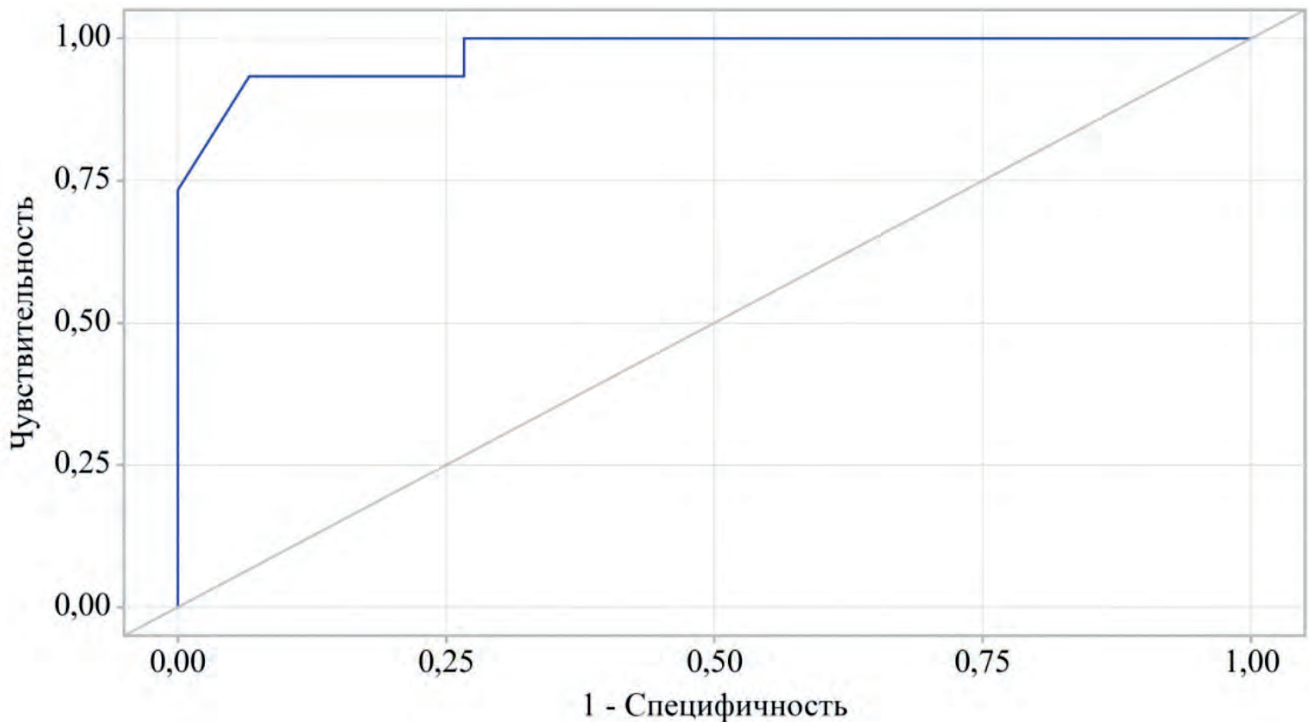


Рис. 3. ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность индекса аутофлуоресценции конечных продуктов гликирования при прогнозировании очень высокого резидуального риска  
 Fig. 3. ROC curve characterizing the discriminatory ability of advanced glycation end product autofluorescence index in predicting very high residual risk

кожи, что находится в прямой корреляции с количеством КПГ в стенке артериолы, т. к. КПГ способствуют усугублению эндотелиальной дисфункции и запуску фибротических процессов ремоделирования стенки сосуда. Отсюда на фоне оксидативного стресса и персистирующего низкоинтенсивного воспаления возникают микроповреждения комплекса интима медиа, инфильтрация стенки сосуда атерогенными липопротеинами и повышенная адгезия тромбоцитов; таким образом можно объяснить про-

грессирование атеросклероза и наличие потенциальной возможности наступления сосудистых катастроф [19]. Следовательно, три ведущих патогенетических звена остаточного риска (липидный, воспалительный, тромбоцитический компоненты) сходятся воедино в интегральном маркере накопления КПГ [17].

Потенциальная возможность по снижению значения данного показателя может быть объяснена за счет преимущественной оси действия: КПГ – рецептор к КПГ,

который может быть представлен трансмембранной или растворимой формой, притом за счет трансмембранной формы осуществляются проатерогенные эффекты, за счет растворимой – индукция провоспалительных факторов; таким образом, существует возможность связывания определенной фракции КППГ и их модуляции на фоне различных воздействий [18].

Статистически значимые корреляционные взаимосвязи, полученные при определении индекса аутофлуоресценции КППГ в ходе исследования, демонстрируют добавочную прогностическую ценность данного показателя при оценке остаточного риска. Преимуществом данной методики является некоторая динамичность показателя, которая была обнаружена в данном исследовании: при постоянном уровне Лп(а) и малой склонности его уровня к изменениям индекс аутофлуоресценции может меняться в ответ на проведение комплексной адекватной терапии ИБС и сопутствующей патологии, удержание целевого диапазона липидограммы, артериального давления, глюкозы и т. д.

Ограничения исследования: в проведенном исследовании не было выявлено статистически значимых взаимосвязей в отношении режима терапии (двойная или тройная комбинация) как определяющего фактора изменения значения индекса аутофлуоресценции, важен лишь факт достижения целевого значения ХС-ЛПНП. Однако существуют данные о потенциальной способности препаратов группы иРСК9 несколько снижать уровень Лп(а) [10]. Возможно, статистически значимые взаимосвязи не были получены в связи с небольшим объемом выборки и недостаточным количеством времени, что создает необходимость продолжать дальнейшие клинические исследования. Кроме того, ограничения исследования могут быть связаны с возможными изменениями кожи пациента (тургор, влажность, возможные повреждения, волосистой покров), которые механически могут препятствовать правильному определению КППГ.

## Заключение

Таким образом, определение КППГ можно считать перспективным маркером комплексной неинвазивной оценки остаточного риска у пациентов со стабильной ИБС. Получены статистически значимые корреляционные взаимосвязи между значением индекса аутофлуоресценции КППГ и повышенным уровнем Лп(а) на фоне достижения целевых параметров ХС-ЛПНП. Повышение искомого параметра Лп(а) ассоциировано с меньшей частотой достижения целевых значений атерогенных липопротеинов на стандартной двойной терапии. Исследование показало, что накопление КППГ на фоне гиперлипотеинемии (а) – комбинация факторов, которая в совокупности повышает остаточный риск, это позволяет использовать индекс аутофлуоресценции КППГ в качестве прогностического инструмента оценки остаточного риска, наряду с повышенным уровнем Лп(а) более 0,5 г/л. Таким образом, проблема остаточного риска порождает уникальные диагностические и терапевтические вызовы, требующие комплексного подхода к совершенствованию алгоритмов помощи больным ИБС.

## Литература / References

- Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Анциферов М.Б., Аншелес А.А. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5471. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471>
- Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V., Alieva A.S., Antsiferov M.B., Ansheles A.A. et al. Disorders of lipid metabolism. *Clinical Guidelines* 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471>
- Wadström B.N., Pedersen K.M., Wulff A.B., Nordestgaard B.G. Elevated remnant cholesterol and atherosclerotic cardiovascular disease in diabetes: a population-based prospective cohort study. *Diabetologia*. 2023;66(12):2238–2249. <https://doi.org/10.1007/s00125-023-06016-0>
- Brown T.M., Bittner V., Colantonio L.D., Deng L., Farkouh M.E., Limdi N. et al. Residual risk for coronary heart disease events and mortality despite intensive medical management after myocardial infarction. *J. Clin. Lipidol.* 2020;14:260–270. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.01.004>
- Mach F., Visseren F.L.J., Cater N.B., Salhi N., Soronen J., Ray K.K. et al. Addressing residual risk beyond statin therapy: New targets in the management of dyslipidaemias—A report from the European Society of Cardiology Cardiovascular Round Table. *J. Clin. Lipidol.* 2024;18(5):e685–e700. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2024.07.001>
- Toso A., Leoncini M., Maioli M., Villani S., Bellandi F. Biomarkers of residual risk and all-cause mortality after acute coronary syndrome. *Am. J. Prev. Cardiol.* 2025;21:100934. <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2025.100934>
- Аверин А.Н., Понеделков А.В., Вакула И.М. Значение национальных проектов «Продолжительная и активная жизнь» и «Молодежь и дети» для достижения национальных целей развития России. *Гуманитарные, социально-экономические и общественные науки*. 2025;7:13–18. <https://doi.org/10.24412/2220-2404-2025-7-1>
- Averin A.N., Ponedelkov A.V., Vakula I.M. The importance of the national projects “Long and active life” and “Youth and children” for the achievement of Russia’s national development goals. *Humanities, socio-economic and social sciences*. 2025;7:13–18. (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/2220-2404-2025-7-1>
- Farukhi Z.M., Mora S. Lipoprotein(a) association with residual risk: what has inflammation got to do with it? *Eur. Heart J.* 2024;45(12):1055–1057. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae045>
- Shah N.P., Pajidipati N.J., McGarrath R.W., Navar A.M., Vemulapalli S., Blazing M.A. et al. Lipoprotein (a): An Update on a Marker of Residual Risk and Associated Clinical Manifestations. *Am. J. Cardiol.* 2020;126:94–102. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.03.043>
- Deshotel M.R., Sun C., Nambi V., Virani S.S., Matsushita K., Yu B. et al. Temporal Trends in Lipoprotein(a) Concentrations: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J. Am. Heart Assoc.* 2022;11(21):e026762. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.026762>
- Bittner V.A., Szarek M., Aylward P.E., Bhatt D.L., Diaz R., Edelberg J.M. et al. Effect of Alirocumab on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Risk After Acute Coronary Syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;75(2):133–144. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.057>
- Melita H., Manolis A.A., Manolis T.A., Manolis A.S. Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease: A Missing Link for Premature Atherosclerotic Heart Disease and/or Residual Risk. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2022;79(1):e18–e35. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001160>
- Schwartz G.G., Giugliano R.P. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition after acute coronary syndrome or prior myocardial infarction. *Curr. Opin. Lipidol.* 2022;33(3):147–159. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000830>
- Perrone A., Giovino A., Benny J., Martinelli F. Advanced Glycation End Products (AGEs): Biochemistry, Signaling, Analytical Methods, and Epigenetic Effects. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2020. 18:3818196. <https://doi.org/10.1155/2020/3818196>
- Arshi B., Chen J., Ikram M.A., Kavousi M. Advanced glycation end-products, cardiac function and heart failure in the general population: The Rotterdam Study. *Diabetologia*. 2023;66:472–481. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05821-3>
- Chen C.Y., Zhang J.Q., Li L., Guo M.M., He Y.F., Dong Y.M. et al. Advanced glycation end products in the skin: molecular mechanisms, methods of measurement, and inhibitory pathways. *Front. Med. (Lausanne)*. 2022;9:837222. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.837222>
- Noothi S.K., Ahmed M.R., Agrawal D.K. Residual risks and evolving atherosclerotic plaques. *Mol. Cell. Biochem.* 2023;478:2629–2643. <https://doi.org/10.1007/s11010-023-04689-0>
- Diaz R., Li Q.H., Bhatt D.L., Bittner V.A., Baccara-Dinet M.T., Goodman S.G. et al. Intensity of statin treatment after acute coronary

- syndrome, residual risk, and its modification by alirocumab: insights from the ODYSSEY OUTCOMES trial. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2021;28(1):33–43. <https://doi.org/10.1177/2047487320941987>
18. Shen C.Y., Lu C.H., Wu C.H., Li K.J., Kuo Y.M., Hsieh S.C. et al. The Development of Maillard Reaction, and Advanced Glycation End Product (AGE)-Receptor for AGE (RAGE) Signaling Inhibitors as Novel Therapeutic Strategies for Patients with AGE-Related Diseases. *Molecules.* 2020;25(23):5591. <https://doi.org/10.3390/molecules25235591>
19. Атамась О.В., Антонюк М.В. Цитокиновый статус у больных с obstructивным коронарным атеросклерозом. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2023;38(2):114–121. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-114-121>  
Atamas O.V., Antonyuk M.V. Cytokine profile in patients with obstructive coronary artery disease. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2023;38(2):114–121. (In Russ.). <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-114-121>

### Информация о вкладе авторов

Объедкова Н.Ю. осуществляла сбор, анализ данных, проводила статистическую обработку, подготовку текста рукописи; Маль Г.С. разработала концепцию и дизайн исследования, осуществляла редакцию текста и утверждение окончательного варианта рукописи.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Сведения об авторах

**Объедкова Наталья Юрьевна**, ассистент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики, Курский государственный медицинский университет Минздрава России, Курск, Россия, e-mail: [lewis77@yandex.ru](mailto:lewis77@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0003-2072-5511>.

**Маль Галина Сергеевна**, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии, Курский государственный медицинский университет Минздрава России, Курск, Россия, e-mail: [malgs@kursksmu.net](mailto:malgs@kursksmu.net); <https://orcid.org/0000-0003-1712-5005>.

Поступила 22.12.2025;  
рецензия получена 22.01.2026;  
принята к публикации 28.01.2026.

### Information on author contributions

Obedkova N.Yu. - data collection and analysis, statistical processing, and manuscript preparation; Mal G.S. - study concept and design, text editing and approval of the final version of the manuscript.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

### Information about the authors

**Natalya Yu. Ob'edkova**, Assistant, Department of Polyclinic Therapy and General Medical Practice, KSMU, Kursk, Russia, e-mail: [lewis77@yandex.ru](mailto:lewis77@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0003-2072-5511>.

**Galina S. Mal**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pharmacology, KSMU, Kursk, Russia, e-mail: [malgs@kursksmu.net](mailto:malgs@kursksmu.net); <https://orcid.org/0000-0003-1712-5005>.

Received 22.12.2025;  
review received 22.01.2026;  
accepted for publication 28.01.2026.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-106-114>  
УДК 577.21:331.435

# Ассоциация уровня метилирования генов *GNAS*, *RABL6*, *RHOD* с дозой хронического внешнего облучения $\gamma$ -излучением

Цымбал О.С.<sup>1</sup>, Вишневская Т.В.<sup>1</sup>, Цыпленкова М.Ю.<sup>1</sup>, Исубакова Д.С.<sup>1</sup>,  
Кирейкова А.В.<sup>1</sup>, Литвяков Н.В.<sup>1</sup>, Мильто И.В.<sup>1,2</sup>, Тахауов Р.М.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Северский биофизический научный центр Федерального медико-биологического агентства (СБН Центр), 636013, Российская Федерация, Томская обл., ЗАТО Северск, Северск, пер. Чекист, 7, корп. 2

<sup>2</sup> Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (СибГМУ), 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

## Аннотация

**Введение.** Расширение использования ионизирующего излучения (ИИ) в атомной энергетике, военном деле, медицине ставит задачу оценки индивидуальной радиочувствительности организма людей, контактирующих или планирующих связать свою профессиональную деятельность с радиационным фактором.

**Цель исследования:** оценить уровень метилирования генов *GNAS*, *RABL6*, *RHOD* и его ассоциацию с дозой хронического внешнего облучения  $\gamma$ -излучением и частотой хромосомных аберраций (ХА) у работников Сибирского химического комбината (СХК), подвергавшихся в ходе профессиональной деятельности радиационному воздействию.

**Материал и методы.** В исследовании участвовали работники СХК, которые в ходе профессиональной деятельности не подвергались (группа контроля,  $n = 38$ ) и подвергались (группа исследования,  $n = 98$ ) хроническому воздействию ИИ в дозах от 10 до 656 мЗв. Оценку уровня метилирования генов проводили с использованием метилчувствительной ПЦР в режиме реального времени. Частоту ХА определяли рутинным цитогенетическим методом без кариотипирования, используя краситель Гимзы.

**Результаты.** Не установлено различий ( $p > 0,05$ ) по уровню метилирования генов *GNAS*, *RABL6* и *RHOD* между работниками группы контроля и группы исследования. Частота дицентрических хромосом у женщин в группе исследования была ниже, чем в группе контроля, что можно объяснить меньшим возрастом работников и (или) облучением  $\gamma$ -излучением в «малых» дозах. Корреляция уровня метилирования изучаемых генов с дозой внешнего облучения 10–656 мЗв и частотой ХА у мужчин не выявлена.

**Заключение.** Проведение дополнительного исследования уровня метилирования *GNAS*, *RABL6* и *RHOD* при «больших» дозах внешнего облучения  $\gamma$ -излучением, скорее всего, позволит подтвердить или опровергнуть отсутствие дозовой зависимости уровня метилирования этих генов.

<b>Ключевые слова:</b>	уровень метилирования генов; <i>GNAS</i> ; <i>RABL6</i> ; <i>RHOD</i> ; хромосомные аберрации; лимфоциты крови; хроническое облучение; $\gamma$ -излучение; человек.
<b>Финансирование:</b>	исследование выполнено в рамках Федеральной целевой программы «Обеспечение ядерной и радиационной безопасности на 2016–2020 годы и на период до 2035 года», государственный контракт № 56.001.24.2.
<b>Для цитирования:</b>	Цымбал О.С., Вишневская Т.В., Цыпленкова М.Ю., Исубакова Д.С., Кирейкова А.В., Литвяков Н.В., Мильто И.В., Тахауов Р.М. Ассоциация уровня метилирования генов <i>GNAS</i> , <i>RABL6</i> , <i>RHOD</i> с дозой хронического внешнего облучения $\gamma$ -излучением. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2026;41(1):106–114. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-106-114">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-106-114</a>

Цымбал Ольга Сергеевна, e-mail: [olga-tsymbal@mail.ru](mailto:olga-tsymbal@mail.ru).

© Цымбал О. С., Вишневская Т. В., Цыпленкова М. Ю., Исубакова Д. С., Кирейкова А. В., Литвяков Н. В., Мильто И. В., Тахауов Р. М., 2026

# Association of *GNAS*, *RABL6*, and *RHOD* gene methylation levels with chronic external $\gamma$ -ray exposure dose

Tsymbal O.S.<sup>1</sup>, Vishnevskaya T.V.<sup>1</sup>, Tsyplenkova M.Yu.<sup>1</sup>,  
Isubakova D.S.<sup>1</sup>, Kireikova A.V.<sup>1</sup>, Litviakov N.V.<sup>1</sup>, Milto I.V.<sup>1,2</sup>, Takhauov R.M.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Seversk Biophysical Research Center (SBRC), 7, Chekist lane, building 2, Seversk, Tomsk region, 636013, Russian Federation

<sup>2</sup> Siberian State Medical University (SSMU), 2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

## Abstract

**Introduction.** The expansion of human fields of activity where ionizing radiation is used (nuclear energy, military affairs, nuclear medicine) poses the task of assessing the individual radiosensitivity of persons in contact or planning to associate their professional activities with the radiation factor.

**Aim:** To evaluate the degree of methylation of the *GNAS*, *RABL6*, *RHOD* genes and its association with the dose of chronic external radiation and the frequency of chromosomal aberrations in workers of the Siberian Chemical Plant who were exposed to radiation during their professional activities.

**Material and Methods.** The sample was made up of personnel of the Siberian Chemical Plant, who in the course of their professional activities were not exposed (control group,  $n = 38$ ) or were exposed (study group,  $n = 98$ ) to chronic exposure to ionizing radiation at doses from 10 to 656 mSv. The degree of gene methylation was assessed using real-time methyl-sensitive PCR. The frequency of chromosomal aberrations was assessed using a routine cytogenetic method without karyotyping, using Giemsa dye.

**Results.** It was found that the degree of methylation of *GNAS*, *RABL6* and *RHOD* between the control group and the study group did not differ statistically ( $p > 0.05$ ). However, it is noted that women are older than men in both groups. The frequency of dicentric chromosomes in women in the study group is lower, which may be explained by their lower age compared to the control group and (or) exposure to gamma radiation in "small" doses. There was no correlation of the degree of methylation of the studied genes with an external radiation dose of 10–656 mSv and the frequency of chromosomal aberrations in men.

**Conclusion.** An additional study of the degree of methylation of *GNAS*, *RABL6* и *RHOD* at high doses of external exposure to gamma radiation is likely to confirm or deny the absence of a dose dependence of the degree of methylation of these genes.

<b>Keywords:</b>	the degree of gene methylation; <i>GNAS</i> ; <i>RABL6</i> ; <i>RHOD</i> ; chromosomal aberrations; blood lymphocytes; chronic gamma radiation; human.
<b>Funding:</b>	the study was supported by the Federal Target Program "Ensuring Nuclear and Radiation Safety for 2016-2020 and for the period up to 2035", state contract No 56.001.24.2.
<b>For citation:</b>	Tsymbal O.S., Vishnevskaya T.V., Tsyplenkova M.Yu., Isubakova D.S., Kireikova A.V., Litviakov N.V., Milto I.V., Takhauov R.M. Association of <i>GNAS</i> , <i>RABL6</i> , and <i>RHOD</i> gene methylation levels with chronic external $\gamma$ -ray exposure dose. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2026;41(1):106–114. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-106-114">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-106-114</a>

## Введение

Интенсивное развитие атомной отрасли, оборонной промышленности и ядерной медицины приводит к росту числа людей, подвергающихся воздействию ионизирующего излучения (ИИ) в процессе профессиональной деятельности. Последствия влияния ИИ проявляются индивидуально в зависимости от генетических особенностей организма человека. В связи с этим возникает необходимость тестирования лиц, контактирующих с ИИ или планирующих связать свою профессиональную деятельность с ИИ, для предотвращения негативных медико-биологических последствий его воздействия на организм человека (развитие инфаркта миокарда, артериальной гипертензии, злокачественных новообразований (ЗНО) и др.) [1, 2].

Наиболее чувствительной молекулой к действию ИИ является дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК): изменяется ее структура (однонитевые и двунитевые разрывы) и уровень метилирования. Последствия радиационного воздействия могут сохраняться длительное время после облучения ИИ. Например, в лейкоцитах крови человека показано aberrантное метилирование CpG-островков промоторов генов клеточного цикла (*RASSF1A*, *CDKN2A*, *p16/INK4A*, *p14/ARF*), детоксикации ксенобиотиков (*GSTP1*) и апоптоза (*BCL2*), которые сохраняются в отдаленном периоде после хронического воздействия ИИ [3, 4].

Ранее нами было проведено исследование по оценке уровня метилирования генов и частоты хромосомных aberrаций (ХА) после однократного воздействия  $\gamma$ -излу-

чения (1,5 Гр) *in vitro* на цельную кровь с использованием широкогеномного секвенирования Xmal-RRBS. В ходе исследования выявлена корреляция уровня метилирования генов *GNAS*, *RABL6*, *RHOD* с повышенной частотой дицентрических хромосом (маркером радиационного воздействия) [5], а также повышение уровня метилирования *RABL6*, снижение уровня метилирования *GNAS* и *RHOD* в лимфоцитах крови после однократного облучения крови *in vitro* в дозе 1,5 Гр [6].

Для оценки изменения уровня метилирования выбранных генов (*GNAS*, *RABL6*, *RHOD*) при хроническом воздействии ИИ на организм человека был выбран наиболее простой скрининговый метод анализа метилирования ДНК – метилчувствительная полимеразная цепная реакция (МЧ ПЦР). Этот метод можно применить для анализа большого количества исследуемых лиц (валидационная группа) с широким диапазоном доз внешнего облучения, с меньшими затратами по времени и финансированию. Полученные результаты позволяют подтвердить или опровергнуть участие изучаемых генов в ответе на хроническое облучение  $\gamma$ -излучением и рассматривать в дальнейшем эти гены как возможные дозозависимые маркеры радиационного воздействия.

Цель работы: оценка уровня метилирования генов *GNAS*, *RABL6*, *RHOD* и его ассоциация с дозой хронического внешнего облучения и частотой ХА у работников Сибирского химического комбината (СХК), подвергавшихся в ходе профессиональной деятельности радиационному воздействию.

## Материал и методы

В исследовании участвовали работники СХК, которые в ходе профессиональной деятельности не подвергались (группа контроля,  $n = 38$ ) и подвергались (группа исследования,  $n = 98$ ) хроническому облучению ИИ в диапазоне доз от 10 до 656 мЗв.

Доноры обеих групп не имели в анамнезе ЗНО, поскольку, по литературным данным, наличие данного заболевания сопровождается изменением уровня метилирования изучаемых генов. Например, *GNAS* является одним из генов, который используется для ранней диагностики рака желудка: высокие уровни метилирования *GNAS*, *FCGBP*, *CCDC166* отмечаются в образцах тканей рака желудка при наличии метастазов в лимфатические узлы по сравнению с образцами без метастазов [7]. Уровень метилирования *RABL6* ассоциирован с ранней стадией развития рака легкого: для мужчин – прямая связь, для женщин – обратно пропорциональная [8]. Повышенная в 5–10 раз экспрессия *RHOD* (*ARHD*) была выявлена у женщин при рецидиве рака шейки матки после химиолучевой терапии по сравнению со здоровыми женщинами [9].

Источником биологического материала и сопутствующей информации к нему являлись: банк биологического материала населения ЗАТО Северск и персонала СХК, единая электронная база данных банка биологического материала, региональный медико-дозиметрический регистр населения ЗАТО Северск и персонала СХК [10]. От каждого донора получено добровольное информированное согласие на сбор биоматериала (цельной крови) и обработку персональных данных.

Для проведения исследования использовали геномную ДНК, выделенную из замороженной венозной крови. Выделение ДНК осуществляли с помощью колоночного

метода набором D-blood (Биолабмикс, Россия) согласно инструкции производителя. Чистоту ДНК оценивали на спектрофотометре EzDrop1000 (Blue-Ray Biotech, Тайвань). В работе использовали ДНК при соотношении спектров  $A260/A280 \geq 1,80$ ;  $A260/A230 > 1,80$ . Концентрацию ДНК определяли с помощью флуориметра Qubit 4 и набора Qubit DNA BR Assay Kit для количественного определения ДНК (Thermo Fisher Scientific, США). После этого ДНК каждого донора доводили до концентрации 20 нг/мкл, которую использовали для постановки 2 реакций: с добавлением (D-ДНК) и без добавления (ND-ДНК) фермента рестрикции BstHI I (сайт узнавания GCG/C) (SibEnzyme, Россия). Для постановки гидролиза (D-ДНК) смешивали следующие реактивы: 3,5 мкл BstHI I, 3,5 мкл SE-буфера Y, 28 мкл ДНК. Для постановки Моск-гидролиза (ND-ДНК) смешивали 3,5 мкл SE-буфера для хранения и разбавления ферментов (SibEnzyme, Россия), 3,5 мкл SE-буфера Y, 28 мкл ДНК. Затем обе пробирки со смесью хорошо перемешивали и помещали в термодолельный термостат (ДНК-Технология, Россия) на 16 ч при 50 °С. Конечная рабочая концентрация ДНК составляла 16 нг/мкл.

Постановку МЧ ПЦР проводили с ND-, D-ДНК и тест-системой (2 контрольных и 3 целевых гена). Контрольный ген *PC* (positive control) – внутренний контроль амплификации; его участок целевого района не имеет сайтов узнавания BstHI I. Следовательно, эти участки не гидролизуются метилчувствительной рестриктазой; на графике после МЧ ПЦР всегда наблюдается рост количества продукта амплификации. График амплификации *PC* у ND- и D-ДНК практически одинаковый; используется для оценки уровня метилирования целевых генов. Контрольный ген *DC* (digestion control) – контроль полноты гидролиза; его участок целевого района имеет неметилированные участки и 2 сайта узнавания фермента рестрикции, которые гидролизует BstHI I; на графике после МЧ ПЦР у D-ДНК наблюдается рост продукта амплификации после 30-го цикла. График амплификации *DC* используется для оценки прохождения (наличия) гидролиза ДНК у исследуемого образца. Контрольные гены подобрали, исходя из результатов RRBS: участки целевых районов *PC* и *DC* находятся внутри CpG-островка; участки, фланкирующие целевой район, размером не менее 50 п. н., не имеют (для участка *PC*) либо имеют (для участка *DC*) сайты узнавания BstHI I.

Районы целевых генов *GNAS*, *RABL6*, *RHOD* подобраны, исходя из результатов раннее проведенного нами широкогеномного секвенирования Xmal-RRBS после однократного облучения  $\gamma$ -излучением цельной крови в дозе 1,5 Гр. Учитывали регионы генов, изменение среднего значения метилирования цитозинон которых составляло  $\pm 20\%$ . Исследуемый регион *GNAS* – chr20:57431146-57431381, экзон-интронная область (регион, полученный в результате Xmal-RRBS chr20:57431194-57431281), исследуемый регион *RABL6* – chr9:139715802-139715973, интронная область (регион, полученный в результате Xmal-RRBS chr9:139715839-139715970), исследуемый регион *RHOD* – chr11:66824415-66824583, экзон-интронная область (регион, полученный в результате Xmal-RRBS chr11:66824517-66824549). Последовательность праймеров генов *PC*, *GNAS*, *RABL6*, *RHOD*, необходимых для расчета уровня метилирования целевых генов, представлена в таблице 1.

**Таблица 1.** Последовательность праймеров генов  
**Table 1.** Primer sequences of genes

Наименование гена	Последовательность праймера, 5' → 3'		Длина ампликона, п. н.
<i>PC</i>	F	TGGGGCCAGGGTGAGCTACGA	210
	R	GGACCGCCTCCTTGGAGTCSGA	
<i>GNAS</i>	F	GCCTCCGCGTAACCTTGTCTGTGTA	236
	R	CCGGACTTGCCTACAGCAGGTTG	
<i>RABL6</i>	F	ACGGGACCACCGCATGTGGA	172
	R	GCCGCGCACGCATAGCCTC	
<i>RHOD</i>	F	CGTGCGGTCCGTCAAGGTGGT	169
	R	CCTGGGCCCGCTCCGGCAC	

Примечание: F – forward (прямой праймер); R – reverse (обратный праймер); п. н. – пары нуклеотидов.

Оценку специфичности праймеров проводили методом электрофореза в 2,5% агарозном геле (напряжение 70 В, время – 2 ч, ДНК-маркер *pUC19/MspI*). ПЦП-программа<sup>1</sup> состояла из следующих этапов: а) денатурация (94 °С, 5 мин); б) отжиг праймеров (94 °С, 30 с; 64 °С, 15 с) – 5 циклов; в) отжиг праймеров (94 °С, 15 с; 64 °С, 15 с) – 45 циклов, с детекцией продуктов амплификации.

Уровень метилирования *GNAS*, *RABL6*, *RHOD* определяли с помощью МЧ ПЦП в режиме реального времени. Уровень метилирования генов рассчитывали по значениям порогового цикла (*Ct*), оцениваемого программой амплификатора CFX96 Real-Time System (Bio-Rad, США). МЧ ПЦП проводили с исследуемыми образцами ND- и D-ДНК, каждая в 2 повторах. Используя среднее значение *Ct* для каждого локуса 4 генов (*PC*, *GNAS*, *RABL6*, *RHOD*) в ND- и D-ДНК, рассчитывали уровень метилирования *GNAS*, *RABL6*, *RHOD* (в %). Использовали только две одинаковые повторности в ND- и D-ДНК у каждого образца. Если кривые амплификации и *Ct* в ND- или D-ДНК отличались, то постановку МЧ ПЦП у такого образца переносили. Эффективность амплификации локусов целевых генов принимали равной 2 (т. е. 100%).

Помимо оценки уровня метилирования исследуемых генов у каждого донора выполняли цитогенетический анализ с целью установления частоты и спектра ХА<sup>2</sup>. Культивирование лимфоцитов осуществляли с использованием фитогемагглютинаина (ФГА-П, ПанЭко, Россия) в течение 48 ч, блокировку клеточного деления на стадии метафазы проводили раствором колхицина (ПанЭко, Россия). После гипотонизации 0,56% раствором KCl и фиксации смесью этанола и ледяной уксусной кислоты (в соотношении 3 : 1) клеточную суспензию наносили на предметные стекла и окрашивали красителем Гимзы (ПанЭко, Россия), растворенным в фосфатном буфере. С помощью микроскопии (увеличение × 1000) оценивали минимум 300 метафазных пластинок, которые были обособлены друг от друга, имели 46 центромер, четкую окраску, среднюю степень конденсации хромосом, от 0 до 2 поперечных наложений хромосом. Учитывали общее число aberrантных клеток, хроматидные (одиночные) и хромосомные (парные) фрагменты, кольцевые и дицентрические хромосомы, хроматидные обмены, мульти-абerrантные клетки (МАК – метафазные пластинки, име-

ющие ≥ 5 ХА). Данные по частотам ХА пересчитывали на 100 метафазных пластинок. Цитогенетический анализ проводили на зашифрованных образцах.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программного обеспечения STATISTICA 8.0 (StatSoft, США). Проверку соответствия значений ожидаемому нормальному закону распределению проводили с использованием *W*-критерия Шапиро – Уилка. Для оценки различий показателей между группами применяли *U*-критерий Манна – Уитни. Ошибку при множественном тестировании оценивали с помощью поправки Бонферрони. Оценку зависимости уровня метилирования локусов целевых генов, а также частоты ХА от дозы внешнего облучения проводили с использованием коэффициента корреляции Спирмена (*Spearman R*). Силу корреляционной связи оценивали по шкале Чеддока. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Согласно *W*-критерию Шапиро – Уилка, полученные данные по уровню метилирования генов и частотам ХА не соответствовали нормальному распределению, в связи с чем для статистической обработки результатов использовали непараметрические критерии. Уровень метилирования исследуемых генов между группой контроля и группой исследования не отличался. Различий по возрасту с учетом поправки Бонферрони не отмечено (табл. 2).

**Таблица 2.** Характеристика группы контроля и группы исследования  
**Table 2.** Characteristics of the control and study groups

Показатель	Группа контроля	Группа исследования	$p / p'$
Соотношение мужчин / женщин	17 / 21	73 / 25	–
Возраст	65,000 (54,000; 72,000)	58,000 (51,00; 66,00)	0,041 / 0,124
Доза внешнего облучения, мЗв	–	56,715 (19,200; 184,800)	–
Уровень метилирования <i>GNAS</i>	22,265 (14,968; 29,118)	21,205 (17,434; 25,437)	0,721 / 2,164
Уровень метилирования <i>RABL6</i>	3,678 (3,050; 5,274)	3,749 (2,683; 6,293)	0,827 / 2,482
Уровень метилирования <i>RHOD</i>	6,164 (4,466; 9,605)	5,441 (4,039; 7,229)	0,318 / 0,953

Примечание: значения приведены в виде *Me* (*Q25*; *Q75*), где *Me* – медиана; (*Q25*; *Q75*) – межквартильный интервал;  $p$  – уровень статистической значимости по *U*-критерию Манна – Уитни;  $p'$  – уровень статистической значимости с поправкой Бонферрони.

Поскольку дозы внешнего облучения у мужчин и женщин отличаются (согласно нормам радиационной безопасности, НРБ-99), оценка гендерной зависимости уровня метилирования *GNAS*, *RABL6*, *RHOD* была проведена по диапазону поглощенных доз женщин (10–122 мЗв). Анализ показал отсутствие различий в группе контроля и группе исследования по уровню метилирования целевых генов. Однако отмечается, что женщины в обеих группах статистически значимо старше мужчин (табл. 3).

<sup>1</sup> Температура отжига праймеров подбирается экспериментальным путем.

<sup>2</sup> Назаренко С.А., Васильева Е.О. Тест-система внешнего контроля качества цитогенетических исследований в учреждениях медико-генетической службы: Пособие для врачей. Томск: Печатная мануфактура, 2003:33. ISBN: 5-94476-030-3.

**Таблица 3.** Характеристика группы контроля и группы исследования (10–122 мЗв) в зависимости от гендерной принадлежности

**Table 3.** Characteristics of the control and study groups (10–122 mSv) depending on gender

Показатель	Группа контроля			Группа исследования (10–122 мЗв)		
	Мужчины (n = 17)	Женщины (n = 21)	<i>p</i> / <i>p'</i>	Мужчины (n = 40)	Женщины (n = 25)	<i>p</i> / <i>p'</i>
Возраст	58,000 (37,000; 67,000)	66,000 (60,000; 73,000)	<b>0,011 / 0,033</b>	55,000 (49,500; 61,500)	60,000 (57,000; 68,500)	<b>0,014 / 0,042</b>
Доза внешнего облучения, мЗв	–	–	–	24,000 (13,065; 67,850)	33,770 (14,270; 40,616)	0,716 / 2,148
Уровень метилирования <i>GNAS</i>	20,027 (13,213; 23,407)	25,087 (19,078; 30,145)	0,131 / 0,392	20,487 (16,841; 23,125)	20,661 (17,374; 26,334)	0,604 / 1,812
Уровень метилирования <i>RABL6</i>	3,467 (2,296; 5,274)	3,703 (3,269; 5,237)	0,714 / 2,141	3,540 (2,633; 4,896)	4,167 (2,876; 6,185)	0,299 / 0,897
Уровень метилирования <i>RHOD</i>	6,228 (2,646; 8,657)	6,100 (5,007; 10,331)	0,714 / 2,141	5,197 (3,901; 7,034)	5,751 (4,639; 6,983)	0,153 / 0,459

Примечание: значения приведены в виде *Me* (Q25; Q75), где *Me* – медиана; (Q25; Q75) – межквартильный интервал; *p* – уровень статистической значимости по *U*-критерию Манна – Уитни; *p'* – уровень статистической значимости с поправкой Бонферрони; полужирным шрифтом выделены статистически значимые отличия (*p*, *p'* < 0,05).

С учетом разницы в возрасте между полами (см. табл. 3) провели сравнение изучаемых показателей и частоты ХА у мужчин и женщин в группе контроля и группе исследования (табл. 4). Было показано, что частота дицентрических хромосом у женщин в группе контроля выше, чем в группе исследования ( $0,912 \pm 0,171$  и  $0,185$

$\pm 0,061$  соответственно). Возраст у женщин в обеих группах с учетом поправки Бонферрони не отличается. Статистически значимых отличий по возрасту, уровню метилирования *GNAS*, *RABL6*, *RHOD* и частоте ХА у мужчин в группе контроля и группе исследования не выявлено.

**Таблица 4.** Характеристика мужчин и женщин в группе контроля и группе исследования (диапазон доз для мужчин – 10–656 мЗв, для женщин – 10–122 мЗв)

**Table 4.** Characteristics of men and women in the control and study groups (the dose range for men is 10–656 mSv, for women 10–122 mSv)

Показатель	Мужчины			Женщины		
	Группа контроля (n = 17)	Группа исследования (n = 73)	<i>p</i> / <i>p'</i>	Группа контроля (n = 21)	Группа исследования (n = 25)	<i>p</i> / <i>p'</i>
Возраст	58,000 (37,000; 67,000)	56,000 (50,000; 64,000)	0,805 / 2,414	66,000 (60,000; 73,000)	60,000 (57,000; 68,500)	0,028 / 0,085
Доза внешнего облучения, мЗв	–	102,130 (20,000; 289,360)	–	–	33,770 (14,270; 40,616)	–
Уровень метилирования <i>GNAS</i>	20,027 (13,213; 23,407)	21,390 (17,556; 25,261)	0,418 / 1,255	25,087 (19,078; 30,145)	20,661 (17,374; 26,334)	0,349 / 1,046
Уровень метилирования <i>RABL6</i>	3,467 (2,296; 5,274)	3,665 (2,637; 6,293)	0,769 / 2,307	3,703 (3,269; 5,237)	4,167 (2,876; 6,185)	0,783 / 2,348
Уровень метилирования <i>RHOD</i>	6,228 (2,646; 8,657)	4,972 (3,901; 7,229)	0,603 / 1,808	6,100 (5,007; 10,331)	5,751 (4,639; 6,983)	0,886 / 2,658
Дицентрические хромосомы	0,333 (0,000; 0,940)	0,333 (0,000; 0,984)	0,926 / 6,483	0,984 (0,316; 1,316)	0,000 (0,000; 0,333)	<b>0,001 / 0,007</b>
Хромосомные фрагменты	0,000 (0,000; 0,840)	0,625 (0,000; 1,201)	0,238 / 1,665	0,662 (0,333; 1,231)	0,333 (0,000; 0,667)	0,100 / 0,703
Кольцевые хромосомы	0,000 (0,000; 0,000)	0,000 (0,000; 0,333)	0,650 / 4,551	0,000 (0,000; 0,000)	0,000 (0,000; 0,333)	0,501 / 3,508
Хроматидные фрагменты	0,333 (0,000; 1,120)	0,333 (0,328; 1,333)	0,351 / 2,456	0,664 (0,330; 0,946)	0,667 (0,000; 1,333)	0,724 / 5,069
Хроматидные обмены	0,000 (0,000; 0,000)	0,000 (0,000; 0,000)	0,430 / 3,013	0,000 (0,000; 0,000)	0,000 (0,000; 0,000)	0,783 / 5,480
Аберрантные клетки	1,000 (0,667; 3,195)	2,000 (1,000; 3,333)	0,106 / 0,739	2,667 (1,661; 3,607)	1,667 (0,667; 2,333)	0,112 / 0,786
МАК	0,000 (0,000; 0,000)	0,000 (0,000; 0,000)	0,857 / 5,998	0,000 (0,000; 0,000)	0,000 (0,000; 0,000)	0,817 / 5,718

Примечание: значения приведены в виде *Me* (Q25; Q75), где *Me* – медиана; (Q25; Q75) – межквартильный интервал; *p* – уровень статистической значимости по *U*-критерию Манна – Уитни; *p'* – уровень статистической значимости с поправкой Бонферрони; полужирным шрифтом выделены статистически значимые отличия (*p*, *p'* < 0,05).

Корреляционный анализ возраста с уровнем метилирования целевых генов и с частотой ХА у мужчин и женщин в группах контроля и исследования показал отсутствие связи (*p* > 0,05). Корреляцию уровня метилирования *GNAS*, *RABL6* и *RHOD* с дозой внешнего облучения проводили только для мужчин, поскольку у них больше выборка и шире диапазон доз облучения  $\gamma$ -излучением (табл. 5). Выявлено, что уровни метилирования целевых

генов не коррелируют с дозой облучения 10–656 мЗв и с частотой ХА.

## Обсуждение

Отмеченное в настоящем исследовании повышение частоты дицентрических хромосом в группе контроля у женщин может быть связано с возрастом. Е.И. Воробцова и А.В. Семенов (2010) показали, что в лимфоцитах крови

**Таблица 5.** Связь уровня метилирования изучаемых генов с возрастом, дозой внешнего облучения и частотой хромосомных aberrаций в группе контроля и группе исследования у мужчин**Table 5.** Correlation of the degree of methylation of the studied genes with age, the dose of external radiation and the frequency of chromosomal aberrations in the control group and the study group in men

Сравниваемый показатель	Группа контроля ( $n = 17$ )		Группа исследования ( $n = 73$ )	
	Spearman $R$	$p / p'$	Spearman $R$	$p / p'$
	Уровень метилирования <i>GNAS</i>			
Возраст, лет	0,026	0,922 / 7,372	0,032	0,789 / 6,315
Доза внешнего облучения, мЗв	–	–	0,235	0,045 / 0,359
Дицентрические хромосомы	-0,045	0,865 / 6,918	0,138	0,244 / 1,950
Хромосомные фрагменты	0,041	0,875 / 7,003	0,031	0,797 / 6,374
Кольцевые хромосомы	0,073	0,781 / 6,251	-0,009	0,940 / 7,523
Хроматидные фрагменты	-0,194	0,456 / 3,649	-0,001	0,993 / 7,944
Хроматидные обмены	–	–	0,002	0,984 / 7,873
Аберрантные клетки	-0,145	0,579 / 4,629	0,057	0,631 / 5,050
МАК	-0,102	0,697 / 5,574	-0,045	0,706 / 5,645
	Уровень метилирования <i>RABL6</i>			
Возраст, лет	-0,470	0,057 / 0,455	-0,074	0,533 / 4,267
Доза внешнего облучения, мЗв	–	–	0,148	0,211 / 1,687
Дицентрические хромосомы	0,134	0,608 / 4,863	0,063	0,596 / 4,766
Хромосомные фрагменты	0,046	0,859 / 6,875	0,065	0,583 / 4,662
Кольцевые хромосомы	-0,146	0,577 / 4,618	-0,037	0,756 / 6,047
Хроматидные фрагменты	-0,199	0,444 / 3,555	0,110	0,353 / 2,820
Хроматидные обмены	–	–	0,001	0,990 / 7,923
Аберрантные клетки	-0,069	0,793 / 6,343	0,115	0,331 / 2,645
МАК	0,306	0,232 / 1,856	0,057	0,629 / 5,033
	Уровень метилирования <i>RHOD</i>			
Возраст, лет	0,076	0,771 / 6,168	0,146	0,219 / 1,754
Доза внешнего облучения, мЗв	–	–	0,049	0,680 / 5,440
Дицентрические хромосомы	-0,278	0,280 / 2,238	-0,049	0,683 / 5,462
Хромосомные фрагменты	-0,218	0,401 / 3,209	-0,082	0,491 / 3,927
Кольцевые хромосомы	-0,232	0,371 / 2,970	0,083	0,487 / 3,898
Хроматидные фрагменты	-0,219	0,399 / 3,193	0,095	0,426 / 3,409
Хроматидные обмены	–	–	0,020	0,864 / 6,909
Аберрантные клетки	-0,452	0,068 / 0,546	-0,034	0,775 / 6,202
МАК	-0,204	0,432 / 3,456	-0,263	0,024 / 0,195

Примечание: Spearman  $R$  – коэффициент корреляции Спирмена;  $p$  – уровень статистической значимости;  $p'$  – уровень статистической значимости с поправкой Бонферрони.

частота данного типа ХА линейно увеличивается с возрастом как в контрольной группе, так и у лиц, контактирующих с ИИ [11]. А.В. Возилова (2023) при оценке частоты ХА Т-лимфоцитов у доноров, подвергавшихся хроническому облучению ИИ, отмечает тенденцию к повышению частоты нестабильных ХА с увеличением возраста у тех же доноров [12]. Однако корреляция возраста с частотой дицентрических хромосом не установлена. Анализ исходных данных показал, что данный тип ХА выявлен у 16 из 21 женщины группы контроля и только у 8 из 25 женщин группы исследования. В связи с вышесказанным можно предположить, что на выраженные отличия по частоте дицентрических хромосом между группами могут влиять либо возраст (в группе контроля женщины старше), либо проявление радиационного гормезиса при воздействии «малых» доз ИИ (в группе исследования) [13], либо совместное действие этих факторов (женщины в группе исследования моложе, и процессы восстановления и адаптации к «малым» дозам облучения в их клетках происходят быстрее). Повышение частоты дицентрических хромосом у женщин в группе контроля требует отдельного рассмотрения. У мужчин статистически значимых отличий по частоте ХА между группами контроля и исследования не наблюдается. Хотя в другом исследовании отмечался рост частоты аберрантных клеток, хро-

матидных и хромосомных фрагментов и дицентрических хромосом при хроническом внешнем облучении ИИ [14]. Отсутствие отличий по частоте ХА у мужчин может объясняться разным размером выборок (17 доноров в группе контроля и 73 донора в группе исследования). Гендерные различия по частоте ХА следует дополнительно рассмотреть с учетом возраста и дозовой нагрузки доноров.

Исследования метилирования импринтированного гена *GNAS* (*GNAS complex locus*) показали ассоциацию уровня метилирования этого гена с различными заболеваниями, в т. ч. с ЗНО [7]. Данных по ассоциации уровня метилирования *GNAS* с дозой внешнего облучения в современных литературных источниках не обнаружено. В настоящем исследовании у мужчин корреляция уровня метилирования *GNAS* с дозой облучения  $\gamma$ -излучением от 10 до 656 мЗв и с частотой ХА не установлена. В ранее полученных данных при однократном облучении крови *in vitro* в дозе 1,5 Гр отмечалось снижение уровня метилирования этого гена [6] и отрицательная корреляция с повышенной частотой дицентрических хромосом [5]. Проведение дополнительной оценки уровня метилирования *GNAS* при дозах выше 656 мЗв у мужчин, вероятно, позволит подтвердить или опровергнуть отсутствие дозовой зависимости и связи уровня метилирования этого гена с частотой ХА при хроническом облучении  $\gamma$ -излучением.

*RABL6* (*RAB*, member *RAS* oncogene family like 6) участвует в росте и выживании клеток, а также ассоциирован с развитием ЗНО [8]. В настоящем исследовании связи *RABL6* с дозой облучения и повышенной частотой ХА у мужчин не выявлено. В ранее проведенном нами исследовании уровень метилирования *RABL6* повышался в лимфоцитах [6] и положительно коррелировал с повышенной частотой дицентрических хромосом, аберрантных клеток и хромосомных фрагментов [5] после однократного облучения крови *in vitro* в дозе 1,5 Гр. По литературным данным, ассоциация уровня метилирования этого гена с дозой облучения ИИ и повышенной частотой ХА отсутствует. Можно предположить, что у мужчин при хроническом внешнем облучении ИИ в диапазоне доз от 10 до 656 мЗв *RABL6* не участвует в клеточном ответе на радиационное воздействие.

*RHOD* (*ras* homolog family member D) участвует в перемещении эндосом и реорганизации цитоскелета, координирует мембранный транспорт с функцией цитоскелета. *RHOD* играет роль в регуляции внутриклеточного транспорта везикул; совместно с *Rif* выполняет функции главных регуляторов в интеграции реорганизации цитоскелета и мембранного трафика [15]. *RHOD* координирует Arp2/3 (Actin-Related Proteins 2 and 3)-зависимые и FLNa (Filamin A)-зависимые механизмы для контроля системы актиновых микрофиламентов, клеточной адгезии и клеточной миграции [16]. На разных клеточных культурах (HeLa, HUVE) было показано участие *RHOD* в дупликации centrosом во время клеточного цикла. Высокая экспрессия этого гена сопровождалась формированием нескольких центриолей и, соответственно, веретен деления, которые приводили к аномальной сегрегации хромосом [17]. Участие *RHOD* в клеточных процессах при радиационном воздействии в научной литературе не описано. В настоящем исследовании у мужчин корреляция уровня метилирования *RHOD* с дозой облучения  $\gamma$ -излучением с частотой ХА не выявлена. В ранее полученных данных при однократном облучении  $\gamma$ -излучением крови *in vitro* отмечалось снижение уровня метилирования *RHOD*, положительная корреляция уровня метилирования этого гена с повышенной частотой дицентрических хромосом и отрицательная корреляция с повышенной частотой хроматидных фрагментов [5, 6]. В связи с этим можно предположить, что уровень метилирования *RHOD* не изменится при хроническом внешнем облучении в диапазоне доз от 10 до 656 мЗв у мужчин. Проведение дополнительного исследования на большем диапазоне доз позволит подтвердить или опровергнуть отсутствие ассоциации уровня метилирования *RHOD* с дозой облучения ИИ и оценить связь повышенной с частотой ХА.

Различия с результатами ранее проведенного исследования по уровню метилирования *GNAS*, *RABL6* и *RHOD* после облучения ИИ [6] и ассоциации уровня метилирования этих генов с повышенной частотой ХА [5] могут быть связаны с адаптивными способностями клеток (радиоадаптивный ответ [13]) к облучению организма «очень малыми» и «малыми» дозами в течение длительного времени в отличие от однократного облучения.

## Заключение

В результате проведенного исследования у работников СХК, не подвергающихся и подвергающихся хроническому облучению  $\gamma$ -излучением в диапазоне доз от 10 до 656 мЗв, были выявлены гендерные отличия по воз-

расту (женщины были старше мужчин). У женщин группы исследования частота дицентрических хромосом была ниже, чем в группе контроля; однако корреляции частоты данного типа ХА с возрастом в обеих группах не установлено. Повышение частоты дицентрических хромосом у женщин, не подвергающихся облучению ИИ, требует отдельного рассмотрения. Уровни метилирования *GNAS*, *RABL6*, *RHOD* в обеих группах у мужчин и женщин статистически значимых отличий не показали. Корреляция уровня метилирования целевых генов с дозой внешнего облучения у мужчин не выявлена.

Полученные данные с учетом разного размера групп у мужчин требуют дополнительного исследования на большей выборке с большим диапазоном доз, которое, возможно, позволит подтвердить или опровергнуть расхождения с ранее полученными результатами по оценке уровня метилирования генов после однократного облучения ИИ крови *in vitro* в дозе 1,5 Гр.

## Благодарности

Коллектив авторов выражает огромную благодарность доктору биологических наук, профессору, члену-корреспонденту РАН, заслуженному деятелю науки Российской Федерации, руководителю научного направления, заведующему лабораторией молекулярной онкологии и иммунологии НИИ онкологии Томского НИМЦ Чердынцевой Н.В. за предоставленную возможность работать на амплификаторе CFX96 Real-Time System.

## Литература / References

1. Тахауов Р.М., Калинин Д.Е., Семенова Ю.В., Литвяков Н.В., Тахауов А.Р., Мильто И.В. Практико-ориентированные решения для радиационной медицины. *Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна*. 2022;(2):34–40. <https://doi.org/10.12737/1024-6177-2022-2-34-40>  
Takhauov R.M., Kalinkin D.E., Semenova J.V., Litviakov N.V., Takhauov A.R., Milto I.V. Practice-Oriented Solutions for Radiation Medicine. *A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin*. 2022;(2):34–40. (In Russ.). <https://doi.org/10.12737/1024-6177-2022-2-34-40>
2. Минаев Ю.Л., Супильников А.А., Зарубина Е.Г., Истратов П.А. Влияние малых доз гамма-излучения на организм человека. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье*. 2023;13(1). <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.CLIN.7>  
Minaev Yu.L., Supil'nikov A.A., Zarubina E.G., Istratov P.A. Effects of low doses of gamma radiation on the human body. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health*. 2023;13(1). (In Russ.). <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.CLIN.7>
3. Kuzmina N.S., Lapteva N.S., Rubanovich A.V. Hypermethylation of gene promoters in peripheral blood leukocytes in humans long term after radiation exposure. *Environ. Res*. 2016;146:10–17. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.12.008>
4. Блинова Е.А., Никифоров В.С., Котикова А.И., Янишевская М.А., Аклеев А.В. Статус метилирования генов апоптоза и интенсивность апоптотической гибели лимфоцитов периферической крови у лиц, подвергавшихся хроническому радиационному облучению. *Молекулярная биология*. 2022;56(6):1072–1082. <https://doi.org/10.31857/S0026898422050032>  
Blinova E.A., Nikiforov V.S., Kotikova A.I., Yanishevskaya M.A., Akleyev A.V. Methylation status of apoptosis genes and intensity of apoptotic death of peripheral blood lymphocytes in persons chronically exposed to radiation. *Molekulyarnaya Biologiya*. 2022;56(6):1072–1082. (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/S0026898422050032>
5. Цымбал О.С., Исубакова Д.С., Брониковская Е.В., Николаева А.Ф., Сигин В.О., Калинин А.И. и др. Оценка ассоциации степени метилирования ДНК и частоты хромосомных aberrаций лимфоцитов человека при однократном облучении крови *in vitro*. *Генетика*. 2023;59(11):1282–1289. <https://doi.org/10.1134/S1022795423110157>  
Tsymlal O.S., Isubakova D.S., Bronikovskaya E.V., Nikolaeva A.F., Sigyn V.O., Kalinkin A.I. et al. Assessing the association of the degree

- of DNA methylation and the frequency of chromosomal aberrations in human lymphocytes in a single irradiation of blood *in vitro*. *Russian Journal of Genetics*. 2023;59(11):1282–1289. (In Russ.). <https://doi.org/10.1134/S1022795423110157>
6. Цымбал О.С., Исубакова Д.С., Брониковская Е.В., Николаева А.Ф., Сигин В.О., Калинин А.И. и др. Оценка степени метилирования ДНК в лимфоцитах после однократного облучения крови *in vitro*. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2024;64(2):126–135. <https://doi.org/10.31857/S0869803124020021>  
Tsybmal O.S., Isubakova D.S., Bronikovskaya E.V., Nikolaeva A.F., Sigin V.O., Kalinkin A.I. et al. Assessment of the degree of DNA methylation in lymphocytes after a single blood irradiation *in vitro*. *Biology Bulletin*. 2024;51(12):11–18. <https://doi.org/10.1134/S1062359024701449>
  7. Chen Sh., Long Sh., Liu Y, Wang Sh., Hu Q., Fu L., Luo D. Evaluation of a three-gene methylation model for correlating lymph node metastasis in postoperative early gastric cancer adjacent samples. *Front. Oncol*. 2024;14:1432869. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1432869>
  8. Haixia H., Rong Q., Mengxia L., Wanjian G., Baohui H., Rongxi Y. The association between RABL6 gene methylation in peripheral blood and early lung cancer in Chinese population. *Acta Universitatis Medicinalis Anhui*. 2023;58(6):1030–1036. <https://doi.org/10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.06.026>
  9. Klapp A.H., Jhingran A., Ramdas L., Story M.D., Broadus R.R., Lu K.H. et al. Gene expression changes in cervical squamous cell carcinoma after initiation of chemoradiation and correlation with clinical outcome. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2008;71(1):226–236. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.10.068>
  10. Тахауов Р.М., Исубакова Д.С., Брониковская Е.В., Цымбал О.С., Халюзова М.В., Тахауова Л.Р. и др. Банк биологического материала Северского биофизического научного центра. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2020;65(2):21–26. <https://doi.org/10.12737/1024-6177-2020-65-2-21-26>  
Takhauov R.M., Isubakova D.S., Bronikovskaya E.V., Tsybmal O.S., Khalyuzova M.V., Takhauova L.R. et al. The Bank of Biological Samples by Seversk Biophysical Research Center. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2020;65(2):21–26. (In Russ.). <https://doi.org/10.12737/1024-6177-2020-65-2-21-26>
  11. Воробцова И.Е., Семенов А.В. Возрастная динамика частоты спонтанных и индуцированных *in vitro* хромосомных aberrаций в лимфоцитах крови человека при естественном и лучевом старении. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2010;50(3):253–258.  
Vorobtsova I.E., Semenov A.V. The age dynamics of spontaneous and induced *in vitro* chromosome aberrations in human lymphocytes under natural and radiation induced senescence. *Radiation biology. Radioecology*. 2010;50(3):253–258. (In Russ.).
  12. Возилова А.В. Оценка влияния хронического облучения на преждевременное старение т-лимфоцитов человека на основе нестабильных хромосомных aberrаций. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2023;2(25):85–90. <https://doi.org/10.47183/mes.2023.015>  
Vozilova A.V. Assessment of the effect of chronic exposure on premature aging of human t-lymphocytes based on unstable chromosome aberrations. *Extreme Medicine*. 2023;2(25):85–90. (In Russ.). <https://doi.org/10.47183/mes.2023.015>
  13. Котеров А.Н., Вайнсон А.А. Биологические и медицинские эффекты излучения с низкой ЛПЭ для различных диапазонов доз. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2015;60(3):5–31.  
Koterov A.N., Wainson A.A. Health effects of low let radiation for various dose ranges. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2015;60(3):5–31. (In Russ.).
  14. Литвяков Н.В., Фрейдин М.Б., Халюзова М.В., Сазонов А.Э., Васильева Е.О., Альбах Е.Н. и др. Частота и спектр цитогенетических нарушений у работников Сибирского химического комбината. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2014;54(3):283–296. <https://doi.org/10.7868/S0869803114030084>  
Litviakov N.V., Freydin M.B., Khalyuzova M.V., Sazonov A.E., Vasilyeva E.O., Albakh E.N. et al. Frequency and spectrum of cytogenetic disorders in workers of the Siberian Chemical Combine. *Radiation biology. Radioecology*. 2014;54(3):283–296. (In Russ.). <https://doi.org/10.7868/S0869803114030084>
  15. Aspenström P. Atypical Rho GTPases RhoD and Rif integrate cytoskeletal dynamics and membrane trafficking. *Biol. Chem*. 2014;395(5):477–484. <https://doi.org/10.1515/hsz-2013-0296>
  16. Gad A.K.B., Nehru V., Ruusala A., Aspenström P. RhoD regulates cytoskeletal dynamics via the actin nucleation-promoting factor WASp homologue associated with actin Golgi membranes and microtubules. *Mol. Biol. Cell*. 2012;23(24):4807–4819. <https://doi.org/10.1091/mbc.E12-07-0555>
  17. Kyrkou A., Soufi M., Bahtz R., Ferguson C., Bai M., Parton R.G. et al. RhoD participates in the regulation of cell-cycle progression and centrosome duplication. *Oncogene*. 2013;32:1831–1842. <https://doi.org/10.1038/onc.2012.195>

## Информация о вкладе авторов

Цымбал О.С. – выделение ДНК, проведение гидролиза образцов, проведение МЧ ПЦР, анализ и статистическая обработка данных, литературный обзор, подготовка текста статьи; Вишневская Т.В. – проведение цитогенетического анализа лимфоцитов, выделение ДНК; Цыпленкова М.Ю. – выделение ДНК; Исубакова Д.С. – проведение МЧ ПЦР; Кирейкова А.В. – проведение гидролиза образцов; Литвяков Н.В. – внесение предложения по проведению корреляции степени метилирования генов с частотой хромосомных aberrаций, проверка критически важного интеллектуального содержания и редактирование. Мильто И.В. – проверка критически важного интеллектуального содержания, редактирование; Тахауов Р.М. – проверка критически важного интеллектуального содержания, редактирование, утверждение окончательного варианта рукописи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Сведения об авторах

**Цымбал Ольга Сергеевна**, научный сотрудник, СБН Центр, Северск, Россия, e-mail: [olga-tsybmal@mail.ru](mailto:olga-tsybmal@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-2311-0451>.

**Вишневская Татьяна Валерьевна**, младший научный сотрудник, СБН Центр, Северск, Россия, e-mail: [vishnevskaya\\_seversk@mail.ru](mailto:vishnevskaya_seversk@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-2264-0546>.

**Цыпленкова Мария Юрьевна**, младший научный сотрудник, СБН Центр, Северск, Россия, e-mail: [mariatsyplenkova@yandex.ru](mailto:mariatsyplenkova@yandex.ru); <https://orcid.org/0009-0001-9932-0180>.

## Information on author contributions

Tsybmal O.S. – DNA isolation, hydrolysis of samples, conducting methyl-sensitive PCR, statistical data processing, literary review, preparation of the text of the article; Vishnevskaya T.V. – cytogenetic analysis of lymphocytes, DNA isolation; Tsyplenkova M.Yu. – DNA isolation; Isubakova D.S. – conducting methyl-sensitive PCR; Kireikova A.V. – hydrolysis of samples; Litviakov N.V. – making a proposal to correlate the degree of gene methylation with the frequency of chromosomal aberrations, verification of critical intellectual content and editing; Milto I.V. – verification of critical intellectual content, editing; Takhauov R.M. – verification of critical intellectual content, editing, approval of the final version of the manuscript.

All authors have given their final consent to submit the manuscript and have agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and flawlessness.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## Information about the authors

**Olga S. Tsybmal**, Research Scientist, SBRC, Seversk, Russia, e-mail: [olga-tsybmal@mail.ru](mailto:olga-tsybmal@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-2311-0451>.

**Tatiana V. Vishnevskaya**, Junior Research Scientist, SBRC, Seversk, Russia, e-mail: [vishnevskaya\\_seversk@mail.ru](mailto:vishnevskaya_seversk@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-2264-0546>.

**Maria Yu. Tsyplenkova**, Junior Research Scientist, SBRC, Seversk, Russia, e-mail: [mariatsyplenkova@yandex.ru](mailto:mariatsyplenkova@yandex.ru); <https://orcid.org/0009-0001-9932-0180>.



**Исубакова Дарья Сергеевна**, научный сотрудник, СБН Центр, Северск, Россия, e-mail: [isubakova.daria@yandex.ru](mailto:isubakova.daria@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-5032-9096>.

**Кирейкова Алена Викторовна**, лаборант-исследователь, СБН Центр, Северск, Россия, e-mail: [kireykova.alyona@yandex.ru](mailto:kireykova.alyona@yandex.ru); <https://orcid.org/0009-0001-8455-7273>.

**Литвяков Николай Васильевич**, д-р биол. наук, профессор РАН, ведущий научный сотрудник, СБН Центр, Северск, Россия, e-mail: [nvlitv72@yandex.ru](mailto:nvlitv72@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-0714-8927>.

**Мильто Иван Васильевич**, д-р биол. наук, доцент, заместитель директора по научной работе, СБН Центр; профессор кафедры морфологии и общей патологии, СибГМУ, Северск, Россия, e-mail: [milto\\_bio@mail.ru](mailto:milto_bio@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-9764-4392>.

**Тахауов Равиль Манихович**, д-р мед. наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, директор, СБН Центр, Северск, Россия; профессор кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья, СибГМУ, Томск, Россия, e-mail: [niirm2007@yandex.ru](mailto:niirm2007@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-1994-957X>.

Поступила 28.10.2024;  
отправлена на доработку 14.01.2025;  
повторная рецензия получена 22.12.2025;  
принята к публикации 28.01.2026.

**Daria S. Isubakova**, Research Scientist, SBRC, Seversk, Russia, e-mail: [isubakova.daria@yandex.ru](mailto:isubakova.daria@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-5032-9096>.

**Alena V. Kireikova**, Research Assistant, SBRC, Seversk, Russia, e-mail: [kireykova.alyona@yandex.ru](mailto:kireykova.alyona@yandex.ru); <https://orcid.org/0009-0001-8455-7273>.

**Nikolay V. Litviakov**, Dr. Sci. (Biol.), Leading Research Scientist, SBRC, Seversk, Russia, e-mail: [nvlitv72@yandex.ru](mailto:nvlitv72@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-0714-8927>.

**Ivan V. Milto**, Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Deputy Director for Research, SBRC Seversk, Russia; Professor, Department morphology and General Pathology, SSMU, Tomsk, Russia, e-mail: [milto\\_bio@mail.ru](mailto:milto_bio@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-9764-4392>.

**Ravil M. Takhaouov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Director, SBRC, Seversk, Russia; Professor, Department of Healthcare Management and Public Health, SSMU, Tomsk, Russia, e-mail: [niirm2007@yandex.ru](mailto:niirm2007@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-1994-957X>.

Received 28.10.2024;  
Submitted for revision 14.01.2025  
Re-review received 22.12.2025;  
accepted for publication 28.01.2026.



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-115-123>  
УДК 616.132.2-089.844:616.155.2:575.174.015.3

# Association of *MIR146A* (rs2910164) and *MIR499A* (rs3746444) gene polymorphisms with markers of thromboinflammation in patients with coronary heart disease after coronary artery bypass grafting

Kosinova A.A.<sup>1,2</sup>, Semashchenko K.S.<sup>3,4</sup>, Subbotina T.N.<sup>4,5</sup>, Grinshtein Yu.I.<sup>2</sup>, Mongush T.S.<sup>6</sup>, Makarova D.Yu.<sup>4</sup>, Shalyova A.A.<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup> Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center” of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (KSC SB RAS), 50, Akademgorodok str., Krasnoyarsk, 660036, Russian Federation

<sup>2</sup> Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, 1, Partizana-Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

<sup>3</sup> Private Healthcare Institution “Clinical Hospital Russian Railways Medicine”, 47, Lomonosova str., Krasnoyarsk, 660058, Russian Federation

<sup>4</sup> Siberian Federal University, 79, Svobodny ave., Krasnoyarsk, 660041, Russian Federation

<sup>5</sup> Siberian Federal Scientific Clinical Center of Federal Medical and Biological Agency (SibFSCC of FMBA Russia), 26, Kolomenskaya str., Krasnoyarsk, 660037, Russian Federation

<sup>6</sup> Federal Center for Cardiovascular Surgery, 45, Karaulnaya str., Krasnoyarsk, 660020, Russian Federation

## Abstract

**Background.** Advances in genomics and proteomics have facilitated the identification of numerous new candidate biomarkers for the diagnosis and prognosis of coronary heart disease (CHD), as well as for predicting adverse cardiovascular events, including post-coronary artery bypass grafting (CABG) outcomes. MicroRNAs represent a promising category of these biomarkers. **Aim:** To investigate the association between the rs2910164 polymorphism in the *MIR146A* gene and the rs3746444 polymorphism in the *MIR499A* gene with adverse cardiovascular events and general inflammation markers in CHD patients post-CABG. **Material and Methods.** This prospective cohort study involved 158 CHD patients with a median age of 63 years [58; 67]. Patients were assessed at three stages: preoperatively, on postoperative days 8–10, and post-discharge. Early in-hospital cardiovascular events were recorded over 8–10 days of hospitalization, and long-term events were tracked for an average of 36.1 ± 10.6 months post-CABG. Comprehensive blood analyses and leukocyte DNA genotyping were conducted preoperatively and on days 8–10 post-surgery. Additionally, flow cytometry and high-sensitivity C-reactive protein (CRP) measurement were performed on a random subset of 102 patients.

**Results.** The allele frequencies of G and C (rs2910164) were 0.62 and 0.38, respectively, and those of A and G (rs3746444) were 0.83 and 0.17 in the CHD cohort. No significant differences in rare allele prevalence were observed between patients with and without long-term adverse cardiovascular events. Preoperatively, CHD patients with the GG genotype of rs2910164 *MIR146A* displayed higher platelet-platelet aggregate counts. Post-CABG, this genotype group showed significantly elevated values in platelet-platelet aggregate mean fluorescence intensity (MFI) (33.1 [31.5; 35.75] vs. 30.0 [29.0; 33.13],  $p=0.001$ ), MFI of P-selectin-expressing platelets (4.69 [2.05; 6.77] vs. 1.97 [1.49; 2.53],  $p=0.002$ ), MFI of P-selectin-expressing platelet–monocyte (6.71 [4.18; 16.4] vs. 4.22 [3.73; 6.14],  $p=0.018$ ), and MFI of P-selectin-expressing platelet-platelet aggregates (5.17 [2.47; 7.24] vs. 2.56 [1.7; 2.94],  $p=0.003$ ). The erythrocyte sedimentation rate (ESR) was significantly higher in patients with the C allele preoperatively (60.0 [31.0; 89.0] mm/hr vs. 40.0 [27.75; 57.75] mm/hr,  $p=0.043$ ).

**Conclusions.** The presence of rare alleles in rs2910164 (*MIR146A*) and rs3746444 (*MIR499A*) was not associated with an increased frequency of in-hospital or long-term adverse cardiovascular events. However, CHD patients with the GG genotype of rs2910164 *MIR146A* post-CABG exhibited significantly higher MFI in platelet aggregates expressing P-selectin.

<b>Keywords:</b>	<i>MIR146A</i> ; rs2910164; <i>MIR499A</i> ; rs3746444; coronary artery bypass grafting; platelet activation; P-selectin; coronary artery disease.
<b>Funding:</b>	this study was funded by budgetary allocations from Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of Russia; the Siberian Federal University; and the state assignment FWES 2022–0005 from the Federal Research Center, Krasnoyarsk Science Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.

✉ Aleksandra A. Kosinova: e-mail: tarskihhaa@mail.ru.

© Косинова А. А., Семашченко К. С., Субботина Т. Н., Гринштейн Ю. И., Монгуш Т. С., Макарова Д. Ю., Шалева А. А., 2026

<b>Compliance with ethical standards:</b>	informed consent was obtained from all patients. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. (protocol No. 35/2011 from 31.10.2011).
<b>For citation:</b>	Kosinova A.A., Semashchenko K.S., Subbotina T.N., Grinshtein Yu.I., Mongush T.S., Makarova D.Yu., Shalyova A.A. Association of MIR146A (rs2910164) and MIR499A (rs3746444) gene polymorphisms with markers of thromboinflammation in patients with coronary heart disease after coronary artery bypass grafting. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2026;41(1):115–123. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-115-123">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-115-123</a>

## Ассоциация полиморфизмов генов *MIR146A* (rs2910164) и *MIR499A* (rs3746444) с маркерами тромбовоспаления и повышенной активацией тромбоцитов после коронарного шунтирования

Косинова А.А.<sup>1,2</sup>, Семашченко К.С.<sup>3</sup>, Субботина Т.Н.<sup>4,5</sup>, Гринштейн Ю.И.<sup>2</sup>, Монгуш Т.С.<sup>2,6</sup>, Макарова Д.Ю.<sup>4</sup>, Шалева А.А.<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup> Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук (КНЦ СО РАН), 660036, Российская Федерация, Красноярск, ул. Академгородок, 50

<sup>2</sup> Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации (КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России), 660022, Российская Федерация, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

<sup>3</sup> Частное учреждение здравоохранения «Клиническая больница «РЖД-Медицина», 660058, Российская Федерация, Красноярск, ул. Ломоносова, 47

<sup>4</sup> Сибирский федеральный университет, 660041, Российская Федерация, Красноярск, пр. Свободный, 79

<sup>5</sup> Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства, (СибФНКЦ ФМБА России), 660037, Российская Федерация, Красноярск, ул. Коломенская, 26

<sup>6</sup> Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, 660020, Российская Федерация, Красноярск, ул. Караульная, 45

### Аннотация

**Введение.** Достижения в области геномики и протеомики способствовали идентификации множества новых кандидатов в биомаркеры для диагностики и прогнозирования ишемической болезни сердца (ИБС), а также для предсказания неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включая исходы после аортокоронарного шунтирования (КШ). МикроРНК представляют собой перспективную категорию таких биомаркеров.

**Цель:** выявить ассоциацию полиморфизмов rs2910164 в гене *MIR146A* и rs3746444 в гене *MIR499A* с нежелательными событиями и общеклиническими маркерами воспаления у пациентов с ИБС после КШ.

**Материал и методы.** В проспективное когортное исследование были включены 158 пациентов с ИБС, медиана возраста составила 63 [58; 67] года. Пациентов наблюдали в трех точках в стационаре: до КШ, на 8–10-е сут после КШ и после выписки из стационара. За 8–10 сут стационарного лечения регистрировали ранние госпитальные нежелательные сердечно-сосудистые события, в период 36,1 ± 10,6 мес. после КШ – отдаленные нежелательные сердечно-сосудистые события. Всем пациентам до КШ и на 8–10-е сут после КШ провели развернутый биохимический анализ крови, генетический анализ ДНК лейкоцитов крови. 102 случайно отобраным пациентам из 158 выполнили проточную цитометрию, определили концентрацию С-реактивного белка (СРБ).

**Результаты.** Частоты аллелей G и C (rs2910164) составили 0,62 и 0,38 соответственно, а частоты аллелей A и G (rs3746444) – 0,83 и 0,17 в когорте пациентов с ИБС. Не было выявлено значимых различий в распространенности редких аллелей между пациентами с наличием и отсутствием отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. До операции у пациентов с ИБС с генотипом GG rs2910164 *MIR146A* наблюдалось большее количество агрегатов тромбоцитов. После КШ у этой группы пациентов были значительно повышены значения средней интенсивности флуоресценции (ИФ) агрегатов тромбоцитов (33,1 [31,5; 35,75] против 30,0 [29,0; 33,13],  $p = 0,001$ ), ИФ тромбоцитов, экспрессирующих Р-селектин (4,69 [2,05; 6,77] против 1,97 [1,49; 2,53],  $p = 0,002$ ), ИФ тромбоцитарно-моноцитарных агрегатов, экспрессирующих Р-селектин (6,71 [4,18; 16,4] против 4,22 [3,73; 6,14],  $p = 0,018$ ), и ИФ тромбоцитарных агрегатов, экспрессирующих Р-селектин (5,17 [2,47; 7,24] против 2,56 [1,7; 2,94],  $p = 0,003$ ). Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) была значительно выше у пациентов с аллелем С до операции (60,0 [31,0; 89,0] против 40,0 [27,75; 57,75] мм/ч,  $p = 0,043$ ).

Выводы. Наличие редких аллелей rs2910164 (*MIR146A*) и rs3746444 (*MIR499A*) не было связано с увеличением частоты госпитальных или отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Однако у пациентов с ИБС с генотипом GG rs2910164 *MIR146A* после КШ наблюдались значительно более высокие значения ИФ в агрегатах тромбоцитов, экспрессирующих P-селектин.

<b>Keywords:</b>	<i>MIR146A</i> ; rs2910164; <i>MIR499A</i> ; rs3746444; коронарное шунтирование; активация тромбоцитов; P-селектин; ишемическая болезнь сердца.
<b>Funding:</b>	исследование выполнено за счет бюджетных средств ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; ФГАОУ ВО «Сибирский федеральный университет»; государственное задание FWES 2022 – 0005 ФГБНУ «ФИЦ КНЦ СО РАН».
<b>Compliance with ethical standards:</b>	информированное согласие было получено от всех пациентов. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (протокол № 35/2011 от 31.10.2011 г.).
<b>For citation:</b>	Косинова А.А., Семашченко К.С., Субботина Т.Н., Гринштейн Ю.И., Монгуш Т.С., Макарова Д.Ю., Шалева А.А. Ассоциация полиморфизмов генов <i>MIR146A</i> (rs2910164) и <i>MIR499A</i> (rs3746444) с маркерами тромбовоспаления и повышенной активацией тромбоцитов после коронарного шунтирования. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2026;41(1):115–123. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-115-123">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-115-123</a>

Coronary heart disease (CHD) is one of the most prevalent cardiovascular conditions, remaining a significant global health concern with high mortality and disability rates worldwide [1]. Atherosclerosis of the coronary arteries, a primary cause of CHD, is closely associated with innate immunity processes. Macrophages in atherosclerotic plaques synthesize large quantities of cytokines, including pro-inflammatory cytokines [2] such as interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), both of which play roles in the NF- $\kappa$ B signaling pathway.

Coronary artery bypass grafting (CABG) is a primary surgical treatment for CHD; however, the postoperative period can involve adverse outcomes, including thrombotic and inflammatory complications. Ten years post-CABG, graft failure may reach 39% depending on the type of conduit used [3]. In recent decades, researchers have focused on biomarkers that could serve as predictors of such outcomes.

The advent of genomics and proteomics has introduced numerous novel biomarker candidates for diagnosing and predicting CHD and adverse cardiovascular events, including those following CABG. MicroRNAs (miRNAs) are potential biomarkers of particular interest.

MicroRNAs are a class of regulatory small non-coding RNAs found in nearly all eukaryotes. Their primary function is to suppress gene expression at the post-transcriptional level by binding to untranslated regions of mRNA, leading to mRNA degradation or reversible inactivation [4]. MiRNAs are believed to play critical roles in many physiological and pathophysiological processes by modulating various signaling pathways, making them attractive biomarker candidates. However, single nucleotide polymorphisms (SNPs) in miRNA sequences or their binding sites can affect miRNA-mRNA interactions, potentially leading to dysregulation of target gene expression [5].

MiR-146a, for instance, is involved in the regulation of the NF- $\kappa$ B signaling pathway through negative feedback

by suppressing the synthesis of interleukin-1 receptor-associated kinase 1 (IRAK-1) and TNF receptor-associated factor 6 (TRAF-6), thus reducing inflammatory responses and the synthesis of IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$ , and TNF- $\alpha$  [6]. Additionally, miR-146a has been implicated in the pathogenesis of atherosclerosis by modulating endothelial activation and dysfunction [7].

Rs2910164 is a C>G substitution which induces a mispairing in the 3' arm of the hsa-miR-146a precursor (MI0000477) and affects the third base in the seed region of hsa-miR-146a-3p (MIMAT0004608). Increasing evidence suggests that rs2910164 influences the processing and expression of miR-146a. However, there is no consensus regarding the alterations that are induced by either allele of this polymorphism [8]. Low levels of miR-146a may exacerbate vascular injury and atherosclerosis by increasing IRAK-1, TRAF-6, and TNF- $\alpha$  protein levels and by promoting platelet activation [8]. Nevertheless, studies offer divergent views on the role of rs2910164 polymorphism in miRNA regulation and its impact on CHD progression. Interestingly, genotype distribution for this polymorphism varies across populations: in East Asians, the C allele frequency is 0.63<sup>1</sup>, while in Europeans, it is 0.76 for the G allele, according to the 1000 Genomes Project.

MiRNA-499a is also implicated in inflammatory processes, regulating the expression of pro-inflammatory cytokines, including TNF- $\alpha$ , C-reactive protein, IL-2, IL-6, and IL-23 $\alpha$  [9]. This miRNA has been shown to inhibit apoptosis in cardiomyocytes and exhibit cardioprotective properties [10].

The rs3746444 polymorphism in the miR-499a gene (*MIR499A*) involves an adenine (A) to guanine (G) substitution in the miRNA seed region. This alteration modifies the stability of the secondary structure of miR-499a, influencing its maturation process and binding affinity with target mRNAs, thereby affecting its anti-apoptotic function [8, 10]. Unlike rs2910164, rs3746444 displays minimal allele

<sup>1</sup> dbSNP (Database of Short Genetic Variations). rs2910164. Available at: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs2910164#frequency\\_tab](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs2910164#frequency_tab)

frequency differences across populations. In the global population, according to data from the 1000 Genomes Project\_X30, the distribution of the A and G alleles is 0.82 and 0.18, respectively. The allele frequencies for A<sup>2</sup> and G are 0.74 and 0.26 in East Asia, and 0.81 and 0.19 in Europe, respectively.

To date, there have been no large-scale studies investigating the distribution of rs2910164 in the MIR146A gene and rs3746444 in the MIR499A gene in Siberia, specifically in the Krasnoyarsk region. Likewise, no studies have examined the association of these polymorphisms with adverse events in patients with CHD following CABG.

This study aims to identify the association of rs2910164 in the MIR146A gene and rs3746444 in the MIR499A gene with adverse events and general clinical markers of inflammation in patients with CHD following CABG.

## Material and Methods

This prospective cohort study included 158 patients (124 men and 34 women) with CHD, aged 47 to 78 years (median age 63 years [58; 67]). Coronary angiography (CAG) confirmed atherosclerotic lesions in the coronary arteries, and all patients underwent aorto- or mammary CABG at the Federal Center for Cardiovascular Surgery in Krasnoyarsk, Russian Federation.

The study was conducted following the principles of the Declaration of Helsinki, and all participants provided informed consent. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University.

Inclusion criteria were as follows: multivessel disease with hemodynamically significant coronary artery stenoses confirmed by CAG, stable angina pectoris (Canadian Cardiovascular Society functional classes II–IV), and signed informed consent. Exclusion criteria included active peptic ulcer disease, chronic kidney disease (estimated glomerular filtration rate less than 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), transaminase levels elevated by 3-fold or more, and intolerance to or inability to take clopidogrel and acetylsalicylic acid (ASA).

Patients were assessed at three time points. In the hospital setting: before CABG, on days 8–10 post-CABG, and after discharge (follow-up by telephone at 36.1 ± 10.6 months post-CABG). Early in-hospital adverse cardiovascular events within 8–10 days of hospitalization included acute myocardial infarction (AMI), stroke, and cardiovascular mortality following CABG. Long-term adverse cardiovascular events recorded over 36.1 ± 10.6 months post-CABG included progression of angina functional class, heart failure, AMI, stroke, repeat myocardial revascularization, and cardiovascular mortality.

The clinical and laboratory characteristics of the patients are presented in Table 1.

Patient groups with CHD, distinguished by the presence or absence of early in-hospital adverse cardiovascular events, did not significantly differ in sex, age, clinical characteristics, or pre-CABG complete blood count parameters. However, there was a trend toward significance in the higher total cholesterol levels in the group with early in-hospital adverse cardiovascular events. Additionally, cardiopulmonary bypass (CPB) duration during CABG was longer in the adverse event group: 104 [66.0; 142.5] minutes, compared to 67.0 [47.5; 88.75] minutes in the event-free group.

To reduce the risk of hemorrhagic complications, antiplatelet therapy was discontinued five days prior to CABG following the established treatment protocols of the Federal Center for Cardiovascular Surgery in Krasnoyarsk. ASA (100 mg) was resumed on postoperative day 1, and clopidogrel (75 mg) was started on day 2 for those with a history of acute coronary syndrome within the past year. Dual antiplatelet therapy (DAPT) with ASA (100 mg) and clopidogrel (75 mg) was prescribed for 43.0% of patients. Additional therapies included angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin II receptor blockers, proton pump inhibitors, β-blockers, statins, calcium channel blockers, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and opioid analgesics in the early postoperative period. For patients with diabetes mellitus, hypoglycemic therapy was also administered.

Before CABG and on postoperative days 8–10, all patients underwent comprehensive blood tests, biochemical analysis, and leukocyte DNA genotyping. Flow cytometry and C-reactive protein (CRP) concentration measurements were performed in a randomly selected subset of 102 out of 158 patients.

Platelet-leukocyte aggregates (PLAs) were identified within the total leukocyte fraction using flow cytometry and a panel of monoclonal antibodies (Beckman Coulter, USA and BioLegend, Germany) conjugated with fluorochromes: CD14-FITC (clone RMO52, cat. no. B36297, Beckman Coulter, USA), CD16-PE (clone 3G8, cat. no. A07766, Beckman Coulter, USA), CD41-PC7 (clone P2, cat. no. 6607115, Beckman Coulter), and CD62P (clone AK4, cat. no. 304910, BioLegend, Germany). Erythrocytes were removed from the samples using a no-wash technique with VersaLyse lysing solution (Beckman Coulter, cat. no. A09777) to which 25 μL of IOTest 3 Fixative Solution (Beckman Coulter, cat. no. A07800) was added ex tempore to 975 μL. After incubation, samples were washed once with buffered saline solution (5 min at 400 g), and the cell pellet was resuspended in 400 μL of buffered saline containing 1% neutral paraformaldehyde (cat. no. HT5011, Sigma-Aldrich, USA). Mean fluorescence intensity (MFI) was used to assess CD62P expression and platelet receptor levels within leukocyte aggregates. Sample analysis was performed on a Navios™ flow cytometer (Beckman Coulter, USA) equipped with three diode lasers (405, 488, and 638 nm). Cytometry data were processed using Navios Software v.1.2 and Kaluza™ v.2.2 (Beckman Coulter, USA).

CRP in blood plasma was measured using a latex immunoturbidimetric method. (Sapphire 400, Japan)

Genomic DNA was extracted from leukocytes in whole blood using the "DNA-sorb-B" reagent kit (Amplisense). The DNA was then analyzed for polymorphisms rs2910164 in the MIR146A gene and rs3746444 in the MIR499A gene. Real-time PCR on the extracted DNA samples was performed using the "PCR Kit" reagent set (Sintol, Russia) with Eva Green. The primer sequences for rs2910164 were taken from K. Agiannitopoulos et al. [5], while primers for rs3746444 were designed independently.

Amplicons were subjected to restriction fragment length polymorphism (RFLP) analysis using restriction endonucleases Psp124B I and TseFI (SibEnzyme, Russia) for rs2910164 and rs3746444, respectively. The length of resulting restriction fragments was determined through

<sup>2</sup> dbSNP (Database of Short Genetic Variations). rs3746444. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs3746444>

**Table 1.** Clinical Characteristics of Patients with IHD Undergoing CABG

Characteristic	Patients with CHD and CABG, n = 158	Patients without early in-hospital adverse cardiovascular events, n = 143	Patients with early in-hospital adverse cardiovascular events, n = 15	p-value*
Age, years	63 [58; 67]	63 [59; 67]	59 [55,5; 65,5]	0,719
Smoking, %	35,5	33,8	46,6	0,508
Off-pump CABG, %	21,5	23,6	0	0,063
Stable angina, %				
II FC	50,6	51,8	40,0	0,608
III FC	38,6	35,2	53,3	0,441
Arterial hypertension,	100	100	100	1,000
Diabetes mellitus, %	31,0	29,3	40,0	0,547
Post-infarction atherosclerosis, %	65,1	61,9	72,7	0,691
Obesity, %	43,4	43,6	35,7	0,714
Dual antiplatelet therapy after CABG, %	43,0	41,0	57,1	0,479
CPB time, min	68 [50,25; 99]	67,0 [47,5; 88,75]	104 [66,0; 142,5]	0,040
Platelet count before CABG, 109 cells/l	230,1 [196,5; 269,5]	231,0 [192; 267,0]	203 [180; 237,5]	0,499
Monocyte count before CABG, %	8,2 [6,7; 9,53]	8,15 [6,9; 9,3]	8,8 [7,35; 10,05]	0,280
Neutrophil count, %	60,8 [53,9; 66,0]	59,1 [52,9; 66,0]	58,8 [54,85; 62,45]	0,616
ESR, mm per hour	14,0 [8,0; 25,0]	16 [10; 27]	20 [7,5; 25]	0,908
CRP, mg/l				
Before CABG	1 [0,1; 1,9]	1 [0,1; 2,25]	1 [0,4; 1,3]	0,924
After CABG	51,1 [18,7; 95,1]	45,5 [18,7; 92,15]	72,5 [46,75; 107,45]	0,537
Total cholesterol level, mmol/l	4,27 [3,67; 5,56]	4,15 [3,68; 5,37]	5,24 [4,09; 6,41]	0,073
LDL level, mmol/l	2,54 [2,06; 3,28]	2,23 [1,99; 2,98]	2,85 [2,7; 4,13]	0,137
Aggregation level with 1 µmol/L Arachidonic acid, %	61 [48; 72]	65 [48; 73]	62 [52,5; 72]	0,945
Aggregation level with 5 µmol/L ADP, %	56 [42; 66]	56 [42; 68]	55,5 [39,5; 60,25]	0,692

Note: \*p-values are presented to compare patient groups with and without adverse cardiovascular events. CABG – coronary artery bypass grafting; CHD – coronary heart disease; FC – functional class; CPB – cardiopulmonary bypass; ESR – erythrocyte sedimentation rate; CRP – C-reactive protein; LDL – low density lipoprotein.

horizontal agarose gel electrophoresis. In addition to RFLP, single nucleotide polymorphisms (SNPs) were identified using high-resolution melting (HRM) curve analysis with the "Precision Melt Supermix" reagent kit (Bio-Rad, USA).

Statistical processing was performed using SPSS STATISTICS version 20.0. Median (Me) and interquartile range (25th and 75th percentiles) were calculated for descriptive statistics. Qualitative variables were reported as absolute counts and percentages of the total sample or subgroup. The Mann – Whitney *U* test was used to assess differences in continuous variables between independent groups, and the  $\chi^2$  test was used for categorical variables. Differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

## Results

During the entire follow-up period, 15 patients (9.5%) experienced early in-hospital adverse cardiovascular events. Within the 10 days of hospitalization, 7 cases of perioperative myocardial infarction (MI), 10 cases of stroke, and 1 case of cardiovascular death were recorded. Some patients experienced multiple events concurrently.

At a median follow-up of 36.1±10.6 months post-surgery, 22 patients were identified with adverse cardiovascular events, including: 2 cases of AMI, 1 case of stroke, 12 cases of recurrence or worsening of angina functional class, 4 cases of repeat myocardial revascularization, 2 cases of progression in heart failure functional class, 3 cases of cardiovascular death.

The frequencies of the G and C alleles (rs2910164) in the group of patients with CHD are 0.62 and 0.38. The frequencies of the A and G alleles (rs3746444) in the CHD group are 0.83 and 0.17, respectively (Table 2).

These allele distributions are consistent with general population data and align with the global allele distributions referenced in previous studies<sup>3</sup> [10].

Patients with in-hospital adverse cardiovascular events did not differ in terms of carrying rare alleles of the studied miRNA gene polymorphisms.

102 patients randomly selected out of the 158, underwent flow cytometry to assess the number of intercellular aggregates and MFI among carriers of the rare C allele in the rs2910164 *MIR146A* polymorphism or the rare G allele in rs3746444 *MIR499*, both before and after coronary artery bypass grafting (CABG). Additionally, inflammation markers readily available in clinical practice – such as leukocyte, platelet, and monocyte counts, ESR, and CRP – were evaluated in rare allele carriers both prior to CABG and on postoperative days 8–10.

In patients with CHD and the homozygous GG variant of rs2910164 *MIR146A*, there were no significant differences in intercellular aggregate levels, CRP, leukocyte count, or platelet count compared to carriers of the GC + CC genotypes before CABG. However, the count of platelet-platelet aggregates was significantly higher in CHD patients with the GG genotype prior to CABG. Post-CABG, patients with the GG genotype demonstrated significantly elevated

<sup>3</sup> dbSNP (Database of Short Genetic Variations). rs3746444. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs3746444>

**Table 2.** The prevalence of genotype variants of polymorphisms rs2910164 in *MIR146A* and rs3746444 in *MIR499A* among patients with CHD who underwent CABG, divided into groups based on the presence or absence of in-hospital adverse cardiovascular events

Polymor-phism, gene	Genotype variant	Patients with CHD and CABG, n = 158	Patients without early in-hospital adverse cardiovascular events, n = 143	Patients with early in-hospital adverse cardiovascular events, n = 15	OR [95% CI]	*p-value
rs2910164 MIR146A	GG	79 (50,0)	70 (49,0)	9 (60,0)	1,878 [0,599–5,877]	0,279
	GC	37 (23,4)	33 (23,1)	4 (26,7)	1,245 [0,372–4,169]	0,356
	CC	42 (26,6)	40 (28,0)	2 (13,3)	0,632 [0,135–2,962]	0,560
	GC + CC	79 (50,0)	73 (51,0)	6 (40,0)	0,639 [0,216–1,889]	0,418
rs3746444 MIR499A	AA	105 (66,5)	95 (66,4)	10 (66,7)	1,011 [0,3270–3,123]	0,986
	AG	51 (32,3)	46 (32,2)	5 (33,3)	1,054 [0,341–3,262]	0,927
	GG	2 (1,3)	2 (1,4)	0	1,826 [0,084–39,781]	0,702
	AG + GG	53 (33,5)	48 (33,6)	5 (33,5)	0,989 [0,320–3,058]	0,986

Note: CABG – coronary artery bypass grafting; CHD – coronary heart disease; OR – odds ratio; CI – confident interval; \* p-value compare the frequencies of genotypes carriage among patients with CHD with and without adverse cardiovascular events.

MFI of platelet-platelet aggregates (33.1 [31.5; 35.75] vs. 30.0 [29.0; 33.13],  $p = 0.001$ ), MFI of P-selectin-expressing platelets (4.69 [2.05; 6.77] vs. 1.97 [1.49; 2.53],  $p = 0.002$ ), MFI of platelet-monocyte aggregates expressing P-selectin (6.71 [4.18; 16.4] vs. 4.22 [3.73; 6.14],  $p = 0.018$ ), and MFI of P-selectin-expressing platelet-platelet aggregates (5.17 [2.47; 7.24] vs. 2.56 [1.7; 2.94],  $p = 0.003$ ). ESR levels were significantly higher in carriers of the rare C allele before CABG (60.0 [31.0; 89.0] mm/h vs. 40.0 [27.75; 57.75] mm/h,  $p = 0.043$ ). These results suggest that the GG genotype can enhance the inflammatory response, potentially in reaction to major surgical intervention, and can increase intercellular aggregate activity.

Patients with CHD who had AG + GG genotypes of the rs3746444 *MIR499* polymorphism showed no significant differences from those with the AA genotype in levels of intercellular aggregates, P-selectin, ESR, CRP, leukocyte count, or platelet count both prior to CABG and on postoperative days 8–10.

## Discussion

Thrombosis and inflammation are interconnected processes that play a crucial role in the development of atherosclerosis and its complications. Research over recent decades has highlighted a complex relationship between platelet activation, a primary component of thrombosis, coagulation, and innate immunity – collectively referred to as immunothrombosis [11]. The link between inflammation, thrombosis, and adverse cardiovascular events has been well-documented [12]; however, the precise molecular and cellular mechanisms, as well as definitive markers for cardiovascular events, remain unclear.

Recent studies indicate that microRNAs (specifically inflamma-miRs), including miR-146a and miR-499a, contribute to the regulation of inflammatory status in the development of cardiovascular pathology and thromboinflammation [13]. This study aimed to investigate the association of polymorphisms rs2910164 in the *MIR146A* gene and rs3746444 in the *MIR499A* gene with the risk of adverse cardiovascular events in patients with CHD following CABG, as well as with widely accessible clinical markers of inflammation.

Despite previous studies demonstrating the role of microRNAs in modulating inflammatory processes and thrombosis, our data did not reveal statistically significant differences in genotype frequencies of the studied polymorphisms between patients who experienced adverse

cardiovascular events and those who did not, both in the early and late postoperative periods.

According to the literature, a study by Qu J.Y. et al., conducted on 1,139 ischemic stroke patients and 1,585 controls, found no significant association between the rs2910164 polymorphism in *MIR146A* and the risk of ischemic stroke (OR = 1.00; 95% CI = 0.80–1.24;  $p = 0.985$ ). However, prospective follow-up of these patients over 4.5 years revealed that the presence of this polymorphism was associated with a 1.56-fold increase in the risk of recurrent stroke (HR = 1.56; 95% CI = 1.10–2.20;  $p = 0.013$ ) and a 2.13-fold increased risk of death from cardiovascular causes or stroke (HR = 2.13; 95% CI = 1.31–3.46;  $p = 0.002$ ). Thus, the rs2910164 polymorphism appears to be a significant predictor of stroke prognosis, though not of its initial development [14].

In another study, X.R. Qiao et al. found that the rs2910164 polymorphism in *MIR146A* significantly increased the risk of acute coronary syndrome (ACS) (dominant model: OR = 1.270,  $p = 0.049$ ; recessive model: OR = 1.402,  $p = 0.039$ ). Moreover, patients with the G allele of rs2910164 exhibited elevated levels of inflammatory factors, which may contribute to the activation of the NF- $\kappa$ B signaling pathway. In patients who underwent percutaneous coronary intervention (PCI), carriage of the G allele was associated with a heightened risk of adverse cardiovascular events (OR = 1.405,  $p = 0.038$ ). The authors concluded that the AG+GG variant of the rs2910164 polymorphism in *MIR146A* is closely linked to the risk of developing ACS in Han Chinese individuals. Patients carrying the G allele of rs2910164 may experience more severe pathological changes and poorer outcomes post-PCI, possibly due to oxidatively modified miR-146a, which aberrantly binds to the 3'-untranslated region of the IKBA gene, activating NF- $\kappa$ B inflammatory pathways [15].

The rs2910164 polymorphism in *MIR146A*, which influences both the structure and expression of miR-146a, plays a crucial role in inflammation regulation through the NF- $\kappa$ B pathway according to multiple studies [15]. Theoretically, this polymorphism could impact the risk of thrombotic and inflammatory complications in post-CABG patients. In our study, the frequency of the rare C allele was 40% and 51% among CHD patients with and without adverse events post-CABG, respectively. Carriage of this allele was not associated with an increased risk of early or late cardiovascular events. However, in patients with the homozygous GG genotype, there was a postoperative increase in the expression of platelet activation markers, such as P-selectin and

intercellular aggregates, potentially indicating an enhanced inflammatory response to surgical intervention.

M.P. Boldin et al. published a seminal study demonstrating that NF- $\kappa$ B induced miR-146a expression as part of a negative feedback loop, resulting in reduced levels of IL-1 receptor-associated kinase (IRAK1) and TNF receptor-associated factor 6 (TRAF6) [16]. The authors showed that bacterial components activated NF- $\kappa$ B via a MyD88-dependent pathway, which, in turn, elevated miR-146a levels. Notably, the increase in miR-146a subtly regulates inflammatory cytokine production rather than completely suppressing this pathway. Subsequently, the same research group characterized the role of miR-146a in immune and inflammatory responses using a mouse model [16]. Deletion of miR-146a in mice led to heightened inflammation in response to endotoxin exposure. As these mice aged, they developed multi-organ inflammation, myeloid cell proliferation, and cancer, ultimately leading to premature death [16]. These findings suggest an additional pathway linking inflammation with cardiovascular disease.

The functional role of miR-146a in ischemia/reperfusion (I/R) injury has also been documented. L. Xiao et al. administered mimic miR-146a in a mouse model prior to I/R injury, which preserved cardiac function, reduced infarct size and fibrosis, and decreased the inflammatory response [17]. The rs3746444 polymorphism in *MIR499A*, which also influences inflammatory processes through miR-499a, did not show a significant effect on the incidence of cardiovascular complications in the postoperative period. Although miR-499a exhibits cardioprotective properties, our study data do not support an association between this polymorphism and clinical outcomes in CHD patients post-CABG.

In a Chinese population, the homozygous GG genotype was associated with a significantly increased risk of CHD (OR 2.87, 95% CI 1.63–5.04,  $p < 0.001$ ) [18]. In Egypt, researchers not only confirmed the association between rs3746444 and predisposition to AMI and CHD but also demonstrated that patients with AMI exhibited a high relative expression of miR-499a (over a 100-fold increase,  $p < 0.001$ ), while in healthy controls and hypertensive patients, this expression was almost undetectable [19].

A meta-analysis by Y. Yang et al., which included studies from PubMed, EMBASE, ISI Web of Science, and Scopus databases, evaluated associations between miRNA polymorphisms and AMI susceptibility: it involved 2,507 AMI patients and 3,796 healthy controls and analyzed 9 miRNA genes. The study found that miR-146a rs2910164 and miR-499 rs3746444 were significantly associated with susceptibility to AMI (rs2910164: GG/CC, OR 1.40, 95% CI 1.05–1.74,  $p < 0.001$ ; rs3746444: AA + AG/GG, OR 2.04, 95% CI 1.37–2.70,  $p < 0.001$ ) [20].

The absence of an association between the rs2910164 genotype in *MIR146A* and rs3746444 in *MIR499A* with the development of both hospital and long-term adverse events in our study may indicate that, in addition to the presence of polymorphisms, other genetic and epigenetic factors could determine individual inflammatory and thrombotic responses post-surgery.

In summary, our study results do not confirm a significant impact of the rs2910164 and rs3746444 polymorphisms on the risk of cardiovascular complications post-CABG. However, these findings may prove valuable for further exploration of inflammatory and thrombotic mechanisms in the context of

CHD and CABG, as well as for the development of more individualized approaches to patient management.

## Conclusion

The allele frequencies of G and C (rs2910164) in the group of CHD patients were 0.62 and 0.38, respectively. For alleles A and G (rs3746444) in the CHD group, frequencies were 0.83 and 0.17, respectively. Among CHD patients carrying the rare C allele of the rs2910164 polymorphism in *MIR146A*, the incidence of in-hospital and long-term adverse cardiovascular events did not differ significantly from that in patients with the GG homozygous genotype. Similarly, in CHD patients carrying the rare G allele of the rs3746444 polymorphism in *MIR499*, the incidence of adverse cardiovascular events was comparable to that in patients with the AA homozygous genotype. Additionally, CHD patients with the rare G allele of rs3746444 *MIR499* showed no significant difference in intercellular aggregate levels, ESR, CRP, leukocyte, and platelet counts compared to those with the AA homozygous genotype before and 8–10 days after CABG. Following CABG, patients with the GG homozygous genotype for rs2910164 *MIR146A* exhibited significantly elevated levels in MFI of platelet-platelet aggregates, MFI of P-selectin-expressing platelets, MFI of P-selectin-expressing platelet-monocyte aggregates, and MFI of P-selectin-expressing platelet-platelet aggregates. ESR was significantly higher among patients with the rare C allele of rs2910164 *MIR146A* prior to CABG. The findings suggest that genotyping for the *MIR146A* rs2910164 polymorphism could help identify CAD patients at risk for heightened platelet activation following CABG. For carriers of the GG genotype, more rigorous monitoring of platelet function and perhaps tailored antiplatelet therapy regimens could be considered to potentially mitigate the risk of thrombotic complications.

## Study Limitations

When interpreting these findings, it is important to consider that this was a single-center study with a limited sample size, which may have impacted the statistical significance of the results.

## References

- Nowbar A.N., Gitto M., Howard J.P., Francis D.P., Al-Lamee R. Mortality from ischemic heart disease: analysis of data from the World Health Organization and coronary artery disease risk factors from NCD Risk Factor Collaboration. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* 2019;12(6):e005375. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005375>
- Roy P., Orecchioni M., Ley K. How the immune system shapes atherosclerosis: roles of innate and adaptive immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2022;22(4):251–265. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00584-1>
- Gaudio M., Di Franco A., Bhatt D.L., Alexander J.H., Abbate A., Azzalini L., et al. The association between coronary graft patency and clinical status in patients with coronary artery disease. *Eur. Heart J.* 2021;42(15):1433–1441. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab096>
- Treiber T., Treiber N., Meister G. Regulation of microRNA biogenesis and its crosstalk with other cellular pathways. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2019;20(1):5–20. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0059-1>
- Agiannitopoulos K., Samara P., Papadopoulou M., Efthymiadou A., Papadopoulou E., Tsaousis G.N. et al. miRNA polymorphisms and risk of premature coronary artery disease. *Hellenic J. Cardiol.* 2021;62(4):278–284. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2020.01.005>
- Iacona J.R., Lutz C.S. miR-146a-5p: expression, regulation, and functions in cancer. *WIREs RNA.* 2019;10(4):e1533. <https://doi.org/10.1002/wrna.1533>
- Sun X., Belkin N., Feinberg M.W. Endothelial microRNAs and atherosclerosis. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2013;15(12):372. <https://doi.org/10.1007/s11883-013-0372-2>

8. Bastami M., Choupani J., Saadatian Z., Zununi Vahed S., Mansoori Y., Daraei A. et al. miRNA polymorphisms and risk of cardio-cerebrovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(2):293. <https://doi.org/10.3390/ijms20020293>
9. Lu J.Y., Chen M.H., Zhang J.F., Li Z.Z., Liao P.H. Association between miR-499 rs3746444 polymorphism and coronary heart disease susceptibility: an evidence-based meta-analysis of 5063 cases and 4603 controls. *Gene.* 2019;698:34–40. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.02.045>
10. Kallel A., Dia D., Halima M.B., Hammami M.B., Sanhaji H., Mourali M.S. Association of the MiR-499 gene rs-3746444 A/G polymorphism with the myocardial infarction in the Tunisian population. *Acta Sci. Med. Sci.* 2024;8:7–13.
11. Engelmann B., Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2013;13(1):34–45. <https://doi.org/10.1038/nri3345>
12. Oikonomou E., Leopoulou M., Theofilis P., Antonopoulos A.S., Siasos G., Latsios G. et al. A link between inflammation and thrombosis in atherosclerotic cardiovascular diseases: clinical and therapeutic implications. *Atherosclerosis.* 2020;309:16–26. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.07.027>
13. Zapata-Martinez L., Águila S., De Los Reyes-García A.M., Carrillo-Tornel S., Lozano M.L., González-Conejero R. et al. Inflammatory microRNAs in cardiovascular pathology: another brick in the wall. *Front. Immunol.* 2023;14:1196104. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1196104>
14. Qu J.Y., Xi J., Zhang Y.H., Zhang C.N., Song L., Song Y. et al. Association of the microRNA-146a SNP rs2910164 with ischemic stroke incidence and prognosis in a Chinese population. *Int. J. Mol. Sci.* 2016;17(5):660. <https://doi.org/10.3390/ijms17050660>
15. Qiao X.R., Zheng T., Xie Y., Yao X., Yuan Z., Wu Y. et al. MiR-146a rs2910164 (G/C) polymorphism is associated with the development and prognosis of acute coronary syndromes: an observational study including case control and validation cohort. *J. Transl. Med.* 2023;21(1):325. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04140-4>
16. Boldin M.P., Taganov K.D., Rao D.S., Yang L., Zhao J.L., Kalwani M. et al. miR-146a is a significant brake on autoimmunity, myeloproliferation, and cancer in mice. *J. Exp. Med.* 2011;208(6):1189–1201. <https://doi.org/10.1084/jem.20101823>
17. Xiao L., Gu Y., Ren G., Chen L., Liu L., Wang X. et al. miRNA-146a mimic inhibits NOX4/P38 signalling to ameliorate mouse myocardial ischaemia reperfusion (I/R) injury. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2021;2021:6366254. <https://doi.org/10.1155/2021/6366254>
18. Chen W., Shao D., Gu H., Gong J., Zhang J. Hsa-mir-499 rs3746444 T/C polymorphism is associated with increased risk of coronary artery disease in a Chinese population. *Acta Cardiol. Sin.* 2017;33. <https://doi.org/10.6515/ACS20160303A>
19. Fawzy M.S., Toraih E.A., Hamed E.O., Hussein M.H., Ismail H.M. Association of MIR-499a expression and seed region variant (rs3746444) with cardiovascular disease in Egyptian patients. *Acta Cardiol.* 2018;73(2):131–140. <https://doi.org/10.1080/00015385.2017.1351243>
20. Yang Y., Shi X., Du Z., Zhou G., Zhang X. Associations between genetic variations in microRNA and myocardial infarction susceptibility: a meta-analysis and systematic review. *Herz.* 2022;47(6):524–535. <https://doi.org/10.1007/s00059-021-05086-3>

## Information on author contributions

Grinshtein Yu.I., together with Subbotina T.N., developed the study concept and protocol, supervised data collection, and edited the final version of the manuscript. Subbotina T.N. oversaw the quality of genetic analysis. Kosinova A.A., together with Mongush T.S., formed the patient cohort, monitored them during therapy, and collected endpoint data. Kosinova A.A., together with Semashchenko K.S., performed statistical data processing, analyzed the data, and wrote the initial draft of the manuscript. Makarova D.Yu. and Shaleva A.A. conducted the genetic analysis and assisted Kosinova A.A. and Semashchenko K.S. in the analysis of literature data. The translation of the manuscript into English was carried out by Kosinova A.A.

All authors approved the final version of the manuscript for submission and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring its accuracy and integrity.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## Information about the authors

**Alexandra A. Kosinova**, Senior Research Scientist, Laboratory of Digital Controlled Medicines and Theranostics, KSC SB RAS; Associate Professor, Department of Therapy, Institute of Postgraduate Education, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia, e-mail: [tarskihaa@mail.ru](mailto:tarskihaa@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-7412-2516>.

**Ksenia S. Semashchenko**, Biologist, Clinical Hospital "Russian Railways Medicine", Krasnoyarsk, Russia, e-mail: [kсениya.semashchenko@mail.ru](mailto:kсениya.semashchenko@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-8735-2716>.

**Tatiana N. Subbotina**, Cand. Sci. (Bio.), Associate Professor, Department of Medical Biology, Head of the Scientific and Practical Laboratory of Molecular Genetic Research Methods, Siberian Federal University; Senior Research Scientist, SibFSCC of FMBA Russia, Krasnoyarsk, Russia, e-mail: [stn.25@mail.ru](mailto:stn.25@mail.ru); <http://orcid.org/0000-0001-7790-5033>.

**Yuriy I. Grinshtein**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy, Institute of Postgraduate Education, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia, e-mail: [grinsteyn.yi@mail.ru](mailto:grinsteyn.yi@mail.ru); <http://orcid.org/0000-0002-4621-1618>.

## Информация о вкладе авторов

Гринштейн Ю.И., Субботина Т.Н. разработали концепцию и протокол исследования, курировали сбор данных и редактировали окончательную версию рукописи; Субботина Т.Н. контролировала качество генетического анализа; Косинова А.А., Монгуш Т.С. формировали когорту пациентов, наблюдали за ними в ходе терапии и собирали данные по конечным точкам; Косинова А.А., Семашченко К.С. провели статистическую обработку данных, проанализировали их и написали первоначальный вариант рукописи; Макарова Д.Ю., Шалева А.А. выполнили генетический анализ, помогли Косиновой А.А. и Семашченко К.С. в анализе литературных данных; Косинова А.А. перевела рукопись на английский язык.

Все авторы одобрили окончательную версию рукописи для подачи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, обеспечивая ее точность и достоверность.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Сведения об авторах

**Косинова Александра Александровна**, старший научный сотрудник, лаборатория цифровых управляемых лекарств и тераностики, КНЦ СО РАН; доцент кафедры терапии ИПО, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия, e-mail: [tarskihaa@mail.ru](mailto:tarskihaa@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-7412-2516>.

**Семашченко Ксения Сергеевна**, биолог, Клиническая больница «РЖД-Медицина», Красноярск, Россия, e-mail: [kсениya.semashchenko@mail.ru](mailto:kсениya.semashchenko@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-8735-2716>.

**Субботина Татьяна Николаевна**, канд. биол. наук, доцент кафедры медицинской биологии, заведующий Научно-практической лабораторией молекулярно-генетических методов исследований, Сибирский федеральный университет; старший научный сотрудник, СибФНЦ ФМБА России, Красноярск, Россия, e-mail: [stn.25@mail.ru](mailto:stn.25@mail.ru); <http://orcid.org/0000-0001-7790-5033>.

**Гринштейн Юрий Исаевич**, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, Институт последипломного образования, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия, e-mail: [grinsteyn.yi@mail.ru](mailto:grinsteyn.yi@mail.ru); <http://orcid.org/0000-0002-4621-1618>.

**Taira S. Mongush**, Applicant, Department of Therapy, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Cardiologist, Federal Center for Cardiovascular Surgery, Krasnoyarsk, Russia, e-mail: [mongushts@krascor.ru](mailto:mongushts@krascor.ru); <http://orcid.org/0000-0003-4530-8730>.

**Diana Yu. Makarova**, Student, Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russia, e-mail: [dyumakarova@gmail.com](mailto:dyumakarova@gmail.com); <https://orcid.org/0009-0004-4321-5711>.

**Aleksandra A. Shalyova**, Research Scientist, Siberian Federal University; Research Assistant of the SibFSCC of FMBA Russia, Krasnoyarsk, Russia, e-mail: [anellika@yandex.ru](mailto:anellika@yandex.ru); <http://orcid.org/0000-0002-2505-5978>.

Received 11.03.2025;  
review received 04.12.2025;  
accepted for publication 15.12.2025.

**Монгуш Таира Семеновна**, соискатель кафедры терапии, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; врач-кардиолог, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Красноярск, Россия, e-mail: [mongushts@krascor.ru](mailto:mongushts@krascor.ru); <http://orcid.org/0000-0003-4530-8730>.

**Макарова Диана Юрьевна**, студент, Сибирский федеральный университет, Красноярск, Россия, e-mail: [dyumakarova@gmail.com](mailto:dyumakarova@gmail.com); <https://orcid.org/0009-0004-4321-5711>.

**Шалёва Александра Андреевна**, инженер-исследователь, Сибирский федеральный университет; младший научный сотрудник, СибФНКЦ ФМБА России, Красноярск, Россия, e-mail: [anellika@yandex.ru](mailto:anellika@yandex.ru); <http://orcid.org/0000-0002-2505-5978>.

Поступила 11.03.2025;  
рецензия получена 04.12.2025;  
принята к публикации 15.12.2025.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-124-131>  
УДК 616.12-007.2-089.8-78:616.61-001.3-053.2:546.17-31

# Оценка безопасности и эффективности донации оксида азота в качестве нефропротектора у детей при коррекции септальных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения: рандомизированное пилотное исследование

Зинчук П.В.<sup>1</sup>, Ивкин А.А.<sup>1</sup>, Балахнин Д.Г.<sup>2</sup>, Синицкая А.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, 650002, Российская Федерация, Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница имени Н.Ф. Филатова» Департамента здравоохранения города Москвы, 123001, Российская Федерация, Москва, ул. Садовая-Кудринская, 15

## Аннотация

Острое почечное повреждение (ОПП) остается частым и прогностически неблагоприятным осложнением кардиохирургических операций у детей, проводимых в условиях искусственного кровообращения (ИК). Несмотря на многофакторный патогенез, ее ключевым звеном является эндотелиальная дисфункция и нарушение почечной перфузии. Оксид азота (NO), являющийся универсальным эндогенным вазодилататором и цитопротектором, теоретически способен нивелировать эти нарушения. Однако в педиатрической практике отсутствуют данные о безопасности и эффективности целенаправленной интраоперационной донации NO в контур ИК для профилактики ОПП, что определяет актуальность данного исследования.

**Цель:** оценить безопасность и эффективность интраоперационной донации NO в контур аппарата ИК (АИК) в качестве нефропротектора у детей при коррекции врожденных септальных пороков сердца.

**Материал и методы.** Проведено пилотное рандомизированное исследование. Тридцать пациентов были разделены на две группы: исследуемую ( $n = 15$ ), получавшую NO в концентрации 80 ppm на этапе ИК, и контрольную ( $n = 15$ ), не получавшую NO. Безопасность оценивали по уровню метгемоглобина и клиническому течению. Эффективность анализировали по динамике специфических биомаркеров ОПП (NGAL, IL-18) в крови и моче до операции, после ИК и через 16 ч, по изменению парциального давления кислорода в моче (PuO<sub>2</sub>), а также с помощью стратификации по шкале pRIFLE после операции.

**Результаты.** Применение ингаляционного NO в экстракорпоральный контур на этапе ИК признано безопасным: уровень метгемоглобина в группе пациентов, получавших NO, не превышал референсных значений (1,5% [1,35; 1,62]). Статистически значимых различий в интра- и послеоперационных клинических исходах между группами не выявлено. Показаны признаки потенциальной нефропротективной эффективности: несмотря на сопоставимое распределение пациентов по стадиям pRIFLE ( $p > 0,05$ ). В группе пациентов, получавших NO, зафиксированы достоверно более низкие концентрации NGAL в крови после ИК (352,4 [254,3; 417,1] против 599 [430,6; 676,7] нг/мл,  $p = 0,03$ ) и через 16 ч ( $p = 0,01$ ), а также в моче во всех послеоперационных точках ( $p = 0,001$ ). Уровень интерлейкина-18 (IL-18) через 16 ч также был значимо ниже в исследуемой группе как в крови (4,14 [2,49; 6,01] против 7,4 [4,56; 7,58] пг/мл,  $p = 0,02$ ), так и в моче (8,31 [7,57; 10,28] против 13,2 [8,57; 16,2] пг/мл,  $p = 0,047$ ). Показатель PuO<sub>2</sub> после ИК был значимо выше в группе пациентов, получавших NO (138,0 [96,5; 151,6] против 60,7 [57,2; 97,4] мм рт. ст.,  $p = 0,03$ ).

**Заключение.** Интраоперационная донация NO в концентрации 80 ppm у детей является безопасной методикой. Полученные данные о положительном влиянии на биомаркеры почечного повреждения и почечную оксигенацию позволяют считать ее перспективным методом нефропротекции.

## Ключевые слова:

оксид азота; острое повреждение почек; нефропротекция; кардиохирургия; искусственное кровообращение; дети; врожденные пороки сердца.

## Финансирование:

работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2024-0002 «Периоперационные нейропротективные стратегии в хирургии врожденных пороков сердца» при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках национального проекта «Наука и университеты». Номер государственного учета в НИОКТР: 124041800039-2.

✉ Зинчук Полина Вадимовна, e-mail: zpv2706@mail.ru.

© Зинчук П. В., Ивкин А. А., Балахнин Д. Г., Синицкая А. В., 2026

<b>Соответствие этики:</b>	<b>принципам</b>	проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (протокол № 10 от 23 октября 2023 г.).
<b>Для цитирования:</b>		Зинчук П.В., Ивкин А.А., Балахнин Д.Г., Синицкая А.В. Оценка безопасности и эффективности донации оксида азота в качестве нефропротектора у детей при коррекции септальных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения: рандомизированное пилотное исследование <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2026;41(1):124–131. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-124-131">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-124-131</a>

## Effect of nitric oxide on renal injury in children undergoing surgical correction of congenital septal heart defects under cardiopulmonary bypass: a single-center randomized prospective pilot clinical trial

Zinchuk P.V.<sup>1</sup>, Ivkin A.A.<sup>1</sup>, Balakhnin D.G.<sup>2</sup>, Sinitskaya A.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, 6, Boulevard named after Academician L.S. Barbarash (RI CPCD), Kemerovo, 650002, Russian Federation

<sup>2</sup> Children's City Clinical Hospital named after N.F. Filatov of the Moscow City Health Department, 15, Sadovaya-Kudrinskaya str., Moscow, 123001, Russian Federation

### Abstract

Acute kidney injury (AKI) remains a common and prognostically unfavorable complication of cardiac surgery in children performed under cardiopulmonary bypass (CPB). Nitric oxide (NO), a universal endogenous vasodilator and cytoprotector, has the potential to mitigate key mechanisms of AKI. However, in pediatric practice data are lacking regarding the safety and efficacy of targeted intraoperative NO delivery into the CPB circuit for AKI prevention.

**Aim:** To assess the safety and potential nephroprotective effect of delivering nitric oxide (80 ppm) directly into the cardiopulmonary bypass circuit during surgical correction of congenital septal heart defects in children.

**Material and Methods.** A pilot randomized study was conducted. Thirty patients were divided into two groups: the study group ( $n = 15$ ) received 80 ppm NO during CPB, and the control group ( $n = 15$ ) did not receive NO. Safety was assessed by methemoglobin levels and clinical course. Efficacy was analyzed by the dynamics of specific AKI biomarkers (NGAL, IL-18) in blood and urine before surgery, after CPB, and at 16 hours, by changes in urinary oxygen tension ( $\text{PuO}_2$ ), and by postoperative stratification using the pRIFLE criteria.

**Results.** Nitric oxide delivery into the extracorporeal circuit during cardiopulmonary bypass is recognized as safe: the methemoglobin level in the NO group did not exceed reference values (1.5% [1.35; 1.62]). No statistically significant differences were found in intra- and postoperative clinical outcomes between the groups. Preliminary signs of potential nephroprotective efficacy were demonstrated: despite a comparable distribution of patients by pRIFLE stages ( $p > 0.05$ ), the NO group showed significantly lower concentrations of blood NGAL after CPB (352.4 [254.3; 417.1] vs. 599 [430.6; 676.7] ng/ml,  $p = 0.03$ ) and at 16 hours ( $p = 0.01$ ), as well as in urine at all postoperative time points ( $p = 0.001$ ). The interleukin-18 (IL-18) level at 16 hours was also significantly lower in the intervention group, both in blood (4.14 [2.49; 6.01] vs. 7.4 [4.56; 7.58] pg/ml,  $p = 0.02$ ) and in urine (8.31 [7.57; 10.28] vs. 13.2 [8.57; 16.2] pg/ml,  $p = 0.047$ ). The urinary oxygen tension ( $\text{PuO}_2$ ) after CPB was significantly higher in the NO group (138.0 [96.5; 151.6] vs. 60.7 [57.2; 97.4] mmHg,  $p = 0.03$ ).

**Conclusion.** Intraoperative donation of nitric oxide at a concentration of 80 ppm is a safe technique in children. The obtained data on its positive effect on a panel of early renal injury biomarkers (NGAL, IL-18) and renal oxygenation ( $\text{PuO}_2$ ) against a comparable clinical pRIFLE profile suggest it is a promising nephroprotective method, warrants further investigation in larger trials.

<b>Keywords:</b>	nitric oxide; acute kidney injury; nephroprotection; cardiac surgery; cardiopulmonary bypass; children, congenital heart defects.
<b>Funding:</b>	the work was supported by the comprehensive program of fundamental scientific research of the Russian Academy of Sciences within the framework of the fundamental theme of the Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases No. 0419-2024-0002 "Perioperative neuroprotective strategies in surgery of congenital heart defects" with financial support from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the framework of the national project "Science and Universities". State registration number in R&D: 124041800039-2.

**For citation:**

Zinchuk P.V., Ivkin A.A., Balakhnin D.G., Sinitskaya A.V. Effect of nitric oxide on renal injury in children undergoing surgical correction of congenital septal heart defects under cardiopulmonary bypass: a single-center randomized prospective pilot clinical trial. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2026;41(1):124–131. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-124-131>

**Введение**

Распространенность кардиохирургических вмешательств у детей растет, что сопровождается увеличением количества послеоперационных осложнений. Среди детей, перенесших кардиохирургическое вмешательство, частота развития острого повреждения почек (ОПП) составляет от 5 до 42% [1].

Искусственное кровообращение (ИК) является неотъемлемой частью «открытой» кардиохирургии, однако, несмотря на современные разработки в этой области, применение ИК само по себе имеет повреждающее действие на детский организм. Коррекция врожденного порока сердца наиболее часто проводится детям до года, в том числе в период новорожденности. Кроме того, повышенный риск развития ОПП, сочетаемый с трудностями его ранней диагностики у детей [2], связан с анатомо-физиологическими особенностями мочевыделительной системы у детей. Ключевыми повреждающими механизмами ИК являются активация системного воспалительного ответа, гипотермия, гемодилюция, гемолиз, трансфузия донорских компонентов крови, а также гипоксия и гипероксия в сочетании с неблагоприятными условиями проведения ИК у детей (объем заполнения аппарата ИК (АИК), как правило, больше или равен объему циркулирующей крови ребенка) [3]. Поэтому поиск эффективных методов нефропротекции во время кардиохирургического вмешательства является важной задачей. Несмотря на то, что для большинства пациентов развитие ОПП проходит бесследно и пациенты полностью выздоравливают, данное осложнение связано с более тяжелым течением послеоперационного периода перегрузкой жидкостью, потребностью в методах заместительной почечной терапии, длительным пребыванием в отделении реанимации и в стационаре, переходом ОПП в хроническую болезнь почек, а также с увеличением риска летального исхода [4].

Применение оксида азота (NO) демонстрирует значительный потенциал как метод нефропротекции в кардиохирургии у пациентов различных возрастных групп с использованием ИК [5]. Это подтверждается результатами клинических исследований, а также данными серологических и гистологических исследований на экспериментальных животных моделях [6, 7]. Однако данных об использовании NO в педиатрической практике недостаточно, что создает значительные пробелы в понимании безопасности и эффективности применения данного метода у детей. В частности, отсутствуют четкие рекомендации по концентрации NO, длительности и способе применения, а также сведения о потенциальных побочных эффектах у данной категории пациентов.

Известно, что эндогенный NO связывается со свободным гемоглобином, который повышается в крови в результате гемолиза, связанного с механическим воздействием АИК и использованием донорской крови, тем самым истощая собственные запасы NO, что приводит к вазоконстрикции почечных сосудов [8]. Предполагаемой прикладной точкой воздействия экзогенного NO является

нейтрализация вазоконстрикторных систем почек параллельно со связыванием свободного гемоглобина в крови, что приводит к улучшению почечной перфузии, снижению ишемического повреждения тканей почек и в итоге к снижению риска развития ОПП [9].

Таким образом, вопрос влияния NO на функцию почек у детей является крайне актуальным, поскольку может способствовать разработке эффективных методов защиты почек у данной категории пациентов и улучшению их клинических исходов.

Цель исследования: оценка безопасности и эффективности NO для защиты почек у детей при коррекции врожденных пороков сердца в условиях ИК.

**Материал и методы**

Одноцентровое рандомизированное контролируемое пилотное исследование выполнено в НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово) согласно действующим нормативам и правилам проведения клинических исследований.

Тридцать пациентов были рандомизированы в 2 группы: получающие NO в дозе 80 ppm во время ИК (исследуемая группа,  $n = 15$ ) и не получающие NO (контрольная группа,  $n = 15$ ). Рандомизацию осуществляли методом конвертов.

Критерии включения:

- Планируемое хирургическое вмешательство по коррекции врожденного порока сердца (дефекта межпредсердной (ДМПП) или межжелудочковой перегородки (ДМЖП) в условиях ИК.
- Наличие информированного согласия об участии в исследовании, подписанного законным представителем ребенка.
- Возраст ребенка от 1 мес. до 5 лет.
- Масса тела от 3,5 до 20 кг.

Критерии невключения:

- Отсутствие информированного согласия законных представителей ребенка на участие в исследовании.
- Экстренные и срочные оперативные вмешательства.
- Наличие клинически выраженной анемии ( $Hb < 90$  г/л).
- Планируемый гипотермический режим ИК.
- Наличие иных врожденных пороков сердца, кроме изолированных ДМПП и ДМЖП.
- Заболевания почек в анамнезе.
- Имплантированный электрокардиостимулятор.
- Эпизоды десатурации в периоперационном периоде ( $SpO_2 < 90\%$ ).
- Острая инфекция или обострение хронической инфекции в периоперационном периоде.
- Сопутствующие аутоиммунные заболевания, наличие злокачественных новообразований, хирургические осложнения в послеоперационном периоде.

Критерии исключения:

- Интраоперационные осложнения, приведшие к изменению плана операции.

- Развитие тяжелой нестабильности гемодинамики, потребовавшей неплановой механической поддержки.
- Трансфузия в послеоперационном периоде.

Пациенты рандомизированы в группы по 15 человек. Каждая группа после оперативного вмешательства была оценена по шкале rRIFLE. Выбор шкалы обоснован тем, что rRIFLE является наиболее подходящей шкалой для оценки риска развития ОПП в детской группе, а также для ранней диагностики ОПП у пациентов с низким риском почечных осложнений [10].

За сутки до оперативного вмешательства проведена первичная оценка почечной функции. Эта оценка включала биохимическое исследование сыворотки крови (креатинин, мочевины, фракции билирубина, лактат), дополнительно оценивались общий клинический анализ крови (концентрация гемоглобина и гематокрит, нейтрофильно-лейкоцитарный коэффициент), общий анализ мочи, скорость клубочковой фильтрации (СКФ). В день операции после установки центрального венозного и мочевого катетеров осуществлялся забор крови и мочи для определения начальной концентрации маркеров повреждения почек (NGAL, IL-18), а также выполнена оценка кислотно-основного состояния (КОС) мочи для оценки доставки кислорода к тканям почек ( $\text{PuO}_2$ ).

Для обеспечения безопасности применения NO в течение всего этапа ИК осуществлен мониторинг уровня метгемоглобина (MetHb) в крови по анализу КОС крови. Вторую контрольную точку фиксировали после завершения этапа ИК. В этот момент производили забор материалов для анализа маркеров почечного повреждения в двух средах. По окончании операции оценивали такие интраоперационные данные, как объем инфузионной и трансфузионной нагрузки, концентрация гемоглобина и уровень гематокрита, концентрация лактата, темп диуреза, наименьшее среднее артериальное давление, частота сердечных сокращений,  $\text{SvO}_2$  венозной крови, потребность в симпатомиметической поддержке, а также длительность ИК и время пережатия аорты.

Третью контрольную точку фиксировали через 16 ч после завершения оперативного вмешательства. При этом была проведена комплексная оценка послеоперационных показателей, включающая первичные параметры с добавлением данных об объеме инфузионной терапии, темпе диуреза и гидробалансе, потребности в симпатомиметической поддержке за указанный период, а также стратификация пациента по шкале rRIFLE.

Полученный материал центрифугировался со скоростью 2000 об/мин в течение 10 мин для крови, 500 об/мин в течение 5 мин – для мочи. Для определения маркеров методом иммуноферментного анализа были использованы наборы NGAL (SEB388Hu), IL-18 (SEA064Hu) (CloudClone Corp., Китай).

### **Анестезиологическое пособие**

Первый этап (до ИК) обеспечивали методом тотальной внутривенной анестезии + ингаляционный наркоз: Пропофол 1% 1,5–2,5 мг/кг – индукция, 1–4 мг/кг/ч – поддержание; Севофлюран 5–8 об.% – индукция, 1–3 об.% – поддержание; Рокуроний 1% 0,3–0,6 мг/кг, поддержание

0,15–0,3 мг/кг; Фентанил 0,005% 5 мкг/кг – индукция и поддержание, кожный разрез – 10 мкг/кг. Во время операции осуществляли инвазивный мониторинг артериального давления в лучевой артерии, мониторинг частоты сердечных сокращений и сатурации гемоглобина посредством пульсоксиметрии, электрокардиографию в трех основных отведениях, NIRS-мониторинг, капнографию. Проводили лабораторный мониторинг КОС венозной и артериальной крови.

Второй этап (ИК) проводили с помощью аппарата Maquet HL-20 (Getinge, Швеция) с индивидуальным подбором оксигенатора. Этап ИК обеспечивался: Пропофол 1% 5–6 мг/кг/ч; Рокуроний 1% 0,15–0,3 мг/кг; Фентанил 0,005% 5 мкг/кг/ч. Первичное заполнение АИК: Гепарин 5 МЕ/мл раствора, раствор маннитола 15% – 3 мл/кг, раствор натрия гидрокарбоната 5% – 4 мл/кг; эр. Масса, свежемороженая плазма – 15–20 мл/кг (по показаниям); раствор альбумина 20% – 1 г/кг; стерофундин изотонический – до минимального уровня заполнения кардиотома и магистралей (с учетом ультрафильтрационной колонки). Во время работы с генератором NO контролировали уровень MetHb каждые 30 мин ( $N > 5\%$ ) по анализу КОС крови. За все время исследования безопасный уровень метгемоглобина не превышался.

Третий этап (этап после ИК) не отличался от первого этапа. Всем пациентам с ДМЖП рутинно после этапа ИК назначали внутривенную инфузию Эпинефрина в дозе 0,05 мкг/кг/ч для профилактики синдрома низкого сердечного выброса, которая продолжалась и в послеоперационном периоде.

### **Метод доставки NO в АИК**

Генератор NO (Тиапox (Россия), идентификационный номер 629232) подключали к кислородо-воздушной магистрали АИК через переходники  $\frac{1}{4}$  –  $\frac{1}{4}$  LL на расстоянии 30 см друг от друга: проксимально от оксигенатора подключалась магистраль мониторинга концентрации NO и  $\text{NO}_2$ , дистально – подача газа. На протяжении всего этапа ИК поддерживали концентрацию NO = 80 ppm.

### **Статистический анализ**

Статистическую обработку данных проводили в программе BioStat Pro 5.9.8. Поскольку большинство показателей имели выборочные распределения, существенно отличающиеся от нормального (критерий Шапиро – Уилка), использовали непараметрические методы статистического анализа. Результаты представлены медианой (Me) и квартилями: верхним (Q3) и нижним (Q1). Для сравнительного анализа количественных показателей применяли критерий Манна – Уитни<sup>1</sup>. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял 0,05. Для выявления различий качественных показателей использовали тест Фишера.

### **Результаты**

В пилотное исследование включили 30 пациентов, рандомизированных в 2 группы по 15 человек, которые были сопоставимы по клинико-демографическим показателям (табл. 1).

Кроме того, не было отмечено ни одного случая серьезных побочных эффектов, связанных с применением

<sup>1</sup> Трухачева Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. М.: ГЭО-ТАР-Медиа, 2013:379.

**Таблица 1.** Характеристика клинико-демографических показателей пациентов

**Table 1.** Characteristics of clinical and demographic indicators of patients

Параметр	Исследуемая группа, n = 15	Контрольная группа, n = 15	p
Мужской пол, n	5	4	0,402
Женский пол, n	10	11	
Возраст, мес.	8,0 [6,5; 23,5]	10,5 [6,5; 11]	0,98
Рост, см	68,0 [62,5; 83,5]	71,0 [69,0; 79,5]	0,45
Масса, кг	8,27 [6,95; 11,9]	8,55 [7,1; 11]	0,93
BSA, м <sup>2</sup>	0,43 [0,34; 0,54]	0,39 [0,35; 0,47]	0,87
ДМПП, n	8,0	8,0	1,0
ДМЖП, n	7,0	7,0	
Креатинин, мкмоль/л	32,5 [24,5; 38,8]	28,5 [20,5; 25,0]	0,22
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	82,5 [61,5; 96,3]	100,7 [91,2; 111,9]	0,12
Среднее артериальное давление, мм рт. ст.	62,0 [58,0; 67,0]	65,0 [56,0; 68,0]	0,09
Частота сердечных сокращений, уд/мин	125,0 [123,0; 131,0]	129,0 [120,0; 138,0]	0,41
SvO <sub>2</sub> , %	68,0 [66,0; 77,5]	68,3 [67,0; 70,5]	0,93
Гемоглобин, г/л	123,0 [110; 127,5]	113,0 [103,5; 125,5]	0,21
Гематокрит, %	36,0 [32,0; 36,9]	34,7 [31,8; 39,0]	0,72
Нейтрофилы, × 10 <sup>9</sup> /л	32,0 [17,7; 33,5]	22,4 [18,4; 25,5]	0,10
Лимфоциты, × 10 <sup>9</sup> /л	54,8 [46,2; 68,5]	66,6 [64,7; 72,6]	0,06
Нейтрофильно-лимфоцитарный коэффициент	0,59 [0,25; 0,71]	0,34 [0,26; 0,4]	0,07

NO, обе группы не отличались по течению интраоперационного периода (табл. 2). Интраоперационный уровень metHb не превышал безопасных значений и не имел статистически значимых различий между исследуемой и контрольной группами. Перевод пациента с искусственной вентиляции легких на спонтанное дыхание, перевод пациента из реанимации в профильное отделение и выписка его из стационара у всех пациентов осуществлялись в одинаковые сроки.

При стратификации пациентов по шкале pRIFLE была проведена оценка степени ОПП на основании процентного снижения исходной СКФ в послеоперационном периоде. Статистически значимых различий между исследуемой и контрольной группами по критериям шкалы pRIFLE

выявлено не было: показатели почасового диуреза (табл. 3) и распределение пациентов по стадиям на основании снижения СКФ (табл. 4) были сопоставимы.

Исследование показало статистически значимые различия концентраций биомаркеров почечного повреждения в исследуемой группе, получавшей NO, и в контрольной группе до появления клинических признаков ухудшения почечной функции. Хотя концентрации креатинина и мочевины в сыворотке крови, а также СКФ не отличались между группами, концентрация NGAL в крови и моче исследуемой группы была существенно ниже. Уровни IL-18 в крови и в моче также показали статистически значимые различия через 16 ч после окончания ИК – его концентрация была ниже в исследуемой группе (табл. 5).

**Таблица 2.** Сравнительная оценка параметров интраоперационного периода в исследуемых группах пациентов

**Table 2.** Comparative assessment of intraoperative period parameters in the studied groups of patients

Параметр	Исследуемая группа, n = 15	Контрольная группа, n = 15	p
Длительность ИК, мин	71,5 [54,5; 80,25]	52,0 [42,0; 72,5]	0,14
Длительность пережатия аорты, мин	39,0 [31,7; 44,25]	24,0 [22,0; 45,5]	0,24
Среднее артериальное давление, мм рт. ст.	51,5 [50,0; 54,0]	55,0 [53,0; 58,0]	0,07
Частота сердечных сокращений, уд/мин	128,0 [125,0; 133,0]	126,0 [117,0; 136,0]	0,32
SvO <sub>2</sub> , %	65,3 [61,0; 73,5]	63,1 [58,0; 72,5]	0,7
Vasoactive-Inotropic Score, у.е.	5,0	5,0	1,0
Гемоглобин во время ИК (самый низкий), г/л	76,0 [71,5; 83,5]	74,0 [72,0; 76,5]	0,27
Гематокрит во время ИК (самый низкий), %	24,0 [22,7; 25,75]	22,8 [22,5; 24,0]	0,07
Лактат во время ИК (самый высокий), ммоль/л	2,35 [1,97; 2,87]	2,35 [1,75; 2,43]	0,31
Объем трансфузии, мл	150,0 [142,5; 162,5]	125,0 [100,0; 162,5]	0,24
Объем трансфузии/вес	15,3 [11,8; 27,6]	16,4 [13,6; 26,9]	0,86
Объем ультрафильтрации, мл	1025,0 [900,0; 1300,0]	875,0 [775,0; 1025,0]	0,08
Объем ультрафильтрации/вес	114,0 [105,8; 155,8]	97,4 [85,5; 122,9]	0,34
Диурез, мл	175,0 [87,5; 200,0]	175,0 [145,0; 200,0]	0,97
Диурез/кг, мл/кг	21 [11,6; 28,9]	17,8 [12,9; 24,3]	0,79
Гидробаланс, мл	128,0 [-7,5; 275]	162,0 [100,0; 202,5]	0,97
Гидробаланс/кг, мл/кг	0 [-0,9; 28,5]	19,6 [12,0; 24,9]	0,33
PaO <sub>2</sub> до ИК, мм рт. ст.	139,0 [127,5; 160,7]	149,0 [128,5; 148,0]	0,89
PaO <sub>2</sub> после ИК, мм рт. ст.	118,0 [91,0; 126,0]	135,0 [119,7; 152,0]	0,23
PuO <sub>2</sub> <sup>1</sup> до ИК, мм рт. ст.	125,0 [114,3; 135,6]	117,0 [112,4; 133,2]	0,61
PuO <sub>2</sub> после ИК, мм рт. ст.	138,0 [96,5; 151,6]	60,7 [57,2; 97,4]	0,03
MetHb, %	1,5 [1,35; 1,62]	1,25 [1,17; 1,4]	0,35

Примечание: PuO<sub>2</sub><sup>1</sup> – парциальное давление кислорода в моче.

Таблица 3. Сравнительная оценка параметров послеоперационного периода в исследуемых группах пациентов

Table 3. Comparative assessment of the parameters of the postoperative period in the studied groups of patients

Параметр	Исследуемая группа, n = 15	Контрольная группа, n = 15	p
Креатинин, мкмоль/л	43,0 [36,5; 50,0]	39,0 [33,5; 46,5]	0,31
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	68,5 [51,1; 83,8]	88,1 [73,0; 96,4]	0,06
Гемоглобин, г/л	120,0 [111,0; 125,0]	111,0 [98,0; 113,3]	0,16
Среднее артериальное давление, мм рт. ст.	51,5 [50,0; 54,0]	55,0 [53,0; 58,0]	0,07
Частота сердечных сокращений, уд/мин	128,0 [125,0; 133,0]	126,0 [117,0; 136,0]	0,32
SvO <sub>2</sub> , %	74,4 [72,5; 75,4]	75,2 [72,7; 76,6]	0,84
Vasoactive-Inotropic Score, у.е.	5,0	5,0	1,0
Нейтрофилы, × 10 <sup>9</sup> /л	72,0 [58,1; 75,5]	69,6 [61,7; 75,3]	0,8
Лимфоциты, × 10 <sup>9</sup> /л	20,2 [17,5; 23,5]	19,6 [15,1; 28,6]	0,93
Нейтрофильно-лимфоцитарный коэффициент	3,56 [2,61; 4,35]	3,57 [2,16; 5,17]	0,93
Объем полученной жидкости за 16 ч/кг	55,8 [44,7; 81,3]	75,6 [65,7; 82,3]	0,34
Баланс жидкости за 16 ч/кг, мл/кг	0 [-0,9; 28,5]	19,6 [12,0; 24,9]	0,49
Диурез, мл	541,0 [468,0; 669,5]	571,0 [413,7; 674,0]	0,85
Почасовой диурез/кг, мл/кг/ч	4,2 [3,5; 5,5]	4,2 [2,4; 5,3]	0,63
pH мочи	5,0 [4,87; 5,6]	5,2 [5,0; 5,6]	0,09
Относительная плотность мочи	1,023 [1,020; 1,025]	1,020 [1,020; 1,025]	0,1
PuO <sub>2</sub> <sup>1</sup> через 16 ч, мм рт. ст.	136,0 [127,1; 136,8]	128,0 [83,2; 139,3]	0,62
Длительность искусственной вентиляции легких, ч	8,0 [6,0; 9,5]	6,0 [5,0; 10,5]	0,23
Длительность пребывания в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, ч	72,0 [24,0; 72,0]	43,5 [23,2; 45,2]	0,18
Длительность пребывания в стационаре, дни	8,0 [6,0; 11,0]	9,5 [8,0; 10,2]	0,53

Примечание: PuO<sub>2</sub><sup>1</sup> – парциальное давление кислорода в моче.

Таблица 4. Распределение пациентов по шкале pRIFLE

Table 4. Distribution of patients according to the pRIFLE criteria

Критерий pRIFLE (снижение СКФ)	Исследуемая группа, n = 15	Контрольная группа, n = 15	p
< 25%	9 (60%)	7 (47%)	0,505
25–49% (Risk)	6 (40%)	8 (53%)	

Таблица 5. Динамика изменения концентрации маркеров

Table 5. Dynamics of changes in marker concentration

Маркер	Контрольная точка	Исследуемая группа, n = 15	Контрольная группа, n = 15	p
NGAL (кровь), нг/мл	Исходный	106,7 [65,3; 254,5]	163,4 [113,9; 221,6]	0,34
	После ИК	352,4 [254,3; 417,1]	599 [430,6; 676,7]	<b>0,03</b>
	Через 16 ч	246 [141,7; 386,4]	569 [504,2; 717,3]	<b>0,01</b>
NGAL (моча), нг/мл	Исходный	2,95 [2,13; 6,9]	7,6 [6,14; 9,7]	0,06
	После ИК	6,4 [3,41; 8,59]	14,2 [11,4; 29,2]	<b>0,001</b>
	Через 16 ч	4,28 [1,8; 6,06]	12,1 [10,2; 15,3]	<b>0,001</b>
IL-18 (кровь), пг/мл	Исходный	5,17 [3,74; 15,7]	2,98 [1,9; 5,02]	0,1
	После ИК	7,23 [6,2; 9,26]	5,37 [3,71; 11,9]	0,67
	Через 16 ч	4,14 [2,49; 6,01]	7,4 [4,56; 7,58]	<b>0,02</b>
IL-18 (моча), пг/мл	Исходный	8,43 [7,74; 10,4]	9,76 [4,73; 13,2]	0,84
	После ИК	11,9 [9,39; 12,8]	12,3 [9,26; 15,9]	0,85
	Через 16 ч	8,31 [7,57; 10,28]	13,2 [8,57; 16,2]	<b>0,047</b>

## Обсуждение

Полученные результаты демонстрируют, что интраоперационная донация NO в концентрации 80 ppm у детей не приводит к увеличению частоты осложнений, ухудшению клинического течения и является гемодинамически безопасной. Это подтверждается отсутствием статистически значимых различий в течение интра- и послеоперационного периодов между группами, а также отсутствием осложнений, специфически связанных с применением газа. Ключевым лабораторным показателем безопасности стал уровень метгемоглобина, который в группе NO не превышал референсных значений и не отличался от контрольной группы, что согласуется с данными литературы для применяемой концентрации [11].

Несмотря на сопоставимую стратификацию пациен-

тов по шкале pRIFLE в послеоперационном периоде, применение NO ассоциировалось с выраженным положительным влиянием на панель ранних биомаркеров ОПП. В исследуемой группе были зафиксированы статистически значимо низкие концентрации NGAL как в крови, так и в моче на этапах после ИК и через 16 ч. Важно отметить, что снижение уровня интерлейкина-18 (IL-18) в крови и моче через 16 ч также было более выраженным в группе с применением NO. Совокупность этих данных указывает на возможное подавление тубулярного повреждения и воспаления на тканевом уровне, предшествующее клиническим проявлениям. Полученное нами увеличение PuO<sub>2</sub> более чем в два раза (138,0 против 60,7 мм рт. ст.) согласуется с данными исследований [12, 13], где донация NO также ассоциировалась со значимым улучшени-

ем почечной оксигенации, измеряемой по  $\text{PuO}_2$ , и коррелировала со снижением риска ОПП. Это подтверждает тот факт, что улучшение оксигенации за счет компенсации дефицита NO [8, 9] является рабочим механизмом и в педиатрической популяции.

Выбор концентрации NO в 80 ppm для настоящего исследования был основан на анализе предшествующих работ. В исследованиях на взрослых пациентах, включая лиц с хронической болезнью почек, применение NO в концентрации 40–80 ppm продемонстрировало тенденцию к снижению риска ОПП и улучшению почечной функции, в том числе за счет компенсации дефицита эндогенного NO [7, 12]. Экспериментальные данные подтверждают, что донация NO в данной концентрации не усиливает процессы апоптоза, пироптоза и некроптоза в почечной паренхиме, что дополнительно обосновывает ее безопасность [14]. Таким образом, полученные нами результаты согласуются с имеющимися данными о нефропротективном потенциале NO и подтверждают обоснованность выбранного режима дозирования.

Влияние NO на системное воспаление при ИК остается предметом дискуссии, возможно, вследствие его двойственной роли в модуляции иммунного ответа [15]. В нашем исследовании мы не выявили значимого влияния донации NO на динамику нейтрофильно-лимфоцитарного коэффициента. Сравнительно низкий уровень IL-18 в исследуемой группе может отражать в большей степени локальное противовоспалительное действие в почках, чем системный эффект. Для более комплексной оценки влияния NO на системный воспалительный ответ при ИК у детей необходимы дальнейшие исследования с включением более широкой панели цитокинов.

Существующие немногочисленные клинические исследования в педиатрической популяции в основном были сфокусированы на кардиопротективных эффектах ингаляционного NO в более низких концентрациях (20 ppm) и показали улучшение гемодинамических параметров и сокращение сроков реабилитации [16, 17]. Настоящее исследование дополняет эти данные, оценивая интраоперационную донацию NO непосредственно в контур ИК именно с точки зрения нефропротекции у детей.

Проведенное пилотное исследование подтверждает безопасность и демонстрирует предварительные признаки нефропротективной эффективности интраоперационной донации NO в концентрации 80 ppm у детей, оперированных в условиях ИК. С технической точки зрения преимуществом предложенного метода является возможность использования отечественного генератора NO, что делает интраоперационную нефропротекцию доступной для практического применения. Основным ограничением работы является малый размер выборки, что не позволяет делать окончательные выводы об эффективности. Кроме того, ограниченное число контрольных точек не обеспечивает фиксирование полной динамики исследуемых биомаркеров, а увеличение объема забора крови для их анализа сопряжено с риском развития ятрогенной анемии у детей данной возрастной группы. Дальнейшие исследования на более крупных когортах должны быть направлены на подтверждение полученных результатов, оценку влияния на жесткие клинические исходы (например, потребность в заместительной почечной терапии), а также на изучение оптимальных режимов дозирования и длительности применения NO. Включение дополнительных перспективных биомаркеров повреждения почек

(KIM-1, L-FABP) позволит получить более полную картину нефропротективного эффекта.

## Заключение

Главным результатом настоящего пилотного исследования является доказательство безопасности интраоперационной донации NO в концентрации 80 ppm у детей при радикальной коррекции врожденных септальных пороков сердца в условиях ИК. Безопасность подтверждается отсутствием связанных с NO осложнений, сопоставимым течением интра- и послеоперационного периода в группах, а также тем, что уровень метгемоглобина не превышал допустимых значений.

Полученные данные свидетельствуют о предварительных признаках потенциального нефропротективного эффекта применяемой методики. Этот вывод основывается на статистически значимом снижении концентраций ранних биомаркеров ОПП (NGAL и IL-18) в крови и моче, а также на повышении парциального давления кислорода в моче ( $\text{PuO}_2$ ) в исследуемой группе по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, результаты исследования обосновывают целесообразность и необходимость проведения дальнейших рандомизированных клинических испытаний на более крупной выборке.

## Литература / References

- Sharma A., Chakraborty R., Sharma K., Sethi S.K., Raina R. Development of acute kidney injury following pediatric cardiac surgery. *Kidney Res. Clin. Pract.* 2020;39(3):259–268. <https://doi.org/10.23876/j.krcp.20.053>
- Балахнин Д.Г., Черных И.И., Ивкин А.А., Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л. Проблема диагностики острого повреждения почек у детей, оперированных в условиях искусственного кровообращения. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2023;20(6):106–115. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2023-20-6-106-115>
- Balakhnin D.G., Chernykh I.I., Ivkin A.A., Grigoriev E.V., Shukevich D.L. The problem of the diagnosis of acute kidney injury in children operated under the conditions of artificial circulation. *Messenger of anesthesiology and resuscitation.* 2023;20(6):106–115. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2023-20-6-106-115>
- Kraft F., Schmidt C., Van Aken H., Zarbock A. Inflammatory response and extracorporeal circulation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2015;29(2):113–123. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2015.03.001>
- Борщикова Т.И., Кардаш С.В., Сергеева О.Н., Цыганова М.П. Применение почечно-заместительной терапии у детей Кемеровской области. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2016;(1):77–85. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2016-1-77-85>
- Borshchikova T.I., Kardash S.V., Sergeeva O.N., Tsyganova M.P. Application renal replacement therapy in children in kemerovo region. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2016;(1):77–85. (In Russ.). <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2016-1-77-85>
- Михайлова А.А., Ивкин А.А., Григорьев Е.В. Перспективы применения ингаляционного оксида азота с целью органопroteкции при кардиохирургических вмешательствах в условиях искусственного кровообращения: аналитический обзор. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2024;13(4S):217–229. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2024-13-4S-217-229>
- Mikhailova A.A., Ivkin A.A., Grigoriev E.V. Perspectives on using inhaled nitric oxide and its organ protection features in cardiovascular surgeries with cardiopulmonary bypass: a systematic review. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2024;13(4S):217–229. (In Russ.) <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2024-13-4S-217-229>
- Lei C., Berra L., Rezoagli E., Yu B., Dong H., Yu S. et al. Nitric Oxide Decreases Acute Kidney Injury and Stage 3 Chronic Kidney Disease after Cardiac Surgery. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(10):1279–1287. <https://doi.org/10.1164/rccm.201710-2150OC>
- Тё М.А., Подкосянов Ю.К., Кравченко И.В., Чурилина Е.А., Свирко Ю.С., Козлов Б.Н. и др. Нефармакологические нефропротективные стратегии в сочетании с доставкой оксида азота у кардиохирургических пациентов с хронической болезнью почек: рандомизированное контролируемое исследование. *Патология*

- кровообращения и кардиохирургия. 2024;28(4):46–58. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2024-4-46-58>
- Тюо М.А., Podoksenov Yu.K., Kravchenko I.V., Churilina E.A., Svirko Yu.S., Kozlov B.N. et al. Non-pharmacologic nephroprotective strategies combined with nitric oxide delivery in cardiac surgical patients with chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2024;28(4):46–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2024-4-46-58>
8. Зинчук П.В., Ивкин А.А., Григорьев Е.В., Балахнин Д.Г. Роль оксида азота в нефропротекции при хирургической коррекции пороков сердца у детей (обзор литературы). *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2024;21(6):122–129. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-6-122-129>
  - Zinchuk P.V., Ivkin A.A., Grigoriev E.V., Balakhnin D.G. The role of nitric oxide in nephroprotection during surgical correction of congenital heart disease in children (literature review). *Messenger of anesthesiology and resuscitation*. 2024;21(6):122–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-6-122-129>
  9. Yu Y., Li C., Zhu S., Jin L., Hu Y., Ling X. et al. Diagnosis, pathophysiology and preventive strategies for cardiac surgery-associated acute kidney injury: a narrative review. *Eur. J. Med. Res*. 2023;28(1):45. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-00990-2>
  10. Lex D. J., Tóth R., Cserep Z., Alexander S. I., Breuer T., Sápi E. et al. A comparison of the systems for the identification of postoperative acute kidney injury in pediatric cardiac patients. *Ann Thorac. Surg*. 2014;97(1):202–210. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.09.014>
  11. Лебедева А.Ю., Куренков Д.А., Балан В.М., Байдаев М.А. Метгемоглобинемия, проявляющаяся клиникой острого коронарного синдрома (клинические наблюдения). *Анестезиология и реаниматология*. 2025;(1):101–108.
  - Lebedeva A.Yu., Kurenkov D.A., Balan V.M., Baidaev M.A. Methemoglobinemia with symptoms of acute coronary syndrome. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2025;(1):101–108. (In Russ., In Engl.) <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology2025011101>
  12. Kamenshchikov N.O., Anfinogenova Y.J., Kozlov B.N., Svirko Y.S., Pekarskiy S.E., Evtushenko V.V. et al. Nitric oxide delivery during cardiopulmonary bypass reduces acute kidney injury: A randomized trial. *J. Thorac. Cardiovasc Surg*. 2022;163(4):1393–1403.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.03.182>
  13. Zhu M. Z.L., Martin A., Cochrane A.D., Smith J.A., Thrift A.G., Harrop G.K., et al. Urinary hypoxia: an intraoperative marker of risk of cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(12):2191–2201. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy047>
  14. Тё М.А., Каменщиков Н.О., Подоксенов Ю.К., Мухомедзянов А.В., Маслов Л.Н., Кравченко И.В. и др. Влияние доставки оксида азота на процессы апоптоза, некроптоза и пироптоза в почечной паренхиме при моделировании искусственного кровообращения: экспериментальное исследование. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2024;21(3):26–33. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-3-26-33>
  - Tyo M.A., Kamenshchikov N.O., Podoksenov Yu.K., Mukhomedyanov A.V., Maslov L.N., Kravchenko I.V., Churilina E.A. et al. The influence of nitric oxide delivery on the processes of apoptosis, necroptosis and pyroptosis in the renal parenchyma after simulating cardiopulmonary bypass: an experimental study. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*. 2024;21(3):26–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-3-26-33>
  15. Abramowitz L.K., Hanover J.A. Chronically elevated O-GlcNAcylation Limits nitric oxide production and deregulates specific pro-inflammatory cytokines. *Front. Immunol*. 2022;13:802336. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.802336>
  16. James C., Millar J., Horton S. Nitric oxide administration during paediatric cardiopulmonary bypass: a randomised controlled trial. *Intensive Care Med*. 2016;42:1744–1752. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4420-6>
  17. Kolcz J., Karnas E., Madeja Z., Zuba-Surma E.K. The cardioprotective and anti-inflammatory effect of inhaled nitric oxide during Fontan surgery in patients with single ventricle congenital heart defects: a prospective randomized study. *J. Intensive Care*. 2022;10(1):48. <https://doi.org/10.1186/s40560-022-00639-y>

## Информация о вкладе авторов

Зинчук П.В. – написание статьи, сбор и анализ данных, статистический анализ, поиск литературы по проблематике; Ивкин А.А. – разработка дизайна исследования, участие в обсуждении результатов, статистический анализ; Балахнин Д.Г. – разработка дизайна исследования, сбор и анализ данных; Синицкая А.В. – подготовка биологических проб, выполнение иммуноферментного анализа.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Сведения об авторах

**Зинчук Полина Вадимовна**, младший научный сотрудник, лаборатория органопroteкции у детей с врожденными пороками сердца, отдел хирургии сердца и сосудов, НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия, e-mail: [zpv2706@mail.ru](mailto:zpv2706@mail.ru); <http://orcid.org/0009-0006-7717-9856>.

**Ивкин Артем Александрович**, канд. мед. наук, заведующий лабораторией органопroteкции у детей с врожденными пороками сердца, отдел хирургии сердца и сосудов, НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия, e-mail: [aai-tema@mail.ru](mailto:aai-tema@mail.ru); <http://orcid.org/0000-0002-3899-1642>.

**Балахнин Дмитрий Геннадьевич**, врач-анестезиолог-реаниматолог, отделение анестезиологии-реанимации, ДГКБ им. Н.Ф. Филатова ДЗМ, Москва, Россия, e-mail: [balakhnindm@mail.ru](mailto:balakhnindm@mail.ru); <http://orcid.org/0000-0002-9479-4694>.

**Синицкая Анна Викторовна**, канд. биол. наук, научный сотрудник, лаборатория геномной медицины, отдел экспериментальной медицины, НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия, e-mail: [sepoav1991@gmail.com](mailto:sepoav1991@gmail.com); <http://orcid.org/0000-0002-4467-8732>.

Поступила 11.04.2025;  
отправлена на доработку 17.04.2025;  
рецензия получена 25.12.2025;  
принята к публикации 28.01.2026.

## Information on author contributions

Zinchuk P.V. – writing the article, data collection and analysis, statistical analysis, literature search on the problem; Ivkin A.A. – study design, result discussion, statistical analysis; Balakhnin D.G. – study design, data collection and analysis; Sinitskaya A.V. – preparation of biological samples, performing enzyme immunoassay.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## Information about the authors

**Polina V. Zinchuk**, Junior Research Scientist, Laboratory of Organoprotection in Children with Congenital Heart Defects, Department of Heart and Vascular Surgery, RI CICD, Kemerovo, Russia, e-mail: [zpv2706@mail.ru](mailto:zpv2706@mail.ru); <http://orcid.org/0009-0006-7717-9856>.

**Artem A. Ivkin**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Organoprotection in Children with Congenital Heart Defects, Department of Heart and Vascular Surgery, RI CICD, Kemerovo, Russia, e-mail: [aai-tema@mail.ru](mailto:aai-tema@mail.ru); <http://orcid.org/0000-0002-3899-1642>.

**Dmitry G. Balakhnin**, Anesthesiologist and Emergency Physician, Anesthesiology and Intensive Care Department, Children's City Clinical Hospital named after N.F. Filatov of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia, e-mail: [balakhnindm@mail.ru](mailto:balakhnindm@mail.ru); <http://orcid.org/0000-0002-9479-4694>.

**Anna V. Sinitskaya**, Cand. Sci. (Biol.), Research Scientist, Laboratory of Genomic Medicine, RI CICD, Kemerovo, Russia, e-mail: [sepoav1991@gmail.com](mailto:sepoav1991@gmail.com); <http://orcid.org/0000-0002-4467-8732>.

Received 11.04.2025  
Submitted for revision 17.04.2025;  
review received 25.12.2025;  
accepted for publication 28.01.2026.

# Бета-адренореактивность мембран эритроцитов как биомаркер клинического фенотипа суправентрикулярных реентри тахикардий у детей

Якимова Е.В., Свинцова Л.И., Реброва Т.Ю., Муслимова Э.Ф.,  
Джаффарова О.Ю., Афанасьев С.А.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

## Аннотация

Пароксизмальные суправентрикулярные реентри тахикардии (ПСРТ) представляют собой наиболее распространенный класс тахикардий в детском возрасте. Их клиническое течение отличается выраженной гетерогенностью. Степень клинических проявлений зависит не только от электрофизиологических свойств субстрата аритмии, но и от индивидуальной реактивности симпатической нервной системы (СНС). Несмотря на понимание общей роли СНС, оценка ее индивидуального вклада у конкретного пациента остается сложной задачей. Бета-адренореактивность мембран эритроцитов ( $\beta$ -АРМ) является интегральным маркером функционального состояния  $\beta$ -адренорецепторов и оценивает их функциональное состояние *in vitro* по степени стабилизации мембраны под действием  $\beta$ -адреноблокатора. Повышение показателя  $\beta$ -АРМ ( $> 20$  усл. ед.) интерпретируется как признак десенситизации рецепторов – адаптационного ответа на их хроническую гиперстимуляцию, что служит косвенным маркером длительной симпатической гиперактивации.

**Цель:** оценить уровень  $\beta$ -АРМ у детей с различными формами ПСРТ и определить его взаимосвязь с наличием, частотой и тяжестью клинических пароксизмов.

**Материал и методы.** В одноцентровое ретроспективное исследование включены 38 детей в возрасте от 7 до 17 лет, из них 15 (группа 1) – с асимптомным феноменом Вольфа – Паркинсона – Уайта (WPW) и 23 (группа 2) – с симптомными ПСРТ (с синдромом WPW и атриовентрикулярной узловой реципрокной тахикардией (АВУРТ)). Уровень  $\beta$ -АРМ определяли фотометрическим методом по торможению гипотонического гемолиза неселективным  $\beta$ -блокатором *in vitro*. Клиническую тяжесть оценивали по оригинальной балльной шкале.

**Результаты.** Уровень  $\beta$ -адренореактивности мембран эритроцитов ( $\beta$ -АРМ) был статистически значимо выше у детей с симптомными суправентрикулярными реентри тахикардиями по сравнению с бессимптомным феноменом WPW ( $21,5 \pm 8,9$  усл. ед. vs  $14,2 \pm 3,5$  усл. ед.;  $p = 0,01$ ). Каждое увеличение  $\beta$ -АРМ на 1% повышало шансы симптомного течения в 2,05 раза (OR = 2,05; 95% ДИ: 1,28–3,28;  $p = 0,003$ ). Более высокие значения  $\beta$ -АРМ выявлены у пациентов с пароксизмами в покое ( $22,5 [20,8; 24,2]$  усл. ед.) по сравнению с нагрузочными ( $18,9 [16,1; 21,7]$  усл. ед.;  $p = 0,032$ ), а также у пациентов, требующих медикаментозного купирования ( $20,51 [17,70; 37,47]$  усл. ед.) по сравнению со спонтанно купирующимися ( $16,20 [10,44; 20,00]$  усл. ед.;  $p = 0,041$ ). Наиболее тяжелое течение, характеризующееся частыми, резистентными к купированию, длительными пароксизмами с высокой частотой сердечных сокращений (ЧСС), возникало при высоких уровнях  $\beta$ -АРМ ( $32,6 [24,12; 38,62]$  усл. ед.).

**Заключение.** Повышенный уровень  $\beta$ -АРМ, отражающий десенситизацию  $\beta$ -адренорецепторов, является статистически значимым предиктором симптомного течения ПСРТ у детей и возникает в группе с более тяжелым клиническим фенотипом. Определение  $\beta$ -АРМ может служить дополнительным неинвазивным инструментом для стратификации риска у детей с бессимптомным феноменом WPW.

<b>Ключевые слова:</b>	детская кардиология; суправентрикулярная тахикардия; вегетативная нервная система; бета-адренорецепторы; адренореактивность.
<b>Финансирование:</b>	исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, № гос. регистрации 122020300183-4.
<b>Соответствие принципам этики:</b>	протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 208 от 20.01.2021 г.).
<b>Для цитирования:</b>	Якимова Е.В., Свинцова Л.И., Реброва Т.Ю., Муслимова Э.Ф., Джаффарова О.Ю., Афанасьев С.А. Бета-адренореактивность мембран эритроцитов как биомаркер клинического фенотипа суправентрикулярных реентри тахикардий у детей. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2026;41(1):132–139. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-132-139">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-132-139</a>

✉ Якимова Евгения Валентиновна, e-mail: [evgenia@cardio-tomsk.ru](mailto:evgenia@cardio-tomsk.ru).

© Якимова Е. В., Свинцова Л. И., Реброва Т. Ю., Муслимова Э. Ф., Джаффарова О. Ю., Афанасьев С. А., 2026

# Beta-adrenergic reactivity of erythrocyte membranes as a biomarker of the clinical phenotype of supraventricular reentrant tachycardias in children

Yakimova E.V., Svintsova L.I., Rebrova T.Yu., Muslimova E.F.,  
Jaffarova O.Yu., Afanasyev S.A

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences  
(Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC), 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

## Abstract

**Introduction.** Paroxysmal supraventricular reentrant tachycardias (PSRTs) are the most common class of tachyarrhythmias in childhood. Their clinical course is characterized by marked heterogeneity. The severity of clinical manifestations depends not only on the electrophysiological properties of the arrhythmia substrate but also on the individual reactivity of the sympathetic nervous system (SNS). Despite understanding the general role of the SNS, assessing its individual contribution in a particular patient remains challenging. Beta-adrenergic reactivity of erythrocyte membranes ( $\beta$ -ARM) is an integral marker of  $\beta$ -adrenergic receptor function and assesses their functional state *in vitro* based on the degree of membrane stabilization under the influence of a  $\beta$ -blocker. An increase in  $\beta$ -ARM ( $> 20$  arbitrary units) is interpreted as a sign of receptor desensitization—an adaptive response to chronic hyperstimulation, which serves as an indirect marker of prolonged sympathetic hyperactivation.

**Aim:** To assess  $\beta$ -ARM levels in children with various forms of WPW and determine their relationship with the presence, frequency, and severity of clinical paroxysms.

**Material and Methods.** A single-center retrospective study included 38 children aged 7 to 17 years, including 15 (Group 1) with asymptomatic WPW syndrome and 23 (Group 2) with symptomatic WPW syndrome (WPW syndrome and AVNRT).  $\beta$ -ARM levels were determined photometrically by *in vitro* inhibition of hypotonic hemolysis with a nonselective  $\beta$ -blocker. Clinical severity was assessed using an original scoring system. Statistical analysis included the Mann – Whitney *U* test, Spearman correlation, and logistic regression.

**Results.** The level of  $\beta$ -adrenergic activity of erythrocyte membranes ( $\beta$ -ARM) was significantly higher in children with symptomatic supraventricular reentrant tachycardias compared to asymptomatic WPW phenomenon ( $21.5 \pm 8.9$  arbitrary units vs  $14.2 \pm 3.5$  arbitrary units;  $p = 0.01$ ). Each 1% increase in  $\beta$ -ARM increased the odds of a symptomatic course by 2.05 times (OR = 2.05; 95% CI: 1.28–3.28;  $p = 0.003$ ). Higher values of  $\beta$ -ARM were found in patients with paroxysms at rest ( $22.5 [20.8; 24.2]$  arbitrary units) compared to those with exercise ( $18.9 [16.1; 21.7]$  arbitrary units;  $p = 0.032$ ), as well as in patients requiring drug relief ( $20.51 [17.70; 37.47]$  arbitrary units) compared to those spontaneously relieved ( $16.20 [10.44; 20.00]$  arbitrary units;  $p = 0.041$ ). The most severe course, characterized by frequent, treatment-resistant, prolonged paroxysms with a high heart rate, is associated with the highest  $\beta$ -ARM level ( $32.6 [24.12; 38.62]$  arbitrary units;  $p = 0.009$ ).

**Conclusion.** Elevated  $\beta$ -ARM levels, reflecting  $\beta$ -adrenergic receptor desensitization, are a statistically significant predictor of symptomatic PSRT course in children and are associated with a more severe clinical phenotype. Determination of  $\beta$ -ARM can serve as an additional non-invasive tool for risk stratification in children with asymptomatic WPW.

<b>Keywords:</b>	pediatric cardiology; supraventricular tachycardia; autonomic nervous system; beta-adrenergic receptors; adrenergic reactivity.
<b>Funding:</b>	the study was conducted within the framework of the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, state registration number 122020300183-4.
<b>Compliance with ethical principles:</b>	the study protocol was approved by the local ethics committee Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC (protocol No. 208 dated January 20, 2021).
<b>For citation:</b>	Yakimova E.V., Svintsova L.I., Rebrova T.Yu., Muslimova E.F., Jaffarova O.Yu., Afanasyev S.A. Beta-adrenergic reactivity of erythrocyte membranes as a biomarker of the clinical phenotype of supraventricular reentrant tachycardias in children. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2026;41(1):132–139. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-132-139">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-132-139</a>

## Введение

Пароксизмальные суправентрикулярные реентри тахикардии (ПСРТ), включающие атриовентрикулярные узловые реципрокные тахикардии (АВУРТ) и тахикардии с участием дополнительных предсердно-желудочковых соединений (ДПЖС), представляют собой наиболее распространенный класс устойчивых тахиаритмий в детском возрасте<sup>1</sup>. Их клиническое течение отличается выраженной гетерогенностью – от бессимптомных форм, являющихся случайной электрокардиографической находкой, до тяжелых, жизнеугрожающих пароксизмов, особенно у пациентов с синдромом Вольфа – Паркинсона – Уайта (WPW) и быстрым антероградным проведением по дополнительным путям [1].

Патофизиологическим субстратом ПСРТ является наличие анатомического или функционального контура реентри [2], а триггером для его активации и поддержания часто выступает изменение вегетативного баланса [3]. Симпатическая нервная система (СНС) играет ключевую проаритмогенную роль: катехоламинергическая стимуляция через  $\beta$ 1-адренорецепторы миокарда и проводящих путей снижает рефрактерность и увеличивает скорость проведения, создавая электрофизиологические условия, благоприятные для возникновения и поддержания циркуляции волны возбуждения. В последние годы сформировалась концепция «нейрогенного ремоделирования», предполагающая, что повторяющиеся эпизоды тахикардии сами по себе могут индуцировать хроническую активацию СНС, формируя порочный круг и усугубляя течение аритмий [4–6].

Несмотря на понимание общей роли СНС, оценка ее индивидуального вклада у конкретного пациента, особенно в педиатрической практике, остается сложной задачей. В этом контексте метод определения  $\beta$ -адренореактивности мембран эритроцитов ( $\beta$ -АРМ) предлагает следующее решение. Он оценивает функциональное состояние  $\beta$ -адренорецепторов *in vitro* по степени стабилизации липидного бислоя мембраны под действием  $\beta$ -адреноблокатора. Повышение показателя  $\beta$ -АРМ ( $> 20$  усл. ед.) интерпретируется как признак десенситизации рецепторов – адаптационного ответа на их хроническую гиперстимуляцию, что служит косвенным, но стандартизированным маркером длительной симпатической гиперактивации [7–9]. Хотя связь симпатической гиперактивности с частотой и резистентностью аритмий, например, фибрилляции предсердий у взрослых, хорошо документирована [10], ее роль в модуляции клинического фенотипа ПСРТ у детей, особенно в контексте индивидуальной адренореактивности, изучена недостаточно. Восполнение этого пробела может иметь важное практическое значение для совершенствования стратификации риска, в первую очередь, у детей с асимптомным феноменом WPW, а также для персонализации терапевтических подходов [11].

Цель исследования: оценить уровень  $\beta$ -АРМ у детей с различными формами ПСРТ (феномен WPW, синдром WPW, АВУРТ) и определить его ассоциацию с наличием, провоцирующим фактором, частотой и тяжестью пароксизмов тахикардии.

## Материал и методы

Проведено одноцентровое ретроспективное исследование, в которое включены 38 пациентов в возрасте от 7 до 17 лет, проходивших обследование и лечение в отделении детской кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ в период с 2022 по 2023 гг. У всей когорты верифицирован диагноз феномена WPW, синдрома WPW или типичной АВУРТ в соответствии с современными диагностическими подходами. Критерии исключения: наличие врожденных пороков сердца, кардиомиопатии, тяжелая соматическая патология в стадии декомпенсации, признаки остро инфекционного процесса, прием антиаритмических препаратов (в том числе  $\beta$ -адреноблокаторов) на момент забора крови. Все пациенты или их законные представители подписали информированное согласие. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 208 от 20.01.2021 г.).

### Клинико-инструментальное обследование

Всем пациентам проводился стандартный диагностический комплекс: сбор анамнеза, физикальное обследование, 12-канальная электрокардиограмма (ЭКГ) в покое, эхокардиография для исключения структурной патологии сердца, суточное мониторирование ЭКГ (СМЭКГ), велоэргометрия (по показаниям). Диагноз устанавливался следующим образом: феномен WPW – наличие ЭКГ-признаков предвозбуждения (укорочение интервала PQ, дельта-волна, уширение комплекса QRS) при полном отсутствии в анамнезе и по данным СМЭКГ документированных эпизодов суправентрикулярной тахикардии; синдром WPW – сочетание ЭКГ-феномена предвозбуждения с документированными пароксизмами тахикардии или описанием приступов тахикардии во время опроса пациента или его родителей; АВУРТ – наличие подтвержденных характерных данных ЭКГ во время пароксизма или результатов электрофизиологического исследования (чреспищеводного или внутрисердечного).

### Определение $\beta$ -адренореактивности мембран эритроцитов

Забор периферической венозной крови проводили утром натощак в условиях физического и эмоционального покоя. Анализ выполняли с использованием набора реагентов бетаАРМ-Агат (ООО «Агат-Мед», Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Метод основан на фотометрической регистрации степени торможения гипотонического гемолиза эритроцитов *in vitro* под действием неселективного  $\beta$ -адреноблокатора. Расчет показателя проводили по формуле, рекомендованной производителем, выражая результат в условных единицах (усл. ед.) – процентах торможения гемолиза. Референсные значения приняты в интервале 2–20 усл. ед. Величины  $\beta$ -АРМ  $> 20$  усл. ед. интерпретировали как свидетельство сниженной адренореактивности (десенситизации рецепторов), что рассматривается в литературе как маркер хронической симпатической гиперактивации или адаптационного истощения рецепторного аппарата.

<sup>1</sup> Brugada J., Katritsis D.G., Arbelo E., Arribas F., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C. et al. ESC scientific document group. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2020;41(5):655–720. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz467>

### Оценка клинических проявлений

Для пациентов с пароксизмами суправентрикулярной тахикардии (синдром WPW, АВУРТ), известными из жалоб родителей или пациентов, а также документированными по результатам ЭКГ, СМЭКГ, тяжесть течения оценивали по оригинальной балльной шкале, учитывающей:

1. Кратность: 1 балл – единичные (1–2 раза за весь период); 2 балла – редкие (от 2 до 6 эпизодов в год); 3 балла – частые (от 1 раза в месяц до 1 раза в неделю); 4 балла – очень частые (несколько пароксизмов в неделю или ежедневно).

2. Провоцирующий фактор: 1 балл – возникающие в покое; 2 балла – при физической/эмоциональной нагрузке;

3. Длительность приступов: 1 балл – короткие (до 1 ч); 2 балла – средней продолжительности (1–6 ч); 3 балла – длительные (более 6 ч).

4. Тяжесть купирования: 1 балл – легкое (самокупирование или вагусные пробы); 2 балла – средней тяжести (требовалось введение антиаритмических препаратов в стационаре); 3 балла – резистентное (резистентность к стандартной терапии, необходимость кардиоверсии).

5. Максимальная частота сердечных сокращений (ЧСС) во время пароксизма: 1 балл – менее 180 уд/мин; 2 балла – 180–200 уд/мин; 3 балла – более 200 уд/мин.

### Статистический анализ

Обработку данных выполняли с использованием пакета STATISTICA 10.0 (StatSoft, США). Проверку распределения количественных переменных на нормальность проводили с помощью критерия Шапиро – Уилка. Данные с нормальным распределением представлены средним значением и стандартным отклонением,  $M \pm SD$ , при отсутствии нормального распределения – медианой ( $Me$ ) и межквартильным промежутком [ $Q25$ ;  $Q75$ ]. Для сравнения количественных показателей в двух независимых группах использовали  $t$ -критерий Стьюдента (нормальное распределение) или  $U$ -критерий Манна – Уитни. Сравнение качественных признаков проводили с помо-

щью  $\chi^2$ -критерия Пирсона или точного критерия Фишера. Для оценки влияния уровня  $\beta$ -АРМ на наличие симптомной тахикардии построена модель однофакторной логистической регрессии с расчетом отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительного интервала (95% ДИ ОШ). Для анализа взаимосвязей количественных показателей использовали коэффициент корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял 0,05.

### Результаты

Выборка включала 38 детей в возрасте от 7 до 17 лет (средний возраст –  $12,1 \pm 3,2$  года), из них 19 (50,0%) мальчиков и 19 (50,0%) девочек. Распределение по клиническим диагнозам: феномен WPW – 15 пациентов (39,5%), синдром WPW – 15 пациентов (39,5%), типичная АВУРТ – 8 пациентов (21,0%). Группы асимптомных пациентов (феномен WPW,  $n = 15$ ) и симптомных пациентов (синдром WPW + АВУРТ,  $n = 23$ ) были сопоставимы по основным демографическим и антропометрическим показателям: возраст ( $12,6 \pm 3,0$  против  $11,6 \pm 3,4$  года,  $p = 0,34$ ), доля лиц мужского пола (58 против 42%,  $p = 0,34$ ), индекс массы тела ( $20,4 \pm 4,4$  против  $20,3 \pm 4,1$  кг/м<sup>2</sup>,  $p = 0,95$ ). Средний уровень  $\beta$ -АРМ во всей когорте составил  $17,9 \pm 7,5$  усл. ед., варьируя в широких пределах от 9,1 до 39,8 усл. ед. При сравнении групп асимптомных и симптомных пациентов выявлено, что в группе асимптомных пациентов среднее значение  $\beta$ -АРМ было статистически значимо ниже ( $14,2 \pm 3,5$  усл. ед.), чем в группе пациентов с документированными пароксизмами ( $21,5 \pm 8,9$  усл. ед.;  $p = 0,01$ ).

Уровень  $\beta$ -АРМ продемонстрировал статистическую значимость в отношении предсказания наличия клинической тахикардии. В построенной однофакторной модели логистической регрессии каждое увеличение показателя  $\beta$ -АРМ на 1% ассоциировалось с возрастанием шансов на наличие тахикардии в 2,05 раза (OR = 2,05; 95% ДИ: 1,28–3,28;  $p = 0,003$ ) (рис. 1).

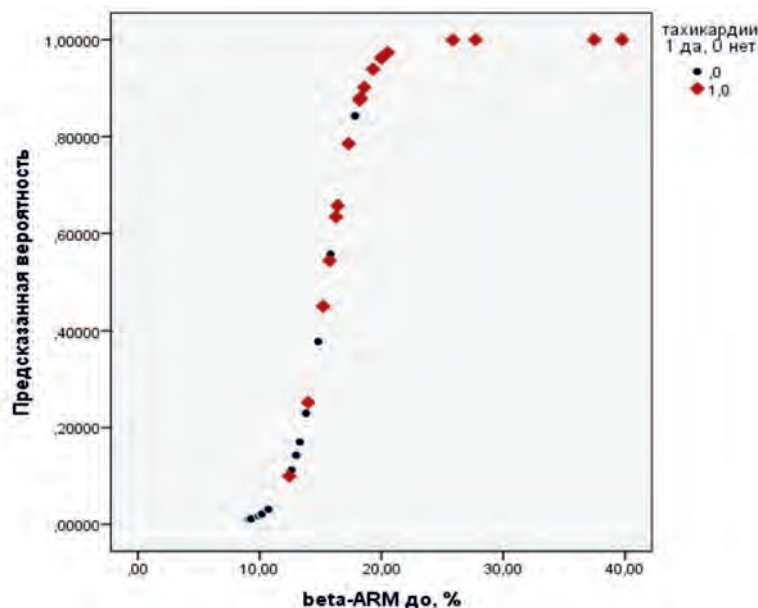


Рис. 1. Зависимость вероятности тахикардии от уровня  $\beta$ -адренореактивности мембран эритроцитов. Каждая точка представляет одного пациента (◆ – с тахикардией, ● – без тахикардии)

Fig. 1. Dependence of tachycardia probability on the level of erythrocyte membrane beta-adrenoceptor reactivity. Each point represents one patient (◆ – with tachycardia, ● – without tachycardia).

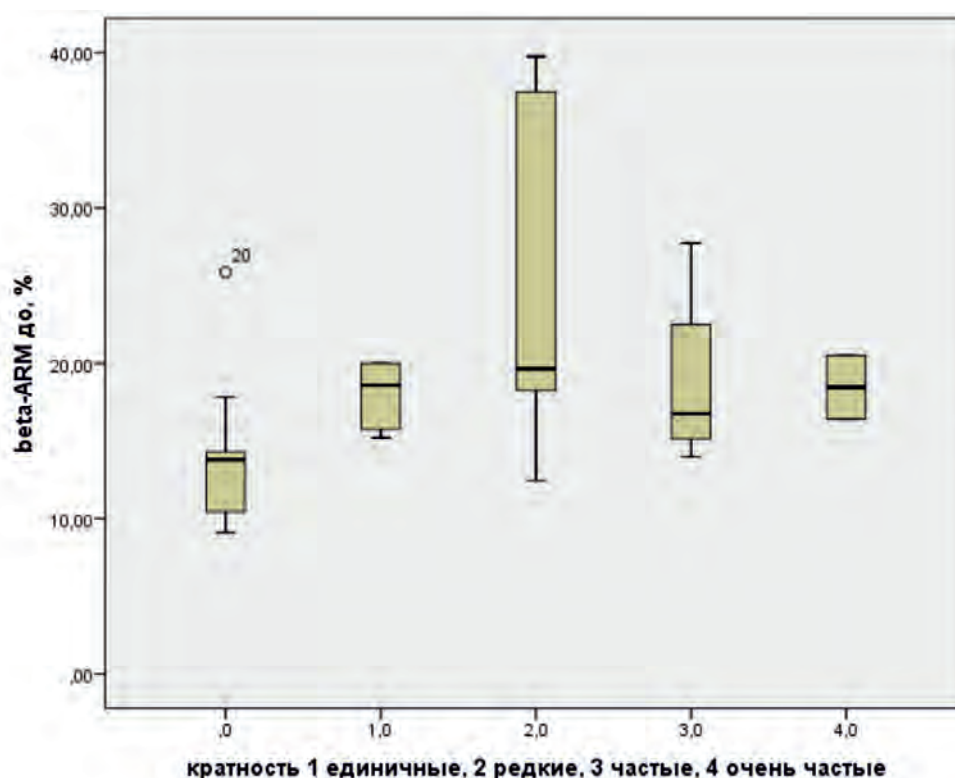


Рис. 2. Диаграммы размаха уровня  $\beta$ -адренореактивности мембран эритроцитов в группах с разной кратностью пароксизмов  
Примечание: 0 – группа асимптомных пациентов; 1 – единичные (1–2 за весь период); 2 – редкие (от 2 до 6 в год); 3 – частые (от 1 раза в месяц до 1 раза в неделю); 4 – очень частые (несколько раз в неделю или ежедневно) пароксизмы.

Fig. 2. Box plots of erythrocyte membrane beta-adrenoceptor activity levels in groups with different frequencies of paroxysms  
Note: 0 – group of asymptomatic patients; 1 – single (1–2 over the entire period); 2 – infrequent (from 2 to 6 per year); 3 – frequent (from once a month to once a week); 4 – very frequent (several times a week or daily) paroxysms.

Анализ характеристики пароксизмов у 23 симптомных пациентов выявил следующее распределение: по кратности: очень частые пароксизмы (4 балла) отмечены у 12 (52,2%), частые (3 балла) – у 7 (30,4%), редкие (2 балла) – у 4 (17,4%) пациентов. Таким образом, у большинства пациентов (82,6%) тахикардия носила частый или персистирующий характер. Наивысшие медианные значения  $\beta$ -АРМ отмечались в подгруппе редких пароксизмов 19,66 [18,27; 37,47] усл. ед., тогда как в подгруппе очень частых приступов медиана составила 18,46 [16,40; 20,51] усл. ед. (рис. 2).

Уровень  $\beta$ -АРМ был максимальным в подгруппе пациентов с пароксизмами, возникающими спонтанно, в покое, что было статистически значимо выше, чем в подгруппе пациентов с пароксизмами на фоне физической или эмоциональной нагрузки. Пациенты с пароксизмами,

резистентными к простым методам купирования и требовавшими медикаментозного вмешательства, имели более высокий медианный уровень  $\beta$ -АРМ по сравнению с пациентами, у которых приступы купировались вагусными пробами (табл. 1).

Не выявлено значимых корреляций уровня  $\beta$ -АРМ с возрастом пациента, длительностью приступа и максимальной ЧСС во время пароксизма.

Для комплексной оценки клинической тяжести ПСРТ был разработан расширенный суммарный балл, включающий четыре параметра:

1. Кратность пароксизмов 1–4 балла.
2. Тяжесть купирования 1–3 балла.
3. Длительность приступов 1–3 балла.
4. Максимальная ЧСС во время пароксизма 1–3 балла.

Таблица 1. Уровень  $\beta$ -адренореактивности мембран эритроцитов в зависимости от провоцирующего фактора и эффективности купирования пароксизмов

Table 1. Erythrocyte membrane beta-adrenoceptor activity level depending on the provoking factor and the effectiveness of paroxysm termination

Характеристика пароксизма	Подгруппа	n	$\beta$ -АРМ, усл. ед.	p
Провоцирующий фактор	Возникающие в покое или во сне	8	22,5 [20,8; 24,2]	0,032
	Возникающие при нагрузке	4	18,9 [16,1; 21,7]	
Резистентность к купированию	Спонтанно купирующиеся / вагусные пробы	15	16,20 [10,44; 20,0]	0,041
	Требующие применения медикаментозной терапии	16	20,51 [17,7; 37,47]	

Общий диапазон суммарного балла составил от 5 до 11. У пациентов с наиболее высокими значениями суммарного балла (9–11 баллов,  $n = 4$ ) уровень  $\beta$ -АРМ (32, 6 [24,12; 38,62] усл. ед.) был статистически значимо выше ( $p = 0,009$ ), чем у остальных симптомных пациентов с баллом  $< 9$  ( $n = 19$ ; 16,43 [12,43; 19,31] усл. ед.). Полученные данные свидетельствуют о том, что более тяжелое клиническое течение наджелудочковой тахикардии, характеризующееся частыми, продолжительными, резистентными к купированию приступами с высокой ЧСС, связано с наиболее выраженным повышением уровня  $\beta$ -АРМ.

## Обсуждение

Полученные в нашем исследовании данные свидетельствуют о значимой ассоциации между уровнем  $\beta$ -АРМ и клиническим фенотипом суправентрикулярных реентри тахикардий у детей. Повышенные показатели  $\beta$ -АРМ у симптомных пациентов согласуются с фундаментальными представлениями о ключевой роли СНС в модуляции аритмогенеза реентри тахикардий [12, 13]. Хроническая или часто повторяющаяся симпатическая активация приводит к десенситизации  $\beta$ -адренорецепторов – адаптационному механизму, направленному на защиту клетки от избыточной катехоламиновой стимуляции. Таким образом, выявленная ассоциация может отражать как причину (изначальная гиперсимпатикотония предрасполагает к манифестации тахикардии), так и следствие (частые пароксизмы индуцируют вторичные изменения адренореактивности), что соответствует концепции нейрогенного ремоделирования. Наиболее высокие значения  $\beta$ -АРМ наблюдались у пациентов с пароксизмами, резистентными к вагусным пробам и требовавшими медикаментозного купирования. Этот факт указывает на связь десенситизации рецепторов с устойчивостью аритмического субстрата и позволяет предположить, что степень вегетативной дисрегуляции, оцениваемая через  $\beta$ -АРМ, может влиять не только на вероятность возникновения, но и на медикаментозную рефрактерность аритмии.

Полученные данные о значимой роли повышенной  $\beta$ -АРМ в симптомном течении ПСРТ у детей находятся в русле современных представлений о  $\beta$ -адренореактивности как интегральном факторе аритмогенеза. В отличие от патологической гиперреактивности при катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии, где  $\beta$ -адренергическая стимуляция напрямую триггирует фатальные аритмии [14], в нашем исследовании повышенная  $\beta$ -АРМ отражает состояние десенситизации рецепторов, что интерпретируется как адаптационный ответ на хроническую симпатическую гиперактивацию. Этот феномен согласуется с данными о снижении адренореактивности при длительной стимуляции (например, у пациентов с бронхиальной астмой [15]) и подтверждает концепцию «нейрогенного ремоделирования» при повторяющихся тахикардиях. Таким образом, показатель  $\beta$ -АРМ, будучи маркером системной адренореактивности, может служить неинвазивным инструментом для стратификации риска, выявляя среди детей с феноменом WPW подгруппу с вегетативным дисбалансом и повышенной склонностью к клинически значимым и рефрактерным формам тахиаритмий.

Интересным и клинически значимым наблюдением явилось выявление более высоких показателей  $\beta$ -АРМ у пациентов с пароксизмами, возникающими в покое, по

сравнению с пациентами, у которых триггером выступала физическая или эмоциональная нагрузка. Этот результат находит патогенетическое объяснение в рамках современных представлений о комплексном автономном взаимодействии. Пароксизмы в покое, особенно во время сна или отдыха, традиционно ассоциированы с относительным преобладанием парасимпатического тонуса. Вагусная стимуляция, вызывая брадикардию, удлиняет диастолический интервал, тем самым расширяя временное окно, благоприятное для возникновения и поддержания циркулирующей волны возбуждения по цепи реентри [16]. Кроме того, хроническое преобладание вагусного влияния может индуцировать компенсаторные адаптационные изменения в симпатическом звене вегетативной нервной системы, включающие десенситизацию  $\beta$ -адренорецепторов и направленные на поддержание гомеостаза. Таким образом, выявленный повышенный уровень  $\beta$ -АРМ у данной категории пациентов может являться биомаркером сложного вегетативного дисбаланса, характеризующегося ваготоническим фоном и компенсаторной десенситизацией адренорецепторов [17]. Практическая значимость работы заключается в возможности потенциального использования показателя  $\beta$ -АРМ как дополнительного инструмента стратификации риска, в первую очередь, для выделения пациентов с повышенным риском развития резистентных, клинически значимых форм тахикардии. Это особенно актуально для детей с бессимптомным феноменом WPW в свете продолжающихся дискуссий о тактике ведения. Пациент с высоким  $\beta$ -АРМ, свидетельствующим о фоновой симпатической гиперактивации или вегетативном дисбалансе, может быть отнесен к группе более высокого риска клинической манифестации, что может обосновывать более активную диагностическую и лечебную тактику [18, 19].

## Ограничения исследования

К основным ограничениям следует отнести ретроспективный дизайн и относительно небольшой размер выборки, особенно в подгруппах по характеристикам пароксизмов. Метод  $\beta$ -АРМ является косвенным, хотя существующие данные подтверждают его ценность как интегрального маркера адренореактивности. Дальнейшие проспективные исследования с изучением динамики  $\beta$ -АРМ на фоне лечения позволят уточнить патогенетическую роль вегетативного дисбаланса и клиническую полезность данного маркера в ведении детей с ПСРТ.

## Заключение

1. У детей с клинически значимыми суправентрикулярными реентри тахикардиями (синдром WPW, АВУРТ) уровень  $\beta$ -АРМ статистически значимо выше, чем у пациентов с бессимптомным феноменом WPW. Это отражает состояние десенситизации  $\beta$ -адренорецепторов, что может быть как причиной, так и следствием клинической манифестации аритмии.

2. Повышенный уровень  $\beta$ -АРМ является значимым предиктором симптомного течения суправентрикулярных реентри тахикардий, что подчеркивает его потенциальную прогностическую ценность для дифференциации бессимптомных и симптомных форм.

3. Более высокие значения  $\beta$ -АРМ наблюдаются у пациентов с тяжелыми формами аритмии, характеризующимися резистентностью к вагусным пробам и необходимостью медикаментозного купирования. Это позволя-

ет рассматривать  $\beta$ -АРМ как маркер, ассоциированный с устойчивостью аритмического субстрата и сложным вегетативным дисбалансом.

4. Более высокие значения  $\beta$ -АРМ у пациентов с тахикардиями, возникающими в покое, вероятно, отражают компенсаторную десенситизацию симпатического звена на фоне относительного преобладания парасимпатического тонуса.

5. Определение  $\beta$ -АРМ может рассматриваться как дополнительный, неинвазивный инструмент для стратификации риска у детей с бессимптомным феноменом WPW, способствуя выявлению пациентов с потенциалом развития клинически значимых и резистентных форм та-

хикардии и индивидуализации решений о необходимости углубленного электрофизиологического обследования.

Полученные данные подчеркивают важность учета состояния СНС и индивидуальной адренореактивности в патогенезе и клиническом течении суправентрикулярных реентри тахикардий у детей. Дальнейшие проспективные исследования с включением прямых методов оценки вегетативного статуса и изучением динамики  $\beta$ -АРМ на фоне лечения позволят уточнить патогенетическую роль вегетативного дисбаланса и оптимизировать подходы к стратификации риска и ведению данной категории пациентов.

## Литература / References

- Obeyesekere M.N., Leong-Sit P., Massel D., Manlucu J., Modi S., Krahn A.D., et al. Risk of arrhythmia and sudden death in patients with asymptomatic preexcitation: a meta-analysis. *Circulation*. 2012;125(19):2308–2315. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055350>
- Strangio A., Ielapi J., Sabatino J., De Sarro R., Di Costanzo A., Sportelli M. et al. Arrhythmias in pediatric age: a narrative review. *Children (Basel)*. 2025;12(12):1580. <https://doi.org/10.3390/children12121580>
- Shen M.J., Zipes D.P. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias. *Circ. Res.* 2014;114(6):1004–1021. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.302549>
- Goldberger J.J., Arora R., Buckley U., Shivkumar K. Autonomic nervous system dysfunction: JACC focus seminar. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019;73(10):1189–1206. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.12.064>
- Motiejunaite J., Amar L., Vidal-Petiot E. Adrenergic receptors and cardiovascular effects of catecholamines. *Ann. Endocrinol. (Paris)*. 2021;82(3–4):193–197. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2020.03.012>
- Cesur B., Elcik D., Cetinkaya Z., Kelesoglu S., Karabiyik U., Inanc M.T. et al. Association between excess catecholamine synthesis and polymorphic premature ventricular contraction. *J. Electrocardiol.* 2024;82:59–63. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2023.11.010>
- Lymperopoulos A., Rengo G., Koch W.J. Adrenergic nervous system in heart failure: pathophysiology and therapy. *Circ. Res.* 2013;113(6):739–753. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.300308>
- Wallukat G. The beta-adrenergic receptors. *Herz*. 2002;27(7):683–690. <https://doi.org/10.1007/s00059-002-2434-z>
- Перевозникова Ю.Е., Свинцова Л.И., Реброва Т.Ю., Джаффарова О.Ю., Якимова Е.В., Муслимова Э.Ф. и др. Оценка вегетативного статуса у детей с наджелудочковыми аритмиями до и после радиочастотной абляции. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2024;39(2):141–148. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-2-141-148>
- Perevoznikova Y.E., Svintsova L.I., Rebrova T.Yu., Dzhaifarova O.Yu., Yakimova E.V., Muslimova E.F., Afanasiev S.A. Vegetative state assessment in children with supraventricular arrhythmias before and after radiofrequency ablation. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2024;39(2):141–148. (In Russ.). <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-2-141-148>
- Workman A.J. Cardiac adrenergic control and atrial fibrillation. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2010;381(3):235–249. <https://doi.org/10.1007/s00210-009-0474-0>
- Meyer C., Kahle A.K., Dagues N., Derval N., Dewland T.A., Drago F. et al. Management of patients with atrial tachycardia: a clinical consensus statement of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS), and the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Europace*. 2025;27(12):euaf324. <https://doi.org/10.1093/europace/euaf324>
- Shen M.J. The cardiac autonomic nervous system: an introduction. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2021;32(3):295–301. English. <https://doi.org/10.1007/s00399-021-00776-1>
- Hayano J., Yuda E. Pitfalls of assessment of autonomic function by heart rate variability. *J. Physiol. Anthropol.* 2019;38(1):3. <https://doi.org/10.1186/s40101-019-0193-2>
- Abbas M., Miles C., Behr E. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Arrhythm. Electrophysiol. Rev.* 2022;11:e20. <https://doi.org/10.15420/aer.2022.09>
- Рудакова Л.В., Батищева Г.А., Никитина Т.Н., Ветрова Е.Н. Спектрофото- и цветометрическое определение показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов у пациентов, страдающих бронхиальной астмой. *Прикладные информационные аспекты медицины*. 2023;26(3):85–91. Rudakova L.V., Batishcheva G.A., Nikitina T.N., Vetrova E.N. Spectrophotometric and digital colorimetric determination indicator of beta-adrenoreactivity of erythrocyte membranes of patients with bronchial asthma. *Applied Information Aspects of Medicine (Prikladnye informacionnye aspekty mediciny)*. 2023;26(3):85–91. (In Russ.). <https://doi.org/10.18499/2070-9277-2023-26-3-85-91>
- Franciosi S., Perry F.K.G., Roston T.M., Armstrong K.R., Claydon V.E., Sanatani S. The role of the autonomic nervous system in arrhythmias and sudden cardiac death. *Auton. Neurosci.* 2017;205:1–11. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2017.03.005>
- Zhong X., Jiao H., Gao J., Teng J. Autonomic tone variations prior to onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Med. Sci. Monit.* 2022;28:e934028. <https://doi.org/10.12659/MSM.934028>
- Talishinsky A., Ajijola O.A., Khalsa S.S. Autonomic imbalance in cardiomyopathy and heart failure: from neurobiology to precision neuromodulation. *Curr. Cardiol. Rep.* 2025;27(1):144. <https://doi.org/10.1007/s11886-025-02288-7>
- Картофелева Е.О., Свинцова Л.И., Джаффарова О.Ю., Якимова Е.В. «Диссинхроническая» кардиомиопатия у пациентов с феноменом Вольфа – Паркинсона – Уайта: решенные и нерешенные проблемы. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(9S):6309. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2025-6309>
- Kartofelleva E.O., Svintsova L.I., Dzhaifarova O.Yu., Yakimova E.V. Dyssynchrony cardiomyopathy in patients with Wolff – Parkinson – White syndrome: solved and unsolved problems. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(9S):6309. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2025-6309>

## Информация о вкладе авторов

Якимова Е.В. – сбор и обработка материала, написание текста; Свинцова Л.И., Джаффарова О.Ю., Афанасьев С.А. – разработка концепции рукописи, редактирование; Реброва Т.Ю., Муслимова Э.Ф. – проведение лабораторной диагностики.

## Information on author contributions

Yakimova E.V. – data collection and processing, text writing; Svintsova L.I., Dzhaifarova O.Yu., Afanasyev S.A. – study concept, manuscript editing; Rebrova T.Yu., Muslimova E.F. – laboratory diagnostics.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## Сведения об авторах

**Якимова Евгения Валентиновна**, младший научный сотрудник, отделение детской кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [evgenia@cardio-tomsk.ru](mailto:evgenia@cardio-tomsk.ru), <https://orcid.org/0009-0001-5948-949X>.

**Свинцова Лилия Ивановна**, д-р мед. наук, заведующий отделением детской кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [lis@cardio-tomsk.ru](mailto:lis@cardio-tomsk.ru), <https://orcid.org/0000-0002-2056-4060>.

**Реброва Татьяна Юрьевна**, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [rebrova@cardio-tomsk.ru](mailto:rebrova@cardio-tomsk.ru); <https://orcid.org/0000-0003-3667-9599>.

**Муслимова Эльвира Фаритовна**, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [muslimovef@yandex.ru](mailto:muslimovef@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0001-7361-2161>.

**Джаффарова Ольга Юрьевна**, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение детской кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [oyd@cardio-tomsk.ru](mailto:oyd@cardio-tomsk.ru), <https://orcid.org/0000-0002-3947-4903>.

**Афанасьев Сергей Александрович**, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [tursky@cardio-tomsk.ru](mailto:tursky@cardio-tomsk.ru), <https://orcid.org/0000-0001-6066-3998>.

Поступила 29.01.2026;  
рецензия получена 09.02.2026;  
принята к публикации 25.02.2026.

## Information about the authors

**Evgeniya V. Yakimova**, Junior Research Scientist, Department of Pediatric Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: [evgenia@cardio-tomsk.ru](mailto:evgenia@cardio-tomsk.ru), <https://orcid.org/0009-0001-5948-949X>.

**Liliya I. Svintsova**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: [lis@cardio-tomsk.ru](mailto:lis@cardio-tomsk.ru), <https://orcid.org/0000-0002-2056-4060>.

**Tatyana Yu. Rebrova**, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Molecular Cell Pathology and Genodiagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: [rebrova@cardio-tomsk.ru](mailto:rebrova@cardio-tomsk.ru); <https://orcid.org/0000-0003-3667-9599>.

**Elvira F. Muslimova**, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Molecular Cell Pathology and Genodiagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: [muslimovef@yandex.ru](mailto:muslimovef@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0001-7361-2161>.

**Olga Yu. Dzhaifarova**, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Pediatric Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: [oyd@cardio-tomsk.ru](mailto:oyd@cardio-tomsk.ru), <https://orcid.org/0000-0002-3947-4903>.

**Sergey A. Afanasyev**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Molecular Cell Pathology and Genodiagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: [tursky@cardio-tomsk.ru](mailto:tursky@cardio-tomsk.ru), <https://orcid.org/0000-0001-6066-3998>.

Received 29.01.2026;  
review received 09.02.2026;  
accepted for publication 25.02.2026.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-140-148>  
УДК 616.12-085:616.124.3-073.756.8

# Фракция выброса правого желудочка по данным магнитно-резонансной томографии сердца – дополнительный предиктор ответа на сердечную ресинхронизирующую терапию (одноцентровое исследование случай-контроль)

Ушаков Р.Ю., Дурманов С.С., Палькова В.А., Базылев В.В.

Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Пенза) («ФЦССХ» Минздрава России (г. Пенза)), 440071, Российская Федерация, Пенза, ул. Стасова, 6

## Аннотация

**Обоснование.** В условиях высокой стоимости устройств для сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) критически важным становится поиск надежных дооперационных предикторов ответа, позволяющих оптимизировать отбор пациентов. Одним из перспективных прогностических факторов считается систолическая функция правого желудочка (ПЖ). Однако имеющиеся данные противоречивы, а эхокардиография (ЭхоКГ) не обеспечивает точной количественной оценки фракции выброса (ФВ) ПЖ ввиду анатомических особенностей камеры. Магнитно-резонансная томография (МРТ) – «золотой стандарт» для оценки объемов и функции ПЖ, но ее роль в прогнозировании ответа на СРТ изучена недостаточно из-за малочисленности существующих исследований.

**Цель:** изучить связь между исходной ФВ ПЖ, измеренной при помощи МРТ сердца, и эхокардиографическим ответом на СРТ.

**Материал и методы.** Выполнено одноцентровое ретроспективное исследование 368 пациентов, которым в период с 2014 по 2021 гг. в ФГБУ «ФЦССХ» Минздрава России (г. Пенза) в соответствии с действующими клиническими рекомендациями имплантирован СРТ-П или СРТ-Д (с функцией кардиовертера-дефибриллятора), а также выполнено МРТ сердца непосредственно перед имплантацией. Отобраны 113 пациентов, которые в зависимости от наличия ответа разделены на две группы: респондеры и нереспондеры. Критерии ответа на СРТ – прирост ФВ на 5% и / или уменьшение конечно-систолического объема (КСО) на 15% от исходных значений.

**Результаты.** Полученные группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим показателям, а также функциональному классу (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН), ФВ левого желудочка (ЛЖ) и длительности комплекса QRS; различия заключались только в большей частоте встречаемости ишемической кардиомиопатии (ИКМП) в группе нереспондеров. При сравнении исходных МРТ-показателей в группе нереспондеров отмечались более низкие значения ФВ ПЖ (46 [39; 51] и 32 [22; 43]  $p = 0,001$ ) и более высокие значения конечно-диастолического объема (КДО) и КСО ПЖ, а также чаще встречалась 2-я степень трикуспидальной регургитации (ТР). В послеоперационном периоде группы не различались по продолжительности стимулированного QRS. С целью поиска потенциальных предикторов ответа на СРТ были построены однофакторные модели логистической регрессии для исследуемых количественных и категориальных показателей и выбраны 4 показателя, влияющие на конечную точку: ИКМП (ОШ 0,381; 95% ДИ 0,157–0,924;  $p = 0,033$ ), КСО ЛЖ (ОШ 0,994; 95% ДИ 0,920–0,999;  $p = 0,011$ ), ФВ ПЖ (ОШ 1,060; 95% ДИ 0,992–1,132;  $p = 0,083$ ), ТР 2-й степени и выше (ОШ 0,696; 95% ДИ 0,233–0,992;  $p = 0,040$ ). С этими показателями в качестве предикторов ответа на СРТ построена многофакторная модель логистической регрессии, в которой статистически значимое влияние на наличие ответа на СРТ зафиксировано у двух показателей: ИКМП (ОШ 0,326; 95% ДИ 0,115–0,924;  $p = 0,035$ ) и ФВ ПЖ (ОШ 1,057; 95% ДИ 1,022–1,094;  $p = 0,001$ ).

**Выводы.** Продемонстрировано, что пациенты со стандартными показаниями к СРТ и более низкой ФВ ПЖ, согласно данным МРТ сердца, реже отвечают на терапию. Показатели ФВ ПЖ и ИКМП были независимо связаны с ответом на СРТ: ФВ ПЖ имеет прямое влияние, а наличие ИКМП – обратное влияние.

<b>Ключевые слова:</b>	фракция выброса правого желудочка; сердечная ресинхронизирующая терапия; магнитно-резонансная терапия сердца; респондер, сердечная недостаточность.
<b>Финансирование:</b>	исследование проводилось без финансовой поддержки грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.
<b>Соответствие принципам этики:</b>	протокол исследования был одобрен локальным комитетом по этике (протокол № 124, заседание от 12.12.2024 г.).

Ушаков Роман Юрьевич, e-mail [ushakov\\_raman@mail.ru](mailto:ushakov_raman@mail.ru).

© Ушаков Р. Ю., Дурманов С. С., Палькова В. А., Базылев В. В., 2026

**Для цитирования:**

Ушаков Р.Ю., Дурманов С.С., Палькова В.А., Базылев В.В. Фракция выброса правого желудочка по данным магнитно-резонансной томографии сердца – дополнительный предиктор ответа на сердечную ресинхронизирующую терапию (одноцентровое исследование случай-контроль). *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2026;41(1):140–148. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-140-148>

## Right ventricular ejection fraction by cardiac magnetic resonance imaging is an additional predictor of response to cardiac resynchronization therapy (a single-center case-control study)

Ushakov R.Y., Durmanov S.S., Palkova V.A., Bazylev V.V.

Federal State Budgetary Institution “Federal Center for Cardiovascular Surgery” Ministry of Health of The Russian Federation (Federal Center for Cardiovascular Surgery), 6, Stasova str., Penza, 440071, Russian Federation

### Abstract

**Introduction.** Given the high cost of cardiac resynchronization therapy (CRT) devices, the search for reliable preoperative predictors of response to optimize patient selection becomes critically important. One promising prognostic factor is right ventricular (RV) systolic function. However, existing data are contradictory, and echocardiography does not provide an accurate quantitative assessment of right ventricular ejection fraction (RVEF) due to the chamber's anatomical peculiarities. Cardiac magnetic resonance imaging (MRI) is the gold standard for assessing RV volumes and function, but its role in predicting response to CRT has been insufficiently studied due to the limited number of existing studies.

**Aim:** To study the association between baseline RV EF, measured by cardiac MRI, and echocardiographic response to CRT.

**Material and Methods.** A single-center retrospective study was conducted involving 368 patients who received a CRT-P or CRT-D (with cardioverter-defibrillator function) implant at the Federal Center for Cardiovascular Surgery (Penza, Russia) between 2014 and 2021 in accordance with current clinical guidelines and who underwent cardiac MRI immediately prior to implantation. A total of 113 patients were selected. CRT response criteria were defined as an increase in left ventricular ejection fraction (LVEF) by  $\geq 5\%$  and/or a reduction in left ventricular end-systolic volume (LVESV) by  $\geq 15\%$  from baseline. Based on response, patients were divided into two groups: responders and non-responders.

**Results.** The formed groups were comparable in terms of key clinical and demographic characteristics, as well as heart failure functional class, LVEF, and QRS duration. The only difference was a higher frequency of ischemic cardiomyopathy (ICM) in the non-responder group. When comparing baseline MRI parameters, the non-responder group had significantly lower RVEF values (46 [39; 51] vs. 32 [22; 43],  $p = 0.001$ ), higher right ventricular end-diastolic and end-systolic volumes, and a higher frequency of moderate (grade 2) or greater tricuspid regurgitation (TR). In the postoperative period, the groups did not differ in paced QRS duration. As expected, the groups differed significantly in LVEF and left ventricular end-diastolic volume. Univariate regression analysis identified four indicators statistically significantly associated with the endpoint: ICM (OR 0.381, 95% CI 0.157–0.924,  $p = 0.033$ ), LVESV (OR 0.994, 95% CI 0.990–0.999,  $p = 0.011$ ), RVEF (OR 1.060, 95% CI 0.992–1.132,  $p = 0.083$ ), and TR grade  $\geq 2$  (OR 0.696, 95% CI 0.233–0.992,  $p = 0.040$ ). Multivariate regression analysis using these indicators revealed that only two maintained a statistically significant association with CRT response: ICM (OR 0.326, 95% CI 0.115–0.924,  $p = 0.035$ ) and RVEF (OR 1.057, 95% CI 1.022–1.094,  $p = 0.001$ ).

**Conclusion.** The study demonstrated that patients with standard indications for CRT and lower baseline RVEF measured by cardiac MRI are less likely to respond to therapy. RVEF and ICM were independently associated with CRT response: RVEF showed a direct relationship, while the presence of ICM showed an inverse relationship.

<b>Keywords:</b>	right ventricular ejection fraction; cardiac resynchronization therapy; cardiac magnetic resonance imaging; responder.
<b>Funding:</b>	the study was conducted without financial support from grants, public, non-profit, commercial organizations, or other entities.
<b>Compliance with ethical standards:</b>	the study protocol was approved by the local ethics committee (protocol No. 124, meeting dated 12.12.2024).

**For citation:**

Ushakov R.Y., Durmanov S.S., Palkova V.A., Bazylev V.V. Right ventricular ejection fraction by cardiac magnetic resonance imaging is an additional predictor of response to cardiac resynchronization therapy (a single-center case-control study). *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2026;41(1):140–148. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-140-148>

**Введение**

Сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) является основным методом лечения больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), обусловленной диссинхронией на фоне полной блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ)<sup>1</sup>.

Эффективность данной методики не вызывает сомнений, однако, согласно различным исследованиям, от 30 до 48% пациентов не отвечают на лечение [1, 2]. Высокая стоимость устройств обосновывает необходимость поиска новых дооперационных предикторов ответа на ресинхронизирующую терапию.

Высказано предположение о том, что исследование исходной систолической функции правого желудочка (ПЖ) может быть полезным для прогнозирования ответа на СРТ. Результаты проведенных исследований в данной области носят противоречивый характер. Кроме того, учитывая анатомические особенности ПЖ, рутинная визуализация методом эхокардиографии (ЭхоКГ) затруднена, и в большинстве опубликованных работ использовались косвенные эхокардиографические показатели систолической функции. Исследования, в которых выполнялась магнитно-резонансная томография сердца (МРТ) для оценки ФВ ПЖ, носят единичный характер и ограничены небольшим количеством пациентов [3–5].

Цель исследования: изучить связь между исходной ФВ ПЖ, измеренной при помощи МРТ сердца, и эхокардиографическим ответом на СРТ.

**Материал и методы**

Для проведения исследования «случай-контроль» получено соответствующее одобрение локального этического комитета (протокол № 124, заседание от 12.12.2024 г.). Ретроспективно оценены электронные истории болезни 368 пациентов, которым в период с 2014 по 2021 гг. в ФГБУ «ФЦССХ» Минздрава России (г. Пенза) в соответствии с действующими клиническими рекомендациями имплантирован СРТ-П или СРТ-Д (с функцией кардиовертера-дефибриллятора).

Критерии включения:

1. ИКМП / ДКМП с ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$  по данным МРТ (при наличии в анамнезе реваскуляризации коронарных артерий, перенесенного инфаркта миокарда, соответствующего паттерна накопления контрастного вещества пациенты относились к группе с ИКМП).
2. Полная БЛНПГ шириной QRS  $> 130$  мс.
3. МРТ сердца перед имплантацией сроком не более 3 мес.
4. ЭхоКГ в отдаленном периоде после имплантации.
5. Доступные результаты проверки СРТ.

Критерии исключения:

1. Реконструктивные операции на клапанах сердца и ЛЖ в анамнезе.
2. Нецелевые значения бивентрикулярной стимуляции.
3. Гибель пациента в срок до 12 мес., не позволяющая сделать вывод об ответе на СРТ.

После проверки на соответствие критериям включения / исключения отобраны 113 пациентов. Согласно клиническим рекомендациям, все пациенты на момент имплантации получали оптимальную медикаментозную терапию основного и сопутствующих заболеваний.

Проводилась МРТ сердца с контрастированием на МР-томографе Siemens Magnetom Avanto, 1,5 Тл. Методика оценки систолической функции ПЖ и ЛЖ, анализ накопления контрастного вещества подробно описаны в данной работе [7].

Пациентам имплантированы устройства Allure RF (St. Jude Medical), Conalta, Claria MRI DF-1 (Medtronic), Iforia HF-T DF-1, Intica Neo 5 «BIOTRONIK SE & Co. KG». Имплантацию выполняли по общепринятой методике. Биполярный электрод имплантировали при помощи системы доставки в одну из ветвей коронарного синуса, предпочтительно в боковую вену сердца, обычно располагающуюся над зоной поздней активации ЛЖ у больных с полной БЛНПГ. У одного пациента ввиду анатомических особенностей электрод был имплантирован транссептальным доступом в полость ЛЖ.

Опрос и настройку СРТ проводили в день выписки из стационара. Предсердно-желудочковую задержку подбирали для достижения максимального процента бивентрикулярной стимуляции, межжелудочковую задержку с учетом длительности комплекса QRS на ЭКГ в 12 отведениях. Послеоперационное наблюдение за пациентами осуществлял врач-аритмолог поликлиники ФЦССХ (г. Пенза), первую проверку устройства проводили в срок от 3 до 6 мес., дальнейшее наблюдение осуществляли 1 раз в 12 мес. Пациентам, которые страдали фибрилляцией предсердий, вторым этапом дополнительно выполняли радиочастотную абляцию (РЧА) атриовентрикулярного (АВ) соединения. Контрольное эхокардиографическое исследование проводили во время второго визита через 12 мес. после первичной имплантации устройства. Эхокардиографическими критериями ответа на СРТ являлись прирост ФВ на 5% и / или уменьшение КСО на 15% от исходных значений.

В зависимости от наличия или отсутствия ответа на СРТ пациенты были разделены на две группы: 1-я группа – пациенты, ответившие на терапию (респондеры), 2-я группа – пациенты, не ответившие на терапию (нереспондеры). Все клинические данные пациентов были взяты из электронных историй болезни («Медialog 7.10 В0119»).

<sup>1</sup> Бойцов С.А., Бубнова М.Г., Васюк Ю.А. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11):6162. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6162>. EDN WKIDLJ

Статистическую обработку материала выполняли с использованием пакета программ SPSS 27 (SPSS, Чикаго, Иллинойс, США). Основные характеристики пациентов были стратифицированы на основании ответа на ресинхронизирующую терапию. Описание и сравнение количественных показателей выполняли с учетом распределения. Проверку на нормальность распределения количественных показателей проводили с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. При подтверждении нормальности распределения данные описывали средним значением ( $M$ ) и стандартным отклонением ( $SD$ ), и сравнение средних значений показателя в двух независимых группах выполняли с помощью  $t$ -критерия Стьюдента. При отсутствии нормальности распределения указывали значения медианы ( $Me$ ) и межквартильного промежутка [ $Q1$ ;  $Q3$ ]; показатели сравнивались в двух независимых группах с помощью критерия Манна – Уитни. Сравнение показателей, измеренных в номинальной шкале, проводили при помощи  $\chi^2$ -критерия Пирсона. В множественном регрессионном анализе рассматривали показатели, предикторная роль которых была предварительно установлена с помощью однофакторного анализа. Для построения многофакторной модели логистической регрессии применяли одновременный метод включения переменных в уравнение. Зависимой переменной являлось достижение конечной точки. Адекватность построенной модели данным оценивали с использованием показателей  $R^2$  Найджелкерка и Хосмера – Лемешова. Для оценки прогностического качества построенной многофакторной модели выполнили ее ROC-анализ.

## Результаты

Медиана периода наблюдения составила 53 мес. [26; 83]. Среди пациентов, отобранных в данное исследование, 27 человек имели ишемическую этиологию ХСН, 86 пациентов страдали дилатационной кардиомиопатией (ДКМП). У большинства пациентов сохранялся синусовый ритм; 34 пациента страдали фибрилляцией предсер-

дий, 32 из них после имплантации прошли РЧА АВ узла с целью достижения целевого уровня бивентрикулярной стимуляции. До имплантации СРТ 34 пациентам была выполнена реваскуляризация коронарного русла. СРТ-Д была имплантирована 45 пациентам, остальным СРТ-П. Все пациенты достигли целевых значений бивентрикулярной стимуляции. На терапию СРТ ответили 74 пациента. Результаты сравнения групп, разделенных на основании ответа на СРТ, представлены в таблице 1.

## Исходные показатели

Группы были сопоставимы по двум основным показателям, на основании которых проводили селекцию пациентов для имплантации СРТ: продолжительность комплекса QRS и исходная ФВ ЛЖ. В группе нереспондеров изначально отмечали большие значения КСО ЛЖ. Что касается правых камер сердца, то в группе нереспондеров установлены более низкие значения ФВ ПЖ и более высокий КДО ПЖ. Несмотря на это, не было получено статистически значимой разницы по значениям TAPSE. Группы были сопоставимы по тяжести исходной митральной регургитации (MP), но в группе с неэффективной СРТ чаще встречалась 2-я степень трикуспидальной регургитации (ТР). Группы сопоставимы по частоте встречаемости позднего накопления гадолиния (ПНГ) в миокарде ЛЖ (оценивался бинарный показатель), но, вероятно, в группе нереспондеров количественный показатель был бы больше, учитывая большее количество больных ИКМП (табл. 2).

## Отдаленный период

В послеоперационном периоде группы не различались по продолжительности стимулированного QRS, что также подтверждается сопоставимыми показателями дельты QRS. Группы закономерно различались по ФВ ЛЖ и КДО ЛЖ (табл. 3). В группе нереспондеров в отдаленном периоде были более низкие значения TAPSE. В отдаленном периоде не было установлено различий по степени MP и ТР.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов по группам

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients by group

Показатель	Респондеры, $n = 74$	Нереспондеры, $n = 39$	$p$
Возраст, лет	59,3 ± 8	61,3 ± 7	0,238
Пол (муж), $n$ (%)	54 (71)	30 (76,1)	0,648
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	29,8 ± 5	28,4 ± 5	0,177
Артериальная гипертензия, $n$ (%)	60(81,1)	28 (71,8)	0,258
Сахарный диабет, $n$ (%)	16(21,6)	4 (10,3)	0,132
ИКМП, $n$ (%)	13 (17,6)	14 (35,9)	0,030
Реваскуляризация (КШ либо ЧКВ)	20 (27)	14 (35,9)	0,328
Скорость клубочковой фильтрации	66,5 ± 15,5	66,2 ± 18	0,923
Фибрилляция предсердий, $n$ (%)	20 (27)	14 (35,9)	0,328
Процент бивентрикулярной стимуляции	96 ± 3	95 ± 4	0,112
СРТ-Д, $n$ (%)	25 (33,8)	20 (51,3)	0,071
QRS до операции, мс	176 ± 20	177 ± 22	0,837
QRS после операции, мс	127 ± 19	132 ± 21	0,106
Дельта QRS, мс	47 [36; 51]	48 [34; 50]	0,923
ХСН II ФК, $n$ (%)	36 (48)	15 (38,5)	0,817
ХСН III ФК, $n$ (%)	35 (47,9)	22 (56,4)	
ХСН IV ФК, $n$ (%)	3 (4,1)	2 (5,1)	
5-летняя летальность	8 (11)	15 (40,5)	0,001
Систолическая экскурсия кольца ТК (TAPSE)	17 ± 3	16 ± 3	0,098

Примечание: ИКМП – ишемическая кардиомиопатия, КШ – коронарное шунтирование, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ТК – трикуспидальный клапан.

**Таблица 2.** МРТ-характеристики пациентов до имплантации сердечного ресинхронизирующего устройства

**Table 2.** MRI characteristics of patients prior to CRT implantation

Показатель	Респондеры, n = 74	Нереспондеры, n = 39	p
ФВ ЛЖ, %	25 ± 6	23 ± 5	0,081
ФВ ПЖ, %	46 [39; 51]	32 [22; 43]	0,001
КДО ПЖ, мл	142 [131; 181]	177 [123; 201]	0,008
КСО ЛЖ, мл	241 [130; 280]	280 [201; 312]	0,017
ПНГ, n (%)	37 (52,9)	23 (63,9)	0,278
МР			
I степени	51 (68,9)	19 (69,2)	0,142
II степени	12 (16,2)	8 (20,5)	
III степени	10 (13,5)	10 (25,6)	
IV степени	1 (1,4)	2 (5,1)	
ТР			
I степени	70 (94,6)	27 (69,2)	0,001
II степени	2 (2,7)	10 (25,6)	
III степени	2 (2,7)	2 (5,1)	

### Общая смертность

В течение периода наблюдения погибли 23 пациента, из них в группе респондеров – 8, в группе пациентов, не ответивших на ресинхронизирующую терапию, – 15. Разница статистически значима. При проведении субанализа предикторов общей смертности ни один из показателей, включая исследуемые ФВ ПЖ, КДО ПЖ, а также тип имплантированного устройства (СРТ-П или СРТ-Д), не был ассоциирован с наступлением смерти.

### Однофакторный и многофакторный регрессионный анализ

С целью поиска предикторов ответа на ресинхронизирующую терапию выполнен однофакторный регрессионный анализ (табл. 4), в результате получено 5 показателей, статистически значимо связанных с конечной точкой. (ИКМП, КДО ПЖ, КСО ЛЖ, ФВ ПЖ, ТР 2-й степени и выше. Для того чтобы не допустить мультиколлинеарности предикторов в многофакторной модели логистической регрессии, построена корреляционная матрица. Было выявлено, что показатель КДО ПЖ имеет значимую корреляционную связь с показателем ФВ ПЖ ( $r = 0,721$ ). Поэтому принято решение не использовать его в многофакторном регрессионном анализе.

С использованием четырех указанных выше показателей выполнен многофакторный регрессионный анализ, статистически значимая связь с наступлением ответа на СРТ осталась только у двух показателей (ИКМП и ФВ ПЖ), результаты отражены на рисунке 1.

Построенная модель многофакторной логистической регрессии описывается следующими уравнениями:

$$p = (1/(1+e^{-y})) \times 100;$$

$$y = -1,320 + 0,056 \times X_{\text{ФВ ПЖ}} - 1,122 \times X_{\text{ИКМП}};$$

где  $p$  – прогнозируемая вероятность ответа на ресинхронизирующую терапию,  $X_{\text{ФВ ПЖ}}$  – значение ФВПЖ,  $X_{\text{ИКМП}}$  – ИКМП как причина снижения ФВ  
 $e$  – математическая константа, приблизительно равная 2,71828.

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, включенных в уравнение, переменная ХФВ ПЖ имеет прямое, а ХИКМП – обратное влияние на вероятность возникновения исследуемой первичной конечной точки. Построенная модель статистически значима ( $\chi^2 = 30,804$ ;  $p = 0,001$ ). Коэффициент детерминации Найджелкерка  $R^2 = 0,366$ , метрика Хосмера – Лемешова – 0,254.

Для определения прогностического качества полученной модели построена ROC-кривая. Площадь под ROC-кривой  $AUC = 0,799 \pm 0,44$  (95% ДИ  $AUC$  0,712–0,896) (рис. 2). Выбранная по критерию Юдена точка «cut-off» составила 0,6771907. Диагностическая точность полученной прогностической модели равна 70,9%, чувствительность – 70,5%, специфичность – 72,3%.

### Обсуждение

Основной целью текущего исследования было оце-

**Таблица 3.** Показатели эхокардиографии в отдаленном периоде

**Table 3.** Echocardiographic parameters at long-term follow-up

Показатель	Респондеры, n = 74	Нереспондеры, n = 39	p
ФВ ЛЖ	40 ± 10	25 ± 6	0,001
КСО ЛЖ	123 [78; 170]	250 [179; 311]	0,011
ТАРСЕ	18 ± 3	16 ± 3	0,042
МР			
I степени	65 (89)	14 (36)	0,142
II степени	9 (11)	12 (32)	
III степени	0	12 (32)	
ТР			
I степени	71 (96,4)	35 (89,4)	0,210
II степени	3 (3,6)	2 (5,3)	
III степени	0	2 (5,3)	

Таблица 4. Результаты однофакторного и многофакторного регрессионного анализа

Table 4. Results of univariate and multivariate regression analysis

Факторы	Однофакторная регрессия			Многофакторная регрессия		
	ОШ	95% ДИ	<i>p</i>	ОШ	95% ДИ	<i>p</i>
Пол (муж)	0,810	0,328–2,001	0,648	–	–	–
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	1,055	0,976–1,141	0,178	–	–	–
Артериальная гипертензия	1,684	0,679–4,175	0,261	–	–	–
Сахарный диабет	2,414	0,747–7,804	0,141	–	–	–
ИКМП	0,381	0,157–0,924	0,033	0,326	0,115–0,924	0,035
Реваскуляризация (КШ либо ЧКВ)	0,661	0,288–1,519	0,330	–	–	–
Скорость клубочковой фильтрации	1,001	0,979–1,023	0,922	–	–	–
Фибрилляция предсердий	0,661	0,288–1,519	0,330	–	–	–
Возраст, лет	0,972	0,927–1,079	0,238	–	–	–
ХСН III–IV ФК	0,992	0,455–4,233	0,818	–	–	–
ФВ ЛЖ	1,060	0,992–1,132	0,083	–	–	–
КДО ПЖ	0,933	0,978–0,999	0,024	–	–	–
КСО ЛЖ	0,994	0,920–0,999	0,011	0,997	0,992–1,002	0,218
ФВ ПЖ	1,089	1,036–1,102	0,001	1,057	1,022–1,094	0,001
TAPSE	1,092	0,983–1,212	0,101	–	–	–
ТК 2-й степени и выше	0,696	0,233–0,992	0,040	2,677	0,643–10,935	0,177
ПНГ	0,633	0,277–1,488	0,279	–	–	–
QRS до операции, мс	0,998	0,979–1,017	0,833	–	–	–
QRS после операции, мс	0,983	0,962–1,004	0,108	–	–	–
Дельта QRS, мс	1,088	0,671–3,459	0,344	–	–	–

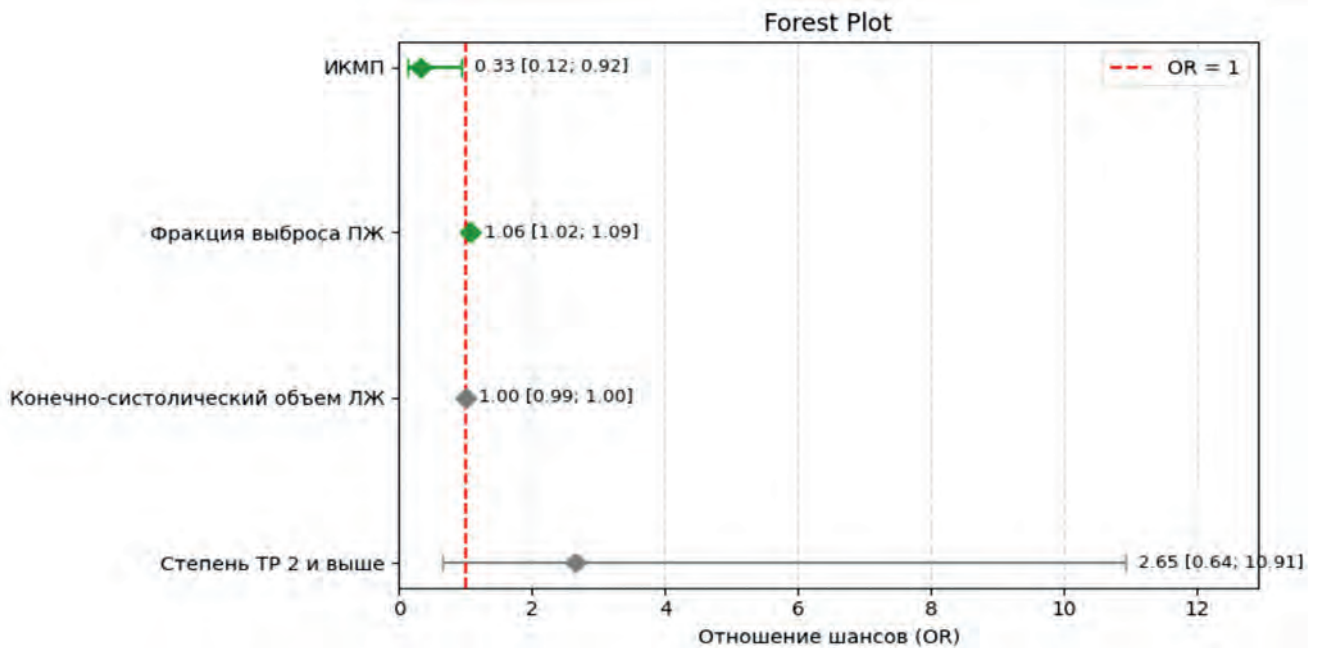


Рис. 1. Древоидный график (forest-plot), отражающий результаты многофакторного регрессионного анализа

Fig. 1. Forest plot showing the results of the multivariate regression analysis

нить зависимость ответа на СРТ от исходной ФВ ПЖ по данным МРТ сердца. В результате проведенного исследования в группе респондеров были зафиксированы более высокие исходные значения ФВ ПЖ, более низкие значения КДО ПЖ при сопоставимых показателях ФВ ЛЖ, длительности комплекса QRS до имплантации и длительности стимулированного комплекса QRS после имплантации. При поиске предикторов ответа на СРТ методом регрессионного анализа показатель ФВ ПЖ оказался независимо связан с конечной точкой и в однофакторном, и в многофакторном анализе с учетом ишемической этиологии ХСН, КСО ЛЖ и тяжести ТР. Используя полученные данные, была построена прогно-

стическая модель, состоящая из двух показателей – ФВ ПЖ и ИКМП, которая позволяет прогнозировать ответ на СРТ с чувствительностью 70,5% и специфичностью 72,3%. Результаты текущего исследования согласуются с результатами проведенных ранее работ. Так, в исследовании Р. Манса и соавт. на смешанной когорте пациентов среди пациентов с ФВ ПЖ выше 55% частота ответа на СРТ была значимо выше (75 против 50%;  $p = 0,003$ ). Аналогично ФВ ПЖ была ассоциирована с ответом на СРТ при проведении однофакторного и многофакторного анализа [5]. В другом небольшом одноцентровом исследовании в группах респондеров и нереспондеров зарегистрирована разница значений ФВ ПЖ ( $41,8 \pm 11,1$  и  $36,9$

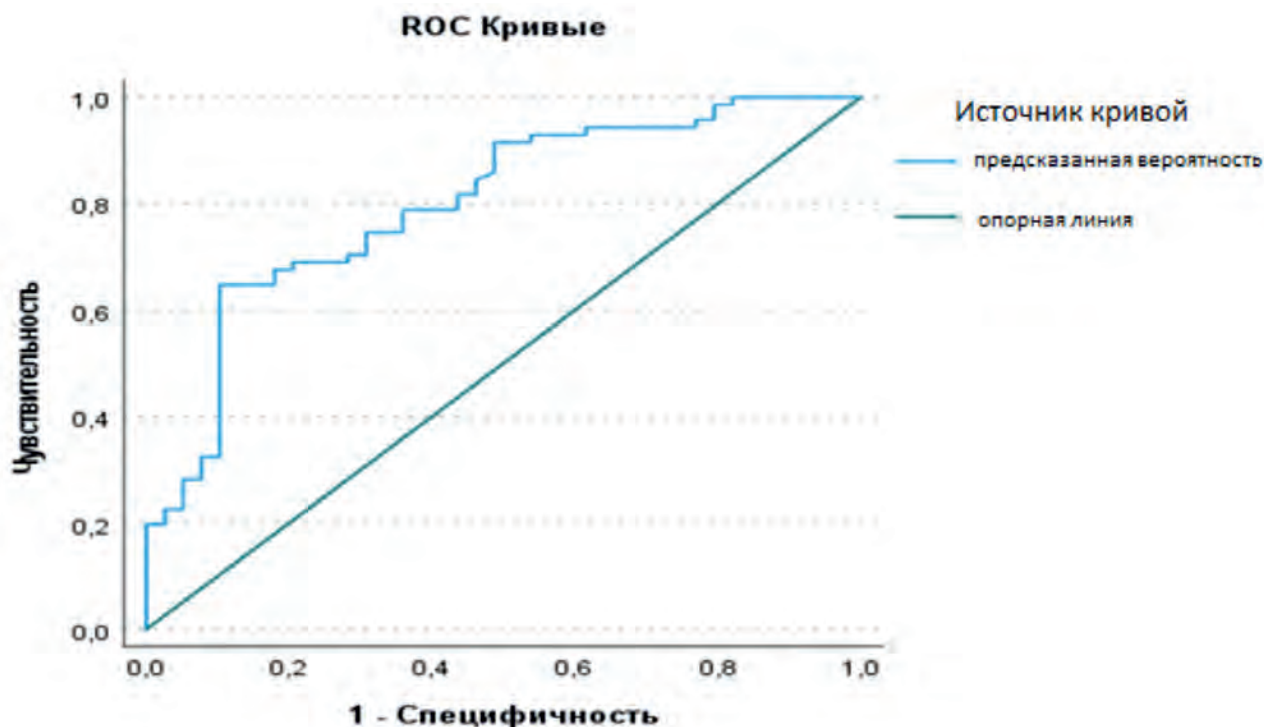


Рис. 2. ROC-кривая многофакторной регрессионной модели (AUC = 0,799)

Fig. 2. ROC curve of the multivariate regression model (AUC = 0.799)

$\pm 12,5$  соответственно,  $p = 0,12$ ), не достигшая статистической значимости. Тем не менее, пациенты различались по уровню исходных индексов КДО ПЖ ( $p = 0,003$ ) и КСО ПЖ ( $p = 0,006$ ), а учитывая небольшой объем выборки, можно предположить, что для достижения статистической значимости исследованию не хватило мощности [7]. В свою очередь, в исследовании F. Alpendurada и соавт. сохраненная ФВ ПЖ, наряду с объемом рубцовой ткани ЛЖ, была ассоциирована с ответом на СРТ, а пациенты, имеющие ФВ ПЖ менее 30%, продемонстрировали крайне низкую частоту ответа на СРТ (18,2%) [8].

Учитывая анатомические особенности ПЖ, в большинстве проведенных исследований использовались косвенные эхокардиографические показатели систолической функции ПЖ. Так, в ретроспективном анализе крупного исследования CARE-HF среди пациентов, которым имплантировали СРТ, исходный уровень TAPSE коррелировал с общим плохим прогнозом, однако не оказывал влияния на частоту ответа на СРТ [9]. В крупном метаанализе исследований систолической функции ПЖ и ответа на СРТ проводился объединенный анализ 10 исследований, демонстрировавших влияние базового TAPSE на уровень ФВ ЛЖ до и после СРТ. Авторы не обнаружили статистически значимой связи между эффективностью СРТ и исходным TAPSE ( $p = 0,989$ ) [10]. В данном исследовании группы отличались по исходному уровню TAPSE, в группе нереспондеров значения были несколько ниже ( $17 \pm 3$  и  $16 \pm 3$  соответственно), но разница не достигла статистически значимых значений. Также не было продемонстрировано связи между TAPSE и ответом на СРТ в регрессионном анализе ( $p = 0,101$ ). В группе респондеров отмечается увеличение показателя TAPSE по сравнению с исходным, что может свидетельствовать об улучшении систолической функции ПЖ наряду с ЛЖ у пациентов, ответивших на СРТ, чего не наблюдалось в группе не-

респондеров. Данное наблюдение подтверждается результатами метаанализа 2024 г., в котором в результате имплантации СРТ отмечалось увеличение показателя TAPSE. Но при анализе подгрупп на основании статуса ответа или не ответа на СРТ выяснилось, что данная разница получена за счет пациентов, ответивших на терапию [11]. Напротив, в исследованиях L. Scuteri и соавт. [12] и G. Boriani и соавт. [13] не обнаружено никаких существенных изменений в размерах и функции ПЖ через 6 и 3 мес. соответственно после имплантации СРТ. Аналогичным образом субанализ исследования REVERSE, проведенный J. Kjaergaard и соавт., включающий пациентов с симптомами I и II ФК по NYHA, не обнаружил клинически значимых изменений в TAPSE при 12-месячном наблюдении как в группах с СРТ ВКЛ, и СРТ ВыхКЛ, что позволило сделать вывод о том, что СРТ не оказывал клинически значимого влияния на TAPSE [14].

Как было отмечено ранее, одним из показателей, связанных с отсутствием эффекта от ресинхронизирующей терапии, в нашей когорте пациентов являлась ишемическая этиология сердечной недостаточности. В сравнении с ДКМП наличие ИКМП на 68% снижало шанс ответа на СРТ. Как правило, больший объем нежизнеспособного миокарда, наличие рубцов в зоне поздней активации ЛЖ снижали эффективность проводимой терапии. При неишемической кардиомиопатии и БЛНПГ чаще именно диссинхрония является причиной дилатации ЛЖ, и, как следствие, данные пациенты имеют лучший ответ на СРТ. Подтверждение нашему наблюдению получено в работе S. Sudesh и соавт. Метаанализ 7 клинических исследований пациентов с СРТ показал закономерно более высокий процент ответа на лечение среди пациентов с неишемической этиологией ХСН [15].

Проведенное исследование, как и предыдущие работы, свидетельствует о том, что пациенты с исходно

сниженной ФВ ПЖ, по-видимому, хуже реагируют на имплантацию СРТ. С другой стороны, следует отметить, что исходная ФВ ПЖ не была связана с общей смертностью и, по всей видимости, не оказывала значимого воздействия на клинический исход в нашей когорте пациентов. По результатам данного наблюдения сложно сделать вывод о влиянии исходной ФВ ПЖ на смертность, так как все пациенты получили СРТ. Необходима контрольная группа пациентов без СРТ, для того чтобы отличить влияние СРТ от естественного течения заболевания. Тем не менее, учитывая полученные результаты, выполнение МРТ сердца с подсчетом ФВ ПЖ перед имплантацией СРТ может быть полезным для прогнозирования эхокардиографического ответа на лечение.

### Ограничения исследования

Ограничением данного исследования является не-

### Литература / References

1. Чумарная Т.В., Любимцева Т.А., Солодушкин С.И., Лебедева В.К., Лебедев Д.С., Соловьева О.Э. и др. Оценка долгосрочной эффективности ресинхронизирующей терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4531. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4531>
2. Chumarnaya T.V., Lyubimtseva T.A., Solodushkin S., Lebedeva V.K., Lebedev D.S., Solovieva O.E. et al. Evaluation of the long-term effectiveness of cardiac resynchronization therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4531. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4531>
3. Илов Н.Н., Бойцов С.А., Кривошеев Ю.С., Нечепуренко А.А. и др. Сердечная ресинхронизирующая терапия: потенциал для модификации аритмического риска. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(5):3555. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3555>
4. Ilov N.N., Boitsov S.A., Krivosheev Yu.S., Nechepurenko A.A. et al. Cardiac resynchronization therapy: potential for arrhythmic risk modification. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(5):3555. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3555>
5. Alpendurada F., Guha K., Sharma R., Ismail T.F., Clifford A., Banya W. et al. Right ventricular dysfunction is a predictor of non-response and clinical outcome following cardiac resynchronization therapy. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2011;13(1):68. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-13-68>
6. Zegard A., Okafor O., Moody W., Marshall H., Qiu T., Stegeman B. et al. Right ventricular function and long-term clinical outcomes after cardiac resynchronization therapy: A cardiovascular magnetic resonance study. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2022;45(9):1075–1084. <https://doi.org/10.1111/pace.14572>
7. Manca P., Cossa S., Matta G., Scalone A., Tola G., Schintu B. et al. Right ventricular function assessed by cardiac magnetic resonance predicts the response to resynchronization therapy. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. 2020;21(4):299–304. <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000931>
8. Ушаков Р.Ю., Базылев В.В., Дурманов С.С., Палькова В.А., Микуляк А.И. Влияние систолической дисфункции правого желудочка на прогноз больных со сниженной фракцией выброса левого желудочка и имплантированным кардиовертером-дефибрилятором. *Креативная кардиология*. 2025;19(1):88–97. <https://doi.org/10.24022/1997-3187-2025-19-1-88-97>
9. Ushakov R.Yu., Bazylev V.V., Durmanov S.S., Palkova V.A., Mikulyak A.I. The impact of right ventricle systolic dysfunction on prognosis in patients with reduced left ventricular ejection fraction and

большой размер выборки, что не позволяет провести значимый анализ подгрупп. Ввиду ретроспективного дизайна нашего исследования не все характеристики пациентов были учтены, в том числе список принимаемых лекарственных препаратов, улучшение ФК сердечной недостаточности в послеоперационном периоде.

### Выводы

В ходе проведенного исследования показана потенциальная польза дооперационной оценки ФВ ПЖ при помощи МРТ сердца. Продемонстрировано, что пациенты со стандартными показаниями к СРТ и более низкой ФВ ПЖ по данным МРТ сердца реже отвечают на терапию. Показатели ФВ ПЖ и ИКМП были независимо связаны с ответом на СРТ: ФВ ПЖ имела прямую связь, а наличие ИКМП – обратную связь.

10. implanted cardioverter defibrillator. *Creative Cardiology*. 2025;19(1):88–97. (In Russ.). <https://doi.org/10.24022/1997-3187-2025-19-1-88-97>
7. Ching S., Li J.J., Werhahn S.M., Beyer R.E., Estepa M., Stehning C. et al. Right ventricular and left atrial strain predict volumetric response to cardiac resynchronization therapy. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2025;12(4):152. <https://doi.org/10.3390/jcdd12040152>
8. Alpendurada F., Guha K., Sharma R., Ismail T.F., Clifford A., Banya W. et al. Right ventricular dysfunction is a predictor of non-response and clinical outcome following cardiac resynchronization therapy. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2011;13(1):68. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-13-68>
9. Damy T., Ghio S., Rigby A.S., Hittinger L., Jacobs S., Leyva F. et al. Interplay between right ventricular function and cardiac resynchronization therapy: an analysis of the CARE-HF trial (Cardiac Resynchronization-Heart Failure). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;61(21):2153–2160. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.049>
10. Sidiropoulos G., Antoniadis A., Saplaouras A., Bazoukis G., Letsas K.P., Karamitsos T.D. et al. Impact of baseline right ventricular function on the response to cardiac resynchronization therapy – A meta-analysis. *Hellenic. J. Cardiol.* 2023;73:61–68. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2023.03.002>
11. Sidiropoulos G., Karakasis P., Antoniadis A., Saplaouras A., Karamitsos T., Fragakis N. The effect of cardiac resynchronization therapy on right ventricular function: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Med.* 2024;13(14):4173. <https://doi.org/10.3390/jcm13144173>
12. Scuteri L., Rordorf R., Marsan N.A., Landolina M., Magrini G., Klersy C. et al. Relevance of echocardiographic evaluation of right ventricular function in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2009;32(8):1040–1049. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2009.02436.x>
13. Boriani G., Fallani F., Martignani C., Biffi M., Saporito D., Greco C. et al. Cardiac resynchronization therapy: effects on left and right ventricular ejection fraction during exercise. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2005;28(Suppl\_1):S11–S14. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2005.00005.x>
14. Kjaergaard J., Ghio S., St. John Sutton M., Hassager C. Tricuspid annular plane systolic excursion and response to cardiac resynchronization therapy: results from the REVERSE trial. *J. Card. Fail.* 2011;17(2):100–107. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2010.09.002>
15. Sudesh S., Abraham W.T., Cleland J.G.F., Curtis A.B., Friedman D.J., Gold M.R. et al. Cardiac resynchronization therapy in ischemic versus nonischemic cardiomyopathy: patient-level meta-analysis of 7 randomized clinical trials. *JACC Heart Fail.* 2024;12(11):1915–1924. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2024.08.010>

### Информация о вкладе авторов

Ушаков Р.Ю. – концепция, разработка дизайна исследования, сбор данных, выполнение практической части исследования, анализ и интерпретация статистических данных, написание рукописи; Палькова В.А. – ретроспективная оценка МРТ показателей, разработка дизайна исследования; Дурманов С.С. – научное руководство работой, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, проверка критически важного интеллектуального содержания статьи; Базылев В.В. – научное руководство работой, проверка критически важного интеллектуального содержания статьи.

### Information on author contributions

Ushakov R.Y. – study concept and design, data collection, implementation of the practical part of the study, statistical data analysis and interpretation, writing a manuscript; Palkova V.A. – retrospective assessment of MRI parameters, study design; Durmanov S.S. – scientific guidance of the work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, verification of the critically important intellectual content of the article; Bazylev V.V. – scientific guidance of the work, verification of the critically important intellectual content of the article.



**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

### Сведения об авторах

**Ушаков Роман Юрьевич**, врач-кардиолог, отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции № 3, ФЦССХ Минздрава России, Пенза, Россия, e-mail: [ushakov\\_raman@mail.ru](mailto:ushakov_raman@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-9406-8537>.

**Дурманов Сергей Семенович**, канд. мед. наук, заведующий отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции № 3, ФЦССХ Минздрава России, Пенза, Россия, e-mail: [ssd58@yandex.ru](mailto:ssd58@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-4973-510X>.

**Палькова Вероника Анатольевна**, врач-рентгенолог, рентгеновское отделение, ФЦССХ Минздрава России, Пенза, Россия, e-mail: [cardio-penza@yandex.ru](mailto:cardio-penza@yandex.ru); <https://orcid.org/0009-0005-1253-6544>.

**Базылев Владлен Владленович**, д-р мед. наук, профессор, главный врач ФЦССХ Минздрава России, Пенза, Россия, e-mail: [cardio-penza@yandex.ru](mailto:cardio-penza@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0001-6089-9722>.

Поступила 12.01.2026;  
рецензия получена 03.02.2026;  
принята к публикации 25.02.2026.

### Information about the authors

**Roman Y. Ushakov**, Cardiologist, Department of Surgical Treatment of Complex Heart Rhythm Disorders and Electrical Pacing No. 3, Federal Center for Cardiovascular Surgery, Penza, Russia, e-mail: [ushakov\\_raman@mail.ru](mailto:ushakov_raman@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-9406-8537>.

**Sergey S. Durmanov**, Cand. Sci. (Med.), Head of Department, Department of Surgical Treatment of Complex Heart Rhythm Disorders and Electrical Pacing No. 3, Federal Center for Cardiovascular Surgery, Penza, Russia, e-mail: [ssd58@yandex.ru](mailto:ssd58@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-4973-510X>.

**Veronica A. Palkova**, Radiologist, Radiology Department, Federal Center for Cardiovascular Surgery, Penza, Russia, e-mail: [cardio-penza@yandex.ru](mailto:cardio-penza@yandex.ru); <https://orcid.org/0009-0005-1253-6544>.

**Vladlen V. Bazylev**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Physician, Federal Center for Cardiovascular Surgery, Penza, Russia, e-mail: [cardio-penza@yandex.ru](mailto:cardio-penza@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0001-6089-9722>.

Received 12.01.2026;  
review received 03.02.2026;  
accepted for publication 25.02.2026.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-149-160>  
УДК 616.12-008.46-002.2+616.12-005.4]:616.127-089.843-06

# Стратификация риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда

Кужелева Е.А., Гарганеева А.А., Тукиш О.В.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

## Аннотация

Реваскуляризация миокарда является важным методом лечения ишемической болезни сердца (ИБС) при стенозирующем атеросклеротическом поражении коронарных артерий. При этом наличие хронической сердечной недостаточности (ХСН) существенно затрудняет прогнозирование исходов заболевания в связи с нивелированием благоприятного влияния реваскуляризации на частоту развития сердечно-сосудистой смерти. На сегодняшний день не существует универсального алгоритма стратификации риска у пациентов с ХСН и ИБС, перенесших коронарное шунтирование (КШ).

**Цель:** разработка практически ориентированного алгоритма стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСН и ИБС, перенесших КШ, с учетом совокупности клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных данных.

**Материал и методы.** В исследование включены 82 пациента с ХСН и ИБС, которым проведено КШ. Всем пациентам осуществлен сбор жалоб и анамнеза, проведены физикальное обследование, эхокардиография, общеклиническое лабораторное обследование, определение уровня N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP), биомаркеров воспаления и фиброза, включая фактор роста и дифференцировки 15 (GDF-15). Наблюдение за пациентами проводили на протяжении 36 (26; 43) мес. Регистрировали развитие комбинированной конечной точки (ККТ), включающей смерть от сердечно-сосудистых причин, госпитализации по поводу сердечной недостаточности, острые ишемические события, требующие незапланированной реваскуляризации, и острое нарушение мозгового кровообращения. Пациенты были разделены на 2 группы – с благоприятным (группа 1,  $n = 45$ ) и неблагоприятным (группа 2,  $n = 37$ ) течением заболевания. Статистическую обработку осуществляли с использованием пакета программ IBM SPSS STATISTICS 21.

**Результаты.** Разработан алгоритм стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение трех лет после КШ у пациентов с ХСН и ИБС. Основными факторами, влияющими на повышение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, явились: функциональный класс ХСН по NYHA, эпизод декомпенсации ХСН в анамнезе, наличие анемии до кардиохирургического вмешательства, снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) менее 42%, повышенная концентрация GDF-15 и NTproBNP.

**Заключение.** Предложенный алгоритм позволяет дифференцированно подходить к оценке риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после КШ.

<b>Ключевые слова:</b>	хроническая сердечная недостаточность; коронарное шунтирование; аортокоронарное шунтирование; прогноз; GDF-15; дерево классификации.
<b>Финансирование:</b>	исследование проведено в рамках госзадания, тема ФНИ № 122020300045-5.
<b>Соответствие принципам этики:</b>	протокол исследования соответствовал принципам Хельсинкской декларации и был одобрен локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 188 от 18.09.2019 г.). Все пациенты подписали форму добровольного информированного согласия до начала любых процедур исследования.
<b>Для цитирования:</b>	Кужелева Е.А., Гарганеева А.А., Тукиш О.В. Стратификация риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.</i> 2026;41(1):149–160. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-149-160">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-149-160</a>

Кужелева Елена Андреевна, e-mail: kea@cardio-tomsk.ru.

© Кужелева Е. А., Гарганеева А. А., Тукиш О. В., 2026

# Risk stratification of adverse cardiovascular events in patients with chronic heart failure and coronary artery disease undergoing surgical myocardial revascularization

Kuzheleva E.A., Garganeeva A.A., Tukish O.V.

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC), 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

## Abstract

Myocardial revascularization is an important method of treating coronary artery disease (CAD) with atherosclerotic lesions of the coronary arteries. At the same time, the presence of chronic heart failure (CHF) significantly complicates the prediction of disease outcomes due to the leveling of the beneficial effect of revascularization on the incidence of cardiovascular death. To date, there is no universal algorithm for risk stratification in patients with CHF and CAD who have undergone coronary artery bypass grafting (CABG).

**Aim:** To develop a practically-oriented algorithm for stratifying of the risk of adverse cardiovascular events in patients with CHF and CAD who have undergone CABG, taking into account all clinical, anamnestic, laboratory, and instrumental data.

**Material and Methods.** The study included 82 patients with CHF and CAD who underwent CABG. All patients underwent the collection of complaints, medical history, physical examination, echocardiography, general clinical laboratory examination, determination of N-terminal fragment of the brain natriuretic propeptide (NT-proBNP) level, inflammation and fibrosis biomarkers, including growth differentiation factor-15 (GDF-15), monitoring for 36 months. Development of the combined endpoint (CCT), including death from cardiovascular causes, hospitalizations for heart failure, acute ischemic events requiring revascularization and acute cerebrovascular events, was recorded. Patients were divided into two groups: group 1 ( $n = 45$ ) with favorable course of disease, and group 2 ( $n = 37$ ) with unfavorable course. Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics version 21.

**Results.** An algorithm for stratifying the risk of adverse cardiovascular events within three years after CABG in patients with CHF and CAD has been developed. The main factors associated with a high risk of these events were: NYHA functional class, a history of CHF decompensation, anemia before cardiac surgery, decreased left ventricular ejection fraction less than 42%, and increased concentrations of GDF-15 and NTproBNP.

**Conclusion.** The proposed algorithm allows for a differentiated approach to assessing the risk of adverse cardiovascular events after CABG. A simplified version of the algorithm, excluding GDF-15 and NTproBNP, is available for widespread use in clinical practice.

<b>Keywords:</b>	chronic heart failure; coronary artery bypass; prognosis; GDF-15; classification tree.
<b>Funding:</b>	the research was supported by FSR № 122020300045-5.
<b>Compliance with ethical standards:</b>	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC (protocol No. 188 from 18.09.2019).
<b>For citation:</b>	Kuzheleva E.A., Garganeeva A.A., Tukish O.V. Risk stratification of adverse cardiovascular events in patients with chronic heart failure and coronary artery disease undergoing surgical myocardial revascularization. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2026;41(1):149–160. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-149-160">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-149-160</a>

## Введение

Реваскуляризация миокарда является важным методом лечения ишемической болезни сердца (ИБС) при стенозирующем атеросклеротическом поражении коронарных артерий<sup>1</sup>. Выбор метода реваскуляризации в отдельных клинических ситуациях является достаточно сложной задачей, которая требует комплексного подхода к ее решению. В частности, при поражении ствола левой коронарной артерии или при многососудистом коронарном атеросклерозе с количеством баллов по шкале

SYNTAX  $\geq 23$  преимущественным методом реваскуляризации является коронарное шунтирование (КШ)<sup>2</sup>.

При этом наличие хронической сердечной недостаточности (ХСН) в такой клинической ситуации существенно затрудняет прогнозирование исходов заболевания в отдаленной перспективе в связи с нивелированием благоприятного влияния реваскуляризации на частоту развития сердечно-сосудистой смерти, что регистрировалось в рандомизированных клинических исследованиях, таких как STICH, HEART, REVIVED-BCIS2 [1–4], не доказавших

<sup>1</sup> Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Панов А.В., Акчуринов Р.С., Алекиян Б.Г., Алехин М.И. и соавт. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(9):6110. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6110>

<sup>2</sup> Там же.

преимуществ реваскуляризации у пациентов со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) (ХСНнФВ). Кроме этого, пациенты с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (ХСНсФВ) демонстрируют сопоставимую с ХСНнФВ частоту развития неблагоприятных исходов после хирургической реваскуляризации миокарда, согласно данным крупного регистра CREDO-Kyoto [5].

В настоящее время факторы, влияющие на исходы КШ, активно изучаются. В многочисленных публикациях представлены результаты исследований, указывающих на ассоциацию клинико-анамнестических, инструментальных и лабораторных параметров, таких как возраст, семейное положение, наличие коморбидной патологии, особенно сахарного диабета 2-го типа и хронической обструктивной болезни легких, курение, индекс массы тела (ИМТ), частота сердечных сокращений (ЧСС), ФВ ЛЖ, концентрация креатинина, количество тромбоцитов, наличие анемии, концентрация натрийуретического пептида, фактора роста и дифференцировки 15 (GDF-15), липопротеина (а), низкая приверженность к медикаментозной терапии с неблагоприятным прогнозом после КШ [6–12]. Вместе с тем на сегодняшний день не существует универсального комплексного алгоритма стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСН и ИБС, перенесших КШ.

Цель настоящего исследования: разработка практического ориентированного алгоритма стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСН и ИБС, перенесших КШ, с учетом совокупности клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных данных.

## Материал и методы

В исследование включены 82 пациента с ХСН и ИБС, которым проведено КШ. Подробно дизайн исследования описан в нашей предыдущей публикации [11]. Протокол исследования соответствовал принципам Хельсинкской декларации и был одобрен локальным этическим комитетом (протокол № 188 от 18.09.2019 г.). Все пациенты подписали форму добровольного информированного согласия до начала любых процедур исследования.

У всех пациентов осуществлен подробный сбор жалоб и анамнеза, проведены физикальное обследование, эхокардиография (ЭхоКГ) с оценкой ФВ ЛЖ и показателей диастолической функции ЛЖ, общеклиническое лабораторное обследование, определение уровня N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP), биомаркеров воспаления и фиброза: липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL, нг/мл), фактора роста и дифференцировки 15 (GDF-15, пг/мл), трансформирующего фактора роста бета-1 (TGF-beta-1, пг/мл), высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ, мг/л). Исследования проведены с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Медицинская геномика» Томского НИМЦ.

Наблюдение за пациентами осуществлялось на протяжении 36 (26; 43) мес. Регистрировалось развитие комбинированной конечной точки (ККТ), включающей смерть от сердечно-сосудистых причин, госпитализации по поводу сердечной недостаточности, острые ишемические события, требующие незапланированной реваскуляризации, и острое нарушение мозгового кровообращения

(ОНМК). Всего за время наблюдения было зарегистрировано 39 неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у 37 пациентов, что составило 45,1% от исследуемой когорты (из них у 15 пациентов развился летальный исход, 12 человек были госпитализированы по причине сердечной недостаточности, у 10 пациентов произошли ишемические события, потребовавшие незапланированной реваскуляризации, в двух случаях зарегистрировано ОНМК). В зависимости от развития ККТ пациенты были разделены на 2 группы – с благоприятным (группа 1,  $n = 45$ ) и неблагоприятным (группа 2,  $n = 37$ ) течением заболевания.

## Статистический анализ

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием программы IBM SPSS STATISTICS 21. Проверку соответствия распределения признаков нормальному закону проводили с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Непрерывные показатели представлены медианой и интерквартильным промежутком,  $Me [Q1; Q3]$ , учитывая отличное от нормального распределение большинства анализируемых количественных переменных. Категориальные показатели представлены абсолютными и относительными (в %) частотами,  $n (\%)$ . Оценку значимости различий непрерывных показателей в двух независимых группах выполняли по критерию Манна – Уитни. Разработку алгоритма стратификации риска развития комбинированной конечной точки осуществляли с помощью метода иерархической кластеризации. Проверку диагностического качества построенных моделей классификации проводили с помощью ROC-анализа и сравнения кривых выживаемости Каплана – Майера. Критический уровень значимости ( $p$ -value) принят равным 0,05.

## Результаты

На первом этапе анализа, в соответствии с алгоритмом клинического обследования в рутинной клинической практике, было осуществлено сравнение основных клинико-анамнестических параметров пациентов исследуемых групп (табл. 1). Необходимо отметить, что характер поражения коронарного русла, в том числе количество баллов по шкале SYNTAX (24 (19;30) и 22,5 (16,5;30) баллов,  $p = 0,450$ ), а также особенности кардиохирургического вмешательства, были сопоставимы в исследуемых группах.

Таким образом, исследуемые группы статистически значимо различались по таким параметрам, как тяжесть ХСН, включая функциональный класс (ФК) по NYHA, наличие госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН в течение года до включения в исследование, а также наличие отеков нижних конечностей. Кроме этого, пациенты с неблагоприятным клиническим течением заболевания характеризовались более частым наличием в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда и анемии в текущую госпитализацию (т. е. перед кардиохирургическим вмешательством) (все  $p < 0,05$ ).

Все указанные переменные были включены в дальнейший анализ методом иерархической кластеризации. Результаты анализа представлены на рисунке 1. В полученный алгоритм вошли такие показатели, как наличие предоперационной анемии (причем у всех пациентов анемия была легкой степени тяжести), ФК ХСН и факт декомпенсации ХСН в течение года до вмешательства.

**Таблица 1.** Основные клинико-anamnestические характеристики пациентов исследуемых групп

**Table 1.** Main clinical and anamnesic characteristics of patients in the study groups

Параметр	Группа 1, n = 45	Группа 2, n = 37	p-value
Возраст, лет	61 (56;68)	63(60;68)	0,341
Мужской пол, n (%)	40 (88,9)	33 (89,2)	0,965
Стенокардия, n (%)	45 (100)	37 (100)	1,000
Одышка, n (%)	42 (93,3)	33 (89,2)	0,394
Учащенное сердцебиение, n (%)	11 (24,4)	14 (37,8)	0,190
Отеки голеней, n (%)	5 (11,1)	11 (29,7)	0,034
Слабость, n (%)	21 (46,5)	17 (45,9)	0,948
Увеличение печени, n (%)	1 (2,2)	0	1,000
Влажные хрипы, n (%)	0	3 (8,1)	0,088
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	26 (57,8)	29 (78,4)	0,048
ФК ХСН по NYHA	2 (2; 3)	3 (2; 3)	0,007
Декомпенсация ХСН в последние 12 месяцев, n (%)	2 (4,4)	7 (18,9)	0,037
Артериальная гипертензия, n (%)	44 (97,8)	37 (100)	0,106
ОНМК в анамнезе, n (%)	0	3 (8,1)	0,088
СД 2-го типа, n (%)	11 (24,4)	9 (24,3)	0,990
Периферический атеросклероз, n (%)	13 (28,9)	13 (35,1)	0,545
ФП, n (%)	9 (20)	11 (29,7)	0,307
Отягощенный семейный анамнез по ССЗ, n (%)	35 (77,8)	22 (59,5)	0,073
ХОБЛ, n (%)	8 (17,8)	9 (24,3)	0,467
Курение, n (%)	27 (60)	19 (51,4)	0,432
Вес, кг	81 (73; 91,5)	85 (76; 92)	0,310
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,8 (22,4; 31,3)	28,4 (25,4; 32,4)	0,748
Ожирение, n (%)	16 (35,6)	13 (35,1)	0,968
САД, мм рт. ст.	124 (117,5; 130)	125 (120; 130)	0,583
ДАД, мм рт. ст.	80 (70; 80)	80 (70; 81)	0,181
ЧСС, уд/мин	67 (64; 72,75)	72 (64; 80)	0,069
Наличие анемии до операции КШ, n (%)	0	6 (16,2)	0,007

Примечание: ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, NYHA – The New York Heart Association, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, КШ – коронарное шунтирование.

В результате выполнения представленного алгоритма были получены значения рисков для каждого пациента в зависимости от сочетания анализируемых факторов. Полученный цифровой ряд был исследован на предмет диагностической точности по сравнению с фактическими данными о развитии ККТ с помощью ROC-анализа: площадь под ROC-кривой составила 0,747 ( $p < 0,001$ ).

Вторым этапом анализировалось наличие статисти-

чески значимых различий между исследуемыми группами по данным стандартного лабораторного обследования и концентрации биомаркеров воспаления и фиброза (табл. 2).

Было построено «дерево» классификации с включением в анализ показателей, продемонстрировавших статистически значимые различия между группами с благоприятным и неблагоприятным клиническим течением

**Таблица 2.** Основные лабораторные показатели в исследуемых группах

**Table 2.** Main laboratory parameters in the study groups

Параметр	Группа 1, n = 45	Группа 2, n = 37	p-value
Гемоглобин, г/л	149 (139; 161)	143 (130; 157)	0,109
Креатинин, мг/дл	1,1 (0,95; 1,27)	1,16 (1; 1,27)	0,428
рСКФ, мл/мин/м <sup>2</sup>	73 (59; 81,5)	69 (58; 77)	0,250
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	5,6 (5,2; 6,54)	5,51 (5,08; 5,91)	0,292
Общий холестерин, ммоль/л	4,25 (3,72; 5,79)	4,02 (3,19; 5)	0,044
Триглицериды, ммоль/л	1,72 (1,18; 2,23)	1,21 (0,93; 1,81)	0,038
ЛПНП, ммоль/л	2,42 (2,09; 3,77)	2,37 (1,41; 3,04)	0,096
ЛПВП, ммоль/л	1,09 (0,94; 1,2)	1,07 (0,9; 1,28)	0,819
NGAL, нг/мл	41,3 (33,6; 55,4)	34 (25,7; 52)	0,070
GDF-15, пг/мл	1997 (1469,5; 2384)	2590 (2144,25; 3733)	< 0,001
NTproBNP, пг/мл	167,4 (113,85; 422,25)	326,7 (139; 590)	0,066
TGF beta1, пг/мл	57,600 (44,490; 69,675)	57,510 (45,725; 75,135)	0,776
вСРБ, мг/л	4,7 (2,2; 8,6)	4,9 (2,1; 9,2)	0,453

Примечание: рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, NGAL – липокалин, ассоциированный с желатиной нефтрофилов, GDF-15 – фактор роста и дифференцировки 15, NTproBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, TGF beta1 – трансформирующий фактор роста бета, вСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок.

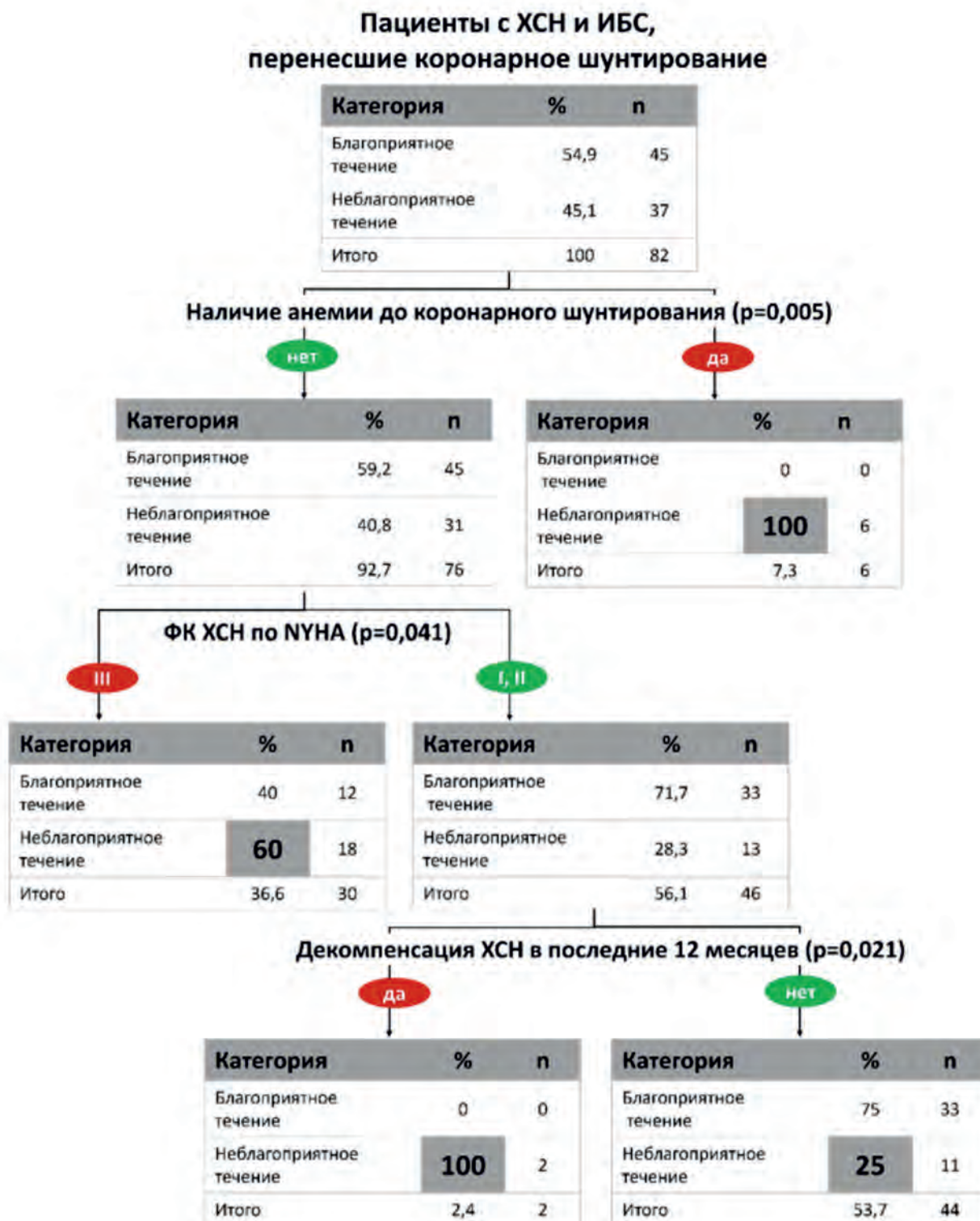


Рис. 1. Алгоритм стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, основанный на клинико-anamнестических данных. Примечание: серым цветом выделены ячейки с окончательным значением риска, полученным при выполнении алгоритма. ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, NYHA – The New York Heart Association, ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Fig. 1. Algorithm for risk stratification of adverse cardiovascular events based on clinical and anamnestic data.

Note: cells highlighted in gray indicate the final risk value obtained during algorithm execution. ФК – functional class, ХСН – chronic heart failure, NYHA – The New York Heart Association, ИБС – ischemic heart disease.

заболевания, включая общий холестерин, триглицериды, GDF-15, NTproBNP (рис. 2). Согласно результатам статистического анализа, классифицирующими признаками в структуре «дерева» явились концентрации таких маркеров, как GDF-15 (точка отсечения 2101 пг/мл) и NTproBNP (точка отсечения 98,5 пг/мл).

Для данной классификации также была построена ROC-кривая. Согласно результатам анализа полученной ROC-кривой, показатель площади под ней составил 0,765

при значении  $p < 0,001$ , что свидетельствует о высокой прогностической значимости полученного алгоритма.

На третьем этапе проводилось сравнение показателей, полученных при транссторакальном эхокардиографическом исследовании. Исследуемые группы статистически значимо различались по основным показателям размеров и объемов камер сердца, величине ФВ ЛЖ и параметрам диастолической функции (табл. 3).

Для построения «дерева» классификации на основа-

**Таблица 3.** Сравнение данных эхокардиографии в исследуемых группах

**Table 3.** Comparison of echocardiography data in the study groups

Параметр	Группа 1, n = 45	Группа 2, n = 37	p-value
ЛП, мм	42 (40; 44)	47 (41; 52)	0,002
КДР, мм	51 (49;56)	60 (51,5; 66,5)	0,001
КСР, мм	34,5 (32; 43)	49 (35,5; 55,5)	< 0,001
КДО, мл	118 (108,5; 155)	188 (122; 238,5)	< 0,001
КСО, мл	47 (39,5; 86,5)	117 (49,5; 160)	< 0,001
E/A	1 (0,82; 1,12)	1,5 (0,74; 2,44)	0,101
E/e'	9,5 (8; 13)	10 (8,5; 12,25)	0,781
УО, мл	68 (63; 72,75)	67 (56; 77,5)	0,849
ММЛЖ, г	182 (172; 204)	210 (176; 250)	0,016
иММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	96 (90; 104)	106 (94,2; 120)	0,022
СДЛА, мм рт. ст.	30 (27,75; 38,5)	45 (30; 53)	0,021
Зоны гипо- и акинеза, n (%)	21 (46,7)	9 (24,3)	0,008
ФВ ЛЖ, %	60 (44; 64)	37 (28,5;60)	0,001

Примечание: ЛП – левое предсердие, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем, E/A – отношение максимальной скорости кровотока во время раннего диастолического наполнения (E) к максимальной скорости потока во время предсердной систолы (A), E/e' – отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения митрального потока к ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана, УО – ударный объем, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, иММЛЖ – индексированное значение массы миокарда левого желудочка, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

нии эхокардиографических данных были использованы следующие переменные – ФВ ЛЖ, отношение максимальной скорости кровотока во время раннего диастолического наполнения (E) к максимальной скорости потока во время предсердной систолы (A) (E/A), отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения митрального потока к ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (E/e'), систолическое давление в легочной артерии, размер левого предсердия и индексированная масса миокарда ЛЖ. Остальные параметры в анализ не включались ввиду их высокой корреляции друг с другом. В результате статистической обработки, в состав «дерева» вошел только показатель ФВ ЛЖ с точкой отсечения, равной 42% (рис. 3). Была построена ROC-кривая для анализа ассоциации рассчитанного показателя риска с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (площадь под ROC-кривой составила 0,686;  $p = 0,004$ ).

Для объединения результатов, полученных для трех описанных выше моделей, была рассмотрена новая переменная совокупного риска, которая представляет собой среднее арифметическое показателей риска этих трех моделей классификации. Таким образом, величина показателя совокупного риска составила 25,4 (22,5; 42) для пациентов с благоприятным клиническим течением заболевания и 63 (46;66) – для пациентов с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при проспективном наблюдении ( $p < 0,001$ ).

Для показателя совокупного риска также была построена ROC-кривая с AUC = 0,869;  $p < 0,001$  (рис. 4).

Точкой отсечения, характеризующейся наибольшей

чувствительностью (76%) и специфичностью (80%), явилось значение совокупного риска, равное 47,1%. Для оценки прогностической значимости показателя совокупного риска исследуемая когорта была разделена на 2 подгруппы, согласно результатам анализа ROC-кривой (подгруппа 1 – совокупный риск < 47,1%; подгруппа 2 – совокупный риск  $\geq 47,1\%$ ). Для полученных подгрупп был проведен анализ выживаемости Каплана – Майера, который продемонстрировал существенные различия не только по частоте развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, но и по времени их регистрации в послеоперационном периоде ( $p < 0,001$ ) (рис. 5).

Учитывая труднодоступность проведения в реальной клинической практике исследования вошедших в «дерево» классификаций лабораторных параметров (GDF-15 и NTproBNP), был проведен субанализ данных с расчетом совокупного риска с использованием только клинических данных и ФВ ЛЖ. Расчет показателя производился следующим образом: были суммированы проценты предсказанного риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, полученные по алгоритмам, включающим клиничко-анамнестические и эхокардиографические данные, полученная сумма была разделена на 2 (по числу примененных алгоритмов). Для величины совокупного риска без учета лабораторных данных также была построена ROC-кривая (площадь под ROC кривой составила 0,776;  $p < 0,001$ ). Таким образом, прогностическая точность данного показателя оказалась ниже, чем при учете всех трех алгоритмов, однако его применение возможно ввиду статистической значимости, полученной в ROC-анализе, и высокой доступности в реальной кли-



Рис. 2. Алгоритм стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, основанный на лабораторных данных  
Примечание: серым цветом выделены ячейки с окончательным значением риска, полученным при выполнении алгоритма. GDF-15 – фактор роста и дифференцировки 15, NTproBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

Fig. 2. Algorithm for stratification of risk of developing adverse cardiovascular events based on laboratory data

Note: cells highlighted in gray indicate the final risk value obtained during algorithm execution. GDF-15 – growth differentiation factor 15, NTproBNP – N-terminal fragment of brain natriuretic peptide precursor.

нической практике. Точкой отсечения явилось значение риска, равное 36% (чувствительность – 78%, специфичность – 67%).

### Обсуждение

Реваскуляризация миокарда посредством КШ является методом выбора у пациентов с многососудистым стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий и способна благоприятно влиять на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с ИБС. Вместе с тем наличие ХСН существенно влияет на результаты реваскуляризации, во многих случаях нивелируя благоприятный эффект КШ на прогноз пациента.

В настоящей статье представлена разработка многоступенчатого алгоритма прогнозирования риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСН, перенесших КШ, во всем диапазоне ФВ ЛЖ. Безусловным преимуществом работы является тот факт, что большинство предикторов, продемонстрировавших статистически значимое влияние на клиническое течение заболевания, являются широкодоступными. Следовательно, данный алгоритм может быть применен уже в настоящее время, что позволит с высокой чувствительностью и специфичностью определять группу риска пациентов, прогнозировать клиническое течение заболевания на срок до трех лет после перенесенной кардиохирургической реваскуляризации.

### Пациенты с ХСН и ИБС, перенесшие коронарное шунтирование



Рис. 3. Алгоритм стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, основанный на данных эхокардиографии  
Примечание: серым цветом выделены ячейки с окончательным значением риска, полученным при выполнении алгоритма. ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Fig. 3. Algorithm for risk stratification of adverse cardiovascular events based on echocardiography data

Note: cells highlighted in gray indicate the final risk value obtained during algorithm execution. XCH – chronic heart failure, ИБС – ischemic heart disease.

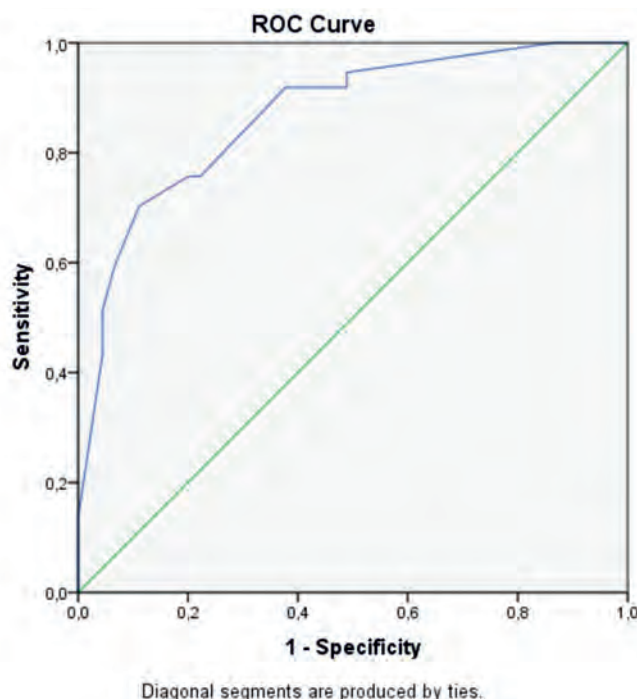


Рис. 4. ROC-кривая суммарного показателя риска, учитывающего клиничко-anamнестические и лабораторно-инструментальные данные в прогнозировании риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение трех лет после коронарного шунтирования (AUC = 0,869; p < 0,001)

Fig. 4. ROC-curve of the total risk indicator, accounting clinical, anamnestic, laboratory and instrumental data in predicting the risk of developing adverse cardiovascular events within three years after coronary artery bypass grafting (AUC = 0.869; p < 0.001)

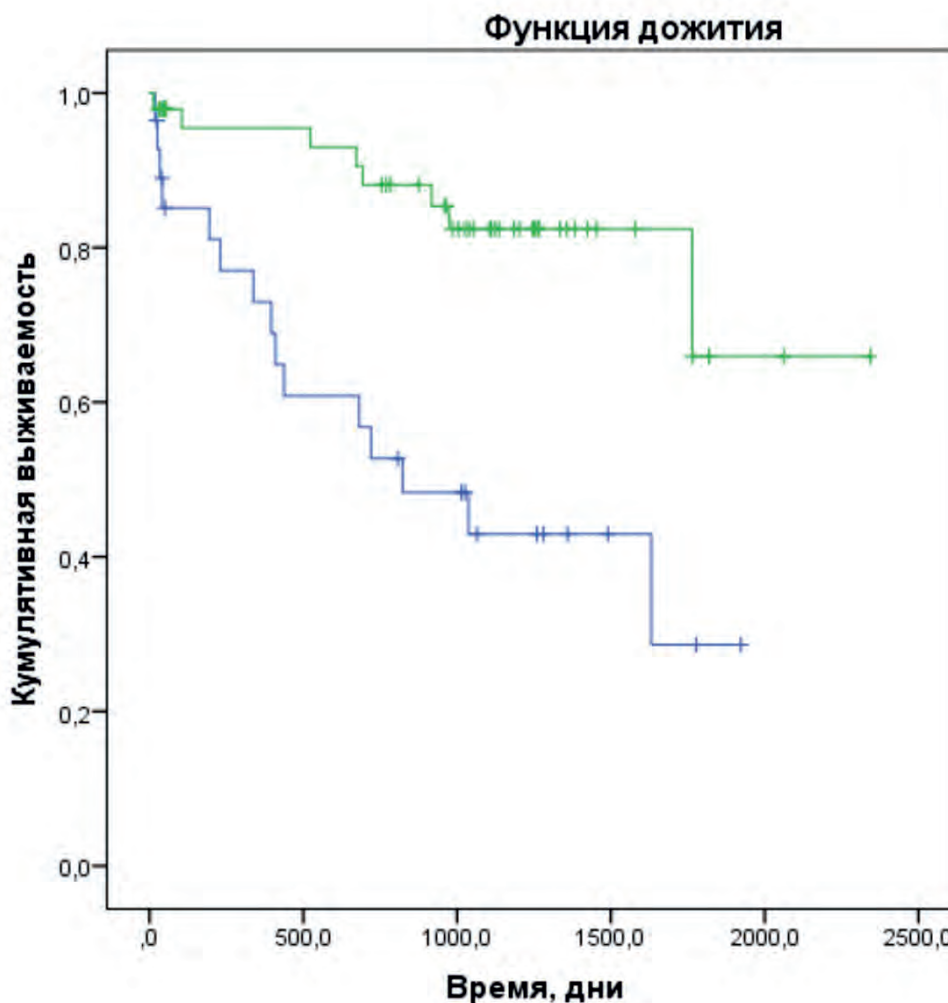


Рис. 5. Кривые выживаемости Каплана – Майера в подгруппах, классифицированных по расчетному показателю общего риска, демонстрирующие статистически значимые различия по частоте и времени регистрации неблагоприятных сердечно-сосудистых событий

Примечание: зеленая линия (1) – подгруппа 1 – пациенты с расчетным совокупным риском < 47,1%; синяя линия (2) – подгруппа 2 – пациенты с расчетным совокупным риском  $\geq$  47,1%, лог-ранговый критерий,  $p < 0,001$ .

Fig. 5. Kaplan – Meier survival curves in subgroups classified by estimated overall risk, demonstrating statistically significant differences in the frequency and timing of adverse cardiovascular events

Note: green line (1) – subgroup 1 – patients with calculated cumulative risk < 47.1%; blue line (2) – subgroup 2 – patients with calculated cumulative risk  $\geq$  47.1%, log-rank test,  $p < 0.001$ .

Что касается факторов, которые явились значимыми предикторами развития ККТ (ФК ХСН по NYHA, факт декомпенсации ХСН за последние 12 мес., величина ФВ ЛЖ и уровень NTproBNP), очевидно, что они в первую очередь отражают характер клинического течения сердечной недостаточности, что еще раз подтверждает критическую прогностическую важность наличия данного синдрома у пациентов, которым планируется проведение хирургической реваскуляризации, и согласуется с результатами ранее проведенных крупных рандомизированных исследований [1, 5, 6]. Преимуществом предлагаемого нами алгоритма является дифференцированная последовательная оценка этих факторов, позволяющая добиться высокой прогностической точности метода.

Такой фактор риска, как наличие анемии в предоперационном периоде, явился в нашем алгоритме первой ступенью к разделению пациентов на группы риска ( $p = 0,005$ ), что свидетельствует о его высокой прогностической значимости именно в когорте больных с ХСН. Литературные данные на этот счет противоречивы. Так, в недавно опубликованном исследовании женской по-

пуляции в Нидерландах наличие анемии не было ассоциировано с неблагоприятными исходами после КШ [9]. Вместе с тем национальный аудит по анемии и переливанию крови в Великобритании продемонстрировал связь анемии с неблагоприятными исходами, в том числе с сердечно-сосудистой смертью у пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства [13]. При этом, безусловно, необходимо еще раз заострить внимание на наличии синдрома ХСН в исследуемой группе, который у большинства пациентов, согласно данным литературы, сочетается с наличием железодефицитного состояния и анемии, имеющими неблагоприятное как клиническое, так и прогностическое значение в данной когорте больных [14].

Повышенная концентрация маркера воспаления GDF-15 также являлась предиктором высокого риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий: при концентрации данного маркера меньше 2 101 пг/мл пациенты имели в 3 раза более низкий риск развития ККТ по сравнению с лицами, имеющими более высокую концентрацию GDF-15 (21,2 и 61,2%,  $p = 0,003$ ). Накоплен-

ные на сегодняшний день литературные данные свидетельствуют в пользу высокого прогностического значения данного маркера именно у пациентов с ХСН ишемической этиологии. Так, метаанализ 10 исследований с участием 6 244 пациентов с сердечной недостаточностью показал связь GDF-15 с риском смертности от всех причин среди пациентов с ишемической ХСН (HR: 1,75; 95% ДИ: 1,24–2,48;  $p = 0,002$ ), тогда как у пациентов с другой этиологией ХСН такой связи обнаружено не было ( $p = 0,219$ ) [15]. Согласно данным анализа когорты пациентов, включенных в РКИ EMPEROR-Reduced и EMPEROR-Preserved ( $n = 1124$ ), более высокие уровни GDF-15 были связаны с повышенным риском сердечно-сосудистой смерти, госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и почечных исходов [16]. Однако исследования, оценивающие прогностическое значение данного маркера после хирургической реваскуляризации у пациентов с ХСН и ИБС, в настоящее время остаются единичными [10]. Учитывая высокую актуальность маркера воспаления GDF-15, вероятно, он найдет более широкое применение в клинической практике в обозримом будущем, особенно в когорте больных с ХСН ишемической этиологии. Вместе с тем на сегодняшний день мы предлагаем к практическому использованию упрощенный алгоритм, включающий клинико-anamnestические данные и величину ФВ ЛЖ для стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСН и ИБС, которым запланировано КШ.

Согласно предложенному алгоритму, первым этапом прогнозирования риска является оценка наличия у пациента анемии (снижение гемоглобина по данным общего анализа крови ниже 130 г/л у мужчин и меньше 120 г/л – у женщин). При наличии предоперационной анемии риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по клинико-anamnestической части алгоритма будет составлять 100%, что в очередной раз подчеркивает необходимость своевременной коррекции железодефицита при подготовке больных к оперативному вмешательству.

В когорте пациентов с нормальным уровнем гемоглобина следующим этапом необходимо оценить ФК сердечной недостаточности: при III ФК ХСН – прогнозируется риск, составляющий 60%.

Если у пациента имеет место I–II ФК ХСН, для дальнейшего уточнения риска необходимо оценить наличие эпизодов декомпенсации ХСН в течение 12 мес. до проведения КШ: если был зарегистрирован один или несколько эпизодов декомпенсации ХСН за год, риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий составляет 100%; если ХСН имела стабильное течение без декомпенсаций, то риск составляет 25%.

К полученному на данном этапе значению риска необходимо добавить значение риска по алгоритму, основанному на эхокардиографических данных. В частности, при величине ФВ ЛЖ < 42% риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий составляет 68,8%. Если величина ФВ ЛЖ  $\geq 42\%$ , величина риска составляет 30%.

Суммируя данные показатели, мы получаем обобщенное значение риска по клинико-anamnestическим и эхокардиографическим данным, диапазон которого составляет от 55 до 168,8%. Чтобы представить обобщенное значение риска, находим среднее арифметическое, для чего делим полученную сумму на 2. Таким образом, обобщенная величина совокупного риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение

трех лет после КШ у пациентов с ХСН и ИБС составляла от 27,5 до 84,4%. Согласно анализу ROC-кривой, точкой отсечения явилась величина риска, равная или превышающая 36%, которая позволяет констатировать высокий риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий с чувствительностью 78% и специфичностью 67%.

В свою очередь, шкалы риска, которые на сегодняшний день рекомендовано применять перед операцией КШ – EuroSCORE II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) и STS (Society of Thoracic Surgeons score), не являются альтернативой предложенному алгоритму, поскольку ограничены прогнозированием внутригоспитальной и 30-дневной летальности у пациентов после КШ, что делает их неприменимыми для оценки отдаленного прогноза пациентов [17].

Представленный алгоритм является уникальным инструментом, использование которого позволит лечащему врачу еще на этапе подготовки к операции с достаточной точностью прогнозировать клиническое течение заболевания у пациента в послеоперационном периоде, что будет способствовать своевременному принятию решения о необходимости интенсификации и оптимизации медикаментозной терапии, включая коррекцию предоперационной анемии с использованием современных высокоэффективных лекарственных средств, наиболее раннее назначение квадротерапии ХСН и титрацию доз препаратов. Следует отметить, что медикаментозная терапия пациентов в исследуемой когорте, назначенная после выписки из стационара, значимо не различалась между больными с благоприятным и неблагоприятным течением заболевания: в обеих группах регистрировалась крайне редкая частота назначения ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (в 3,7% случаев), и ни одному пациенту не назначался ингибитор рецепторов ангиотензина и неприлизина (АРНИ), что, с одной стороны, могло негативно повлиять на клиническое течение ХСН и обусловить высокую частоту госпитализаций по причине ее декомпенсации, с другой стороны, это является резервом для оптимизации терапии и еще раз подчеркивает необходимость следования клиническим рекомендациям. Более того, согласно полученным ранее данным, приверженность пациентов лечению также оказывает существенное влияние на течение ХСН и ИБС у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование [10], в связи с чем необходимо уделять особое внимание данному аспекту при ведении таких пациентов.

## Ограничения исследования

Основным ограничением исследования является относительно небольшой размер выборки. Кроме этого, комплексный анализ риска, включая клинико-anamnestические, эхокардиографические и лабораторные параметры, к сожалению, является недоступным на сегодняшний день для применения в рутинной клинической практике, хотя именно такая оценка продемонстрировала максимальную прогностическую точность. Предложенный альтернативный вариант – расчет совокупного риска без учета таких параметров, как GDF-15 и NTproBNP, является менее точным, но он доступен для применения в практическом здравоохранении.

## Заключение

Прогнозирование риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение трех лет после

КШ у пациентов с ХСН и ИБС может быть основано на учете комплекса факторов, включая клинико-anamnestические и лабораторно-инструментальные параметры. Основными факторами, ассоциированными с высоким риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, являются ФК ХСН по NYHA, эпизод декомпенсации ХСН в анамнезе, наличие анемии до кардиохирургического вме-

шательства, снижение ФВ ЛЖ менее 42%, повышенная концентрация GDF-15 и NTproBNP. Предложенный алгоритм позволяет дифференцированно подходить к оценке риска пациента, а его упрощенная версия (без учета GDF-15 и NTproBNP) является доступной для широкого использования в клинической практике.

## Литература / References

- Velazquez E.J., Lee K.L., Deja M.A., Jain A., Sopko G., Marchenko A. et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N. Engl. J. Med.* 2011;364:1607–1616. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1100356>
- Perera D., Clayton T., O’Kane P.D., Greenwood J.P., Weerackody R., Ryan M., et al. Percutaneous revascularization for ischemic left ventricular dysfunction. *N. Engl. J. Med.* 2022;387:1351–1360. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206606>
- Cleland J.G., Calvert M., Freemantle N., Arrow Y., Ball S.G., Bonser R.S. et al. The Heart Failure Revascularisation Trial (HEART). *Eur. J. Heart Fail.* 2011;13:227–233. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq230>
- Ryan M., Taylor D., Dodd M., Spertus J.A., Kosiborod M.N., Shaikat A. et al. Effect of PCI on health status in ischemic left ventricular dysfunction: insights from REVIVED-BCIS2. *JACC Heart Fail.* 2024;12:1553–1562. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2024.03.010>
- Marui A., Nishiwaki N., Komiya T., Hanyu M., Tanaka S., Kimura T. et al.; CREDO-Kyoto CABG Registry Cohort-2 Investigators. Comparison of 5-year Outcomes After Coronary Artery Bypass Grafting in Heart Failure Patients With Versus Without Preserved Left Ventricular Ejection Fraction (from the CREDO-Kyoto CABG Registry Cohort-2). *Am. J. Cardiol.* 2015;116(4):580–586. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.05.020>
- Li C., Xu F., Han D., Zheng S., Ma W., Yang R. et al. Developing and verifying a multivariate model to predict the survival probability after coronary artery bypass grafting in patients with coronary atherosclerosis based on the MIMIC-III database. *Heart Lung.* 2022;52:61–70. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2021.11.009>
- Patel S.K., Badross M.S., Dhingra N.K., Moroney M., Casey J.H., Ali Hassan S.M. et al. Emerging Implications of Elevated Lipoprotein(a) Values in Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2025;120(1):167–176. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2025.01.013>
- Barili F., Vitale N., D’Erigo P., Porcedda F., Pollari F., Baglio G. et al. The effect of diabetes on long-term outcomes in patients following coronary artery bypass grafting. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2025;67(2):ezaf024. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezaf024>
- Hazen Y.J.J.M., Noordzij P.G., Van Der Maaten J.M.A.A., Eberl S., Ter Horst M., Houterman S. et al. Association between pre-operative borderline anaemia in women and outcome after coronary artery bypass grafting: data from the Netherlands Heart Registration. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2025;42(9):817–825. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000002202>
- Garganeeva A., Kuzheleva E., Tukish O., Kondratiev M., Vitt K., Andreev S. et al. Predictors of adverse cardiovascular events after CABG in patients with previous heart failure. *Life (Basel).* 2025;15(3):387. <https://doi.org/10.3390/life15030387>
- Барбараш О.Л., Седых Д.Ю., Кашталал В.В., Хрячкова О.Н., Кокков А.Н., Шибанова И.А. Предикторы прогрессирования коронарного кальциноза у пациентов после коронарного шунтирования. *Атеросклероз.* 2020;16(3):5–14. <https://doi.org/10.15372/ATER20200301>
- Barbarash O.L., Sedykh D.Yu., Kashtalap V.V., Khryachkova O.N., Kokov A.N., Shibanova I.A. Predictors of progression of coronary calcification in patients after coronary artery bypass grafting. *Atherosclerosis.* 2020;16(3):5–14. (In Russ.). <https://doi.org/10.15372/ATER20200301>
- Шипулин В.М., Прякин А.С., Андреев С.Л., Шипулин В.В., Чумакова С.П., Рябова Т.Р. и др. Современные клинико-фундаментальные аспекты в диагностике и лечении пациентов с ишемической кардиомиопатией (обзор). *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2021;36(1):20–29. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-1-20-29>
- Shipulin V.M., Pryakhin A.S., Andreev S.L., Shipulin V.V., Chumakova S.P., Ryabova T.R. et al. Modern clinical and fundamental aspects in the diagnosis and treatment of patients with ischemic cardiomyopathy (Review). *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2021;36(1):20–29. (In Russ.). <https://doi.org/10.29001/20738552-2021-36-1-20-29>
- Klein A.A., Collier T.J., Brar M.S., Evans C., Hallward G., Fletcher S.N. et al.; Association of Cardiothoracic Anaesthetists (ACTA). The incidence and importance of anaemia in patients undergoing cardiac surgery in the UK – the first Association of Cardiothoracic Anaesthetists national audit. *Anaesthesia.* 2016;71(6):627–635. <https://doi.org/10.1111/anae.13423>
- Мареєв В.Ю., Кобалава Ж.Д., Мареєв Ю.В., Беграмбекова Ю.Л., Карапетян Л.В., Галочкин С.А. и др. Связь дефицита железа, анемии и сочетания дефицита железа с анемией с тяжестью проявлений хронической сердечной недостаточности. Дополнительный анализ исследования «Распространенность дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации (ДЖ-ХСН-РФ)». *Кардиология.* 2024;64(11):62–75. <https://doi.org/10.18087/cardio.2024.11.n2786>
- Mareev V.Yu., Kobalava Zh.D., Mareev Yu.V., Begrambekova Yu.L., Karapetyan L.V., Galochkin S.A. et al. Relationship of iron deficiency, anemia and combination of iron deficiency with anemia with severity of manifestations of chronic heart failure. additional analysis of the study “Prevalence of Iron Deficiency in Patients With Chronic Heart Failure in the Russian Federation (J-CHFRF)”. *Kardiologija.* 2024;64(11):62–75. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2024.11.n2786>
- Luo J.W., Duan W.H., Song L., Yu Y.Q., Shi D.Z. A meta-analysis of growth differentiation Factor-15 and prognosis in chronic heart failure. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021;8:630818. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.630818>
- Ferreira J.P., Packer M., Butler J., Filippatos G., Pocock S.J., Januzzi J.L. et al. Growth differentiation factor-15 and the effect of empagliflozin in heart failure: Findings from the EMPEROR program. *Eur. J. Heart Fail.* 2024;26:155–164. <https://doi.org/10.1002/ehf.3078>
- Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J.* 2019;40(2):87–165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>. Erratum in: *Eur. Heart J.* 2019;40(37):3096. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz507>

## Информация о вкладе авторов

Кужелева Е.А. – существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, статистическая обработка результатов, участие в написании текста статьи, окончательное одобрение рукописи; Гарганеева А.А. – существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, критическая оценка и окончательное одобрение рукописи; Тукиш О.В. – участие в написании текста статьи, участие в аналитической обработке результатов исследования, окончательное одобрение рукописи.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Information on author contributions

Kuzheleva E.A. – significant contribution to the study concept and design, statistical processing of results, participation in writing the text of the article, final approval of the manuscript; Garganeeva A.A. – significant contribution to the study concept and design, critical evaluation and final approval of the manuscript; Tukish O.V. – participation in writing the text of the article, participation in the analytical processing of the research results, final approval of the manuscript.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.



## Сведения об авторах

**Кужелева Елена Андреевна**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отделение патологии миокарда, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [kea@cardio-tomsk.ru](mailto:kea@cardio-tomsk.ru); <https://orcid.org/0000-0002-8070-2234>.

**Гарганеева Алла Анатольевна**, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением патологии миокарда, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [aag@cardio-tomsk.ru](mailto:aag@cardio-tomsk.ru); <https://orcid.org/0000-0002-9488-6900>.

**Тукиш Ольга Викторовна**, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение патологии миокарда, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [olgatukish@yandex.ru](mailto:olgatukish@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-7661-5808>.

Поступила 12.02.2026;  
рецензия получена 19.02.2026;  
принята к публикации 25.02.2026.

## Information about the authors

**Elena A. Kuzheleva**, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: [kea@cardio-tomsk.ru](mailto:kea@cardio-tomsk.ru); <https://orcid.org/0000-0002-8070-2234>.

**Alla A. Garganeeva**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: [aag@cardio-tomsk.ru](mailto:aag@cardio-tomsk.ru); <https://orcid.org/0000-0002-9488-6900>.

**Olga V. Tukish**, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: [olgatukish@yandex.ru](mailto:olgatukish@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-7661-5808>.

Received 12.02.2026;  
review received 19.02.2026;  
accepted for publication 25.02.2026.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-161-171>  
УДК 616.132.2-089.81-74-089.163-089.844:616.127-073.756.8

# Особенности миокардиального кровотока у пациентов после чрескожных коронарных вмешательств перед операцией коронарного шунтирования в сравнении с пациентами без эндоваскулярных вмешательств

Затолокин В.В., Алишеров Ю.У., Панфилов Д.С., Мочула А.В.,  
Завадовский К.В., Козлов Б.Н.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

## Аннотация

**Актуальность.** Предшествующие эндоваскулярные вмешательства могут инициировать развитие микрососудистой дисфункции у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), которые способны негативно влиять на функцию коронарных шунтов после операции. Динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) миокарда представляет собой перспективный метод для неинвазивной диагностики данных нарушений.

**Цель:** сравнительная оценка миокардиального кровотока (МК) по данным ОФЭКТ на предоперационном этапе коронарного шунтирования (КШ) у пациентов с многососудистым поражением в зависимости от наличия или отсутствия чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в анамнезе.

**Материал и методы.** Проведено одноцентровое проспективное исследование, включившее 118 пациентов с ИБС, направленных на КШ. Пациенты были разделены на две группы: основная группа ( $n = 60$ ) – пациенты с предшествующими ЧКВ в анамнезе (PCI-группа); группа контроля ( $n = 58$ ) – пациенты без предшествующих эндоваскулярных вмешательств (No PCI-группа). Всем пациентам за 2 сут до операции проводилась динамическая ОФЭКТ миокарда с фармакологической нагрузкой для оценки абсолютных показателей МК и резерва миокардиального кровотока (РМК).

**Результаты.** Глобальный МК в покое не различался между группами. Однако в условиях стресс-нагрузки глобальный МК и РМК достоверно различались в группе PCI по сравнению с группой No PCI: 0,79 [0,38; 1,2] против 1,01 [0,55; 1,6] мл/мин/г ( $p = 0,001$ ) и 1,4 [0,89; 1,8] против 1,73 [1,35; 2,4] мл/мин/г ( $p = 0,003$ ) соответственно. По результатам селективного анализа установлено снижение РМК в бассейне передней нисходящей артерии (ПНА) (1,39 [0,81; 1,57] против 1,75 [1,38; 1,88],  $p = 0,001$ ) и огибающей артерии (ОА) (1,29 [0,69; 1,47] против 1,71 [1,1; 1,91],  $p = 0,013$ ) в группе PCI.

**Заключение.** У пациентов с предшествующими ЧКВ отмечается снижение как МК, так и РМК, свидетельствующее о развитии коронарной микрососудистой дисфункции, которая наиболее выражена в бассейне левой коронарной артерии. Выявленные нарушения могут оказывать влияние на отдаленные результаты КШ.

<b>Ключевые слова:</b>	чрескожные коронарные вмешательства; резерв миокардиального кровотока; однофотонная эмиссионная компьютерная томография; микрососудистая дисфункция; коронарное шунтирование.
<b>Финансирование:</b>	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах и методах.
<b>Соответствие принципам этики:</b>	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 188 от 18.09.2019 г.).
<b>Для цитирования:</b>	Затолокин В.В., Алишеров Ю.У., Панфилов Д.С., Мочула А.В., Завадовский К.В., Козлов Б.Н. Изучение миокардиального кровотока у пациентов перед операцией коронарного шунтирования после чрескожных коронарных вмешательств. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2026;41(1):161–171. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-161-171">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-161-171</a>

Затолокин Василий Викторович, e-mail: [zatolokin@cardio-tomsk.ru](mailto:zatolokin@cardio-tomsk.ru).

© Затолокин В. В., Алишеров Ю. У., Панфилов Д. С., Мочула А. В., Завадовский К. В., Козлов Б. Н., 2026

# Myocardial blood flow in patients after percutaneous coronary interventions before coronary artery bypass grafting compared to patients without endovascular interventions

Zatolokin V.V., Alisherov Yu.U., Panfilov D.S., Mochula A.V.,  
Zavadovsky K.V., Kozlov B.N.

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences  
(Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC), 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

## Abstract

**Background.** Prior endovascular interventions can trigger the development of microvascular dysfunction in patients with coronary artery disease (CAD), which can negatively impact the function of coronary artery bypass grafts after surgery. Dynamic myocardial single-photon emission computed tomography (SPECT) is a promising method for the noninvasive diagnosis of these disorders.

**Aim:** To evaluate myocardial blood flow using SPECT in patients with multivessel coronary artery disease and prior percutaneous coronary interventions (PCI) before coronary artery bypass grafting (CABG).

**Material and Methods.** A single-center prospective study was conducted, including 118 patients with CAD referred for CABG. Patients were divided into two groups: the main group ( $n = 60$ ) – patients with a history of prior PCI (PCI group); the control group ( $n = 58$ ) – patients without previous endovascular interventions (No PCI group). All patients underwent dynamic myocardial SPECT with a pharmacological load 2 days before surgery to assess absolute parameters of myocardial blood flow (MBF) and coronary flow reserve (CFR).

**Results.** Global myocardial blood flow at rest did not differ between the groups. However, under stress load conditions, global MBF and CFR were significantly lower in the PCI group compared to the No PCI group: 0.79 [0.38; 1.2] ml/min/g versus 1.01 [0.55; 1.6] ml/min/g ( $p = 0.001$ ) and 1.4 [0.89; 1.8] versus 1.73 [1.35; 2.4] ( $p = 0.003$ ), respectively. Selective analysis revealed a significant decrease in CFR in the anterior descending artery (1.39 [0.81; 1.57] vs. 1.75 [1.38; 1.88],  $p = 0.001$ ) and circumflex artery (1.29 [0.69; 1.47] vs. 1.71 [1.1; 1.91],  $p = 0.013$ ) in the PCI group.

**Conclusion.** Patients with previous PCI demonstrated a decrease in both MBF and CFR, indicating the development of coronary microvascular dysfunction, which is most pronounced in the left coronary artery territory. These abnormalities may impact the long-term outcomes of coronary artery bypass grafting.

<b>Keywords:</b>	percutaneous coronary interventions; coronary flow reserve; single-photon emission computed tomography; microvascular dysfunction; coronary artery bypass grafting.
<b>Funding:</b>	none of the authors have a financial interest in the presented material and methods.
<b>Compliance with ethical standards:</b>	informed consent was obtained from each patient. The study was approved by the Ethics Committee of the Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC (Protocol No. 188 dated September 18, 2019).
<b>For citation:</b>	Zatolokin V.V., Alisherov Yu.U., Panfilov D.S., Mochula A.V., Zavadovsky K.V., Kozlov B.N. Myocardial blood flow in patients after percutaneous coronary interventions before coronary artery bypass grafting compared to patients without endovascular interventions. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2026;41(1):161–171. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-161-171">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-161-171</a>

## Введение

В настоящее время профиль пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий, поступающих на операцию коронарного шунтирования (КШ), значительно изменился. Характерной чертой современного контингента пациентов является увеличение как среднего возраста, так и количества предшествующих чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ). Количество ЧКВ постоянно увеличивается, особенно у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий, включая слу-

чай со сложной анатомией и высоким индексом Syntax score до первичной эндоваскулярной процедуры. Поэтому в настоящее время количество пациентов, направленных на хирургическую реваскуляризацию миокарда и имеющих в анамнезе множественные предшествующими чрескожные вмешательства, достигает 20% и даже 40% от общей популяции, согласно данным различных источников литературы [1–4].

В ряде клинических исследований и ретроспективных метаанализов изучались исходы, соотношения рисков и

пользы двух общепринятых подходов реваскуляризации миокарда, а именно ЧКВ и КШ [3, 4]. Известно, что ЧКВ не остаются бесследными манипуляциями для пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), впрочем, как и КШ. Такие явления, как микроповреждение и воспалительная реакция в сосудистой стенке, гиперплазия интимы как в месте имплантации стентов, так и за пределами манипуляций способны инициировать диффузное поражение коронарных артерий и вазомоторные коронарные дисфункции [1–4]. Все эти факторы оказывают непосредственное воздействие на результаты операции КШ, которая может потребоваться после предшествующих ЧКВ. Такие нежелательные эффекты стентирования, как материальная эмболическая микрообструкция и окклюзия боковых ветвей, ставящие под угрозу коллатеральный кровоток и редуцирующие дистальное коронарное русло, могут быть причиной низких объемных кровотоков по коронарным шунтам, что в конечном итоге может привести к их дисфункции уже в раннем послеоперационном периоде [3, 4].

На сегодняшний день методом выбора для оценки микроциркуляторного русла и вазомоторной функции коронарных артерий является изучение резерва миокардиального кровотока (РМК; MFR – myocardial flow reserve) методом позитронной эмиссионной томографии, позволяющим определить абсолютную величину РМК, а также оценить резерв кровотока. Высокая информативность метода показана в ряде крупных исследований [5]. Альтернативным методом оценки коронарной микроциркуляции также является динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) миокарда [6].

Цель работы: сравнительная оценка МК по данным ОФЭКТ на предоперационном этапе КШ у пациентов с многососудистым поражением в зависимости от наличия или отсутствия ЧКВ в анамнезе.

## Материал и методы

Проведено одноцентровое проспективное исследование, в которое были включены 118 пациентов с ИБС, которым была рекомендована операция КШ. В данное исследование вошли пациенты обоего пола, госпитализированные в плановом порядке с 2020 по 2023 гг. У всех пациентов по данным инвазивной коронароангиографии было диагностировано многососудистое поражение коронарных артерий. К критериям включения относили возраст до 70 лет; стабильное течение ИБС; наличие сужения > 50% в трех эпикардиальных коронарных сосудах. Критериями исключения явились ранее проведенное КШ; наличие тяжелых форм нарушения ритма сердца, клапанные пороки; тяжелая сопутствующая патология; отказ пациента от участия в исследовании.

Все операции КШ выполнялись с использованием маммарокоронарного шунтирования передней нисходящей

артерии (МКШ-ПНА) и аортокоронарного шунтирования остальных бассейнов коронарного русла с использованием большой подкожной вены. Операции выполнялись в условиях искусственного кровообращения и холодной кардиopleгии раствором «Кустодиол». Показаниями для вмешательства на коронарных артериях был гемодинамически значимый коронарный атеросклероз, диагностированный на основании коронароангиографии.

В настоящем исследовании динамическая ОФЭКТ была проведена 118 пациентам за 2 сут до оперативного лечения. Первую группу составили 60 пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий, перенесших в анамнезе множественные ЧКВ (группа PCI (англ. percutaneous coronary intervention) – чрескожные коронарные вмешательства). Группу контрольного наблюдения (группа No PCI) составили 58 пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий без эндovasкулярных вмешательств в анамнезе.

У пациентов в группе PCI стентированию подверглось 112 коронарных артерий, что составило 64,4% от общего количества всех коронарных артерий (n = 174) у этих пациентов. Из всех стентированных коронарных артерий в 37 (33%) случаях оказалась ПНА, в 41 (36,6%) – ветвь тупого края, а в 34 (30,3%) – правая коронарная артерия (ПКА). В группе пациентов No PCI стентирована 161 коронарная артерия без чрескожных вмешательств, в том числе ПНА – в 58 (36%), ветвь тупого края огибающей артерии (ВТК) – в 56 (34,8%), ПКА – в 47 (29,2%) случаях. Было исследовано 273 целевых коронарных артерий с проксимальным гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением (более 50%) (табл. 1).

Динамическая ОФЭКТ миокарда выполнялась по двухдневному протоколу в состоянии функционального покоя и на фоне фармакологического стресс-теста. Позиционирование области сердца пациента относительно центра поля зрения гамма-камеры осуществлялось на основании индивидуальных топографо-анатомических данных. На первом этапе проводилась запись прохождения болюса радиофармпрепарата (99mTc-Технетрил) по камерам и миокарду левого желудочка (ЛЖ) в состоянии функционального покоя. Второй этап динамической ОФЭКТ миокарда проходил на следующий день и заключался в записи прохождения болюса радиофармпрепарата по камерам сердца и миокарду ЛЖ на фоне фармакологического теста. Всем пациентам была выполнена фармакологическая проба с аденозинтрифосфатом (АТФ), который вводился внутривенно в дозе 160 мкг/кг/мин в течение 4 мин [6]. Результаты оценки миокардиальной перфузии обработаны в специализированной программе Corridor 4DM (University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA) с использованием срезов по короткой и длинной осям сердца, а также 17-сегментарной полярной карты ЛЖ [6].

**Таблица 1.** Распределение коронарных артерий по группам в зависимости от наличия или отсутствия у пациентов чрескожных коронарных вмешательств в анамнезе

**Table 1.** Distribution of coronary arteries by groups according to the presence or absence of percutaneous coronary interventions

Коронарные артерии	PCI, n = 112	No PCI, n = 161	Всего
ПНА, n (%)	37 (33)	58 (36)	95 (34,8)
ОА, n (%)	41 (36,6)	56 (34,8)	97 (35,5)
ПКА, n (%)	34 (30,4)	47 (29,2)	81 (29,7)
Все бассейны коронарного русла, n (%)	112 (100)	161 (100)	273 (100)

Примечание: ПНА – передняя нисходящая артерия; ДА – диагональная артерия; ВТК – ветвь тупого края; ПКА – правая коронарная артерия.

Статистическая обработка полученных результатов выполнена в пакете SPSS 11.0. Для проверки нормальности распределения количественных показателей применялся критерий Шапиро – Уилка. При статистическом описании количественных показателей использовались среднее значение ( $M$ ) и стандартное отклонение ( $SD$ ),  $M \pm SD$  или медиана ( $Me$ ) и межквартильный промежуток [ $Q1$ ;  $Q3$ ]. Категориальные данные описывались абсолютными и относительными частотами,  $n$  (%). Статистическая значимость различий количественных признаков в двух независимых группах оценивалась с помощью критериев Стьюдента или Манна – Уитни в зависимости от распределения.

## Результаты

Предоперационная характеристика пациентов представлена в таблице 2. В группы вошли пациенты в основном мужского пола в возрасте старше 60 лет. По этим параметрам, а также по показателям площади поверхности тела, индекса массы тела группы не имели статистически значимых различий.

Согласно данным, представленным в таблице 3, не было выявлено достоверно значимых различий по анализируемым показателям у пациентов обеих групп. Наиболее часто встречаемыми сопутствующими / фоновыми патологиями были гипертоническая болезнь (83,6%) и дислипидемия (85,2%). Курение в анамнезе отмечено у

54 (42,6%) пациентов, 26 (21,3%) человек продолжили курить до настоящего времени. У 18 (14,8%) были выявлено атеросклеротическое поражение артерий брахиоцефального бассейна, у 22 (18%) – периферических магистральных артерий. У всех пациентов было отмечено значимое трехсосудистое стенозирующее поражение коронарных артерий более 75%. Окклюзии коронарных артерий в обеих группах отсутствовали.

У пациентов обеих групп в первую очередь было проведено сравнение глобального МК по данным динамической ОФЭКТ, а затем выполнен селективный сравнительный анализ каждого бассейна коронарных артерий по отдельности в обеих группах. По результатам динамической ОФЭКТ глобальная средняя скорость МК в покое достоверно не различалась для всех стентированных артерий в группах No PCI и PCI: 0,6 (0,37; 1,1) и 0,62 (0,31; 1,2) мл/мин/г соответственно ( $p = 0,263$ ) (табл. 4, рис. 1).

При сравнительном анализе коронарного кровотока при стресс-нагрузке в группе No PCI медиана скорости кровотока в группе PCI оказалась достоверно меньше, чем в группе No PCI: 0,79(0,38; 1,2) против 1,01 (0,55; 1,6) мл/мин/г соответственно ( $p = 0,001$ ). А при сравнительном анализе РМК было выявлено, что медиана значения РМК меньше в группе PCI, чем в группе No PCI: (1,4 (0,89; 1,8) против 1,73 (1,35; 2,4),  $p = 0,003$ ) (см. табл. 4, рис. 1).

Далее была проведена сравнительная оценка кровотока селективно в бассейне ПНА в группе после чре-

**Таблица 2.** Предоперационная характеристика пациентов

**Table 2.** Preoperative characteristics of patients

Показатель	PCI, n = 60	No PCI, n = 58	p-value
Возраст, лет	65 [62; 69]	64,5 [54; 70]	0,277
Мужской пол, n (%)	48 (80)	46 (74,2)	0,584
Вес, кг	82,5 ± 10,3	83,8 ± 11,2	0,519
ППТ, м <sup>2</sup>	1,9 ± 0,15	1,9 ± 0,2	0,779
ИМТ, кг/см <sup>2</sup>	31 [27; 32]	29 [27; 32]	0,157

Примечание: ППТ – площадь поверхности тела, ИМТ – индекс массы тела.

**Таблица 3.** Предоперационный клинический статус пациентов

**Table 3.** Preoperative clinical status of patients

Показатель	PCI, n = 60	No PCI, n = 58	p-value	
Гипертоническая болезнь, n (%)	48 (80)	54 (87,1)	0,416	
Дислипидемия, n (%)	48 (80)	56 (90,3)	0,176	
Сахарный диабет, n (%)	14 (23,3)	18 (29)	0,610	
Наследственная ИБС, n (%)	18 (30)	20 (32,3)	0,941	
ПИКС, n (%)	18 (30)	20 (32,3)	0,941	
ЦВБ, n (%)	8 (13,3)	10 (16,1)	0,857	
Периферический атеросклероз, n (%)	12 (20)	10 (16,1)	0,749	
Инсульт в анамнезе, n (%)	6 (10)	6 (9,7)	0,807	
Текущий курильщик, n (%)	16 (26,7)	10 (16,1)	0,230	
Курение в анамнезе, n (%)	26 (43,3)	26 (41,9)	0,978	
ХОБЛ, n (%)	12 (20)	12 (19,4)	0,890	
Количество пораженных коронарных артерий, n (%)	3 (3; 3)	3 (3; 3)	0,367	
Фракция выброса ЛЖ, %	62,5 ± 5,9	60,6 ± 6	0,083	
NYHA, класс	I	4 (6,7)	12 (19,4)	0,001
	II	42 (70)	48 (77,4)	
	III	14 (23,3)	2 (3,2)	
	IV	0	0	

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ЦВБ – цереброваскулярная болезнь, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ЛЖ – левый желудочек, NYHA – классификация сердечной недостаточности New York Heart Association.

**Таблица 4.** Характеристика глобального миокардиального кровотока по данным динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии

**Table 4.** Characteristics of global myocardial blood flow according to dynamic of single-photon emission computed tomography data

Показатель	PCI, n = 112	No PCI, n = 161	p-value
Глобальный МК в покое, мл/мин/г	0,6 (0,37; 1,1)	0,62 (0,31; 1,2)	0,263
Глобальный МК в нагрузке, мл/мин/г	0,79 (0,38; 1,2)	1,01 (0,55; 1,6)	0,001
Глобальный РМК, ед.	1,4 (0,89; 1,8)	1,73 (1,35; 2,4)	0,003

Примечание: МК – миокардиальный кровоток, РМК – резерв миокардиального кровотока.

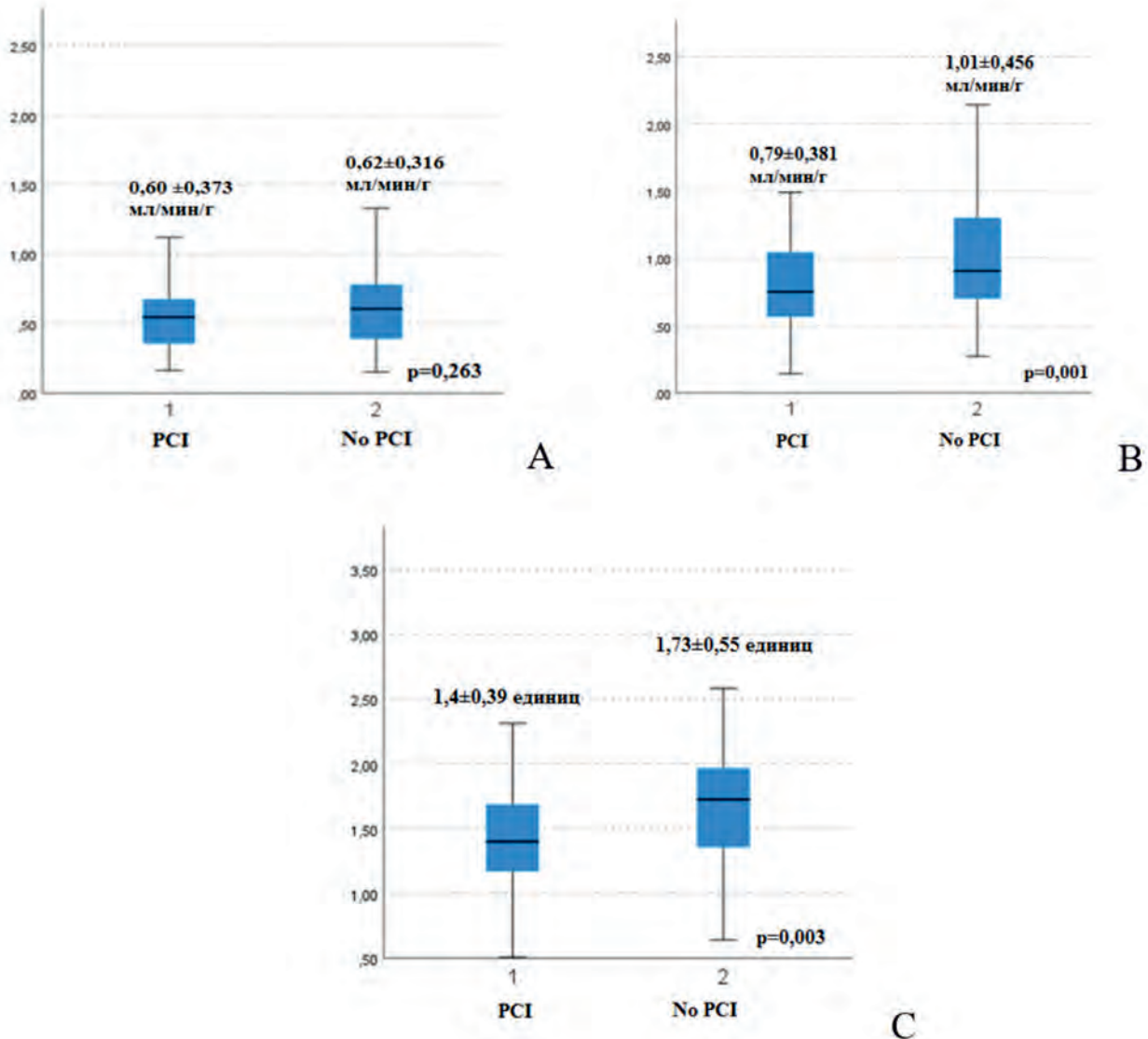


Рис. 1. Характеристики глобального миокардиального кровотока по данным динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. А – глобальная средняя скорость миокардиального кровотока в покое; В – глобальная средняя скорость миокардиального кровотока в нагрузке; С – глобальный резерв миокардиального кровотока

Fig. 1. Characteristics of global myocardial blood flow according to dynamic of single-photon emission computed tomography data. A - global average myocardial blood flow velocity at rest; B - global average myocardial blood flow velocity under load; C - global coronary flow reserve

скожных вмешательств ( $n = 37$ ) и в группе пациентов, свободных от эндоваскулярных процедур ( $n = 58$ ). В результате анализа в покое достоверно значимых отличий в кровотоке выявлено не было, в группе после ЧКВ кровоток составил  $0,55$  ( $0,29; 0,77$ ) мл/мин/г, а в группе без эндоваскулярных вмешательств –  $0,63$  ( $0,24; 0,83$ ) мл/мин/г соответственно ( $p = 0,181$ ) (табл. 5, рис. 2).

Однако при сравнительном анализе коронарного кровотока при стресс-нагрузке была отмечена меньшая медиана скорости кровотока в группе PCI по сравнению со

скоростью в группе No PCI –  $0,70$  ( $0,58; 0,95$ ) и  $1,05$  ( $0,76; 1,4$ ) мл/мин/г соответственно ( $p = 0,001$ ). В итоге сравнительный анализ РМК в ПНА показал меньшую медиану РМК в группе PCI по сравнению с группой No PCI ( $1,39$  ( $0,81; 1,57$ ) и  $1,75$  ( $1,38; 1,88$ ),  $p = 0,001$ ) (см. рис. 2, табл. 5).

С учетом данных динамической ОФЭКТ была проведена сравнительная оценка кровотока в бассейне обгибающей артерии (ОА) в группе PCI ( $n = 41$ ) и в группе No PCI ( $n = 56$ ). В результате анализа не было выявлено

**Таблица 5.** Характеристика глобального миокардиального кровотока в бассейне передней нисходящей артерии по данным динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии

**Table 5.** Characteristics of myocardial blood flow in the anterior descending artery basin according to dynamic of single-photon emission computed tomography data

Показатель	PCI, n = 37	No PCI, n = 58	p-value
Скорость МК в покое, мл/мин/г	0,55 (0,29; 0,77)	0,63 (0,24; 0,83)	0,181
Скорость МК в нагрузке, мл/мин/г	0,70 (0,58; 0,95)	1,05 (0,76; 1,4)	0,001
РМК, ед.	1,39 (0,81; 1,57)	1,75 (1,38; 1,88)	0,001

Примечание: ПНА – передняя нисходящая артерия; МК – миокардиальный кровоток, РМК – резерв миокардиального кровотока.

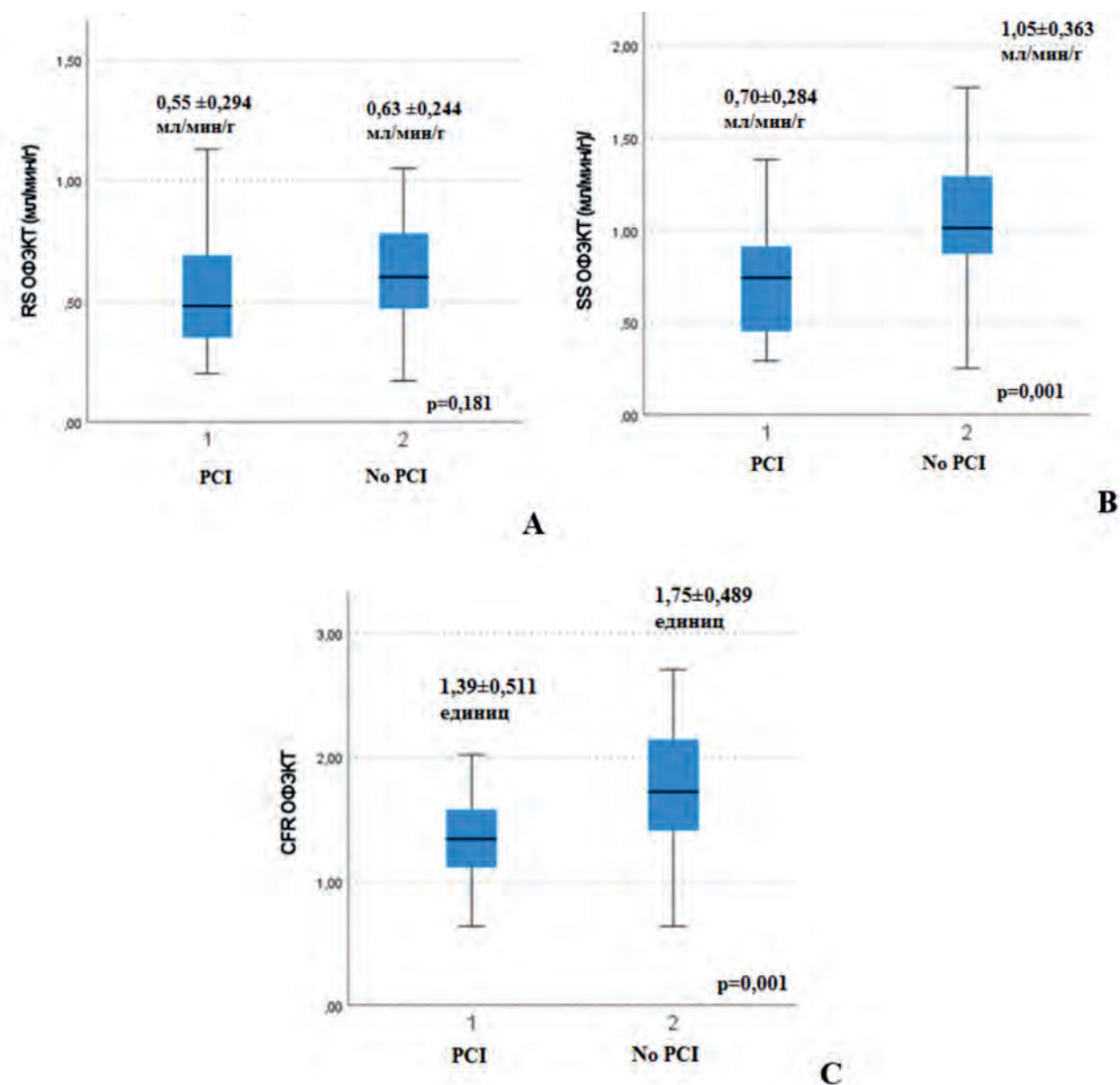


Рис. 2. Характеристика глобального миокардиального кровотока в бассейне передней нисходящей артерии по данным динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии по группам. А – средняя скорость миокардиального кровотока в покое в бассейне передней нисходящей артерии; В – средняя скорость миокардиального кровотока в нагрузке в бассейне передней нисходящей артерии; С – резерв миокардиального кровотока в бассейне передней нисходящей артерии

Fig. 2. Characteristics of myocardial blood flow in the anterior descending artery basin according to dynamic of single-photon emission computed tomography data. А – average global average myocardial blood flow velocity at rest velocity at rest in the anterior descending artery basin; В – average global average myocardial blood flow velocity at rest velocity under load in the anterior descending artery basin; С – coronary flow reserve in the anterior descending artery

статистически значимых различий по скорости кровотока в покое в группе после ЧКВ по сравнению с группой контроля – 0,66 (0,37; 1,13) и 0,61 (0,32; 1,21) мл/мин/г соответственно ( $p = 0,422$ ) (табл. 6, рис. 3).

При сравнительном анализе коронарного кровотока

при стресс-нагрузке в обеих сравниваемых группах было отмечено, что в группе PCI кровоток оказался меньше, однако статистической значимости эта разница не достигла – 0,8 (0,4; 1,11) и 1,01 (0,51; 1,37) мл/мин/г соответственно ( $p = 0,065$ ).

**Таблица 6.** Характеристика глобального миокардиального кровотока в бассейне огибающей артерии по данным динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии**Table 6.** Characteristics of myocardial blood flow in the circumflex artery basin according to dynamic of single-photon emission computed tomography data

Показатель	PCI, n = 41	No PCI, n = 56	p-value
Скорость МК в покое, мл/мин/г	0,66 (0,37; 1,13)	0,61 (0,32; 1,21)	0,422
Скорость МК в нагрузке, мл/мин/г	0,8 (0,4; 1,11)	1,01 (0,51; 1,37)	0,065
PMK, ед.	1,29 (0,69; 1,47)	1,71 (1,1; 1,91)	0,013

Примечание: ОА – огибающая артерия; МК – миокардиальный кровоток, PMK – резерв миокардиального кровотока.

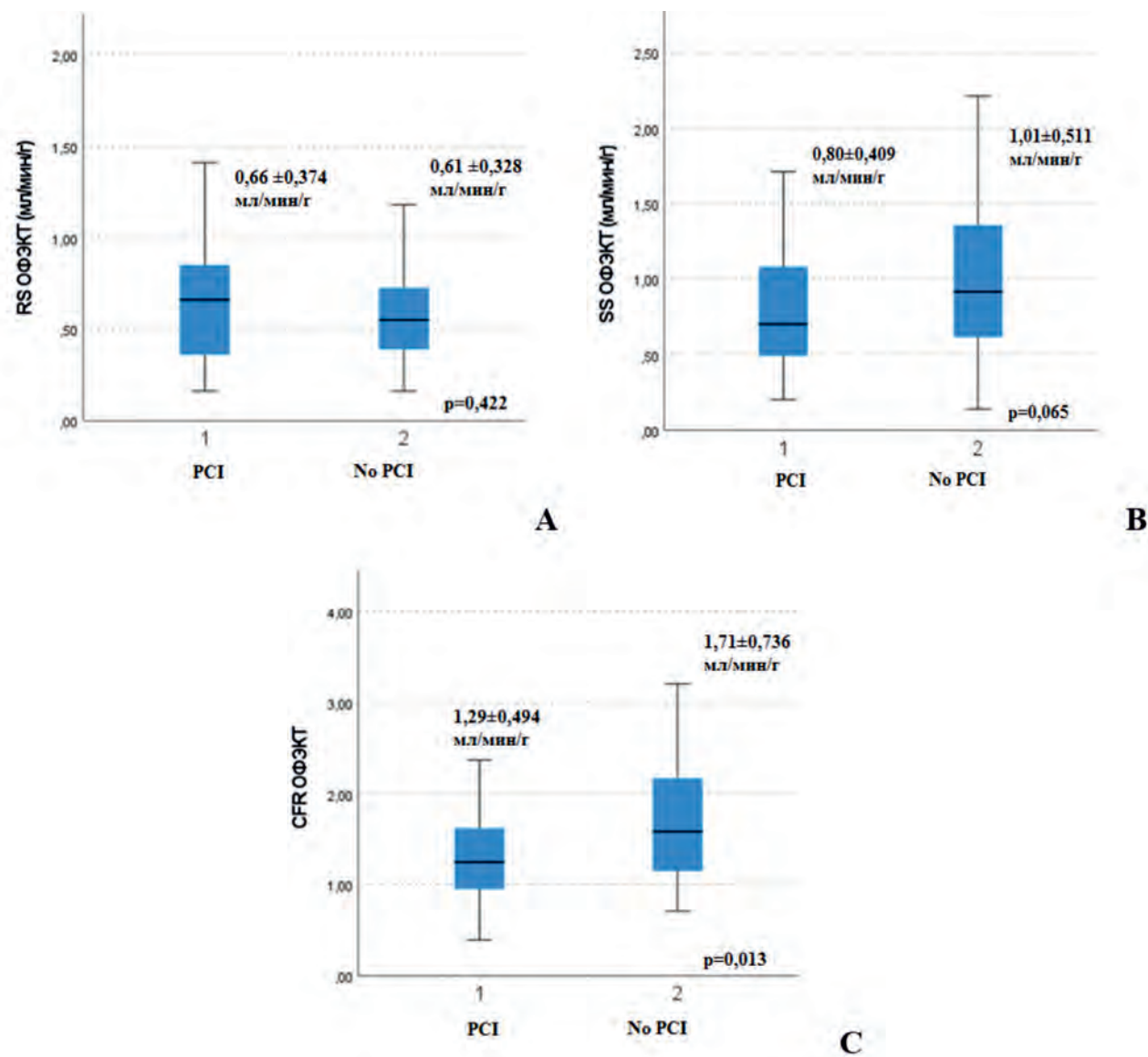


Рис. 3. Характеристика глобального миокардиального кровотока в бассейне огибающей артерии по данным динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии по группам. А – средняя скорость миокардиального кровотока в бассейне огибающей артерии; В – средняя скорость миокардиального кровотока в нагрузке в бассейне огибающей артерии; С – резерв миокардиального кровотока в бассейне огибающей артерии  
 Fig. 3. Characteristics of myocardial blood flow in the circumflex artery basin according to dynamic of single-photon emission computed tomography data. А – average global average myocardial blood flow velocity at rest velocity in the circumflex artery basin; В – average global average myocardial blood flow velocity at rest velocity under load in the circumflex artery basin; С – coronary flow reserve in the circumflex artery basin

При сравнительном анализе PMK в бассейне ОА была достигнута статистическая разница. В группе PCI медиана PMK оказалась меньше по сравнению с группой контроля (1,29 (0,69; 1,47) и 1,71 (1,1; 1,91),  $p = 0,013$ ) (см. табл. 6, рис. 3).

По данным динамической ОФЭКТ была проведена

сравнительная оценка кровотока в бассейне ПКА в группе после ЧКВ ( $n = 32$ ) и в группе пациентов, свободных от эндоваскулярных процедур ( $n = 50$ ). В результате анализа не было выявлено достоверных различий в скоростях коронарного кровотока в покое в группе пациентов после ЧКВ в сравнении с группой контроля – 0,57 (0,38; 0,71)

**Таблица 7.** Характеристика глобального миокардиального кровотока в бассейне правой коронарной артерии по данным динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии

**Table 7.** Characteristics of myocardial blood flow in the right coronary artery basin according to dynamic of single-photon emission computed tomography data

Показатель	PCI, n = 34	No PCI, n = 47	p-value
Скорость МК в покое, мл/мин/г	0,57 (0,38; 0,71)	0,62 (0,57; 0,93)	0,386
Скорость МК в нагрузке, мл/мин/г	0,74 (0,55; 0,99)	0,87 (0,64; 1,03)	0,275
РМК, ед.	1,41 (0,98; 1,78)	1,53 (1,19; 1,79)	0,389

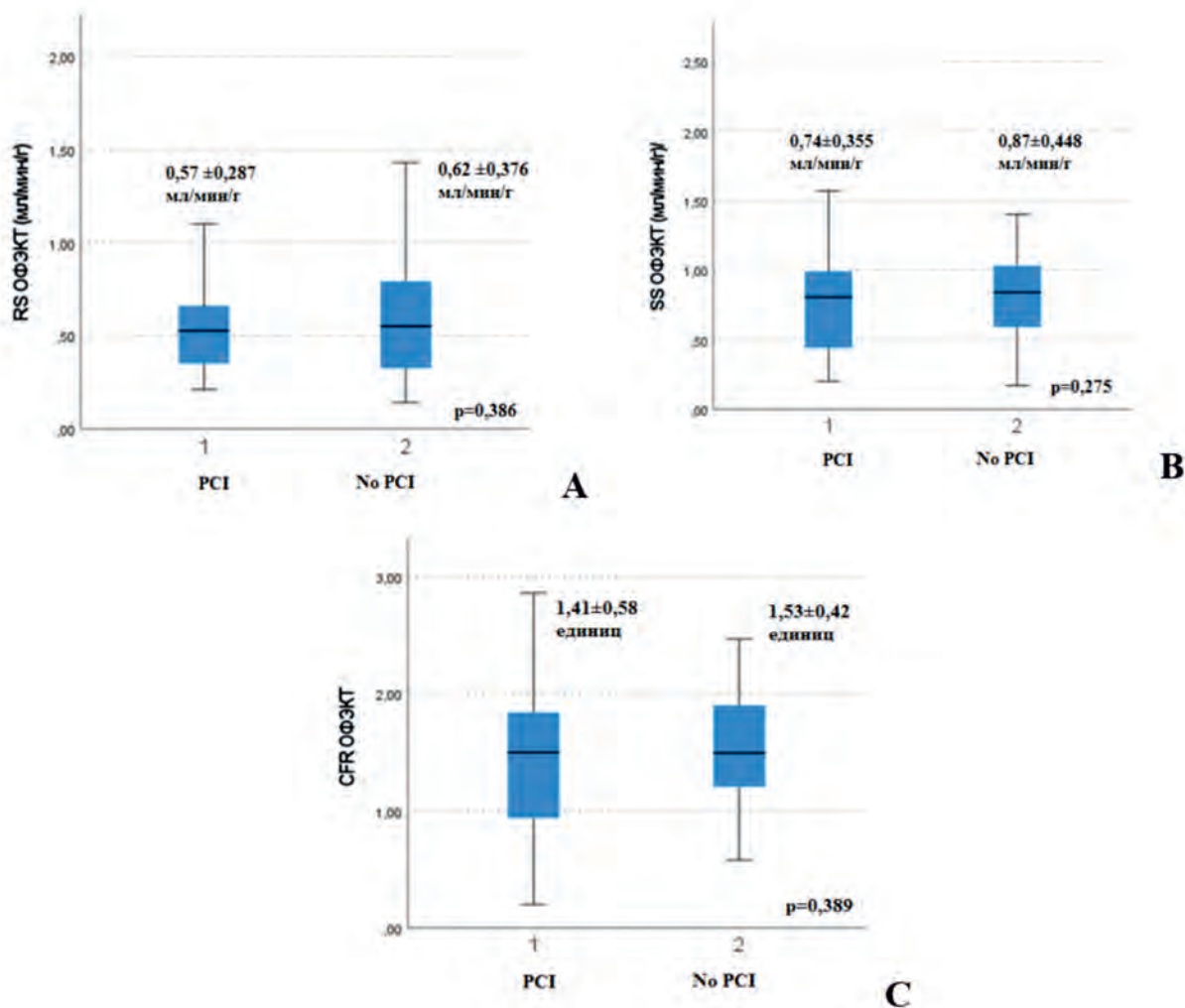


Рис. 4. Характеристика глобального миокардиального кровотока в бассейне правой коронарной артерии по данным динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии по группам. А – средняя скорость миокардиального кровотока в покое в бассейне правой коронарной артерии; В – средняя скорость миокардиального кровотока в нагрузке (АТФ) в бассейне правой коронарной артерии; С – резерв миокардиального кровотока в бассейне правой коронарной артерии

Fig. 4. Characteristics of myocardial blood flow in the right coronary artery basin according to dynamic of single-photon emission computed tomography data. А – average global average myocardial blood flow velocity at rest velocity at rest in the right coronary artery basin; В – average global average myocardial blood flow velocity at rest velocity under load (ATP) in the right coronary artery basin; С – myocardial blood flow reserve in the right coronary artery basin

и 0,62 (0,57; 0,93) мл/мин/г соответственно ( $p = 0,386$ ) (табл. 7, рис. 4).

При сравнительном анализе МК при стресс-нагрузке не было отмечено достоверных различий в анализируемых группах – 0,74 (0,55; 0,99) и 0,87 (0,64; 1,03) мл/мин/г соответственно ( $p = 0,275$ ). Наряду с этим сравнительный анализ РМК также не показал различий в бассейне ПКА (1,41 (0,98; 1,78) и 1,53 (1,19; 1,79),  $p = 0,389$ ) (см. рис. 4, табл. 7).

В результате проведенного анализа оценки кровотока

по данным динамической ОФЭКТ при многососудистом поражении коронарных артерий было выявлено, что скорость кровотока во время проведения стресс-нагрузки и РМК в группе пациентов, коронарные артерии которых подверглись эндоваскулярному вмешательству, оказались достоверно ниже в сравнении показателями в группе без чрескожных манипуляций.

При дальнейшей оценке ОФЭКТ селективно по каждому бассейну коронарных артерий скорость кровотока при стресс-нагрузке в бассейне ПНА в группе коро-

нарных артерий после эндоваскулярных вмешательств оказалась достоверно ниже в сравнении с коронарными артериями из группы контроля. Также РМК оказался достоверно ниже в бассейне ПНА и ОА у пациентов после ЧКВ. Данные результаты указывают на более высокий риск развития микроциркуляторных дисфункций только в системе левой коронарной артерии на фоне различных эндоваскулярных вмешательств у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий.

### Обсуждение

Согласно современным представлениям, распространенный атеросклеротический процесс, затрагивающий несколько сосудистых регионов, считается основной причиной патогенеза ИБС. Но стоит отметить, что длительность этого патологического процесса обуславливает также вовлечение различных механизмов, включающих не только атеросклероз эпикардиальных сосудов, но и сосудистое ремоделирование на микроциркуляторном уровне и воспалительные реакции ткани в ответ на различные внутренние и внешние воздействия [7]. В настоящее время, согласно наиболее признанной гипотезе о патогенезе микроциркуляторных изменений, такие сопутствующие заболевания, как метаболический синдром, ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, а также различные чрескожные манипуляции в коронарных артериях, могут инициировать системную воспалительную реакцию, которая способствует развитию оксидативного стресса в эндотелиальных клетках, ухудшению их функции и снижению биодоступности оксида азота за счет непосредственного воздействия либо гиперэкспрессии эндотелина-1 [7, 8].

В настоящей работе мы провели комплексную оценку кровотока во всех коронарных бассейнах у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий после эндоваскулярных вмешательств в сравнении с пациентами без ЧКВ манипуляций в анамнезе.

В результате исследования при оценке глобального МК по данным ОФЭКТ отмечается значительно меньшая скорость кровотока во время проведения стресс-нагрузки и значительно низкий РМК в группе PCI (ЧКВ вмешательство в анамнезе) в сравнении с группой без чрескожных коронарных манипуляций. При селективной оценке кровотока в бассейне ПНА была отмечена значимо низкая скорость кровотока в исследуемой группе при стресс-нагрузке по сравнению с группой контроля. Также в бассейне ПНА отмечен значимо низкий показатель РМК в группе коронарных артерий после эндоваскулярных вмешательств в сравнении с интактными коронарными артериями. И в бассейне ОА по данным ОФЭКТ, несмотря на отсутствие достоверной разницы, отмечается снижение РМК в группе пациентов после ЧКВ коронарных артерий в анамнезе. Данные результаты указывают на более высокий риск развития микроциркуляторных дисфункций в системе левой коронарной артерии на фоне различных эндоваскулярных вмешательств у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий, что может оказывать непосредственное влияние на результаты операции КШ.

Известно, что нарушение МК на уровне микроциркуляции в сочетании со структурными изменениями тка-

ни миокарда может выступать в качестве комплексного независимого предиктора развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с многососудистой формой атеросклеротического поражения коронарных артерий после проведения прямой реваскуляризации миокарда [7]. Несмотря на то, что в текущей практике применение самых современных стентов с лекарственным покрытием во время ЧКВ привело к сокращению случаев рестенозов, случаи повторных реваскуляризаций все равно остаются на высоком уровне после различных множественных чрескожных манипуляций<sup>1</sup>. В результатах исследования SYNTAX сообщается, что количество случаев повторных реваскуляризаций после ЧКВ может достигать 25,9% в течение 5-летнего периода наблюдения [9]. А недавний анализ продемонстрировал, что около 12% пациентов, перенесших ЧКВ, потребовалась повторная реваскуляризация в течение первого года наблюдения за ними [10]. Вместе с этим в современной литературе сообщается, что наличие предыдущего ЧКВ оказывает значительное неблагоприятное воздействие на госпитальную смертность после операции КШ [11]. Было продемонстрировано, что по мере увеличения доли пациентов с историей множественных ЧКВ неблагоприятное воздействие предыдущего ЧКВ на операционную смертность становится каждый раз все более серьезным [10, 11]. Считается, что несколько факторов у пациентов с предыдущим ЧКВ вызывают худший исход после последующего КШ. Прежде всего, доказано, что интракоронарные стенты могут стимулировать острые и хронические воспалительные изменения в дистальной части коронарной артерии и окружающем миокарде, что может снизить проходимость шунта [12]. Структурные причины, такие как рестеноз внутри стента или прогрессирование коронарного атеросклероза в других сегментах, объясняют рецидив симптомов после успешного ЧКВ у некоторых пациентов, в то время как функциональные причины, такие как вазомоторные нарушения эпикардиальных коронарных артерий и / или коронарная микрососудистая дисфункция, объясняют симптомы у остальных пациентов [13, 14].

Широкое распространение ЧКВ с применением различных методов стентирования коронарных артерий в лечении различных форм ИБС привело к прогрессирующему увеличению количества рестенозов, что является в настоящий момент одной из самых обременительных проблем интервенционной кардиологии [13, 15]. Использование стентов с лекарственным покрытием (DES-drug-eluting stent) во время ЧКВ при ИБС в настоящее время увеличивается в текущей практике лечения заболевания. Хотя использование DES привело к некоторому снижению количества рестенозов стентов, повторная реваскуляризация остается распространенной проблемой после ЧКВ [15, 16]. Таким образом, количество пациентов с предшествующими ЧКВ, перенесших последующее КШ, со временем увеличивается.

В нескольких исследованиях сообщается о значительном повышении послеоперационной смертности у пациентов с предыдущими процедурами ЧКВ, перенесших последующее КШ [15, 16]. Микроциркуляторные нарушения является распространенным явлением у пациентов, прошедших лечение с помощью ЧКВ, и эндотелиальная

<sup>1</sup> Sousa-Uva M., Neumann F.J., Ahlsson A. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2019;55:4–90. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>

дисфункция в этом сценарии может привести к неспособности коронарного микрососудистого русла уравновесить повышенное остаточное эпикардальное сопротивление, что приводит к снижению РМК и последующей индуцируемой ишемии [17]. Более того, коронарное стентирование само по себе механически повреждает эндотелий в сегменте воздействия, что вызывает дисфункцию микрососудов дистального русла [17]. Такое явление может сохраняться в течение недель, а то и лет после ЧКВ и может быть связано со стенокардией покоя или напряжения. Это явление в современной литературе называется «ятрогенной коронарной микрососудистой дисфункцией» (“iatrogenic coronary microvascular dysfunction”) после стентирования [18], которая оказывает непосредственное влияние на результаты хирургической реваскуляри-

зации миокарда. Следует отметить, что артериальная реваскуляризация миокарда с широким использованием внутренних грудных артерий может помочь нивелировать существующую эндотелиальную дисфункцию у пациентов с более высоким риском будущих сердечно-сосудистых событий [9].

## Заключение

У пациентов с предшествующими ЧКВ отмечается снижение как МК, так и РМК, что свидетельствует о развитии коронарной микрососудистой дисфункции, которая наиболее выражена в бассейне левой коронарной артерии. Выявленные нарушения могут оказывать влияние на отдаленные результаты КШ.

## Литература / References

1. Fukui T., Tanaka S., Takanashi S. Previous coronary stents do not increase early and long-term adverse outcomes in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting: a propensity-matched comparison. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014;148(5):1843–1849. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.02.004>
2. Ueki C., Sakaguchi G., Akimoto T., Shintani T., Ohashi Y., Sato H. et al. Influence of previous percutaneous coronary intervention on clinical outcome of coronary artery bypass grafting: a meta-analysis of comparative studies. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2015;20:531–537. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivv449>
3. Lisboa L.A., Mejia O.A., Dallan L.A., Moreira L.F., Puig L.B., Jatene F.B. et al. Previous percutaneous coronary intervention as risk factor for coronary artery bypass grafting. *Arq. Bras. Cardiol.* 2012;99:586–595. <https://doi.org/10.1590/s0066-782x2012005000057>
4. Бочаров А.В. Отдаленные результаты аорто-коронарного шунтирования после стентирования клиничко-зависимой артерии голометаллическими стентами у больных с острым коронарным синдромом и многососудистым поражением. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова.* 2019;4:495–502. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2019274495-502>  
Bocharov A.V. Remote results of coronary artery bypass grafting after stenting of a clinically relevant artery with bare-metal stents in patients with acute coronary syndrome and multivessel disease. *Pavlov Russian Medical and Biological Bulletin.* 2019;27(4):495–502. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2019274495-502>
5. Tonet E., Pompei G., Faragasso E., Cossu A., Pavasini R., Passarini G. et al. Coronary Microvascular Dysfunction: PET, CMR and CT Assessment. *J. Clin. Med.* 2021;10(9):1848. <https://doi.org/10.3390/jcm10091848>
6. Zavadovsky K.V., Mochula A.V., Boshchenko A.A., Vrublevsky A.V., Baev A.E., Krylov A.L. et al. Absolute myocardial blood flows derived by dynamic CZT scan vs invasive fractional flow reserve: Correlation and accuracy. *J. Nucl. Cardiol.* 2021;28(1):249–259. <https://doi.org/10.1007/s12350-019-01678-z>
7. Del Buono M.G., Montone R.A., Camilli M., Carbone S., Narula J., Lavie C.J. Coronary microvascular dysfunction across the spectrum of cardiovascular diseases: JACC State-of-the-Art Review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021;78(13):1352–1371. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.042>
8. Canu M., Khouri C., Marliere S., Vautrin E., Piliro N., Ormezzano O. et al. Prognostic significance of severe coronary microvascular dysfunction post-PCI in patients with STEMI: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2022;17(5):e0268330. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268330>
9. Mohr F.W., Morice M.C., Kappetein A.P., Feldman T.E., Stähle E., Colombo A. et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet.* 2013;381:629–638. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60141-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60141-5)
10. Stolker J.M., Cohen D.J., Kennedy K.F., Pencina M.J., Lindsey J.B., Mauri L. et al. Repeat revascularization after contemporary percutaneous coronary intervention: an evaluation of staged, target lesion, and other unplanned revascularization procedures during the first year. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2012;5:772–782. <https://doi.org/10.1161/circinterventions.111.967802>
11. Ueki C., Sakaguchi G., Akimoto T., Shintani T., Ohashi Y., Sato H. Influence of previous percutaneous coronary intervention on clinical outcome of coronary artery bypass grafting: a meta-analysis of comparative studies. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2015;20(4):531–537; discussion 537. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivv449>
12. Gomes W.J., Giannotti-Filho O., Paez R.P., Hossne N.A. Jr., Catani R., Buffolo E. Coronary artery and myocardial inflammatory reaction induced by intracoronary stent. *Ann. Thorac. Surg.* 2003;76:1528–1532. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(03\)00872-5](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(03)00872-5)
13. Niccoli G., Montone R.A., Lanza G.A., Crea F. Angina after percutaneous coronary intervention: The need for precision medicine. *Int. J. Cardiol.* 2017;248:14–19. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.07.105>
14. Затолокин В.В., Алишеров Ю.У., Вечерский Ю.Ю., Панфилов Д.С., Козлов Б.Н. Особенности ультразвуковой флоуметрии коронарных шунтов у пациентов после множественных чрескожных коронарных вмешательств. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2023;38(3):179–184. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-179-184>  
Zatolokin V.V., Alisherov Yu.U., Vechersky Yu.Yu., Panfilov D.S., Kozlov B.N. Features of ultrasound flowmetry of coronary bypass grafts in patients after multiple percutaneous coronary interventions. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2023;38(3):179–184. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-179-184>
15. Massoudy P., Thielmann M., Lehmann N., Marr A., Kleikamp G., Maleszka A. et al. Impact of prior percutaneous coronary intervention on the outcome of coronary artery bypass surgery: a multicenter analysis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2009;137:840–845. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2008.09.005>
16. Sakaguchi G., Shimamoto T., Komiya T. Impact of repeated percutaneous coronary intervention on long-term survival after subsequent coronary artery bypass surgery. *J. Cardiothorac. Surg.* 2011;6:107. <https://doi.org/10.1186/1749-8090-6-107>
17. Camici P.G., Crea F. Coronary microvascular dysfunction. Imaging techniques for assessment of coronary flow reserve. *N. Engl. J. Med.* 2007;356(8):830–840. <https://doi.org/10.1056/NEJMra061889>
18. Mangiacapra F., Del Buono M.G., Abbate A., Gori T., Barbato E., Montone R.A. et al. Role of endothelial dysfunction in determining angina after percutaneous coronary intervention: Learning from pathophysiology to optimize treatment. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2020;63:233–242. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.02.009>

## Информация о вкладе авторов

Затолокін В.В. – отбор пациентов на исследование, первичная редакция статьи, разработка и утверждение дизайна исследования; Алишеров Ю.У. – статистический анализ полученных данных, написание статьи и обзор литературы; Панфилов Д.С. – обзор литературы и написание статьи; Мочула А.В. – отбор пациентов на исследование; Завадовский К.В. – руководство НИР, редактирование статьи; Козлов Б.Н. – руководство НИР, редактирование статьи.

Все авторы прочли и одобрили финальную версию рукописи перед подачей.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Сведения об авторах

**Затолокін Василий Викторович**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, врач-сердечно-сосудистый хирург, отделение сердечно-сосудистой хирургии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [zatolokin@cardio-tomsk.ru](mailto:zatolokin@cardio-tomsk.ru); <https://orcid.org/0000-0003-3952-9983>.

**Алишеров Юсуфжон Улугбек угли**, врач-сердечно-сосудистый хирург, отделение сердечно-сосудистой хирургии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [lion19-93@inbox.ru](mailto:lion19-93@inbox.ru); <https://orcid.org/0000-0002-7540-7855>.

**Панфилов Дмитрий Сергеевич**, д-р мед. наук, старший научный сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [pand2006@yandex.ru](mailto:pand2006@yandex.ru); <http://orcid.org/0000-0003-2201-350X>.

**Мочула Андрей Викторович**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [mochula.andrew@gmail.com](mailto:mochula.andrew@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0003-0883-466X>.

**Завадовский Константин Валерьевич**, д-р мед. наук, заведующий отделом лучевой диагностики, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [konstz@cardio-tomsk.ru](mailto:konstz@cardio-tomsk.ru); <http://orcid.org/0000-0002-1513-8614>.

**Козлов Борис Николаевич**, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением сердечно-сосудистой хирургии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [bnkozlov@yandex.ru](mailto:bnkozlov@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-0217-7737>.

Поступила 18.09.2025;  
рецензия получена 05.03.2026;  
принята к публикации 11.03.2026.

## Information on author contributions

Zatolokin V.V. – selection of patients for the study, initial revision of the article, development and approval of the study design; Alisherov Yu.U. – statistical analysis of the obtained data, article writing, and literature review; Panfilov D.S. – literature review and article writing; Mochula A.V. – selection of patients for the study; Zavadovsky K.V. – management of scientific research work, editing the article; Kozlov B.N. – management of scientific research work, editing the article.

All authors have read and approved the final manuscript for submission.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## Information about the authors

Vasily V. Zatolokin, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: [zatolokin@cardio-tomsk.ru](mailto:zatolokin@cardio-tomsk.ru); <https://orcid.org/0000-0003-3952-9983>

Yusufjon Ulugbek ugli Alisherov, Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: [lion19-93@inbox.ru](mailto:lion19-93@inbox.ru); <https://orcid.org/0000-0002-7540-7855>.

Dmitri S. Panfilov, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: [pand2006@yandex.ru](mailto:pand2006@yandex.ru); <http://orcid.org/0000-0003-2201-350X>.

Andrey V. Mochula, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: [mochula.andrew@gmail.com](mailto:mochula.andrew@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0003-0883-466X>.

Konstantin V. Zavadovsky, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Radiation Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: [konstz@cardio-tomsk.ru](mailto:konstz@cardio-tomsk.ru); <http://orcid.org/0000-0002-1513-8614>.

Boris N. Kozlov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: [bnkozlov@yandex.ru](mailto:bnkozlov@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-0217-7737>.

Received 18.09.2025;  
review received 05.03.2026;  
accepted for publication 11.03.2026.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-172-179>  
УДК 616.98:578.834.1]-036.21:614.47:616.12-073.756.8-053.67

# Референсные значения показателей магнитно-резонансной томографии сердца в группе лиц молодого возраста после перенесенного COVID-19 или вакцинации против SARS-CoV-2

Силантьева А.С.<sup>1</sup>, Бородин О.Ю.<sup>1,2</sup>, Спиридович А.Д.<sup>2,3</sup>, Усов В.Ю.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» (ОГАУЗ «ТООД»), 634050, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 115

<sup>2</sup> Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (СибГМУ Минздрава России), 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

<sup>3</sup> Областное государственное автономное учреждение здравоохранения «Детская больница № 1», 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 4

<sup>4</sup> Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации (НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина Минздрава России), 360055, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Речуновская, 15

## Аннотация

**Введение.** Пандемия COVID-19 выявила необходимость разработки надежных диагностических критериев для оценки состояния миокарда у лиц, перенесших инфекцию и вакцинацию. Отсутствие стандартизированных референсных значений параметров магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца для молодой популяции ограничивает возможности точной интерпретации выявляемых изменений.

**Цель:** установить референсные значения морфофункциональных параметров миокарда методом мультипараметрической МРТ у молодых лиц, перенесших COVID-19 в легкой форме и / или вакцинированных против SARS-CoV-2.

**Материал и методы.** В одномоментное поперечное исследование включены 28 добровольцев в возрасте 18–29 лет без сердечно-сосудистой патологии. Всем участникам выполнена мультипараметрическая МРТ сердца на томографе 1,5 Тл с последующей количественной оценкой морфофункциональных параметров и показателей деформации миокарда с помощью программного обеспечения Medis 3.0.18.10. Предварительно проведена оценка согласованности врачебных измерений с использованием коэффициента вариации и коэффициента внутриклассовой корреляции (ICC).

**Результаты.** Наибольшая согласованность врачебных измерений характерна для глобальной продольной деформации (GLS) (ICC = 0,91) и конечно-диастолического объема (КДО) (ICC = 0,89), тогда как глобальная радиальная деформация (GRS) демонстрирует наибольшую вариабельность врачебных оценок (ICC = 0,72). При оценке фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) выявлен наименьший коэффициент вариации (8,9%), что подтверждает его надежность как основного функционального параметра работы ЛЖ. Референсные значения показателей функции сердца приведены с интервалом 2,5–97,5 перцентили.

**Заключение.** Согласованность оценки функциональных параметров экспертами с разным опытом работы создает основу для стандартизированного подхода к интерпретации данных МРТ сердца у молодых пациентов. Полученные референсные значения показателей функции сердца могут служить ориентиром при выявлении отклонений, ассоциированных с воспалительными изменениями в сердце не только в результате перенесенного COVID-19 и вакцинации, но и других этиологических факторов.

## Ключевые слова:

магнитно-резонансная томография сердца; референсные значения; COVID-19; вакцинация; деформация миокарда; согласованность измерений.

## Финансирование:

исследование выполнено без финансовой поддержки грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.

## Соответствие принципам этики:

исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в редакции 2013 г.). Протокол исследования одобрен этическим комитетом ОГАУЗ «ТООД» (протокол № 21 от 19.04.2021 г.). От всех участников исследования получено добровольное письменное информированное согласие.

Бородин Олег Юрьевич, e-mail: oyborodin@yandex.ru.

© Силантьева А. С., Бородин О. Ю., Спиридович А. Д., Усов В. Ю., 2026

**Для цитирования:**

Силантьева А.С., Бородин О.Ю., Спиридович А.Д., Усов В.Ю. Референсные значения показателей магнитно-резонансной томографии сердца в группе лиц молодого возраста после перенесенного COVID-19 или вакцинации против SARS-CoV-2. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2026;41(1):172–179. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-172-179>

## Reference ranges for cardiac magnetic resonance imaging parameters in young adults after COVID-19 and / or Vaccination against SARS-CoV-2

Silantyeva A.S.<sup>1</sup>, Borodin O.Yu.<sup>1, 2</sup>, Spiridovich A.D.<sup>2, 3</sup>, Ussov W.Yu.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Tomsk Regional Oncology Dispensary, 115, Lenin Ave., Tomsk, 634050, Russian Federation

<sup>2</sup> Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (SSMU), 2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

<sup>3</sup> Children's Hospital No. 1, 4 Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

<sup>4</sup> E. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Meshalkin National Medical Research Center), 15, Rechkunovskaya str., Novosibirsk, 630055, Russian Federation

### Abstract

**Introduction.** The COVID-19 pandemic has revealed the need for reliable diagnostic criteria to assess myocardial status in individuals who have recovered from the infection or undergone vaccination. The lack of standardized reference values for cardiac magnetic resonance imaging (MRI) parameters in the young population limits the accurate interpretation of detected changes.

**Aim:** To establish reference values for myocardial morpho-functional parameters using multiparametric cardiac magnetic resonance imaging (MRI) in young individuals who have had COVID-19 and/or were vaccinated against SARS-CoV-2.

**Material and Methods.** A single-center cross-sectional study included 28 volunteers (18-29 years old) without cardiac pathology. All participants underwent multiparametric cardiac MRI on a 1.5 T scanner, followed by quantitative assessment of morpho-functional parameters and myocardial deformation indices using Medis Suite software version 3.0.18.10. Preliminary, the assessment of inter-observer agreement using variation coefficient and intraclass correlation coefficient (ICC) were carried out.

**Results.** The highest agreement was observed for global longitudinal strain (ICC = 0.91) and end-diastolic volume (ICC = 0.89), while global radial strain demonstrated the greatest variability (ICC = 0.72). Ejection fraction showed the lowest coefficient of variation (8.9%), confirming its reliability as a primary functional parameter. Reference values for cardiac MRI parameters were established for the young population with percentile interval.

**Conclusion.** The obtained assessment of methodological consistency provides a basis for a standardized approach to interpreting cardiac MRI data in young patients. The developed set of reference values can serve as a benchmark for identifying deviations associated with inflammatory changes, not only resulting from past COVID-19 and vaccination, but other etiological factors.

<b>Keywords:</b>	cardiac MRI; reference values; COVID-19; vaccination; myocardial deformation; measurement agreement.
<b>Funding:</b>	the study was performed without financial support from grants, public, non-profit, or commercial organizations.
<b>Compliance with ethical standards:</b>	all volunteers participating in the study provided written voluntary informed consent. The study was conducted in accordance with the requirements of the World Medical Association's Declaration of Helsinki (2013 version). The study protocol was approved by the Local Ethics Committee (Tomsk Regional Oncology Dispensary, Protocol No. 21, dated April 19, 2021).
<b>For citation:</b>	Silantyeva A.S., Borodin O.Yu., Spiridovich A.D., Ussov W.Yu. Reference Ranges for Cardiac MRI Functional Parameters in Young Adults after COVID-19 and / or Vaccination against SARS-CoV-2. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2026;41(1):172–179. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-172-179">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-172-179</a>

## Введение

Пандемия COVID-19, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, привела к серьезным последствиям для здоровья населения. Помимо респираторных симптомов COVID-19 продемонстрировал множественные внелегочные проявления, включая значительные изменения в сердечно-сосудистой системе [1]. Патогенез повреждения миокарда при COVID-19 связан с местным воспалением и ассоциированным с ним интерстициальным отеком, а в долгосрочной перспективе с развитием фиброза. Это приводит к таким нарушениям, как аритмии, миокардит, сердечная недостаточность, а также другие формы повреждения миокарда [1–3]. Исследования, проведенные на базе многочисленных медицинских учреждений, подтвердили наличие изменений миокарда у добровольцев, перенесших новую коронавирусную инфекцию, даже спустя месяцы после выздоровления [4–6]. Риск развития поствакцинального миокардита в когорте молодых мужчин (особенно в возрасте 16–24 лет) на порядок выше после второй дозы (10–15 на 100 000), чем в среднем по популяции (1–2 случая на 100 000) [7].

В контексте диагностики миокардита особое значение приобретают методы магнитно-резонансной томографии (МРТ), особенно мультипараметрическая МРТ, ставшие важными неинвазивными и доступными инструментами для оценки состояния миокарда во время и после перенесенной инфекции за счет высокого качества визуализации структуры и функции сердца [8]. Обновленные критерии Лейк Луизы для выявления миокардита включают патологические изменения, отражающие явления отека, гиперемии и фиброза миокарда [9]. Картирование миокарда является перспективной методикой для повышения точности диагностики. По данным V.O. Puntmann и соавт. (2020), оценка нативного T1- и T2-картирования обладает высокой способностью в определении патологии миокарда, связанной с COVID-19 [5].

Помимо общепринятых параметров, характеризующих нарушения сократительной функции сердца, все большую популярность набирает оценка глобальной деформации миокарда. Наиболее распространенным параметром на данный момент является глобальная продольная деформация (GLS) левого желудочка (ЛЖ), значимое снижение которой может наблюдаться на субклиническом уровне и служить предиктором последующего снижения фракции выброса (ФВ) и развития неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений [10]. Несмотря на противоречивые данные при измерении эхокардиографическими методами [11], есть основания полагать, что показатели глобальной радиальной (GRS) и циркулярной (GCS) деформации в совокупности с GLS обеспечат комбинированную оценку субэндокардиальной и субэпикардиальной функции ЛЖ. Это позволит добиться раннего выявления структурных изменений миокарда еще до порогового изменения ФВ [12].

Вместе с тем интерпретация полученных данных требует наличия надежных референсных значений, учитывающих особенности конкретного диагностического оборудования и методик постпроцессинга. Многие исследователи сходятся во мнении о необходимости определения локального референсного диапазона [13], особенно в условиях отсутствия единых стандартов оценки деформационных параметров методом МРТ.

Цель исследования: установить референсные значения морфофункциональных параметров миокарда

методом мультипараметрической МРТ у молодых лиц, перенесших COVID-19 в легкой форме и / или вакцинированных против SARS-CoV-2.

## Материал и методы

В рамках одномоментного поперечного исследования была сформирована когорта добровольцев из числа студентов медицинского университета в возрасте 18–29 лет, 16 женщин и 12 мужчин (группа 1,  $n = 28$ ). Все участники подписали форму информированного добровольного согласия и прошли стандартизированное анкетирование.

Критериями включения в группу 1 являлись: документально подтвержденный случай перенесенной коронавирусной инфекции и / или заверченный курс вакцинации против SARS-CoV-2 не менее чем за 1 нед. до проведения исследования. Критерии исключения: наличие установленных сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе (аритмии, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда); воспалительные или хронические заболевания в стадии обострения; онкологическая патология (за исключением базалиомы); стандартные противопоказания к проведению МРТ; средняя и тяжелая форма перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19.

Для формирования референсных значений параметров миокарда использованы результаты группы 1. Исследование проводилось в соответствии с Руководством по усилению отчетности об обсервационных исследованиях в эпидемиологии для обсервационных исследований (STROBE) и согласно принципам Хельсинкской декларации.

Для предварительной оценки согласованности врачебных измерений из общего числа добровольцев была сформирована отдельная когорта из участников, не перенесших COVID-19, но вакцинированных против SARS-CoV-2 (группа 2,  $n = 12$ ). В этой когорте с отсутствием постковидных изменений миокарда и с однородным вакцинальным статусом минимизированы потенциальные источники вариабельности, связанные с патологическими процессами или различиями в иммунном ответе.

Все измерения для этой группы выполнялись независимо тремя исследователями на идентичном оборудовании с соблюдением стандартизированного протокола постпроцессинга. Врачи имели разный опыт работы с вендор-независимым программным обеспечением для получения функциональных характеристик миокарда. Особенностью методологии являлось проведение сравнительного анализа как абсолютных показателей (объемы камер сердца, масса миокарда, параметры деформации), так и индексированных значений, нормированных на площадь поверхности тела (ППТ), что позволило комплексно оценить воспроизводимость различных категорий МРТ-параметров.

Всем добровольцам проведена однократная МРТ сердца с применением бесконтрастных методик и с последующим измерением морфофункциональных параметров миокарда ЛЖ. МРТ-исследование выполнено на томографе Ingenia Evolution, 1,5 Тесла (Philips, Нидерланды) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла и апертурой гентри 0,7 м с параметрами градиентной системы: амплитуда градиента – 45 мТл/м, скорость нарастания градиента – 200 Тл/(м\*с). Для сканирования применяли поверхностную радиочастотную катушку для грудной клетки с ЭКГ-синхронизацией и контролем экскурсии (задержка дыхания на выдохе). В процессе про-

ведения исследования получены магнитно-резонансные изображения сердца каждого добровольца с применением импульсной последовательности на основе когерентного градиентного эха со свободной процессией (Sense Balanced Turbo Field Echo – sBTFE). Использовали режим кинопетли в сечении по короткой оси ЛЖ, в 2- и 4-камерном сечении, сечении по ходу выносящего тракта ЛЖ

(3-камерном), T2-взвешенные изображения по короткой оси ЛЖ, с применением дополнительной импульсной последовательности с инверсивным жироподавлением (T2-SPIR) по короткой оси, а также T1-и T2-картирование по короткой оси ЛЖ (табл. 1). Исследования выполняли с временным разрешением до 50 мс и общим количеством фаз сканирования, составляющих в среднем 22.

**Таблица 1.** Характеристика импульсных последовательностей магнитно-резонансной томографии сердца  
**Table 1.** Characteristics of pulse sequences for cardiac MRI

Импульсная последовательность	Проекция	TR	TE	Угол поворота	Толщина среза
sBTFE CINE	Короткая ось, 2-, 3-, 4-камеры	2,8 мс	1,4 мс	60°	8 мм
T2-SPIR	Короткая ось	31,4 мс	1,4 мс	82°	8 мм
MOLLI (T1-картирование)	Короткая ось	2,2 мс	1,1 мс	50°	8 мм
mGRASE (T2-картирование)	Короткая ось	> 2000 мс	60–70 мс	90°	10 мм

Для постобработки использовали программное обеспечение Medis Suite 3.0.18.10 (France) с опциями оценки деформации (QStrain 2.0.30.0) и функции (QMass 8.1.30.4), основывающимися на методе 3D-моделирования.

Аналізу были подвергнуты следующие параметры: масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) без учета массы трабекул, конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ, конечный систолический объем (КСО) ЛЖ, ударный объем (УО), ФВ, параметры деформации миокарда – GLS, GCS и GRS, время T1- и T2-релаксации по результатам картирования по сегментно в соответствии с 17-сегментной моделью ЛЖ (за исключением 17-го верхушечного сегмента).

Статистическая обработка включала оценку нормальности распределения количественных показателей по критерию Шапиро – Уилка с пороговым уровнем значимости  $p = 0,05$ . Для оценки согласованности измерений между исследователями вычисляли коэффициенты вариации и внутриклассовой корреляции (ICC). Интерпретацию значений ICC проводили согласно общепринятым критериям: значения менее 0,50 расценивали как недостаточную согласованность, 0,50–0,75 – умеренную, 0,75–0,90 – хорошую, более 0,90 – отличную согласованность измерений. Для каждого параметра дополнительно вычисляли 95% доверительные интервалы ICC. В дополнение к анализу коэффициентов внутриклассовой корреляции для оценки согласованности измерений между исследователями была рассчитана средняя абсолютная разность (Mean Absolute Difference, MAD), представляющая собой метрику абсолютной величины расхождений. Данный показатель вычислялся как среднее арифметическое абсолютных разностей между измерениями всех возможных пар исследователей для каждого параметра у каждого пациента, с последующим усреднением по всей выборке. Для обеспечения сопоставимости между параметрами с различными диапазонами значений абсолютные разности были выражены в процентах от среднего значения соответствующего параметра.

Для описания количественных признаков в зависимости от их распределения использовали среднее значение или медиану. Референсные значения рассчитывали как 2,5–97,5 перцентили. Статистические расчеты проводили в пакете IBM SPSS STATISTICS 27.0.1.

## Результаты

В группе 1 охват вакцинацией составил 78,6% (22 из 28 добровольцев). Наблюдались выраженные гендерные различия в частоте вакцинации: среди женщин доля вак-

цинированных достигла 87,5% (14 из 16), в то время как среди мужчин этот показатель был существенно ниже – 66,7% (8 из 12). Доминирующей в исследуемой популяции являлась вакцина Гам-КОВИД-Вак (Спутник V), которая была применена у 86,4% вакцинированных добровольцев (у 19 из 22). Среди альтернативных препаратов отмечались единичные случаи использования вакцин Vero cell, Pfizer, а также комбинированной схемы вакцинации. Все вакцинации были проведены за 3–12 мес. до момента исследования, что исключало влияние острого поствакцинального периода на результаты. На момент исследования добровольцы не предъявляли жалоб кардиологического профиля и не получали кардиотропную терапию.

Важным аспектом является то, что все добровольцы, включенные в исследование, независимо от статуса вакцинации, перенесли заболевание в легкой форме, включая группу невакцинированных лиц (6 человек, 21,4% выборки). Это позволяет рассматривать полученные референсные значения параметров МРТ сердца как репрезентативные для добровольцев с благоприятным течением постковидного периода, независимо от их вакцинального статуса.

Все участники в группе исследования согласованности врачебных измерений морфофункциональных показателей работы сердца (группа 2) получили полный курс двукратной вакцинации: 11 участников (92%) вакциной Гам-КОВИД-Вак, один (8%) – вакциной Pfizer. Вакцинальный статус в данной группе был практически единообразен, что особенно значимо для исключения дополнительного источника межиндивидуальных различий при оценке согласованности врачебных измерений.

Для анализа согласованности измерений, выполненных тремя независимыми экспертами, использовали ICC в двухфакторной модели смешанных эффектов. Данная модель учитывала как межиндивидуальную вариабельность измерений у добровольцев, так и систематические различия между врачами-исследователями. Статистическая значимость всех рассчитанных коэффициентов внутриклассовой корреляции  $p < 0,001$ . Средняя абсолютная разность между измерениями трех исследователей варьировала от 3,8% для EndoGLS до 12,3% для GRS (табл. 2).

Наибольшая согласованность наблюдается для параметров EndoGLS (ICC = 0,91; 95% ДИ 0,86–0,95), КДО / ППТ (ICC = 0,88; 95% ДИ 0,81–0,93) и КДО (ICC = 0,89; 95% ДИ 0,83–0,94). Удовлетворительная согласованность отмечена для GRS (ICC = 0,72), MyoGCS (ICC = 0,76),

**Таблица 2.** Согласованность врачебных оценок морфофункциональных показателей сердца  
**Table 2.** Consistency of physician assessment of morphological and functional heart parameters

Показатель	MAD, %	ICC(2,1)	95% ДИ для ICC(2,1)	Интерпретация
ММЛЖ	8,1	0,79	0,67–0,88	Удовлетворительно
КДО	5,2	0,89	0,83–0,94	Отлично
КСО	6,8	0,85	0,76–0,91	Хорошо
УО	5,9	0,87	0,79–0,93	Хорошо
ФВ	4,5	0,82	0,71–0,90	Хорошо
МО	7,3	0,81	0,69–0,89	Хорошо
ММЛЖ / ППТ	7,2	0,83	0,72–0,91	Хорошо
КДО / ППТ	5,0	0,88	0,81–0,93	Отлично
КСО / ППТ	6,5	0,80	0,68–0,89	Хорошо
УО / ППТ	5,7	0,86	0,77–0,92	Хорошо
МО / ППТ	7,8	0,79	0,66–0,88	Удовлетворительно
EndoGLS	3,8	0,91	0,86–0,95	Отлично
MyoGCS	6,2	0,76	0,74–0,91	Удовлетворительно
GRS	12,3	0,72	0,57–0,84	Удовлетворительно

МО (ICC = 0,81) и ММЛЖ ICC = 0,79). Согласованность измерений остальных показателей оказалась хорошей. Проведенное исследование подтвердило высокую согласованность оценки морфофункциональных параметров миокарда исследователями с разным уровнем опыта, что обосновывает возможность использования полученных данных в качестве референсных значений для клинической практики.

В ходе исследования группы 1 установлены референсные значения параметров МРТ сердца для добровольцев, перенесших COVID-19 в легкой форме и / или вакцинированных против SARS-CoV-2.

У добровольцев мужского пола все исследуемые параметры имели нормальное распределение ( $p > 0,05$ ) (табл. 3). Референсные диапазоны для ключевых показателей составили: КДО – 97,8–233,1 мл, ФВ – 46,5–66,1%, ММЛЖ – 31,7–118,3 г. Показатели деформации миокарда находились в следующих диапазонах: EndoGLS – от –26,5 до –15,9%, MyoGCS – от –22,3 до –11,1%.

Референсные значения показателей среди женщин представлены в таблице 4. Нормальное распределение наблюдалось для КДО (76,4–170,2 мл), УО (44,6–101,8 мл), ФВ (48,5–71,2%) и параметров деформации: EndoGLS (от –28,6 до –17,0%), MyoGCS (от –23,9 до –14,1%). Однако такие показатели, как ММЛЖ (39,2–71,6 г), КСО (32,9–79,6 мл), ММЛЖ / ППТ (24,6–45,1 г/м<sup>2</sup>),

КСО / ППТ (19,2–46,1 мл/м<sup>2</sup>) и GRS (43,5–150,5%) демонстрировали отклонение от нормального распределения ( $p < 0,05$ ).

### Обсуждение

Поскольку оценка согласованности измерений параметров миокарда врачами с различным опытом работы проведена с использованием вендор-независимого программного обеспечения, это означает возможность в дальнейшем использовать данные, полученные на разном оборудовании и различных вендорах. Анализ показал, что высокая воспроизводимость характерна для параметров GLS (ICC = 0,91) и КДО (ICC = 0,89), а в отношении GRS между исследователями показана наибольшая вариабельность (ICC = 0,72). Эти данные согласуются с результатами других исследований, подчеркивающих высокую надежность оценки деформационных параметров методом МРТ [10, 12].

Проведенное исследование позволило установить комплекс референсных значений морфофункциональных параметров миокарда, определенных методом МРТ, у лиц молодого возраста разного пола. Выявлены гендерные особенности распределения показателей: в женской подгруппе параметры ММЛЖ, КСО и GRS имели отклонение от нормального распределения, а у мужчин все исследуемые параметры распределены нормально.

**Таблица 3.** Референсные значения параметров магнитно-резонансной томографии сердца для мужчин ( $n = 12$ )  
**Table 3.** Reference values of cardiac MRI parameters for men ( $n = 12$ )

Показатель	Среднее	Референсный диапазон	Коэффициент вариации, %
ММЛЖ, г	75,0	31,7–118,3	28,9
КДО, мл	165,5	97,8–233,1	20,5
КСО, мл	73,9	48,8–99	17,0
УО, мл	91,6	43,9–139,3	26,0
ФВ, %	56,3	46,5–66,1	8,7
МО, л/мин	6,1	3,1–9,2	24,9
ММЛЖ / ППТ, г/м <sup>2</sup>	39,0	26,4–51,7	16,2
КДО / ППТ, мл/м <sup>2</sup>	85,6	61,1–110,1	14,3
КСО / ППТ, мл/м <sup>2</sup>	38,4	24,9–51,9	17,6
УО / ППТ, мл/м <sup>2</sup>	47,2	33–61,4	15,1
МО / ППТ, л/мин/м <sup>2</sup>	3,1	1,8–4,5	20,7
EndoGLS, %	–21,2	–26,5...–15,9	12,4
MyoGCS, %	–16,70	–22,3...–11,1	16,8
GRS, %	97,84	26,6–169,1	36,4

**Таблица 4.** Референсные значения параметров магнитно-резонансной томографии сердца для женщин ( $n = 16$ )  
**Table 4.** Reference values of cardiac MRI parameters for women ( $n = 16$ )

Параметр	Среднее / Медиана	Референсный диапазон	Коэффициент вариации, %
ММЛЖ, г	52,0	39,2–71,6	16,9
КДО, мл	123,3	76,4–170,2	19,0
КСО, мл	48,2	32,9–79,6	24,6
УО, мл	73,2	44,6–101,8	19,5
ФВ, %	59,9	48,5–71,2	9,5
МО, л/мин	5,2	2,8–7,7	23,6
ММЛЖ / ППТ, г/м <sup>2</sup>	30,9	24,6–45,1	18,1
КДО / ППТ, мл/м <sup>2</sup>	74,7	50,0–99,3	16,5
КСО / ППТ, мл/м <sup>2</sup>	29,2	19,2–46,1	22,3
УО / ППТ, мл/м <sup>2</sup>	44,3	28,5–60,1	17,8
МО / ППТ, л/мин/м <sup>2</sup>	3,2	1,6–4,7	24,7
EndoGLS, %	–22,8	–28,6...–17,0	12,7
MyoGCS, %	–19,0	–23,9...–14,1	12,9
GRS, %	77,7	43,5–150,5	39,7

Продемонстрирован значительный разброс индивидуальных значений, что особенно выражено для показателей ММЛЖ (вариация у мужчин – 28,9%, у женщин 16,9%) и GRS (вариация – 36,4 и 39,7% соответственно). Напротив, ФВ характеризуется наименьшей вариабельностью (коэффициент вариации у мужчин – 8,7%, у женщин – 9,5%), что подтверждает ее статус наиболее стабильного функционального параметра [15]. Полученные результаты указывают на снижение нижней границы нормы у молодых мужчин до 46,5%, а у молодых женщин до 48,5%.

Особого внимания заслуживает анализ деформационных показателей, где отмечается последовательное уменьшение вариабельности от GRS к GLS и GCS в подгруппах мужчин и женщин. Выявленные значения EndoGLS (медиана у мужчин –21,2%; –22,8% у женщин) соответствуют данным, полученным в исследованиях здоровых популяций [16–18].

Сравнительный анализ морфометрических показателей выявил их соответствие референсным значениям, установленным в исследованиях А.М. Масаега и соавт. для смежной возрастной категории [15]. Вместе с тем обращает на себя внимание некоторое увеличение объемных показателей ЛЖ, что может отражать сердечно-сосудистые эффекты перенесенной коронавирусной инфекции, как это было показано V.O. Puntmann и соавт. [5].

В нашем исследовании предполагается отсутствие различий параметров функционирования миокарда между переболевшими в легкой форме и вакцинированными добровольцами, что обусловлено сходством механизмов адаптивного иммунного ответа, вызванного нативной инфекцией и агентами вакцины [14]. Исследование, проведенное в отдаленный период после перенесенного заболевания и / или вакцинации, позволило получить результаты на фоне нормализации показателей, что подтверждается данными о динамическом восстановлении параметров миокарда [6].

Особый интерес представляют выявленные в нашем исследовании половые различия параметров деформации миокарда. У женщин отмечалась тенденция к более высоким абсолютным значениям GLS (медиана –22,8% против –21,2% у мужчин) и MyoGCS (медиана –19,0% против –16,70% у мужчин), в то время как GRS была существенно ниже (77,7 против 97,84%). Эти различия могут отражать различные механизмы адаптации миокарда к перенесенной инфекции SARS-CoV-2, обусловленные в

том числе гендерными особенностями иммунного ответа и гормонального статуса, а также более частым осложнением миокардита у молодых мужчин [7].

Установленные перцентильные распределения референсных значений с учетом половых различий позволяют дифференцированно подходить к интерпретации результатов МРТ-исследования. Полученные данные создают основу для разработки стандартизированных подходов к оценке состояния миокарда у мужчин и женщин молодого возраста и могут служить ориентиром при выявлении отклонений, ассоциированных с перенесенными заболеваниями или медицинскими вмешательствами.

### Заключение

Настоящее исследование позволило получить два ключевых результата, имеющих значение для стандартизации магнитно-резонансной оценки миокарда у молодых лиц. Во-первых, продемонстрирована высокая межоператорская согласованность между экспертами с разным опытом работы в области количественного анализа морфофункциональных параметров с использованием вендор-независимого программного обеспечения, что создает основу для стандартизированного подхода к интерпретации данных МРТ сердца у молодых пациентов. При этом лучшая согласованность оценок характерна для параметров EndoGLS и КДО ЛЖ. Во-вторых, установлен комплекс референсных значений для основных объемных, функциональных и деформационных параметров сердца с учетом половой принадлежности в молодой популяции. Полученные диапазоны отражают физиологические вариации, при этом ФВ подтвердила свой статус наиболее стабильного показателя. Однако в нашем исследовании выявлено значительное снижение нижней границы этого показателя, что позволяет предполагать субклиническое снижение сократительной функции у части здоровых молодых людей после перенесенного инфекционного заболевания COVID-19 или после вакцинации от него. Выявленные гендерные различия в параметрах деформации подчеркивают необходимость дифференцированного подхода при интерпретации данных, особенно в диапазоне значений ФВ от 46,5 до 54%. Параллельное повышение нижней границы EndoGLS до 15,9% у мужчин и до 17% у женщин подтверждает наше предположение о наличии структурных изменений в миокарде после пандемии COVID-19. Такие случаи должны трактоваться не как однозначная патология, а как повод

для динамического наблюдения. Данная находка потенциально важна, но требует подтверждения на большей выборке ( $n > 40$ ). Если данный результат воспроизведется, то это может изменить подходы к интерпретации ФВ у молодых пациентов в постпандемический период.

Таким образом, полученные данные могут служить ориентиром при выявлении отклонений, ассоциированных с воспалительными изменениями не только в результате перенесенного COVID-19 и вакцинации, но и других этиологических факторов, в том числе при оценке морфофункциональных изменений при миокардите, являю-

щихся следствием кардиотоксических эффектов химиотерапии у онкологических добровольцев.

### Благодарности

Авторы выражают благодарность всему коллективу отделения рентгенодиагностики ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» за помощь в организации и проведении исследований, а также сотрудникам НИИ кардиологии Томского НИМЦ за ценные консультации при обсуждении результатов.

### Литература / References

1. Gupta A., Madhavan M.V., Sehgal K., Nair N., Mahajan S., Sehrawat T.S. et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat. Med.* 2020;26(7):1017–1032. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
2. Hartmann C., Miggiolaro A.F.R.D.S., Motta J.D.S., Baena Carstens L., Busatta Vaz De Paula C., Fagundes Grobe S. et al. The pathogenesis of COVID-19 myocardial injury: an immunohistochemical study of postmortem biopsies. *Front. Immunol.* 2021;12:748417. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.748417>
3. Basso C., Leone O., Rizzo S., De Gaspari M., van der Wal A.C., Aubry M.C., et al. Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: a multicentre cardiovascular pathology study. *Eur. Heart J.* 2020;41(39):3827–3835. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa664>
4. Ingul C.B., Grimsjo J., Mecinaj A., Trebinjac D., Berger Nossen M., Andrup S. et al. Cardiac dysfunction and arrhythmias 3 months after hospitalization for COVID-19. *J. Am. Heart Assoc.* 2022;11(3): e023473. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.023473>
5. Puntmann V.O., Carerj M.L., Wieters I., Fahim M., Arendt C., Hoffmann J. et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(11):1265–1273. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557>
6. Bohnen S., Radunski U.K., Lund G.K., Ojeda F., Looft Y., Senel M. et al. Tissue characterization by T1 and T2 mapping cardiovascular magnetic resonance imaging to monitor myocardial inflammation in healing myocarditis. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2017;18(7):744–751. <https://doi.org/10.1093/ehjci/ehj007>
7. Knudsen B., Prasad V. COVID-19 vaccine induced myocarditis in young males: A systematic review. *Eur. J. Clin. Invest.* 2023;53(4): e13947. <https://doi.org/10.1111/eci.13947>
8. Daniels C.J., Rajpal S., Greenshields J.T., Rosenthal G.L., Chung E.H., Terrin M. et al. Prevalence of clinical and subclinical myocarditis in competitive athletes with recent SARS-CoV-2 infection: results from the Big Ten COVID-19 cardiac registry. *JAMA Cardiol.* 2021;6(9):1078–1087. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.2065>
9. Ferreira V.M., Schulz-Menger J., Holmvang G., Kramer C.M., Carbone I., Sechtem U. et al. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: expert recommendations. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;72(24):3158–3176. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.072>
10. He J., Yang W., Wu W., Li S., Yin G., Zhuang B. et al. Early diastolic

- longitudinal strain rate at MRI and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *Radiology.* 2021;301(3):582–592. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021210188>
11. Negishi K., Negishi T., Hare J.L., Haluska B.A., Plana J.C., Marwick T.H. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2013;26(5):493–498. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2013.02.008>
12. Плохова Е.В., Сорокин А.В., Стаферов А.В., Дундуа Д.П., Агеев Ф.Т. Кардиоонкология, часть 2. Методы диагностики в кардиоонкологии. *Клиническая практика.* 2018;9(1):50–62. <https://doi.org/10.17816/clinpract09150-62>
13. Plokhova E.V., Sorokin A.V., Staferov A.V., Dundua D.P., Ageev F.T. Cardio-oncology, part 2. Methods of diagnosis in cardio-oncology. *Journal of Clinical Practice.* 2018;9(1):50–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/clinpract09150-62>
14. Messroghli D.R., Moon J.C., Ferreira V.M., Grosse-Wortmann L., He T., Kellman P. et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2\* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2017;19(1):75. <https://doi.org/10.1186/s12968-017-0389-8>
15. Salleh M.Z., Norazmi M.N., Deris Z.Z. Immunogenicity mechanism of mRNA vaccines and their limitations in promoting adaptive protection against SARS-CoV-2. *Peer J.* 2022;10:e13083. <https://doi.org/10.7717/peerj.13083>
16. Maceira A.M., Prasad S.K., Khan M., Pennell D.J. Normalized left ventricular systolic and diastolic function by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2006;8(3):417–426. <https://doi.org/10.1080/10976640600572889>
17. Andre F., Steen H., Matheis P., Westkott M., Breuninger K., Sander Y. et al. Age- and gender-related normal left ventricular deformation assessed by cardiovascular magnetic resonance feature tracking. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2015;17:25. <https://doi.org/10.1186/s12968-015-0123-3>
18. Peng J., Zhao X., Zhao L., Fan Z., Wang Z., Chen H. et al. Normal values of myocardial deformation assessed by cardiovascular magnetic resonance feature tracking in a healthy Chinese population: a multicenter study. *Front. Physiol.* 2018;9:1181. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01181>
19. Rajiah P.S., Kalisz K., Broncano J., Goerne H., Collins J.D., François C.J. et al. Myocardial strain evaluation with cardiovascular MRI: physics, principles, and clinical applications. *Radiographics.* 2022;42(4):968–990. <https://doi.org/10.1148/rq.210174>

### Информация о вкладе авторов

Силантьева А.С. – отбор добровольцев для проведения исследования, заполнение базы данных, статистический анализ и интерпретация, написание статьи; Бородин О.Ю. – разработка концепции и дизайна исследования, заполнение базы данных, написание статьи, окончательное утверждение статьи для печати; Спиридович А.Д. – отбор добровольцев для проведения исследования, заполнение базы данных, статистический анализ и интерпретация данных; Усов В.Ю. – руководство научной темой исследования.

### Information on author contributions

Silant'yeva A.S. – participant recruitment, data entry, statistical analysis and interpretation, and manuscript writing; Borodin O.Yu. – study concept and design, data entry, manuscript writing, and final approval of the manuscript for publication; Spiridovich A.D. – participant recruitment, data entry, and statistical analysis and interpretation; Ussov W.Yu. – scientific supervision of the study.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

### Сведения об авторах

**Силантьева Александра Сергеевна**, врач-рентгенолог, отделение рентгенодиагностики, ОГАУЗ «ТООД», Томск, Россия, e-mail: [doc@alexsilantieva.ru](mailto:doc@alexsilantieva.ru); <http://orcid.org/0009-0006-4081-3948>.

**Бородин Олег Юрьевич**, д-р мед. наук, заведующий отделением рентгенодиагностики, ОГАУЗ «ТООД»; профессор кафедры биофизики и функциональной диагностики, СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия, e-mail: [oyborodin@yandex.ru](mailto:oyborodin@yandex.ru); <http://orcid.org/0000-0002-5031-1355>.

**Спиридович Александра Дмитриевна**, врач функциональной диагностики, ОГАУЗ «Детская больница № 1», Томск, Россия, e-mail: [sashawest101@mail.ru](mailto:sashawest101@mail.ru); <http://orcid.org/0009-0002-3166-9180>.

**Усов Владимир Юрьевич**, д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник, отдел лучевых и инструментальных методов диагностики, НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина, Новосибирск, Россия, e-mail: [ussov1962@yandex.ru](mailto:ussov1962@yandex.ru); <http://orcid.org/0000-0002-7352-6068>.

Поступила 20.10.2025;  
рецензия получена 17.12.2025;  
принята к публикации 24.12.2025.

### Information about the authors

**Alexandra S. Silantieva**, Radiologist, Department of Radiology, Tomsk Regional Oncology Dispensary, Tomsk, Russia, e-mail: [doc@alexsilantieva.ru](mailto:doc@alexsilantieva.ru); <http://orcid.org/0009-0006-4081-3948>.

**Oleg Y. Borodin**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Radiology, Tomsk Regional Oncology Dispensary; Professor, Department of Biophysics and Functional Diagnostics, SSMU, Tomsk, Russia, e-mail: [oyborodin@yandex.ru](mailto:oyborodin@yandex.ru); <http://orcid.org/0000-0002-5031-1355>.

**Alexandra D. Spiridovich**, Functional Diagnostics Physician, Children's Hospital No. 1, Tomsk, Russia, e-mail: [sashawest101@mail.ru](mailto:sashawest101@mail.ru); <http://orcid.org/0009-0002-3166-9180>.

**Wladimir Yu. Ussov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Research Scientist, Department of Radiology and Instrumental Methods of Diagnostics, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia, e-mail: [ussov1962@yandex.ru](mailto:ussov1962@yandex.ru); <http://orcid.org/0000-0002-7352-6068>.

Received 20.10.2025;  
review received 17.12.2025;  
accepted for publication 24.12.2025.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-180-189>  
УДК 546.82-034.24-034.22:57.085]-092.9

# Изучение биосовместимости и остеоинтеграционных свойств пористых сплавов NiTiAg в условиях *in vivo*

Марченко Е.С.<sup>1</sup>, Прокопчук А.О.<sup>1</sup>, Байгонакова Г.А.<sup>1</sup>, Железнякова А.А.<sup>1</sup>,  
Светлик М.В.<sup>1</sup>, Бородина С.В.<sup>1</sup>, Шадрина М.М.<sup>1</sup>, Васильева И.А.<sup>2</sup>,  
Синкина И.Л.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный исследовательский Томский государственный университет (НИ ТГУ), Российская Федерация, 634045, Томск, пр. Ленина, 36

<sup>2</sup> Институт иностранных языков и международного сотрудничества Томского государственного педагогического университета (ИИЯМС ТГПУ), 634061, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 60

## Аннотация

**Введение.** Пористые никелид-титановые сплавы (NiTi) привлекают внимание как материалы для имплантов из-за сочетания механической совместимости с костной тканью и способности к остеоинтеграции. Добавление наночастиц серебра (AgNPs) может изменять структурно-фазовое состояние и поверхностные характеристики материала, однако его биологическое поведение *in vivo* остается недостаточно изученным.

**Цель работы:** оценка биосовместимости и остеоинтеграционного потенциала пористых сплавов NiTiAg, синтезированных методом самораспространяющегося высокотемпературного синтеза (СВС).

**Материал и методы.** Сплавы NiTiAg с 0,5 ат.% AgNPs исследовали методом рентгенофазового анализа и механических испытаний для оценки фазового состава и свойств. Для *in vivo* эксперимента имплантаты размещали в область черепной кости мышей Balb/c ( $n = 10$ ) на 14 сут. Гистологический анализ выполняли с использованием гематоксилина-эозина, окраски по методу фон Косса, ализарина красного S и иммуногистохимии к остеоопонтину (Opn). Остеогенную дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток (МСК) *in vitro* изучали на поверхности сплава. Состояние иммунного ответа оценивали по лейкоцитарному профилю.

**Результаты.** Сплавы обладали низким модулем упругости и прочностью, сопоставимой с костной тканью. В зоне имплантации выявлены сохраненная архитектура кости, формирование васкуляризованной капсулы соединительной ткани и отсутствие воспалительной реакции. Окраски продемонстрировали активную минерализацию и участие остеобластов в формировании нового костного матрикса. Экспрессия Opn указывала на активный остеогенез. МСК *in vitro* полностью дифференцировались в остеобласты с формированием кальциевого матрикса. Профиль лейкоцитов оставался в пределах физиологической нормы.

**Обсуждение.** Полученные данные свидетельствуют о том, что пористые сплавы NiTiAg обладают биосовместимостью, остеоонодуктивностью и низкой иммуногенностью. Введение AgNPs не оказывает негативного влияния на клетки и ткани, а также позволяет сохранить требуемые показатели биосовместимости и остеоинтеграции материала. Материал может рассматриваться как перспективная основа для создания имплантов, способствующих регенерации костной ткани и снижению риска инфекционных осложнений.

<b>Ключевые слова:</b>	никелид титана NiTi; наночастицы серебра; биосовместимость; остеоинтеграция; механические свойства.
<b>Финансирование:</b>	исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации FSWM-2025-0009.
<b>Соответствие принципам этики:</b>	исследования проводились в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации по обращению с животными и в строгом соответствии с Международными этическими и научными стандартами качества планирования и проведения исследований на животных. Разрешение на проведение работ было получено на заседании независимой комиссии по биоэтике Биологического института НИ ТГУ (протокол заседания № 33 от 5.06.2024 г.).

✉ Синкина Ирина Леонидовна, [sinkinairinal927@gmail.com](mailto:sinkinairinal927@gmail.com).

© Марченко Е. С., Прокопчук А. О., Байгонакова Г. А., Железнякова А. А., Светлик М. В., Бородина С. В., Шадрина М. М., Васильева И. А., Синкина И. Л., 2026

## Для цитирования:

Марченко Е.С., Прокопчук А.О., Байгонакова Г.А., Железнякова А.А., Светлик М.В., Бородин С.В., Шадрин М.М., Васильева И.А., Синкина И.Л. Изучение биосовместимости и остеоинтеграционных свойств пористых сплавов NiTiAg в условиях *in vivo*. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2026;41(1):180–189. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-180-189>

## An *in vivo* investigation of the biocompatibility and osseointegration characteristics of porous NiTiAg alloys

Marchenko E.S.<sup>1</sup>, Prokopchuk A.O.<sup>1</sup>, Baigonakova G.A.<sup>1</sup>, Zheleznyakova A.A.<sup>1</sup>, Svetlik M.V.<sup>1</sup>, Borodina S.V.<sup>1</sup>, Shadrina M.M.<sup>1</sup>, Vasilyeva I.A.<sup>2</sup>, Sinkinna I.L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Research Tomsk State University (NR TSU), 36, Lenin Ave, Tomsk, 634045, Russian Federation

<sup>2</sup> Institute of Foreign Languages and International Cooperation, Tomsk State Pedagogical University (IFLIC TSPU), 60, Kievskaya str., Tomsk, 634061, Russian Federation

### Abstract

**Introduction.** Porous nickel-titanium (NiTi) alloys are attracting attention as implant materials due to their combination of mechanical compatibility with bone tissue and osseointegration capacity. The addition of silver nanoparticles (AgNPs) can alter the structural and phase state and surface characteristics of the material, but its biological behavior *in vivo* remains insufficiently studied.

**Aim:** To assess the biocompatibility and osseointegration potential of porous NiTiAg alloys synthesized by self-propagating high-temperature synthesis (HSS).

**Material and Methods.** NiTiAg alloys with 0.5 at. % AgNPs were studied by X-ray phase analysis and mechanical testing to evaluate their phase composition and properties. For the *in vivo* experiment, implants were placed in the cranial bone region of Balb/c mice ( $n = 10$ ) for 14 days. Histological analysis was performed using hematoxylin-eosin, von Kossa staining, alizarin red S, and immunohistochemistry for osteopontin (Opn). Osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells (MSCs) *in vitro* was studied on the alloy surface. The state of the immune response was assessed by the leukocyte profile.

**Results.** The alloys had a low modulus of elasticity and strength comparable to bone tissue. In the implantation area, preserved bone architecture, the formation of a vascularized connective tissue capsule, and the absence of an inflammatory response were observed. Staining demonstrated active mineralization and the participation of osteoblasts in the formation of new bone matrix. Opn expression indicated active osteogenesis. MSCs *in vitro* completely differentiated into osteoblasts with the formation of a calcium matrix. The leukocyte profile remained within physiological limits.

**Discussion.** The data obtained indicate that porous NiTiAg alloys are biocompatible, osteoconductive, and have low immunogenicity. The introduction of AgNPs does not have a negative effect on cells and tissues and also allows the required biocompatibility and osseointegration parameters of the material to be maintained. The material can be considered a promising basis for the creation of implants that promote bone tissue regeneration and reduce the risk of infectious complications.

<b>Keywords:</b>	NiTi; argentum nanoparticles; biocompatibility; osseointegration; mechanical properties.
<b>Funding:</b>	the study was conducted as part of the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation FSWM-2025-0009.
<b>Compliance with ethical standards:</b>	the study was conducted in accordance with the requirements of the Helsinki Declaration on the treatment of animals and in strict compliance with international ethical and scientific standards for the quality of planning and conducting animal studies. Permission to conduct the work was obtained at a meeting of the Independent Bioethics Commission of the Biological Institute of TSU (Minutes of Meeting No. 33 dated June 5, 2024).
<b>For citation:</b>	Marchenko E.S., Prokopchuk A.O., Baigonakova G.A., Zheleznyakova A.A., Svetlik M.V., Borodina S.V., Shadrina M.M., Vasilyeva I.A., Sinkinna I.L. An <i>in vivo</i> investigation of the biocompatibility and osseointegration characteristics of porous NiTiAg alloys. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2026;41(1):180–189. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-180-189">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-180-189</a>

## Введение

В последние годы в области материаловедения и биомедицинской инженерии наблюдается устойчивый рост интереса к созданию новых материалов, обладающих комплексом функциональных свойств. Особое внимание уделяется созданию материалов, сочетающих высокие механические характеристики, устойчивость к коррозии и биосовместимость с живыми тканями организмов [1, 2].

Актуальность настоящего исследования обусловлена необходимостью разработки имплантационных материалов, способных обеспечить устойчивую интеграцию с костной тканью и стабильное функционирование в условиях длительной эксплуатации [3, 4]. При этом требуется обеспечить соответствие физико-механических свойств материала параметрам костной ткани, а также его биологическую инертность и остеоинтеграционную способность.

Одним из наиболее перспективных материалов для решения поставленной задачи является пористый никелид титана (NiTi), известный своей высокой биосовместимостью, сверхэластичностью и хорошей интеграцией с костной тканью. В то же время внедрение антибактериальных компонентов, таких как наночастицы серебра (AgNPs), позволяет существенно расширить функциональность данного материала за счет изменения структурных и физико-механических характеристик в травматологии, ортопедии, стоматологии и других областях медицины [5].

Ранее авторами были проведены систематические исследования биосовместимости пористого никелида титана *in vivo* [6], а также изучено влияние содержания серебра, введенного в состав сплава, на его структуру, фазовые превращения, механические и физико-химические свойства, а также цитотоксичность [7, 8]. Было установлено, что модифицированный сплав сохраняет биологическую инертность и клеточную совместимость.

Следующим этапом стало исследование биосовместимости NiTiAg *in vivo* путем оценки иммунного ответа и воздействия на костную ткань при имплантации у мышей Balb/c. Так как материал служит для замещения костных тканей, в наших исследованиях особое внимание было направлено на изучение остеоосовместимых свойств, поэтому эксперимент был дополнен исследованием остеоиндуцирования мезенхимальных стволовых клеток (МСК) мыши на поверхности пористого NiTiAg с помощью остеоиндукционной среды [9].

Таким образом, исследование остеоосовместимых свойств пористого никелида титана с добавлением наночастиц серебра представляет собой актуальное научное направление, результаты которого могут способствовать созданию материалов для замещения и восстановления костной ткани.

## Материал и методы

Пористые сплавы TiNiAg синтезировали методом самораспространяющегося высокотемпературного синтеза (СВС) из порошков Ni марки ПНК ОТ-4, Ti марки ПТОМ-2 и нанопорошок Ag (8 нм, 0,5 ат.%). Фазовый состав анализировали методом рентгеновской дифракции (XRD) на дифрактометре Наоуан DX-2700BH (Cu K $\alpha$ -излучение), количественный анализ проводили по методу Ритвельда. Структуру и элементный состав изучали с помощью сканирующего электронного микроскопа (СЭМ) (Thermo Fisher Axia ChemiSEM) и просвечивающего электронно-

го микроскопа (ПЭМ) (JEOL JEM-2100 (Tokyo Boeki Ltd., Япония). Механические испытания проводились на разрывной машине Tinius Olsen 50ST.

Исследование выполнено на мышах линии Balb/c с соблюдением положений Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных (утв. приказом Министерства здравоохранения РФ № 226 от 19.03.2003 г.). Разрешение на проведение работ было получено на заседании комиссии по биоэтике Биологического института НИ ТГУ (протокол заседания № 33 от 5.06.2024 г.). Животные содержались в стандартных пластиковых клетках, в открытом режиме, со свободным доступом к воде и корму, в условиях 12-часового режима «темнота – свет». Температура воздуха в виварии составляла  $21 \pm 3$  °C, относительная влажность – 40–45%. После 10-дневного карантина животных разделили на 2 группы – экспериментальную ( $n = 5$ ) и контрольную ( $n = 5$ ). Животным контрольной группы имплантация образцов исследуемого материала не проводилась.

Операции по установке остеоимплантатов осуществляли на 5 половозрелых мышах линии Balb/c. Под общей ингаляционной анестезией Isoflurane (Karizoo, Испания) животному на крыше черепа рассекали кожный, подкожно-жировой и сухожильный слои от брегмы до лямбды и производили установку пластинчатого имплантата TiNiAg (0,5%) в предварительно сформированный карман.

Животных выводили из эксперимента через 14 сут посредством краниальной транслокации. Полученные фрагменты черепа с окружающими тканями фиксировали в 10% нейтральном формалине, после этого подвергали декальцинации в 10% растворе Трилона-Б (Китай). Приготовление срезов выполняли на ручном криотоме Microm HM 525 (ThermoFisher, США) при температуре  $-21$  °C. Часть препаратов окрашивали гематоксилин-эозином (БиоВитрум, Россия), другую – по методу фон Косса (Servicebio, Китай) по рекомендуемому производителем протоколу. Часть препаратов после фиксации инкубировали с 2% раствором ализаринового красного S (ЛенРеактив, Россия) 5 мин, излишки красителя удаляли дистиллированной водой. Позже все препараты заключали в монтирующую среду (канадский бальзам) и анализировали на микроскопе Zeiss Axio Imager M1 (Zeiss, Германия) в проходящем свете.

Иммунофлуоресцентное окрашивание срезов фрагмента черепа с окружающими тканями осуществляли по рекомендованному производителем протоколу. Использовали первичные антитела к остеоопонтину (7C5H12, ThermoFisher, США) в разведении 1 : 80. Детекцию первичных антител осуществляли с помощью вторичных антител Alexa Fluor 488 AffiniPure Donkey anti-Mouse (Jackson, США) в разведении 1 : 200. Препараты анализировали на флуоресцентном микроскопе Zeiss Axio Imager M1 (Zeiss, Германия). По отношению к клеткам был проведен также иммунофлуоресцентный анализ с использованием первичных антител к CD15 в разведении 1 : 50 и вторичных антител FITC 488 Goat anti-Rabbit (Cloud-Clone Corp., США) в разведении 1 : 500.

При выведении у животных производили забор периферической крови. Изготовленные мазки фиксировали и окрашивали по Май-Грюнвальду, после чего анализировали на микроскопе Zeiss Axio Imager M1 (Zeiss, Германия) в проходящем свете.

После декапитации животных диски пористого нике-

лида титана извлекали и помещали на дополнительную инкубацию в питательной среде с целью изучения заполнения пор имплантатов клетками. Позже клетки смывали с поверхности имплантата PBS x 10 для морфологической оценки на микроскопе «Исследовательский биомедицинский инвертированный микроскоп ЛабоМед-ИЛ вариант 2 с системой визуализации» (LABOMED, Россия) в проходящем свете.

Из костного мозга бедренной кости животных выделяли первичную культуру КМ-МСК. Клетки культивировали в присутствии образцов TiNiAg в полной культуральной среде DMEM с глутамином и глюкозой (ПанЭко, Россия) + 10% FBS (ПанЭко, Россия) + 1,5% пенициллин-стрептомицина (ПанЭко, Россия) в инкубаторе при 37,5 °C, 5% CO<sub>2</sub> в течение трех дней, после чего была запущена остеогенная дифференцировка [10]. Среду меняли дважды в неделю. В качестве контроля остеодифференцировку проводили на культуре клеток без имплантата. Спустя 2 нед. МСК костного мозга фиксировали в 4% параформальдегиде, окрашивали гематоксилином и эозином (ПанЭко, Россия) для оценки морфологии клеток по рекомендуемому производителем протоколу. Для детекции солей кальция, свидетельствующих о протекающей остеодифференцировке, клетки окрашивали ализариновым красным S по описанному выше протоколу. Культуры клеток анализировали на микроскопе «Исследовательский биомедицинский инвертированный микроскоп ЛабоМед-ИЛ вариант 2 с системой визуализации» (LABOMED, Россия) в проходящем свете.

### Результаты и обсуждение

Добавление 0,5 ат. % серебра (Ag) в пористые сплавы TiNi, синтезированные методом СВС, обеспечивает ряд преимуществ по сравнению с другими концентрациями, что подтверждено ранними исследованиями авторов [13]. Концентрация 0,5 ат. % Ag является оптимальной, так как обеспечивает улучшение биосовместимости и механических характеристик при сохранении структурной целостности и коррозионной стойкости сплавов. Пористые сплавы TiNi с 0,5 ат. % Ag демонстрируют повышенную адгезию и пролиферацию клеток на поверхности, что снижает риск инфекций при биомедицинском применении. Исследования показали, что при данной концентрации Ag достигается оптимальный баланс между прочностью и пластичностью. Более высокие концентрации Ag могут приводить к образованию хрупких фаз, таких как TiAg, снижая механическую стабильность сплава, тогда как более низкие концентрации (например, 0,2 ат. %) не обеспечивают значительного функционального эффекта.

Рентгеноструктурный анализ сплавов TiNi с добавлением Ag выявил фазовый состав, включающий фазы TiNi (B2, кубическая, 62 об. %,  $a = 3,0034 \text{ \AA}$ ), Ti<sub>2</sub>Ni+Ti<sub>4</sub>Ni<sub>2</sub>O (кубическая, 24 об. %,  $a = 11,4279 \text{ \AA}$ ), TiAg (тетрагональная, 9 об. %,  $a = 2,9271 \text{ \AA}$ ,  $c = 4,0700 \text{ \AA}$ ), CaTiO<sub>3</sub> (кубическая, 4 об. %,  $a = 3,7820 \text{ \AA}$ ) и AgCa (кубическая, ~1 об. %) (рис. 1А). Фаза TiNi с кубической структурой B2 является основной матричной фазой сплава, что характерно для TiNi, синтезированного в условиях высокотемпературных процессов, таких как СВС. Особенностью пористых TiNi сплавов, полученных методом СВС, является формирование коррозионностойкого поверхностного слоя Ti<sub>4</sub>Ni<sub>2</sub>O, который защищает материал от агрессивных сред и повышает его долговечность. Ag в составе TiNi влияет на формирование фазового состава и функциональные

свойства, что особенно важно для биомедицинских применений. Введение серебра в состав сплава приводит к образованию тетрагональной фазы TiAg, что обусловлено химическим взаимодействием Ag с титаном.

Результаты сканирующей электронной микроскопии и энергодисперсионного анализа показали присутствие элементов Ti, Ni, Ca, O и Ag в пористых СВС-сплавах TiNiAg (рис. 2). Карты распределения элементов свидетельствуют о преимущественной локализации серебра на границах включений Ti<sub>2</sub>Ni + Ti<sub>4</sub>Ni<sub>2</sub>O, где оно кристаллизуется в виде соединений с титаном (TiAg), кальцием (AgCa) и в металлической форме. Изображения поперечного сечения образцов, полученные с использованием ПЭМ, отображают области поверхностного слоя и матрицы сплава. Анализ подтверждает, что серебро преимущественно кристаллизуется в виде наночастиц размером до 10 нм, тогда как в матрице сплава формируется в виде агломератов размером до 2 мкм. Прочностные характеристики пористых сплавов TiNiAg, полученных методом СВС, включают следующие параметры: модуль упругости (E) составляет 1361 МПа, предел упругости – 15,7 МПа, предел прочности при сжатии – 74,6 МПа, максимальная деформация при сжатии до разрушения – 9,8% (рис. 3). Эти показатели свидетельствуют о высокой пластичности и умеренной прочности материала, что делает его перспективным для применения в качестве остеозамещающего имплантационного материала. Модуль упругости 1361 МПа (1,36 ГПа) находится в диапазоне, близком к модулю упругости кортикальной кости (E ≈ 0,5–2,0 ГПа). Это свойство минимизирует эффект «стресс-шилдинга» (экранирования напряжений), который может привести к резорбции костной ткани вокруг имплантата из-за неравномерного распределения механических нагрузок. Низкий модуль упругости сплава TiNiAg обеспечивает биомеханическую совместимость с костной тканью, способствуя лучшей интеграции имплантата. Предел упругости (15,7 МПа) и предел прочности при сжатии (74,6 МПа) указывают на способность материала выдерживать нагрузки, характерные для костных структур, без обратной деформации. Эти значения находятся в диапазоне прочностных характеристик губчатой кости (предел прочности – 2–12 МПа) и частично кортикальной кости (предел прочности – 50–150 МПа), что подтверждает пригодность сплава для применения в зонах с умеренными механическими нагрузками, таких как губчатая кость или зоны перехода между кортикальной и губчатой костью. Максимальная деформация при сжатии до разрушения (9,8%) свидетельствует о высокой пластичности материала, что является важным преимуществом для остеозамещающих имплантатов. Такая пластичность позволяет сплаву TiNiAg поглощать энергию деформации, предотвращая хрупкое разрушение при циклических нагрузках, характерных для физиологических условий (например, при ходьбе или других двигательных нагрузках).

Исследуемый материал (пористый сплав никелида титана с 0,5% содержанием наночастиц серебра) ранее был проверен на цитотоксичность [10]. При этом результаты исследования показали, что NiTiAg (0,5%) обладает низкой цитотоксичностью, что демонстрируется значительно малой долей мертвых и апоптотических клеток.

В настоящей работе продолжилось исследование биосовместимых свойств сплава по отношению к живым тканям. В качестве модельных объектов были выбраны половозрелые самцы мышей линии Balb/c. Выбор об-

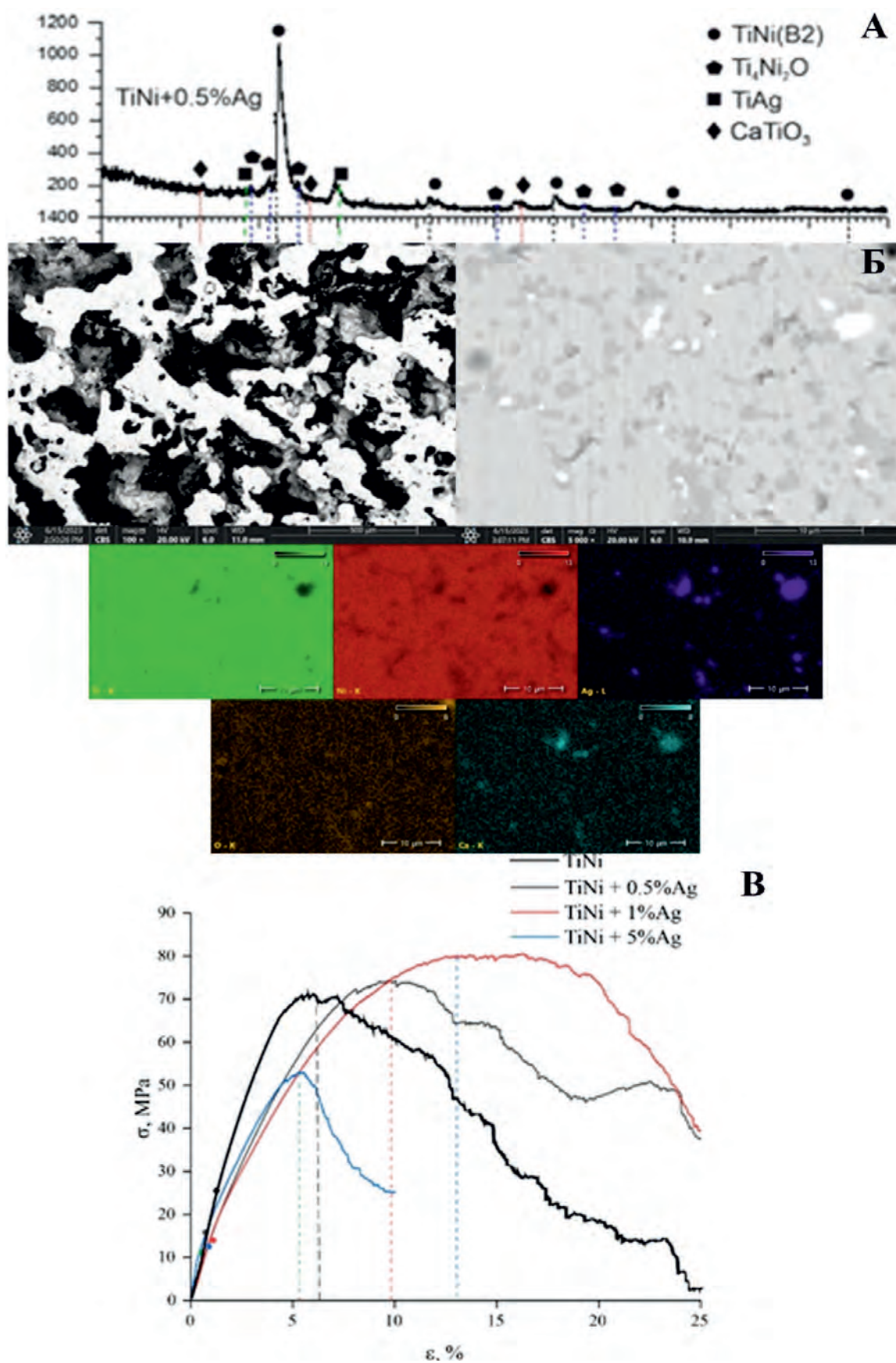


Рис. 1. Характеристика материала TiNi + 0,5% Ag. Рентгеновская дифрактограмма, иллюстрирующая основной фазовый состав (А); СЭМ изображения микроструктуры и карты распределения элементов пористого сплава (Б); механические свойства сплава (В)  
 Fig. 1. Characteristics of TiNi + 0.5% Ag material. X-ray diffractogram illustrating the main phase composition (A); SEM images of the microstructure and element distribution maps of the porous alloy (Б); mechanical properties of the alloy (B)

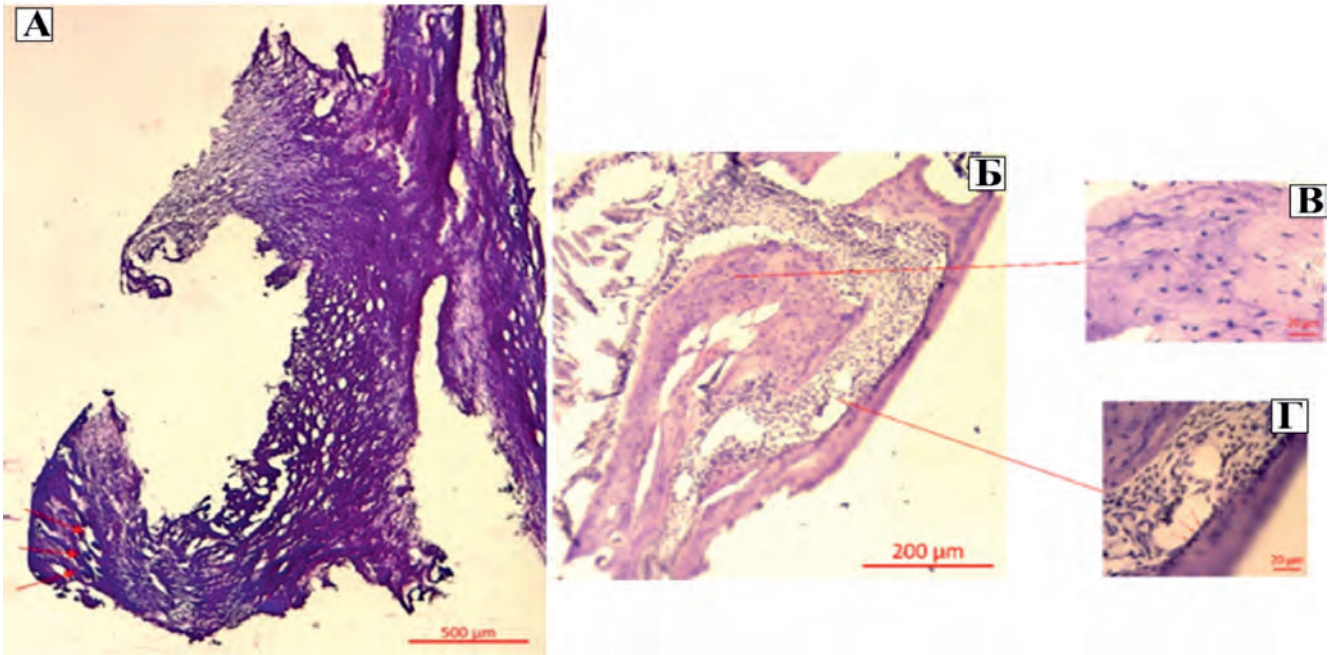


Рис. 2. Гистологический анализ зоны имплантации (окраска гематоксилин-эозин). Соединительнотканная капсула с кровеносными сосудами (А); микрофотография поперечного среза фрагмента черепа с окружающими тканями в области биоинтерфейса имплантата (Б – общий вид, В – группа остеоцитов, Г – мезенхима, стрелками указаны остеобласты)  
 Fig. 2. Histological analysis of the implantation site (hematoxylin-eosin staining). Connective tissue capsule with blood vessels (A); microphotograph of a cross-section of a skull fragment with surrounding tissues in the area of the implant biointerface (B – general view, C – group of osteocytes, D – mesenchyme, arrows indicate osteoblasts)

условлен тем, что эти животные широко используются во всех областях медико-биологических исследований, включая иммунологические. Также предполагается, что эта линия будет более чувствительна к внедрению в организм чужеродного объекта, так как обладает предрасположенностью к протеканию клеточного иммунного ответа по 2-му типу, который, в свою очередь, может свидетельствовать об аллергенности материала. Кроме того, скорость их обмена веществ достаточно высока для того, чтобы за несколько недель оценить остеогенез и репарацию костной ткани, что в организме человека может занять более длительное время [12].

Все инвазивные процедуры проводили в стерильных условиях, с соблюдением правил асептики и антисептики, с применением общей ингаляционной анестезии изофлураном с подачей через наркозный аппарат при концентрации 4% в среде кислорода при введении в наркоз и 2–3% при поддержании наркоза. После подготовки операционного стола, удаления шерсти и обработки рабочей области антисептическим раствором, был получен оперативный доступ путем рассечения кожного, подкожно-жирового и сухожильного слоев вдоль средней линии черепа от брегмы до лямбды. Тупым путем формировали карман, помещали в него имплантат. Операцию завершали наложением швов на рассеченные слои и обработкой зоны доступа антисептическим раствором. Послеоперационный период проходил без происшествий.

Выбор места имплантации исследуемого образца в области, соответствующей краниальному отделу черепа, обусловлен размерами и формой имплантата, а также легким хирургическим доступом к данному участку. Для достижения максимально возможной площади контакта диска пористого никелида титана с окружающими тканями и внутренней средой организма было решено разместить его непосредственно над костной тканью, обеспечив плотное прилегание.

Животные во время эксперимента оставались активными, не наблюдалось нарушение координации движений, сохранялось нормальное пищевое поведение и состояние шерсти. На 15-й день все животные были выведены из эксперимента путем краниальной дислокации с последующим отбором участков черепа, контактировавших с имплантатом, для дальнейшего гистологического исследования границы раздела «кость – имплантат». Полученные фрагмент кости и соединительнотканную капсулу исследовали гистологически, с применением ряда методик окрашивания препаратов.

Постмортальный макроскопический анализ тканей показал отсутствие нагноений, воспаления и других осложнений у всех животных. Окружающие ткани имели здоровый, светло-розовый цвет. У особой экспериментальной группы за время имплантации вокруг исследуемого образца сформировалась эластичная соединительнотканная капсула, снабженная кровеносными сосудами, что является вариантом послеоперационной нормы (см. рис. 2А). Процесс формирования новой ткани вокруг и внутри матрикса, а также ее обильное снабжение кровеносными сосудами являются признаками хорошей интеграции имплантата (обусловленной макро- и микроструктурой его поверхности).

Для оценки общей архитектуры тканей срезы костной ткани окрашивались гематоксилином и эозином [13]. На препаратах визуализировались клетки скелетной мускулатуры и костной ткани (см. рис. 2Б), а также участки жировой и ретикулярной ткани.

Костная ткань имеет естественное строение, определяющееся наличием в костном матриксе зрелых костных клеток – остеоцитов (см. рис. 2В). В мезенхиме содержатся остеобласты (см. рис. 2Г), принимающие непосредственное участие в синтезе коллагена и других матричных белков, а также в минерализации новообразованной кости. Анализ клеточного состава срезов позволяет сде-

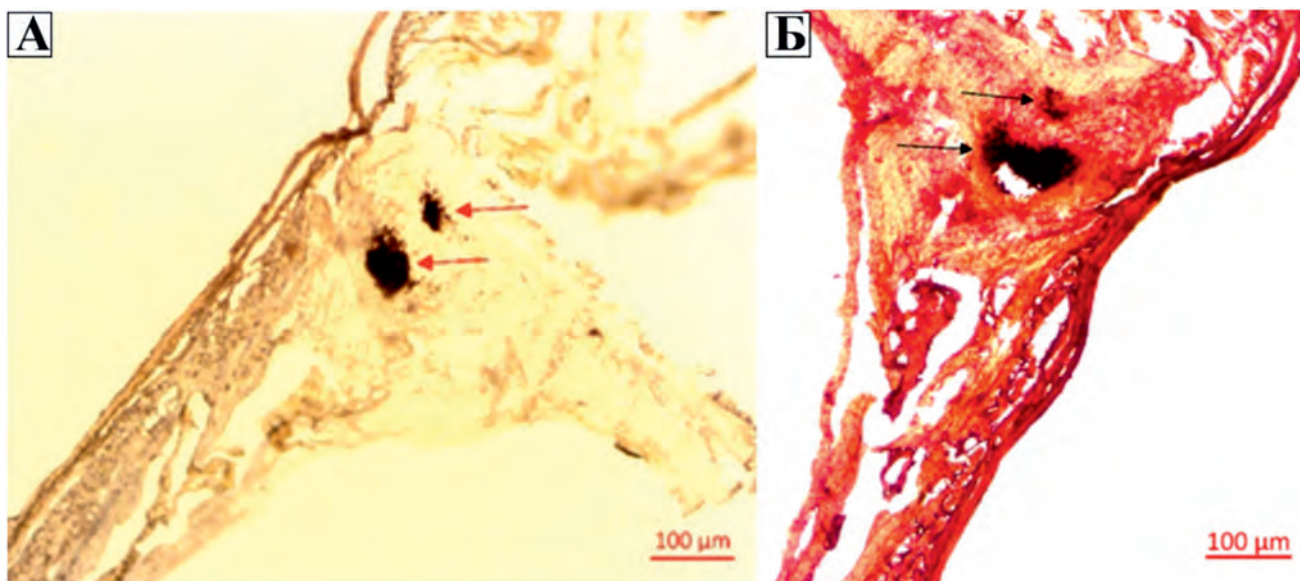


Рис. 3. Микрофотография соединительной ткани капсулы, окружающей имплантат. Отложения фосфатов визуализированы черным цветом (А); осадки фосфата обозначены стрелками. Окрашивание по методу фон Косса (Б)

Fig. 3. Micrograph of connective tissue surrounding the implant capsule. Phosphate deposits are visualized in black (A); phosphate precipitates are indicated by arrows. Von Kossa staining (B)

лать заключение о нормальном развитии костной ткани после имплантации TiNiAg (0,5%).

Для подтверждения минерализации тканей образцы окрашивались по методу фон Косса и путем импрегнации серебром [14]. В результате в области соединительнотканной капсулы удалось выявить массивные депозиты солей (фосфатов) кальция в костной ткани (см. рис. 3А) и соединительной ткани капсулы (см. рис. 3Б). Кальций регулирует дифференцировку и активность костных клеток, и наличие скоплений его солей позволяет предположить активную секреторную деятельность остеобластов, минерализацию костной ткани и формирование костного матрикса [15].

Таким образом, результаты проведенных гистологических окрашиваний подтверждают отсутствие деструктивного воздействия имплантата на архитектуру и нормальное развитие окружающих тканей, а также протекание процессов минерализации и моделирования костного матрикса в области контакта «имплантат – живая ткань».

В рамках изучения приживаемости имплантата (внедрения его в ткани) после декапитации животных диск пористого никелида титана был извлечен и помещен на дополнительную инкубацию в питательной среде с целью изучения заполнения пор имплантата клетками. При этом были отмечены сформированные от капсулы к имплантату тяжи клеток. Спустя 7 сут была отмечена активная пролиферация клеток на границах имплантата и в его порах (рис. 4, А–Б), что может свидетельствовать о миграции МСК из костного мозга, надкостницы и других тканей и перемещению их к порам имплантата, поверхность которых обладает хорошими адгезивными свойствами, для высвобождения гуморальных факторов роста и восстановления кости, а также прямой дифференцировки в клетки костной ткани [16].

С целью оценки уровня экспрессии в тканях, окружающих имплантат, белка остеопонтина (Орп), который принимает участие в процессе остеогенеза, был проведен иммунофлуоресцентный анализ срезов костной ткани, полученной от животных экспериментальной группы. Результаты показали преобладающее количество белка

Орп по периферии соединительнотканной капсулы со стороны прилегания ее к имплантату (рис. 4В). Часть Орп была обнаружена также в зоне клеточных тяжей (рис. 4Г), сформировавшихся от капсулы по направлению к имплантату.

Морфологическое исследование культуры клеток, смытых с поверхности имплантата PBS × 10, показало, что часть МСК приступила к дифференцировке. Об этом свидетельствует приобретенный ими фенотип остеобластов или остеоцитов. Это может быть объяснено тем, что МСК получили гуморальные сигналы к дифференцировке в результате повреждения надкостницы во время операции, что привело к запуску процессов остеогенеза. Помимо отдельных клеток обнаруживались целые клеточные скопления, напоминающие остеогенные островки. Для подтверждения предположения о том, что дифференцировка клеток МСК, контактирующих с материалом, происходит нормально, запустили процесс дифференцировки непосредственно МСК клеток костного мозга мыши на поверхности TiNiAg. Результаты остеодифференцировки МСК костного мозга на поверхности пористого TiNiAg и в контрольных культурах представлены в таблице и на рисунках 4, 5.

Таблица. Соотношение дифференцированных и недифференцированных клеток

Table. Ratio of differentiated to undifferentiated cells

Вид клеток	Остеодифференцировка без имплантата	Остеодифференцировка в присутствии имплантата
Преостеоциты, %	42	0
Остеобласты, %	58	100
Недифференцированные клетки, %	0	0

Как показано на рисунке 5А, после окрашивания гематоксилином-эозином клетки имеют округлую форму с округлым, смещенным к краю клеткой ядром. Данная морфология соответствует остеобластам. Это также подтверждается окрашиванием ализариновым красным S (рис. 5Б), способным к образованию комплексов с ионами

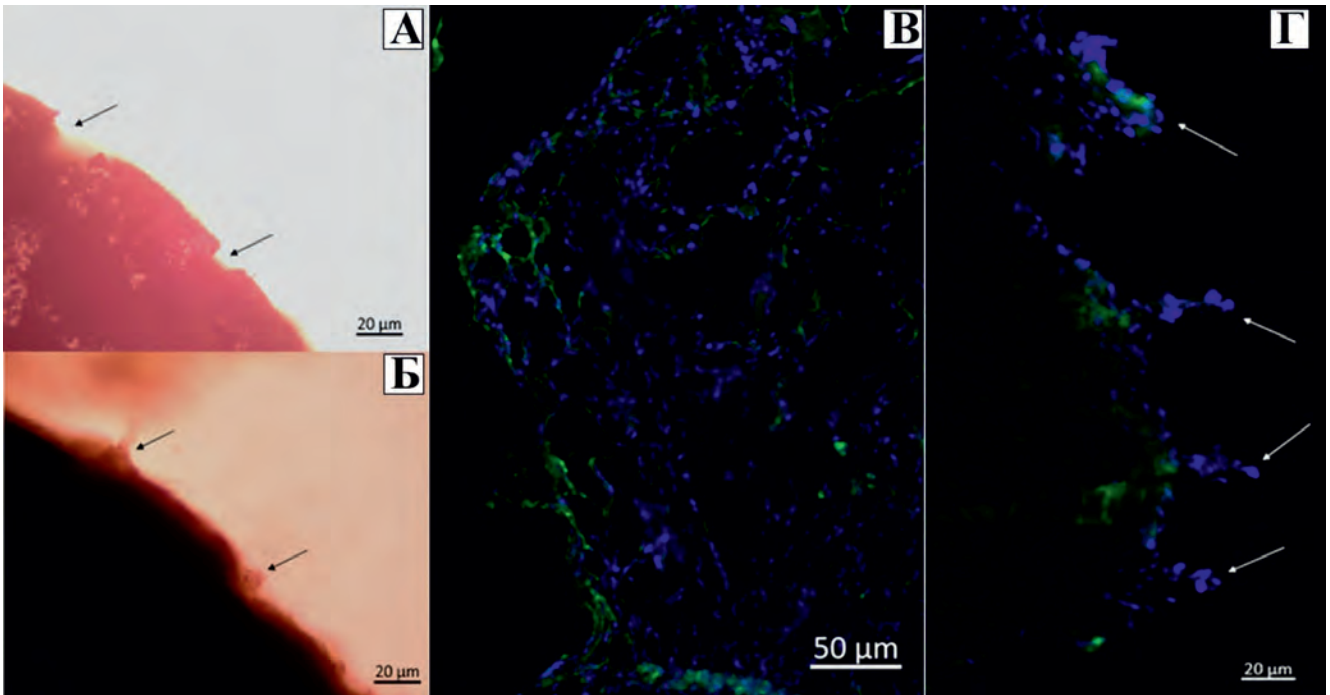


Рис. 4. Микрофотография профиля имплантата, окружающей имплантат. Передний план; стрелками отмечены поры имплантата (А); задний план, стрелками отмечены скопления клеток в порах (Б); участок соединительнотканной капсулы, окружающей имплантат; зеленым цветом детектирован остеопонтин, синим – ядра клеток (Б–Г), стрелками отмечены клеточные тяжи (Г)

Fig. 4. Micrograph of the implant profile surrounding the implant. Foreground: arrows indicate implant pores (A); Background: arrows indicate cell clusters in the pores (B); Area of the connective tissue capsule surrounding the implant; osteopontin is detected in green, cell nuclei in blue (B–Г), cell strands are marked with arrows (Г)

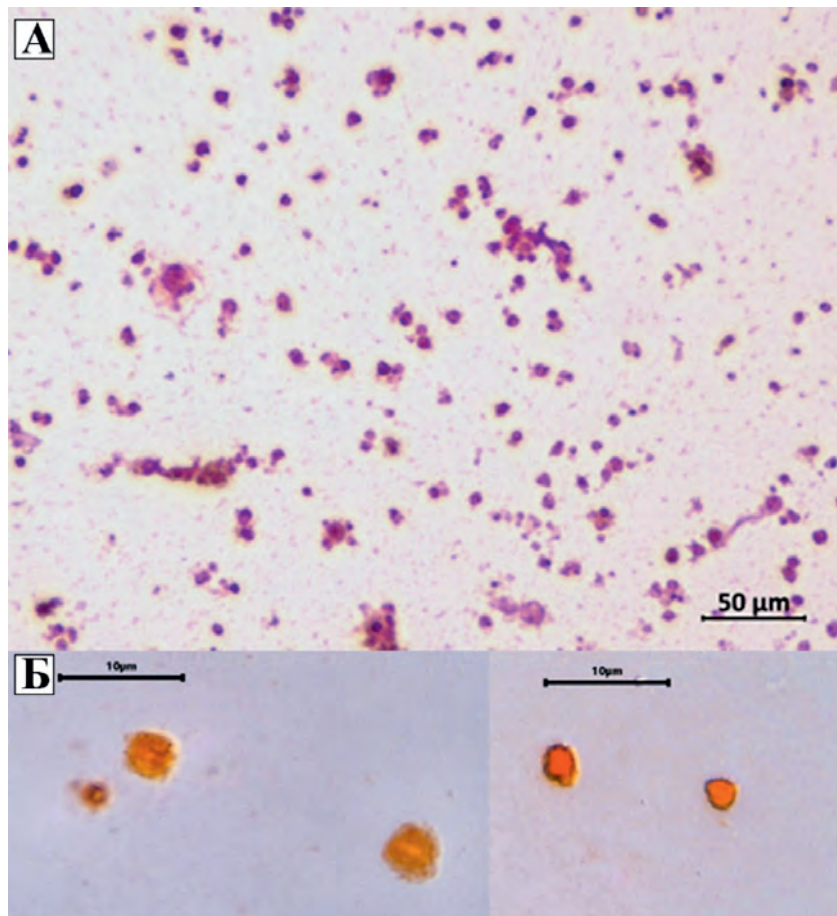


Рис. 5. Остеобласты. Дифференцировка в присутствии TiNiAg (0,5%). Окраска гематоксилин-эозином (А); с включениями кальция (детектируются красно-оранжевым). Дифференцировка в присутствии образца. Окраска ализариновым красным S (Б)

Fig. 5. Osteoblasts. Differentiation in the presence of TiNiAg (0.5%). Hematoxylin-eosin staining (A); with calcium inclusions (detected as red-orange). Differentiation in the presence of the sample. Alizarin red S staining (B)

кальция. Приобретение внеклеточным матриксом синтезируемого клетками оранжевого окрашивания может свидетельствовать о накоплении в нем фосфатов кальция и принадлежности данных клеток к остеобластам. Учитывая результаты окрашиваний, можно предположить, что исследуемый материал не препятствует пролиферации и дифференцировке остеогенных клеток.

Согласно литературным данным, экспрессия Орп осуществляется пролиферирующими преостеобластами и практически всеми зрелыми остеобластами и остеоцитами в новых костных столбцах. Также Орп играет значительную роль в протекании прямого остеогенеза [17]. Исходя из этих фактов, можно говорить о том, что в зоне контакта «имплантат – живая ткань» не нарушена экспрессия факторов, способствующих протеканию остеогенеза и репарации костной ткани.

Таким образом, можно заключить, что сдвиг в лейкоцитарных формулах животных экспериментальной группы происходил в рамках физиологической нормы, и в условиях *in vivo* подтверждается относительная инертность сплава по отношению к окружающим живым тканям. Спокойная реакция организма грызунов на материал указывает на его цитосовместимые свойства и биологическую инертность к окружающим тканям.

## Заключение

В результате комплексного исследования установлено, что пористый сплав NiTi, модифицированный 0,5 ат. % наночастиц серебра (NiTiAg), сочетает в себе оптимальный набор структурно-функциональных характеристик, необходимых для применения в качестве остеозамещающего имплантационного материала. Анализ фазового состава продемонстрировал формирование матричной фазы TiNi (B2) и стабильных соединений  $Ti_2Ni + Ti_4Ni_2O$ , TiAg,  $CaTiO_3$  и AgCa, что обеспечивает механическую стабильность и коррозионную стойкость материала. Определены следующие механические параметры пористых сплавов TiNiAg: модуль упругости – 1,361 Гпа, предел текучести – 15,7 Мпа, пластичность – до 9,8%, соответствующие диапазону характеристик костной ткани, что позволяет минимизировать эффект «стресс-шилдинга» и обеспечивает биомеханическую совместимость имплантата.

Гистологический анализ зоны имплантации выявил отсутствие признаков воспаления, нагноения или других осложнений у животных. Наблюдалось формирование васкуляризованной соединительной капсулы, сохранение нормальной архитектуры костной ткани и активная минерализация в зоне контакта имплантата с костью, подтвержденная окрасками гематоксилин-эозином, фон Косса и ализариновым красным S. Иммунофлуоресцентная детекция остеопонтина (Orp) продемонстрировала высокую остеогенную активность клеток, расположенных вдоль капсулы и в области клеточных тяжей, что свидетельствует о нормальном протекании процессов остеогенеза.

Эксперименты с МСК показали, что присутствие TiNiAg не нарушает их пролиферативную активность и способствует полной остеогенной дифференцировке с формированием кальциевых депозитов, что подтверждает остеоиндуктивный потенциал материала. Заполнение пор имплантата клетками *in vivo* и образование клеточных тяжей указывают на выраженные адгезивные и остеокондуктивные свойства сплава.

Оценка иммунного ответа показала отсутствие патологических сдвигов в лейкоцитарной формуле и нормальную реакцию организма мышей линии Balb/c, что с учетом их подверженности к Th2 типу иммунного ответа свидетельствует о предрасположенности к проявлению аллергии и аутоиммунного ответа, которые могут случаться при имплантировании металлических сплавов. Это подтверждает низкую иммуногенность и высокую цитосовместимость материала, связанную с присутствием наночастиц серебра.

Таким образом, сочетание пористой структуры и модифицированного фазового состава представляет собой перспективный подход к созданию биоматериалов нового поколения с улучшенной биосовместимостью и способностью к остеointegrации.

## Литература / References

1. Шишкова Д.К., Кудрявцева Ю.А., Насонова М.В., Ходыревская Ю.И., Бурков Н.Н. Экспериментальное исследование биосовместимости противоспаечных мембран при околосердечной имплантации. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2017;32(1):111–115. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2017-32-1-111-115>  
Shishkova D.K., Kudryatseva Yu.A., Nasonova M.V., Khodyrevskaya Yu.I., Burkov N.N. Biocompatibility testing of natural and synthetic pericardial adhesion barriers. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2017;32(1):111–115. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2017-32-1-111-115>
2. Артюхина Е.А., Васковский В.А., Венедиктов А.А., Евдокимов С.В., Дурманов С.С., Евтюшкин И.А. и др. Оценка функциональных свойств биологического чехла для имплантируемых кардиостимуляторов, импрегнированного биоактивными веществами, в эксперименте на крупных лабораторных животных. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2019;34(2):118–128. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-118-128>  
Artukhina E.A., Vaskovskiy V.A., Venediktov A.A., Evdokimov S.V., Durmanov S.S., Evtjushkin I.A. et al. Evaluation of the functional properties of a biological case for implantable cardiac devices, impregnated with bioactive substances in an experiment on large laboratory animals. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2019;34(2):118–128. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-118-128>
3. Klug D., Balde M., Pavin D., Hidden-Lucet F., Clementy J., Sadoul N. et al. Risk factors related to infections of implanted pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large prospective study. *Circulation*. 2007;116(12):1349–1355. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678664>
4. Menz B.D., Charani E., Gordon D.L., Leather A.J., Moonesinghe S.R., Phillips C.J. Surgical antibiotic prophylaxis in an era of antibiotic resistance: common resistant bacteria and wider considerations for practice. *Infection and drug resistance*. 2021;5:235–252. <https://doi.org/10.2147/IDR.S319780>
5. Juan L., Zhimin Z., Anchun M., Lei L., Jingchao Z. Deposition of silver nanoparticles on titanium surface for antibacterial effect. *International journal of nanomedicine*. 2010;261–267. <https://doi.org/10.2147/IJN.S8810>
6. Марченко Е.С., Гордиенко И.И., Козулин А.А., Байгонакова Г.А., Борисов С.А., Гарин А.С. и др. Исследование биосовместимости пористых 3D-TiNi имплантатов в условиях *in vivo*. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2024;39(1):184–193. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-184-193>  
Marchenko E.S., Gordienko I.I., Kozulin A.A., Baigonokova G.A., Borisov S.A., Garin A.S. et al. Study of the biocompatibility of porous 3D-TiNi implants *in vivo*. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2024;39(1):184–193. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-184-193>
7. Борисов С.А., Гордиенко И.И., Цап Н.А., Байгонакова Г.А., Марченко Е.С., Лариков В.А. Антибактериальная активность и биосовместимость аугментов из никелида титана с добавлением наночастиц серебра для костной пластики. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2024;14(1):21–31. <https://doi.org/10.17816/psaic1566>  
Borisov S.A., Gordienko I.I., Tsap N.A., Baigonokova G.A., Marchenko E.S., Larikov V.A. Antibacterial activity and biocompatibility of titanium nickelide augments with the addition of silver nanoparticles

- for bone grafting: an experimental study. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2024;14(1):21–31. <https://doi.org/10.17816/psaic1566>
8. Abdallah O.M., Sedky Y., Shebl H.R. Comprehensive evaluation of the antibacterial and antibiofilm activities of NiTi orthodontic wires coated with silver nanoparticles and nanocomposites: an *in vitro* study. *BMC Oral Health*. 2024;24:1345. <https://doi.org/10.1186/s12903-024-05104-w>
  9. Прокопчук А.О., Железнякова А.А., Сахарова Д.Д., Бородина С.В. Новый протокол остеонаправленной дифференцировки МСК мышей линии Balb/c. 2024. URL: <https://vital.lib.tsu.ru/vital/access/services/Download/koha:001150884/SOURCE1> (30.12.2025).
  10. Prokopchuk A.O., Zheleznyakova A.A., Sakharova D.D., Borodina S.V. A new protocol for osteonirectional differentiation of mouse MSCs Balb/c. 2024. URL: <https://vital.lib.tsu.ru/vital/access/services/Download/koha:001150884/SOURCE1> (30.12.2025).
  11. Yuan B., Zhang X.P., Zhu M., Zeng M.Q. A comparative study of the porous TiNi shape-memory alloys fabricated by three different processes. *Metall. Mater. Trans. A*. 2006;37:755–761. <https://doi.org/10.1007/s11661-006-0047-5>
  12. Marchenko E., Baigonakova G., Larikov V., Monogenov A. Influence of silver nanoparticles on the structure and mechanical properties of porous titanium nickelide alloys. *Russ. J. Non-ferr. Met.* 2022;2:78–84. <https://doi.org/10.17580/nfm.2022.02.13>
  12. Jin H., Yang C., Jiang C., Li L., Pan M., Li D. et al. Evaluation of neurotoxicity in BALB/c mice following chronic exposure to polystyrene microplastics. *Environmental health perspectives*. 2022;130(10):107002. <https://doi.org/10.1289/EHP10255>
  13. Cardiff R.D., Miller C.H., Munn R.J. Manual hematoxylin and eosin staining of mouse tissue sections. *Cold Spring Harbor Protocols*. 2014;2014(6):pdb.prot073411. <https://doi.org/10.1101/pdb.prot073411>
  14. Blair H.C., Robinson L.J., Huang C.L.H., Sun L., Friedman P.A., Schlesinger P.H. et al. Calcium and bone disease. *Biofactors*. 2011;37(3):159–167. <https://doi.org/10.1002/biof.143>
  15. Caplan A.I. Mesenchymal stem cells. *Journal of orthopaedic research*. 1991;9(5):641–650. URL: <https://www.lipogems.com/wp-content/uploads/2024/01/Caplan-1991.pdf> (30.12.2025).
  16. Kassis I., Zangi L., Rivkin R., Levinsky L., Samuel S., Marx G. et al. Isolation of mesenchymal stem cells from G-CSF-mobilized human peripheral blood using fibrin microbeads. *Bone marrow transplantation*. 2006;37(10):967–976. URL: <https://www.nature.com/articles/1705358>. (30.12.2025).
  17. Morinobu M., Ishijima M., Rittling S.R., Tsuji K., Yamamoto H., Nifuji A. et al. Osteopontin expression in osteoblasts and osteocytes during bone formation under mechanical stress in the calvarial suture *in vivo*. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2003;18(9):1706–1715. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.9.1706>

## Информация о вкладе авторов

Марченко Е.С., Прокопчук А.О., Байгонакова Г.А., Светлик М.В. – концепция, методология и дизайн исследования; Железнякова А.А., Бородина С.В., Шадрина М.М., Синкина И.Л. – экспериментальные исследования; Прокопчук А.О., Байгонакова Г.А., Светлик М.В. – аттестация и анализ результатов экспериментальных данных; Васильева И.А., Железнякова А.А., Бородина С.В., Шадрина М.М., Синкина И.Л. – обзор литературы, сбор и статистическая обработка данных, написание текста; Марченко Е.С., Прокопчук А.О., Байгонакова Г.А., Светлик М.В. – редактирование, анализ материалов и утверждение окончательного варианта статьи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ругаясь за их точность и безупречность.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Сведения об авторах

**Марченко Екатерина Сергеевна**, д-р физ.-мат. наук, доцент, заведующий лабораторией медицинских сплавов и имплантов с памятью формы, НИ ТГУ, Томск, Россия, e-mail: [89138641814@mail.ru](mailto:89138641814@mail.ru); <http://orcid.org/0000-0003-4615-5270>.

**Прокопчук Анна Олеговна**, канд. биол. наук, старший научный сотрудник, лаборатория биоразнообразия и экологии, НИИ биологии и биофизики, НИ ТГУ, Томск, Россия, e-mail: [bio\\_1979@mail.ru](mailto:bio_1979@mail.ru); <http://orcid.org/0000-0002-3233-7156>.

**Байгонакова Гульшарат Аманболдыновна**, канд. физ.-мат. наук, старший научный сотрудник, лаборатория медицинских сплавов и имплантов с памятью формы, НИ ТГУ, Томск, Россия, e-mail: [gat72@mail.ru](mailto:gat72@mail.ru); <http://orcid.org/0000-0001-9853-2766>.

**Железнякова Анастасия Антоновна**, студент 2-го курса магистратуры НИ ТГУ Томск, Россия, e-mail: [stussyraikkonen@gmail.com](mailto:stussyraikkonen@gmail.com).

**Светлик Михаил Васильевич**, канд. биол. наук, доцент, заведующий лабораторией нейробиологии, НИИ биологии и биофизики, НИ ТГУ, Томск, Россия, e-mail: [mihasyv@gmail.com](mailto:mihasyv@gmail.com); <http://orcid.org/0000-0003-0990-2580>.

**Бородина Светлана Владимировна**, заведующий вивариумом, НИ ТГУ Томск, Россия, e-mail: [borodinasvetlana82@mail.ru](mailto:borodinasvetlana82@mail.ru).

**Шадрина Мария Михайловна**, младший научный сотрудник, лаборатория нейробиологии, НИИ биологии и биофизики, НИ ТГУ, Томск, Россия, e-mail: [m.m.shadrina@list.ru](mailto:m.m.shadrina@list.ru); <http://orcid.org/0009-0000-2098-7779>.

**Васильева Ирина Александровна**, канд. филос. наук, доцент, кафедра английской филологии и межкультурной коммуникации, ИИЯМС, ТГПУ, Томск, Россия, e-mail: [drvasilyeva@tspu.ru](mailto:drvasilyeva@tspu.ru).

**Синкина Ирина Леонидовна**, младший научный сотрудник, лаборатория медицинских сплавов и имплантов с памятью формы, НИ ТГУ, Томск, Россия, e-mail: [89138641814@mail.ru](mailto:89138641814@mail.ru); <http://orcid.org/0009-0008-0008-065X>.

## Information on author contributions

Marchenko E.S., Prokopchuk A.O., Baigonakova G.A., Svetlik M.V. – study concept, methodology and research; Zheleznyakova A.A., Borodina S.V., Shadrina M.M., Sinkina I.L. – experimental studies. Prokopchuk A.O., Baigonakova G.A., Svetlik M.V. – certification and analysis of experimental data results; Vasilyeva I.A., Zheleznyakova A.A., Borodina S.V., Shadrina M.M., Sinkina I.L. – literature review, data collection and statistical processing, text writing. Marchenko E.S., Prokopchuk A.O., Baigonakova G.A., Svetlik M.V. – editing, analysis of materials, and approval of the final version of the article.

All authors gave their final consent to submit the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for its accuracy and integrity.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## Information about the authors

**Ekaterina S. Marchenko**, Dr. Sci. (Phys.-Math.), Associate Professor, Head of the Laboratory of Medical Alloys and Shape Memory Implants, NR TSU, Tomsk, Russia, e-mail: [89138641814@mail.ru](mailto:89138641814@mail.ru); <http://orcid.org/0000-0003-4615-5270>.

**Anna O. Prokopchuk**, Cand. Sci. (Biol.), Senior Research Scientist, Laboratory of Biodiversity and Ecology, Research Institute of Biology and Biophysics, NR TSU, Tomsk, Russia, e-mail: [bio\\_1979@mail.ru](mailto:bio_1979@mail.ru); <http://orcid.org/0000-0002-3233-7156>.

**Gulsharat A. Baigonakova**, Cand. Sci. (Phys.-Math.), Senior Research Scientist, Laboratory of Medical Alloys and Shape Memory Implants, NR TSU, Tomsk, Russia, e-mail: [gat72@mail.ru](mailto:gat72@mail.ru); <http://orcid.org/0000-0001-9853-2766>.

**Anastasia A. Zheleznyakova**, Second-year Master's Student, NR TSU, Tomsk, Russia, e-mail: [stussyraikkonen@gmail.com](mailto:stussyraikkonen@gmail.com).

**Mikhail V. Svetlik**, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Head of the Laboratory of Neurobiology, Research Institute of Biology and Biophysics, NR TSU, Tomsk, Russia, e-mail: [mihasyv@gmail.com](mailto:mihasyv@gmail.com); <http://orcid.org/0000-0003-0990-2580>.

**Svetlana V. Borodina**, Head of the Vivarium, Biology Institute, NR TSU, Tomsk, Russia, e-mail: [borodinasvetlana82@mail.ru](mailto:borodinasvetlana82@mail.ru).

**Maria M. Shadrina**, Junior Research Scientist, Laboratory of Neurobiology, Research Institute of Biology and Biophysics, NR TSU, Tomsk, Russia, e-mail: [m.m.shadrina@list.ru](mailto:m.m.shadrina@list.ru); <http://orcid.org/0009-0000-2098-7779>.

**Irina A. Vasilyeva**, Cand. Sci. (Philos.), Associate Professor, Department of English Philology and Intercultural Communication, IFLIC TSPU, Tomsk, Russia, e-mail: [drvasilyeva@tspu.ru](mailto:drvasilyeva@tspu.ru).

**Irina L. Sinkina**, Junior Research Scientist, Laboratory of Medical Alloys and Shape Memory Implants, NR TSU, Tomsk, Russia, e-mail: [89138641814@mail.ru](mailto:89138641814@mail.ru); <http://orcid.org/0009-0008-0008-065X>.

Поступила 24.11.2025;  
рецензия получена 01.12.2025;  
принята к публикации 15.12.2025.

Received 24.11.2025;  
review received 01.12.2025;  
accepted for publication 15.12.2025.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-190-197>  
УДК 634.17:577.114:577.175.142]-092.9

# Влияние полисахаридов, выделенных из боярышника кроваво-красного (*Crataegus sanguinea* Pall.), на продукцию цитокинов в эксперименте

Гирин А.Д.<sup>1</sup>, Шерстобоев Е.Ю.<sup>1</sup>, Трофимова Е.С.<sup>1,2</sup>, Лигачёва А.А.<sup>1</sup>,  
Данилец М.Г.<sup>1</sup>, Селиванова Н.С.<sup>1,2</sup>, Гулина Е.И.<sup>2</sup>, Савельева А.Н.<sup>2</sup>,  
Кудашкина Н.В.<sup>3</sup>, Хасанова С.Р.<sup>3</sup>, Белоусов М.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук (НИИФирМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ), 634028, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 3

<sup>2</sup> Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (СибГМУ Минздрава России), 634050, Российская Федерация, Томск, ул. Московский тракт, 2

<sup>3</sup> Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (БГМУ Минздрава России), 450008, Российская Федерация, Уфа, ул. Ленина, 3

## Аннотация

**Введение.** Все большее значение приобретает поиск и практическое применение иммуностимулирующих лекарственных средств, способных воздействовать на различные звенья иммунной системы. Особый интерес представляют вещества, оказывающие влияние на цитокиновый профиль, что позволяет производить коррекцию иммунного ответа и обеспечивает его адекватность по отношению к патогену.

**Цель:** изучить влияние водорастворимых полисахаридов (ВРПС), экстрагированных из листьев боярышника кроваво-красного, на продукцию цитокинов иммунокомпетентными клетками в эксперименте.

**Материал и методы.** В основу исследования легли культуральные и иммуноферментные методы анализа. Культуральные методы включали в себя культивирование перитонеальных макрофагов, спленоцитов экспериментальных животных, мононуклеаров периферической крови здоровых доноров. Иммуноферментные методы анализа были использованы для оценки содержания цитокинов в кондиционных средах макрофагов, спленоцитов экспериментальных животных, мононуклеаров периферической крови здоровых доноров.

**Результаты.** Исследуемые полисахариды изменяют цитокиновый профиль, повышая продукцию иммунокомпетентными клетками как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов.

**Заключение.** Полученные данные позволяют рассматривать полисахариды боярышника кроваво-красного в качестве потенциальной основы для создания иммуностимулирующих лекарственных средств.

<b>Ключевые слова:</b>	полисахариды боярышника кроваво-красного; цитокины; перитонеальные макрофаги; спленоциты; мононуклеары периферической крови доноров.
<b>Финансирование:</b>	работа выполнена за счет средств федерального бюджета Российской Федерации, выделенных на выполнение фундаментальных научных исследований в НИИФирМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ № FGWM-2022-0017 (номер государственного учета НИР № 122020200058-6).
<b>Соответствие принципам этики:</b>	протокол исследования был одобрен биоэтическим комитетом НИИФирМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ (протокол № 227012024 от 01.02.2024 г.).
<b>Для цитирования:</b>	Гирин А.Д., Шерстобоев Е.Ю., Трофимова Е.С., Лигачёва А.А., Данилец М.Г., Селиванова Н.С., Гулина Е.И., Савельева А.Н., Кудашкина Н.В., Хасанова С.Р., Белоусов М.В. Влияние полисахаридов, выделенных из боярышника кроваво-красного ( <i>Crataegus sanguinea</i> Pall.), на продукцию цитокинов в эксперименте. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2026;41(1):190–197. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-190-197">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-190-197</a>

Гирин Александр Денисович, e-mail: Alexandr.G.D@yandex.ru.

© Гирин А. Д., Шерстобоев Е. Ю., Трофимова Е. С., Лигачёва А. А., Данилец М. Г., Селиванова Н. С., Гулина Е. И., Савельева А. Н., Кудашкина Н. В., Хасанова С. Р., Белоусов М. В., 2026

# Effect of polysaccharides isolated from hawthorn (*Crataegus sanguinea* Pall.) on cytokine production in an experiment

Girin A.D.<sup>1</sup>, Sherstoboev E.Yu.<sup>1</sup>, Trofimova Eu.S.<sup>1,2</sup>, Ligacheva A.A.<sup>1</sup>,  
Danilets M.G.<sup>1</sup>, Selivanova N.S.<sup>1,2</sup>, Gulina E.I.<sup>2</sup>, Saveleva A.N.<sup>2</sup>,  
Kudashkina N.V.<sup>3</sup>, Khasanova S.R.<sup>3</sup>, Belousov M.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk NRC, 3, Lenin Ave., Tomsk, 634028, Russian Federation

<sup>2</sup> Siberian State Medical University (SSMU), 2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

<sup>3</sup> Bashkir State Medical University (BSMU), 3, Lenin Av., Ufa, 450008, Russian Federation

## Abstract

The search for and practical application of immunotropic drugs capable of influencing various parts of the immune system are becoming increasingly important. Of particular interest are substances that affect the cytokine profile, which allows for correction of the immune response and ensures its adequacy in relation to the pathogen.

**Aim:** To study the effect of water-soluble polysaccharides extracted from blood-red hawthorn leaves on the production of cytokines by immunocompetent cells in an experiment.

**Material and Methods.** The study was based on cultural and enzyme immunoassay methods. The cultural methods included culturing peritoneal macrophages, splenocytes of experimental animals and mononuclear cells of the peripheral blood of healthy donors. The enzyme immunoassay methods were used to assess the content of cytokines in the conditioned media of macrophages, splenocytes from experimental animals and peripheral blood mononuclear cells from healthy donors.

**Results.** The polysaccharides studied change the cytokine profile, increasing the production of both pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines by immune competent cells.

**Conclusion.** The data obtained allow us to consider the polysaccharides of the blood-red hawthorn as a potential basis for the creation of immunotropic drugs.

<b>Keywords:</b>	blood-red hawthorn polysaccharides; cytokines; peritoneal macrophages; splenocytes; peripheral blood mononuclear cells of donors.
<b>Funding:</b>	this work was funded by the federal budget of the Russian Federation, allocated for fundamental scientific research at the E.D. Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine of the Tomsk National Research Medical Center, No. FGWM-2022-0017 (state registration number of research work No. 122020200058-6).
<b>Compliance with ethical standards:</b>	the research protocol was approved by the Bioethics Committee of the E.D. Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center (protocol No. 227012024 dated February 1, 2024).
<b>For citation:</b>	Girin A.D., Sherstoboev E.Yu., Trofimova Eu.S., Ligacheva A.A., Danilets M.G., Selivanova N.S., Gulina E.I., Saveleva A.N., Kudashkina N.V., Khasanova S.R., Belousov M.V. Effect of polysaccharides isolated from hawthorn ( <i>Crataegus sanguinea</i> Pall.) on cytokine production in an experiment. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2026;41(1):190–197. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-190-197">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-190-197</a>

## Введение

Цитокины являются молекулами, обеспечивающими контроль и регуляцию воспалительных процессов и иммунного ответа. Эти молекулы воздействуют на процессы роста, дифференциации, пролиферации, а также определяют реактивность иммунокомпетентных клеток [1].

Интерферон- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) – провоспалительный цитокин, который в основном секретируется Т-хелперами, естественными киллерами (NK-клетками) и цитотоксически-

ми Т-лимфоцитами (CTL). На продукцию IFN- $\gamma$  влияют многие факторы, включая воздействие цитокинов (IL-12, IL-15, IL-18, IL-21) на соответствующие рецепторы, презентацию антигенов на поверхности главного комплекса гистосовместимости (Main Histocompatibility Complex – MHC), механизм положительной обратной связи. Рецепторы к IFN- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ R) локализованы на всех ядерных клетках. Экспрессируется IFN- $\gamma$ R в форме тетрамера, который составляет две субъединицы – IFN- $\gamma$ R1 и IFN- $\gamma$ R2.

Взаимодействие IFN- $\gamma$  с IFN- $\gamma$ R1 приводит к димеризации рецептора и активации тирозинкиназ JAK1 и JAK2 благодаря ауто- и трансфосфорилированию. Тирозинкиназы фосфорилируют факторы STAT1. Две активированные молекулы STAT1 связываются и димеризуются. Димеризованный комплекс STAT транслоцируется в ядро, усиливая экспрессию INF- $\gamma$ -зависимых генов. Его многофункциональность проявляется в способности увеличивать активность макрофагов и дендритных клеток, усиливать продукцию оксида азота (NO) иммунокомпетентными клетками, принимать участие в процессе хемотаксиса, благодаря увеличению экспрессии генов, ответственных за синтез молекул клеточной адгезии в эндотелии сосудов. [2].

Фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) является провоспалительным цитокином, синтез и секреция которого осуществляются макрофагами, тучными клетками и Т-лимфоцитами. В основном его продукция активируется через NF- $\kappa$ B-сигнальный путь под воздействием стимуляции: молекулярными паттернами, ассоциированными с патогенами (PAMP), интерлейкином-1 (ИЛ-1), интерлейкином-17 (ИЛ-17). ФНО- $\alpha$  принимает непосредственное участие в реализации как хронического, так и острого воспаления. Существуют данные литературы, свидетельствующие о его значимом вкладе в патогенез многих патологий, включая нарушения метаболизма, сахарный диабет 2-го типа, жировую неалкогольную болезнь печени, резорбция костей и т. д. [3]. Этот цитокин индуцирует апоптоз опухолевых клеток и клеток, инфицированных патогенами, а также участвует в активации фагоцитов [4]. Интерлейкин-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ) – один из ключевых представителей семейства ИЛ-1. ИЛ-1 $\beta$  образуется из неактивного вещества про-ИЛ-1 $\beta$  в ходе его частичного протеолиза каспазой. Продукция этого цитокина тесно связана с активацией различными лигандами цитоплазматических Toll-подобных рецепторов (TLR) и NOD-подобных рецепторов (NLR). Рецепторный комплекс ИЛ-1 состоит из двух субъединиц. ИЛ1-R1 вступает в прямое взаимодействие с лигандом. ИЛ1-RAcP необходим для дальнейшего сигналинга. Провоспалительные эффекты ИЛ-1 $\beta$  включают усиление продукции: ФНО- $\alpha$ , интерлейкина-6 (ИЛ-6), метаболитов арахидоновой кислоты (простагландины, лейкотриены), NO. Этот цитокин способен регулировать реализацию Th1- и Th17-типов иммунного ответа. Данный цитокин фигурирует в патогенезе множества патологических деструктивных и катаболических процессов, включая резорбцию костной ткани, психические расстройства, воспалительную и нейропатическую боль [5]. Интерлейкин-2 (ИЛ-2) продуцируется различными иммунными клетками. В большей степени его продукция обеспечивается активированными CD4+ Т-клетками. В меньшем количестве его продуцируют: цитотоксические Т-лимфоциты, натуральные киллерные клетки (NK), дендритные клетки. Его эффекты связаны с активацией различных субпопуляций иммунных клеток, включая регуляторные Т-лимфоциты (Treg) и цитотоксические Т-лимфоциты (CD8+). ИЛ-2 выступает в качестве ключевого цитокина, синтез и секреция которого обеспечивается активированными Т-лимфоцитами, в ходе взаимодействия антигенпрезентирующих клеток (АПК), на поверхности главного комплекса гистосовместимости (МНС) которых презентируется пептидный эпитоп антигена, с наивными Т-лимфоцитами. Активация Т-клеточного рецептора и дальнейший сигналинг усиливают экспрессию генов, ответственных за синтез ИЛ-2R $\alpha$

(CD25), выступающего составной частью рецептора ИЛ-2. Данный цитокин в модифицированном виде используется в клинической практике для иммунотерапии опухолей. Противоопухолевые эффекты во многом связаны с активацией цитотоксических Т-лимфоцитов [6].

Интерлейкин-10 (ИЛ-10) – ключевой противовоспалительный цитокин, преимущественно продуцируемый при реализации Th2-типа иммунного ответа. Его продукция обеспечивается многими иммунными клетками: CD4+ Т-лимфоцитами (в особенности регуляторными Т-клетками – Treg), цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTL), В-лимфоцитами, антигенпредставляющими клетками (АПК), естественными киллерными клетками (NK-клетками), гранулоцитами [7]. Выраженный противовоспалительный эффект объясняется такими механизмами, как ингибирование продукции провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6), угнетение процесса биосинтеза адаптерной молекулы MyD88, предотвращение убиквитинирования сигнальных белков. Эффекты ИЛ-10 довольно тесно связаны с обеспечением реализации функций гуморального звена иммунного ответа и поддержания иммунологической толерантности, благодаря модуляции через подавление чрезмерного воспаления [8]. Интерлейкин-4 (ИЛ-4) относится к ряду противовоспалительных цитокинов. Его молекулы обеспечивают процессы пролиферации и дифференциации Т- и В-лимфоцитов, реализации Th2-типа иммунного ответа, и подавлению Th1-типа иммунного ответа. Продукция этого вещества обеспечивается активированными CD4+ Т-лимфоцитами [9, 10]. Учитывая значимую роль цитокинов в регуляции и обеспечении иммунных процессов, особый интерес представляют вещества, способные воздействовать на цитокиновый профиль, что потенциально может быть использовано в терапевтических целях при аллергических, аутоиммунных и инфекционных заболеваниях.

Цель исследования: исследовать иммуномодулирующие свойства полисахаридов, экстрагированных из листьев боярышника кроваво-красного, оценить их воздействие на продукцию Th1- (ИФН- $\gamma$ , ИЛ-2, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ ) и Th2-цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) макрофагами, спленоцитами экспериментальных животных и мононуклеарами периферической крови здоровых доноров.

## Материал и методы

Эксперименты были выполнены на 48 мышах-самках линии С57BL/6 в возрасте 6–8 нед., массой 18–22 г, полученных из отдела экспериментальных биологических моделей НИИФирМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ. Все процедуры были проведены в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета ЕС по охране животных, используемых в научных целях, и ГОСТом 33215-2014 «Правила оборудования помещений и организация процедур при работе с лабораторными животными». Этическая экспертиза проведена, протокол экспериментов на животных соответствовал этическим нормам и принципам биомедицинских исследований и одобрен биоэтическим комитетом НИИФирМ им. Е.Д. Гольдберга (протокол № 227012024 от 01.02.2024 г.).

Исходным материалом выступили листья боярышника кроваво-красного (*Crataegus sanguinea* Pall.), которые были подвергнуты экстракции с последующей многоступенчатой очисткой. Выполнение процедуры было обеспечено сотрудниками кафедры фармацевтического анализа СибГМУ согласно стандартному протоколу кафедры,

включавшему этапы: первичной экстракции, первичной обработки экстракта, осаждения полисахаридов, очистки и получения готового продукта.

20,0 г листьев экстрагировали 400 мл очищенной воды (соотношение 1 : 20). Воду доводили до значения водородного показателя 9,0 добавлением NaOH. Экстракцию производили на кипящей водяной бане, периодически перемешивая раствор в течение 2 ч. Полученный экстракт очищали от фрагментов сырья путем фильтрования через многослойный фильтр. Фильтрат упаривали и концентрировали на ротаторном испарителе при температуре, не превышающей 40 °С, до 20% от изначального объема. Полисахариды осаждали этиловым спиртом (96%) в объеме, четырехкратно превышающем объем фильтрата (1 : 4). Полученный раствор отстаивали на протяжении 12 ч при 2–4 °С. Производили центрифугирование осадка (4400 об/мин в течение 10 мин). Осадок растворяли в 100 мл очищенной воды с постоянным перемешиванием раствора с использованием магнитной мешалки в течение 2 ч при комнатной температуре. Снова производили центрифугирование раствора, что позволило очистить его от мельчайших частиц сырья и денатурированного протеина (4000 об/мин в течение 30 мин). Раствор полисахаридов подвергали ультрафильтрации с целью удаления низкомолекулярных примесей на кассетах Viva Flow 200 (MWCO 5000), давление на выходе – 3 атм. После диализа раствор замораживали и лиофильно высушивали.

Для измерения молекулярных масс водорастворимых полисахаридов (ВРПС) боярышника кроваво-красного использовали метод высокоэффективной эксклюзионной хроматографии. Стандартные образцы растворов были представлены различными растворами декстранов ( $c = 1$  мг/мл) с молекулярными массами 15, 40, 60, 90, 110, 250 и 500 кДа (Sigma-Aldrich, Германия) согласно методике, указанной в данной работе [11]. Для получения данных о моноуглеводном составе ВРПС был использован метод газовой хроматографии (ГХ). Полисахариды были подвергнуты полному кислотному гидролизу при помощи 2М трифторуксусной кислоты. Полученные в ходе гидролиза моноуглеводы восстанавливали до альдетиолов и подвергали ацетилированию. Мио-инозитол выступил в роли внутреннего стандарта для количественного определения моноуглеводов. Ацетилированные альдетиолы моноуглеводов идентифицировали на хроматографе Varian 450-GC (Varian, США), со встроенным пламенно-ионизационным детектором и капиллярной колонкой VF-5 MS (Varian, США; 0,25 мм, 30 м). Анализ был произведен в температурном диапазоне от 175 °С (1 мин) до 250 °С (2 мин). Температура возрастала со скоростью 3 °С / мин.

Для определения продукции различных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-12 и ИЛ-10) были использованы супернатанты перитонеальных мышинных макрофагов. Они инкубировались в течение 24 ч в 96-луночных планшетах в полной культуральной среде (ПКС) следующего содержания: 90% среды RPMI-1640 (Sigma-Aldrich, США), 10% эмбриональной телячьей сыворотки (Hyclone, США), 20 мМ HEPES (Sigma-Aldrich, США), 0,05 мМ 2-меркаптоэтанол (Sigma-Aldrich, США), 50 мкг/мл гентамицина (Sigma-Aldrich, США), 2 мМ L-глутамин (Sigma-Aldrich, США). Перитонеальную полость промывали ледяным физиологическим раствором (ФР) с целью извлечения макрофагов брюшной полости. Для выделения макрофагов из клеточного содержимого использовали специаль-

ный набор EasySep™ Biotin Positive Selection Kit, а также иммуноглобулины с высокой аффинитетом к рецепторам макрофагов Anti-Mouse F4/80 Antibody (Stem Cell, США). Выделенные клетки распределяли в плоскостонные 96-луночные планшеты ( $3,0 \times 10^6$  клеток/мл) и культивировали согласно вышеописанным условиям и с добавлением исследуемых ВРПС (20 мкг/мл) и / или липополисахарида ЛПС (1 мкг/мл) (серотип O111:B4, Sigma-Aldrich, США). Через 24 ч из лунок извлекали супернатанты. Концентрацию цитокинов определяли с помощью метода твердофазного иммуоферментного анализа с применением соответствующих коммерческих тест-систем: ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-12 и ИЛ-10 (eBioscience, США).

Для определения продукции ИЛ-4 и ИФН- $\gamma$  также использовали иммуоферментный анализ с применением соответствующих тест-систем (eBioscience, США). Концентрацию цитокинов определяли в культуральных супернатантах спленоцитов. Спленоциты мышей инкубировали в течение 24 ч. Концентрация спленоцитов составляла  $3,0 \times 10^6$  клеток/мл в 96-луночных планшетах с добавлением ВРПС (20 мкг/мл) и / или конканавалина А (Кон А, 4 мкг/мл, Sigma-Aldrich, США). Для получения спленоцитов два раза отмывали ФР гомогенат клеток селезенки мышей.

Донорами мононуклеаров периферической крови выступили 10 здоровых лиц мужского пола, возраст которых составлял от 24 до 32 лет. Было получено информированное согласие. Гепаринизированную (10 ЕД/мл) кровь наслаивали на жидкость для сепарации клеток «Histopaque-1077» (Sigma-Aldrich, США) с плотностью 1,077 мг/мл, центрифугировали 15 мин при 400 g, собирали клетки, сформировавшие кольцо на градиенте плотности, отмывали их ФР, ресуспендировали в ПКС. Далее МНК ( $3,0 \times 10^6$  клеток/мл) помещали в 96-луночный планшет и инкубировали 24 ч в присутствии полисахаридов (20 мкг/мл). Супернатант собирали через сутки. При помощи иммуоферментного анализа и соответствующих тест систем определяли продукцию цитокинов мононуклеарами периферической крови ИЛ-12 и ИФН- $\gamma$  (R&D Systems, США).

Статистическую обработку результатов осуществляли с применением пакета статистических программ STATISTICA for Windows (версия 13.3). Для каждой выборки вычисляли среднее значение (M) и стандартную ошибку среднего (SEM). Проверку на нормальность распределения проводили с помощью критерия Шапиро – Уилка. Сравнение выборочных средних осуществляли по критерию Даннета для сравнения нескольких экспериментальных выборок с одной контрольной.

## Результаты

Полисахариды, экстрагированные из листьев боярышника кроваво-красного, состоят из множества моносахаридных звеньев в различном процентном соотношении. В качестве моноуглеводов были детектированы: глюкоза, галактоза, ксилоза, арабиноза, манноза и галактуроновая кислота (табл. 1). Был выделен один минорный моносахарид – ксилоза, представленная в малом процентном соотношении (1,5%). Остальные моноуглеводы были представлены в соотношении, превышающем 10%.

Методом высокоэффективной эксклюзионной хроматографии были обнаружены три основные фракции полисахаридов. В наибольшем процентном соотноше-

**Таблица 1.** Мономерный состав полисахаридов, выделенных из листьев боярышника кроваво-красного

**Table 1.** Monomeric composition of polysaccharides isolated from the leaves of hawthorn blood-red

Исследуемые вещества	Моноуглеводы, %					
	Глюкоза	Галактоза	Ксилоза	Арабиноза	Манноза	Галактуроновая кислота
Полисахариды боярышника кроваво-красного	16,7	36,0	1,5	10,9	12,6	22,6

нии была представлена высокомолекулярная фракция с молекулярной массой 1200 кДа. В меньшем процентном соотношении были представлены фракции с молекулярными массами 21 и 9,5 кДа (табл. 2).

При исследовании иммуностропной активности полисахаридов, экстрагированных из листьев боярышника кроваво-красного, было зафиксировано, что изучаемые компоненты усиливали продукцию как провоспалительных цитокинов макрофагами, преимущественно продуцирующихся при реализации Th1-типа иммунного ответа, так и противовоспалительного цитокина ИЛ-10, преимущественно продуцируемого при реализации Th2-типа иммунного ответа. Среднее значение продукции ИЛ-1 $\beta$  возросло в 8,6 раза, а ФНО- $\alpha$  – в 129,8 раза по сравнению с контролем (табл. 3).

Среднее значение макрофагальной продукции ИЛ-10 усиливалось в 6,39 раза. Инкубация спленоцитов с исследуемыми компонентами способствовала увеличению среднего значения продукции Th1-провоспалительных цитокинов – ИФН- $\gamma$  и ИЛ-2 в 22,1 и 1,36 раза соответственно по сравнению со спонтанным контролем. На модели мононуклеаров периферической крови было выявлено

увеличение среднего значения продукции провоспалительного Th1-цитокина ФНО- $\alpha$  в 69,66 раза (см. табл. 3).

Инкубация макрофагов в присутствии ЛПС способствовала значимому росту среднего значения продукции ИЛ-1 $\beta$  в культуре клеток, с добавлением исследуемых полисахаридов в 1,31 раза по сравнению с ЛПС-стимулированным контролем (табл. 4).

Было зафиксировано существенное увеличение среднего значения продукции как провоспалительных цитокинов ИФН- $\gamma$  и ИЛ-2 (в 4,9 и 1,36 раза соответственно), так и Th2-цитокина ИЛ-4 (в 62,15 раза) спленоцитами мышей линии C57BL/6 относительно соответствующих показателей в группах с добавлением Кон А (табл. 5).

### Обсуждение

Полисахариды – это биополимеры, состоящие из мономерных звеньев, объединенных в единую структуру гликозидными связями. Полисахариды растительного происхождения являются крайне важными многофункциональными биологически активными соединениями. Эти вещества обладают рядом важнейших биологических свойств, включая противоопухолевую, антиоксидантную,

**Таблица 2.** Молекулярно-массовое распределение водорастворимых полисахаридов, выделенных из листьев боярышника кроваво-красного на хроматограмме

**Table 2.** Molecular mass distribution of water-soluble polysaccharides isolated from hawthorn leaves on a chromatogram

Исследуемое вещество	№ пика	Молекулярно-массовое распределение	
		кДа	%
Полисахариды боярышника кроваво-красного	1	1200	61
	2	21	14
	3	9,5	24

**Таблица 3.** Влияние полисахаридов, выделенных из листьев боярышника кроваво-красного, на продукцию цитокинов перитонеальными макрофагами, спленоцитами интактных мышей линии C57BL/6 и мононуклеарами периферической крови здоровых доноров

**Table 3.** Effect of polysaccharides isolated from hawthorn leaves on the production of cytokines by peritoneal macrophages, splenocytes of intact C57BL/6 mice and peripheral blood mononuclear cells of healthy donors

Исследуемое вещество	Концентрация цитокинов, пг/мл					
	Макрофаги			Спленоциты		Мононуклеары ФНО- $\alpha$
	ИЛ-10	ИЛ-1 $\beta$	ФНО- $\alpha$	ИФН- $\gamma$	ИЛ-2	
Контроль (среда)	116,553 $\pm$ 7,706	4,644 $\pm$ 0,147	0,041 $\pm$ 0,006	7,184 $\pm$ 0,517	15,793 $\pm$ 1,250	1,11 $\pm$ 0,16
Полисахариды боярышника кроваво-красного	745,070 $\pm$ 43,817*	39,976 $\pm$ 3,135*	5,323 $\pm$ 0,190*	159,021 $\pm$ 33,370*	21,487 $\pm$ 0,801*	77,32 $\pm$ 2,29*

Примечание: \* $p < 0,05$  по сравнению с контролем,  $n$  (размер выборки на каждую группу) = 10

**Таблица 4.** Влияние полисахаридов, выделенных из листьев боярышника кроваво-красного, на липополисахарид-стимулированную продукцию цитокинов макрофагами интактных мышей линии C57BL/6, ( $M \pm SEM$ )

**Table 4.** Effect of polysaccharides isolated from hawthorn leaves on LPS-stimulated cytokine production by macrophages of intact C57BL/6 mice, ( $M \pm SEM$ )

Исследуемое вещество	Концентрация цитокинов, пг/мл	
	Макрофаги	
	ИЛ-1 $\beta$	ИЛ-10
Контроль (ЛПС)	30,011 $\pm$ 2,571	889,750 $\pm$ 25,654
Полисахариды боярышника кроваво-красного + ЛПС	39,464 $\pm$ 0,420*	916,328 $\pm$ 32,057

Примечание: \* $p < 0,05$  по сравнению с ЛПС-стимулированным контролем,  $n = 10$ .

**Таблица 5.** Влияние полисахаридов, выделенных из листьев боярышника кроваво-красного, на митоген-стимулированную продукцию цитокинов спленocyтaми интактных мышей линии C57BL/6, ( $M \pm SEM$ )**Table 5.** Effect of polysaccharides isolated from hawthorn leaves on mitogen-stimulated cytokine production by splenocytes of intact C57BL/6 mice, ( $M \pm SEM$ )

Исследуемое вещество	Концентрация цитокинов, пг/мл		
	Спленocyтa		
	ИФН- $\gamma$	ИЛ-2	ИЛ-4
Контроль (Кон А)	480,230 $\pm$ 105,253	712,975 $\pm$ 41,105	1,063 $\pm$ 0,114
Полисахариды боярышника кроваво-красного + Кон А	2352,400 $\pm$ 6,975*	972,240 $\pm$ 29,072*	66,062 $\pm$ 4,683*

Примечание: \* $p < 0,05$  по сравнению с Кон А-стимулированным контролем,  $n = 10$ .

противовирусную, иммуномодулирующую активность [12]. Они способны модулировать иммунную систему, воздействуя как на гуморальное, так и на клеточное звено. Существуют данные литературы, свидетельствующие об активации системы комплемента и фагоцитоза, стимуляции продукции цитокинов, увеличении роста и дифференциации иммунокомпетентных клеток, включая макрофаги, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, NK-клетки, полисахаридами, экстрагированными из растительного сырья [13].

Особенность наивных CD4+ Т-клеток заключается в способности к дифференциации в подмножество Th1 или Th2 в зависимости от цитокинового микроокружения. Th1-лимфоциты принимают участие в реализации воспалительного типа иммунного ответа, направленного на защиту организма от внутриклеточных патогенов, таких как бактерии, вирусы и простейшие. Дифференциация в Th1 усиливается под действием аутокринного эффекта интерферона- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), а также под влиянием интерлейкина-12 (IL-12). Th2-лимфоциты обеспечивают защиту от гельминтов, различных токсинов и внеклеточных патогенов. Дифференциация наивных CD4+ Т-клеток в Th2, в первую очередь, обусловлена действием интерлейкина-4 (IL-4) [14, 15].

Особенность макрофагов заключается в их способности приобретать различные функциональные фенотипы, тем самым поддерживая про- или противовоспалительные процессы. Существует концепция, в соответствии с которой, макрофаги подразделяются на два функциональных типа: классически активированные макрофаги (M1) и альтернативно активированные макрофаги (M2). Среди M2 макрофагов выделяются отдельные подтипы, дифференциация которых зависит от индуктора, воздействующего на M0 макрофаг. Различные подтипы M2 макрофагов отличаются друг от друга экспрессией различных маркеров и в профиле продуцируемых цитокинов. Изменения при воздействии различных сигналов затрагивают морфологию, фенотип и функции. Поляризация в M1-фенотип усиливается под воздействием ЛПС и IFN- $\gamma$ . Макрофаги с данным функциональным фенотипом экспрессируют значительные уровни Toll-подобных рецепторов (TLR-2 и TLR-4), молекул главного комплекса гистосовместимости II класса, CD80, CD86. Поляризация в M2-фенотип реализуется при воздействии на M0 макрофаги многих веществ, включая IL-4, IL-13, IL-10, IL-6, IL-8, трансформирующий фактор роста бета (TGF- $\beta$ ). При воздействии данных факторов усиливается экспрессия генов, ответственных за синтез таких маркеров экспрессии, как CD206 и CD163. M1-макрофаги усиливают провоспалительные процессы благодаря продукции различных провоспалительных факторов (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  и др.). Макрофаги с данным функциональным фенотипом усиливают реализацию Th1-типа иммунного пути.

M2-поляризованные макрофаги занимают важную роль в реализации Th2-типа иммунного ответа, обеспечивая продукцию противовоспалительных факторов (IL-10, IL-4, IL-3, TGF- $\beta$  и др.) [16].

Интересным представляется тот факт, что полисахариды, извлеченные из разных растений, способны различным образом воздействовать на развитие иммунных реакций. Одни полисахариды обеспечивают развитие Th1-типа иммунного ответа, другие – Th2-типа. Возможен одновременный вариант реализации как Th1-, так и Th2-типа иммунных реакций, обусловленных воздействием полисахаридов растений.

Пектиновые полисахариды, экстрагированные из *Acorus calamus* L., активируют макрофаги, усиливают их поляризацию в M1-фенотип, а также смещают иммунный ответ, обеспечивая продукцию преимущественно провоспалительных цитокинов и реализацию Th1-типа иммунных реакций [17]. Полисахариды *Astragalus membranaceus*, широко используемые в китайской медицине, способны ускорять процесс поляризации макрофагов, усиливать секрецию провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ), а также усиливать экспрессию генов, ответственных за синтез индуцибельной NO-синтазы (iNOS) [18].

Полисахариды (WPSP1), извлеченные из фиолетового батата, в одном из исследований проявляли выраженные противовоспалительные свойства. Продукция ключевых провоспалительных цитокинов, секретируемых макрофагами (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ ), дозозависимо снижалась при введении полисахаридов фиолетового батата в клетки, стимулированные ЛПС. При этом продукция противовоспалительного цитокина (ИЛ-10) возрастала дозозависимо. В отношении профиля Th1 / Th2 WPSP1 подавляли реализацию как Th1-, так и Th2-типа иммунного ответа за счет угнетения синтеза и секреции ключевых цитокинов: ИЛ-1 $\beta$  (ассоциированного с Th1) и ИЛ-6 (ассоциированного с Th2) [19]. Различные фракции полисахаридов ежевичного вина демонстрировали выраженные противовоспалительные эффекты. ЛПС-стимулированная продукция ФНО- $\alpha$  макрофагами статистически значимо снижалась (от 43 до 62%) относительно контроля полисахаридными фракциями BWPs, BWPFs, BWPFp. Также наблюдалось значимое снижение продукции NO (от 44 до 64%) и ИЛ-1 $\beta$  (от 34 до 56%) теми же фракциями относительно ЛПС-стимулированного контроля [20].

Исследованные нами полисахариды, экстрагированные из листьев боярышника кроваво-красного, стимулировали продукцию как провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИФН- $\gamma$ ), так и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-10) различными иммунокомпетентными клетками. Такое необычное воздействие на протекание иммунных реакций свидетельствует о сложности и многоуровневости механизмов, участвующих в регуляции иммунной системы.

Особый интерес к полисахаридам боярышника связан с их способностью стимулировать как Th1-, так и Th2-тип иммунного ответа. Эти вещества потенциально способны выступить в качестве основы для создания новых иммунотропных лекарственных средств.

## Заключение

Результаты исследований позволяют нам рассматривать полисахариды боярышника кроваво-красного в качестве перспективных веществ для разработки новых им-

мунотропных лекарственных средств, корректирующих иммунный ответ при аутоиммунных или воспалительных патологиях. Дальнейшее исследование механизмов действия и точек приложения может позволить расширить потенциальные рамки использования данных веществ в клинической практике, что соответствует потребности в новых иммунотропных лекарственных средствах, способных обеспечить коррекцию иммунного ответа через одновременное воздействие на различные звенья иммунной системы.

## Литература / References

- Liu C., Chu D., Kalantar-Zadeh K., George J., Young H.A., Liu G. Cytokines: from clinical significance to quantification. *Adv. Sci. (Weinh)*. 2021;8(15):2004433. <https://doi.org/10.1002/advs.202004433>
- Евдокимов Е.Ю., Свечникова Е.В., Понежева Ж.Б. Интерферон гамма как триггер хронических вирусных инфекций и воспалительных дерматозов. *Медицинский совет*. 2024;(5):214–220. <https://doi.org/oi:10.21518/ms2024-057>  
Evdokimov E.Y., Svechnikova E.V., Ponezheva Z.B. Interferon gamma as a trigger of chronic viral infections and inflammatory dermatoses. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2024;(5):214–220. (In Russ.). <https://doi.org/oi:10.21518/ms2024-057>
- Muñoz-Carrillo J.L., Contreras-Cordero J.F., Gutiérrez-Coronado O., Villalobos-Gutiérrez P.T., Ramos-Gracia L.G., Hernández-Reyes V.E. Cytokine profiling plays a crucial role in activating immune system to clear infectious pathogens. In: *Immune Response Activation and Immunomodulation*. 2018. <https://doi.org/10.5772/intechopen.80843>
- Терещенко И.В., Каюшев П.Е. Фактор некроза опухоли  $\alpha$  и его роль в патологии. *Русский медицинский журнал*. 2022;6(9):523–527. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-9-523-527>  
Tereshchenko I.V., Kayushev P.E. Tumor necrosis factor  $\alpha$  and its role in pathologies. *Russian Medical Inquiry*. 2022;6(9):523–527. (In Russ.). <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-9-523-527>
- Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека: фокус на анакинре (рецепторном антагонисте ИЛ-1). *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(3):280–298. Nasonov E.L., Samsonov M.Yu. The role of interleukin 1 in the development of human diseases: focus on Anakinra (IL-1 receptor antagonist). *Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(3):280–298. (In Russ.) <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2022-280-298>
- Zhou P. Emerging mechanisms and applications of low-dose IL-2 therapy in autoimmunity. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2022;67:80–88. <https://doi.org/10.1016/j.cytofr.2022.06.003>
- Жевак Т.Н., Чеснокова Н.П., Шелехова Т.В., Царева О.Е., Будник И.А., Литвицкий П.Ф. Роль интерлейкина-10 и интерлейкина-24 в патогенезе В-клеточного хронического лимфолейкоза. *Патогенез*. 2018;16(2):56–61. <https://doi.org/10.25557/2310-0435.2018.02.56-61>  
Zhevak T.N., Chesnokova N.P., Shelekhova T.V., Tsareva O.E., Budnik I.A., Litvitsky P.F. The role of interleukin-10 and interleukin-24 in the pathogenesis of B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Pathogenesis*. 2018;16(2):56–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.25557/2310-0435.2018.02.56-61>
- Saxena A., Khosravi S., Noel S., Mohan D., Donner T., Hamad A.R.A. Interleukin-10 paradox: A potent immunoregulatory cytokine that has been difficult to harness for immunotherapy. *Cytokine*. 2014;74(1):27–34. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2014.10.031>
- He J., Song L., Zheng P. Interleukin-4 expression is increased in patients with tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(24):e34041. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000034041>
- Емельянов А.С., Чупрова Г.А., Емельянова А.Н., Витковский Ю.А. Полиморфизм промотора гена IL-4 (C589T) и его влияние на показатель лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии и содержание интерлейкина 4 в крови пациентов при гриппе А(Н3N2). *Забайкальский медицинский вестник*. 2022;(4):42–49. [https://doi.org/10.52485/19986173\\_2022\\_4\\_42](https://doi.org/10.52485/19986173_2022_4_42)  
Emelyanov A.S., Chuprova G.A., Emelyanova A.N., Vitkovsky Yu.A. Polymorphism of the IL-4 gene promoter (C589T) and its effect on the lymphocyte-platelet adhesion index and the content of interleukin 4 in the blood of patients with influenza A (H3N2). *Transbaikal. Medical Bulletin*. 2022;(4):42–49. (In Russ.) [https://doi.org/10.52485/19986173\\_2022\\_4\\_42](https://doi.org/10.52485/19986173_2022_4_42)
- Rovkina K.I., Krivoshchekov S.V., Guryev A.M., Yusubov M.S., Belousov M.V. Water-Soluble Polysaccharides of Alfalfa (*Medicago sativa* (Fabaceae)) of Flora of Krasnoyarsk Krai. *Russ. J. Bioorg. Chem*. 2018;44:854–859. <https://doi.org/10.1134/S1068162018070105>
- Wang X., Gao A., Jiao Y., Zhao Y., Yang X. Antitumor effect and molecular mechanism of antioxidant polysaccharides from *Salvia miltiorrhiza* Bunge in human colorectal carcinoma LoVo cells. *Int. J. Biol. Macromol*. 2018;108:625–634. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.12.006>
- Shen Y., Zhao H., Wang X., Wu S., Wang Y., Wang C. et al. Unraveling the web of defense: the crucial role of polysaccharides in immunity. *Front. Immunol*. 2024;15:1406213. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1406213>
- Butcher M.J., Zhu J. Recent advances in understanding the Th1/Th2 effector choice. *Fac. Rev*. 2021;10:30. <https://doi.org/10.12703/r/10-30>
- Berghian-Grosan C., Isik S., Porav A.S., Dag I., Ay K.O., Vithoulkas G. Ultra-high dilutions analysis: Exploring the effects of potentiation by electron microscopy, Raman spectroscopy and deep learning. *J. Mol. Liq*. 2024;401:124537. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2024.124537>
- Wei J., Dai Y., Zhang N., Wang Z., Tian X., Yan T. et al. Natural plant-derived polysaccharides targeting macrophage polarization: a promising strategy for cancer immunotherapy. *Front. Immunol*. 2024;15:1408377. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1408377>
- Belska N.V., Guriev A.M., Danilets M.G., Trophimova E.S., Uchasova E.G., Ligatcheva A.A., et al. *International Immunopharmacology*. 2010;10(8):933–942. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2010.05.005>
- Li Y., Wang X., Ma X., Liu C., Wu J., Sun C. Natural polysaccharides and their derivatives: a promising natural adjuvant for tumor immunotherapy. *Front. Pharmacol*. 2021;12:621813. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.621813>
- Sun J., Gou Y., Liu J., Chen H., Kan J., Qian C. et al. Anti-inflammatory activity of a water-soluble polysaccharide from the roots of purple sweet potato. *RSC Adv*. 2020;10(65):39673–39686. <https://doi.org/10.1039/d0ra07551e>
- Caillot A.R.C., Bezerra I.L., Palhares L.C.G.F., Santana-Filho A.P., Chavante S.F., Sasaki G.L. Structural characterization of blackberry wine polysaccharides and immunomodulatory effects on LPS-activated RAW 264.7 macrophages. *Food Chem*. 2018;257:143–149. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.02.122>

**Информация о вкладе авторов**

Гирин А.Д. – получение образцов, их стандартизация, оценка биологической активности изучаемых веществ, написание текста статьи; Шерстобоев Е.Ю. – анализ полученных данных, обзор литературы, написание текста статьи; Трофимова Е.С. – концепция и дизайн исследования, оценка биологической активности изучаемых веществ, культуральные исследования; Лигачёва А.А. – оценка биологической активности изучаемых веществ, культуральные исследования, статистическая обработка данных; Данилец М.Г. – оценка биологической активности изучаемых веществ, культуральные исследования; Селиванова Н.С. – оценка биологической активности изучаемых веществ, культуральные исследования; Гулина Е.И. – получение образцов, их стандартизация; Савельева А.Н. – получение образцов, их стандартизация; Кудашкина Н.В. – заготовка и подготовка сырья; Хасанова С.Р. – заготовка и подготовка сырья; Белоусов М.В. – анализ полученных данных, написание текста статьи.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Сведения об авторах**

**Гирин Александр Денисович**, аспирант, лаборатория иммуно-фармакологии, НИИФирМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [Alexandr.G.D@yandex.ru](mailto:Alexandr.G.D@yandex.ru); <https://orcid.org/0009-0005-0840-9569>.

**Шерстобоев Евгений Юрьевич**, д-р мед. наук, профессор, зав. отделом, отдел иммунофармакологии, НИИФирМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [sherstoboev\\_eu@pharmso.ru](mailto:sherstoboev_eu@pharmso.ru); <https://orcid.org/0000-0002-6178-5329>.

**Трофимова Евгения Сергеевна**, д-р мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория иммунофармакологии, НИИФирМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [eugenie76@mail.ru](mailto:eugenie76@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-5367-715X>.

**Лигачёва Анастасия Александровна**, канд. биол. наук, научный сотрудник, лаборатория иммунофармакологии, НИИФирМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [viteli@mail.ru](mailto:viteli@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-3337-1516>.

**Данилец Марина Григорьевна**, д-р биол. наук, заведующий отделом, отдел экспериментальных биологических моделей, НИИФирМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [m.danilets@mail.ru](mailto:m.danilets@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0001-7862-4778>.

**Селиванова Наталья Сергеевна**, младший научный сотрудник, лаборатория иммунофармакологии, НИИФирМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [selivan.ns@gmail.com](mailto:selivan.ns@gmail.com); <https://orcid.org/0009-0006-6218-3051>.

**Гулина Екатерина Игоревна**, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармацевтического анализа, СибГМУ, Томск, Россия, e-mail: [e.gulina1@gmail.com](mailto:e.gulina1@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-3234-6845>.

**Савельева Анастасия Николаевна**, ассистент кафедры фармацевтического анализа, СибГМУ, Томск, Россия, e-mail: [violet.feel.2000@mail.ru](mailto:violet.feel.2000@mail.ru); <https://orcid.org/0009-0009-5726-9610>.

**Кудашкина Наталья Владимировна**, д-р фарм. наук, профессор, декан фармацевтического факультета, заведующий кафедрой, профессор кафедры, кафедра фармакогнозии и ботаники, БГМУ, Уфа, Россия, e-mail: [phytoart@mail.ru](mailto:phytoart@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-0280-143X>.

**Хасанова Светлана Рашитовна**, д-р фарм. наук, профессор, профессор кафедры, кафедра фармакогнозии и ботаники, БГМУ, Уфа, Россия, e-mail: [svet-khasanova@yandex.ru](mailto:svet-khasanova@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0001-7000-8014>.

**Белоусов Михаил Валерьевич**, д-р фарм. наук, профессор, заведующий кафедрой, кафедра фармацевтического анализа, СибГМУ, Томск, Россия, e-mail: [mvb63@mail.ru](mailto:mvb63@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-2153-7945>.

**Information on author contributions**

Girin A.D. – samples obtaining and standardizing, evaluating the biological activity of the studied substances and article writing; Sherstoboev E.Yu. – obtained data analysis, literature review, and article writing; Trofimova E.S. – study concept and design, and evaluation of the biological activity of the studied substances; Ligacheva A.A. – evaluation of the biological activity of the studied substances, cultural studies, and statistical data processing; Danilets M.G. – evaluation of the biological activity of the studied substances and cultural studies; Selivanova N.S. – evaluation of the biological activity of the studied substances and cultural studies; Gulina E.I. – samples obtaining and standardizing; Savelyeva A.N. – samples obtaining and standardizing; Kudashkina N.V. – procurement and preparation of raw materials; Khasanova S.R. – procurement and preparation of raw materials; Belousov M.V. – obtained data analysis and writing of the article.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**Information about the authors**

**Alexander D. Girin**, Graduate Student, Laboratory of Immunopharmacology, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: [Alexandr.G.D@yandex.ru](mailto:Alexandr.G.D@yandex.ru); <https://orcid.org/0009-0005-0840-9569>.

**Evgeny Yu. Sherstoboev**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Immunopharmacology, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: [sherstoboev\\_eu@pharmso.ru](mailto:sherstoboev_eu@pharmso.ru); <https://orcid.org/0000-0002-6178-5329>.

**Eugenia S. Trofimova**, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Laboratory of Immunopharmacology, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: [eugenie76@mail.ru](mailto:eugenie76@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-5367-715X>.

**Anastasia A. Ligacheva**, Cand. Sci. (Biol.), Research Scientist, Laboratory of Immunopharmacology, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: [viteli@mail.ru](mailto:viteli@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-3337-1516>.

**Marina G. Danilets**, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Department of Experimental Biological Models, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: [m.danilets@mail.ru](mailto:m.danilets@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0001-7862-4778>.

**Natalia S. Selivanova**, Junior Research Scientist, Laboratory of Immunopharmacology, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: [selivan.ns@gmail.com](mailto:selivan.ns@gmail.com); <https://orcid.org/0009-0006-6218-3051>.

**Ekaterina I. Gulina**, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor, Department of Pharmaceutical Analysis, SSMU, Tomsk, Russia, e-mail: [e.gulina1@gmail.com](mailto:e.gulina1@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-3234-6845>.

**Anastasia N. Saveleva**, Assistant Professor, Department of Pharmaceutical Analysis, SSMU, Tomsk, Russia, e-mail: [violet.feel.2000@mail.ru](mailto:violet.feel.2000@mail.ru); <https://orcid.org/0009-0009-5726-9610>.

**Natalia V. Kudashkina**, Dr. Sci. (Pharm.), Professor, Dean of the Faculty of Pharmacy; Professor, Head of the Department of Pharmacognosy and Botany, BSMU, Ufa, Russia, e-mail: [phytoart@mail.ru](mailto:phytoart@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-0280-143X>.

**Svetlana R. Khasanova**, Dr. Sci. (Pharm.), Professor, Department of Pharmacognosy and Botany, BSMU, Ufa, Russia e-mail: [svet-khasanova@yandex.ru](mailto:svet-khasanova@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0001-7000-8014>.

**Michael V. Belousov**, Dr. Sci. (Pharm.), Professor, Department of Pharmaceutical Analysis, SSMU, Tomsk, Russia, e-mail: [mvb63@mail.ru](mailto:mvb63@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-2153-7945>.

Поступила 18.09.2025;  
рецензия получена 27.10.2025;  
принята к публикации 12.11.2025.

Received 18.09.2025;  
review received 27.10.2025;  
accepted for publication 12.11.2025.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-198-206>  
УДК 616.124.2:615.225:577.175.72]-092.9

# Влияние синтетического аналога соматостатина октреотида на систолическую функцию левого желудочка в экспериментальной модели коронароокклюзии и реперфузии у крыс

Ильюшенкова Ю.Н., Мухомедзянов А.В., Сиротина М., Курбатов Б.К.,  
Сазонова С.И.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

## Аннотация

**Обоснование.** Обоснование. Одним из ключевых компонентов постишемического повреждения является нарушение сократительной функции миокарда и изменения геометрии левого желудочка (ЛЖ), характеризующиеся снижением фракции выброса (ФВ), увеличением объемов ЛЖ, падением сердечного выброса (СВ), а также появлением зон локального нарушения сократимости. Ограничение повреждения и сохранение его сократительной функции являются основными задачами современной кардиопротекции.

**Цель:** оценить взаимосвязь эндогенного соматостатина (ЭС) с эхокардиографическими показателями в ходе эксперимента, а также влияние превентивного введения октреотида в дозах 20 и 40 мкг/кг/сут на показатели систолической функции ЛЖ в условиях экспериментальной модели длительной коронароокклюзии и реперфузии у крыс.

**Материал и методы.** В исследование включено 35 крыс-самцов линии Wistar, разделенных на 3 серии экспериментов: серию 1 составили 12 интактных животных (контрольная группа), серию 2 – 11 крыс, которым в течение 8 дней до коронароокклюзии вводили октреотид (АО «Фармстандарт») в дозе 20 мкг/кг/сут, серию 3 – 12 особей, которым в течение 8 дней до коронароокклюзии вводили октреотид в дозе 40 мкг/кг/сут. Модель включала 45-минутную окклюзию левой коронарной артерии и 120-минутную реперфузию. Животным проводили торакотомию на уровне 2–3-го ребер и накладывали лигатуру на левую нисходящую коронарную артерию на несколько миллиметров ниже ее выхода из аорты. Продолжительность коронароокклюзии составляла 45 мин. После 45 мин ишемии лигатуру снимали, восстановление кровотока подтверждали появлением эпикардиальной гиперемии. Продолжительность реперфузии составляла 120 мин. Для оценки систолической функции и изменения геометрии желудочка в ходе эксперимента на 20-й и 90-й мин реперфузии проводили трансторакальное эхокардиографическое исследование. Оценивали конечно-систолический (КСО) и конечно-диастолический объемы (КДО), ФВ, СВ, ударный объем (УО) и индекс нарушения локальной сократимости (ИНЛС). Уровни КФК-МВ (МВ-фракция креатинфосфокиназы) и ЭС определяли методом иммуноферментного анализа.

**Результаты.** Ишемическое повреждение было подтверждено повышением КФК-МВ во всех сериях. В контрольной серии уровень ЭС к 120-й мин реперфузии статистически значимо увеличился по сравнению с исходным ( $p = 0,016$ ), а также выявлена сильная корреляционная взаимосвязь между уровнем ЭС и показателями КДО ЛЖ, УО и СВ на 90-й мин реперфузии ( $r = 0,580$ ;  $p = 0,048$ ;  $r = 0,813$ ;  $p = 0,001$  и  $r = 0,879$ ;  $p = 0,0001$  соответственно). Применение октреотида в дозе 20 мкг/кг способствовало увеличению ФВ к 90-й мин, но не влияло на ИНЛС. Использование дозировки 40 мкг/кг/сут привело к снижению уровня КФК-МВ ( $p = 0,018$ ) и статистически значимому улучшению параметров насосной функции и сократимости ЛЖ.

**Заключение.** Концентрация ЭС ассоциирована с эхокардиографическими показателями, отражающими сократительную и насосную функции ЛЖ в конце реперфузии, а применение аналога соматостатина октреотида дозозависимо снижает постишемическую сократительную дисфункцию миокарда

<b>Ключевые слова:</b>	соматостатин; октреотид; ишемия; реперфузия; систолическая функция; экспериментальная кардиология.
<b>Финансирование:</b>	исследование выполнено в рамках гос. задания ФНИ № 122020300042-4.
<b>Соответствие принципам этики:</b>	исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 226 от 24.02.2022 г.).

Ильюшенкова Юлия Николаевна, e-mail: [ilyushenkova\\_cardio@mail.ru](mailto:ilyushenkova_cardio@mail.ru).

© Ильюшенкова Ю. Н., Мухомедзянов А. В., Сиротина М., Курбатов Б. К., Сазонова С. И., 2026

**Для цитирования:** Ильюшенкова Ю.Н., Мухомедзянов А.В., Сиротина М., Курбатов Б.К., Сазонова С.И. Влияние синтетического аналога соматостатина октреотида на систолическую функцию левого желудочка в экспериментальной модели коронароокклюзии и реперфузии у крыс. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2026;41(1):198–206. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-198-206>

## The effect of the synthetic somatostatin analogue octreotide on left ventricular systolic function in an experimental model of coronary occlusion and reperfusion in rats

Ilyushenkova Ju.N., Mukhomedzyanov A.V., Sirotina M., Kurbatov B.K., Sazonova S.I.

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences  
(Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC), 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

### Abstract

**Background.** One of the key components of post-ischemic damage is impaired myocardial contractility and changes in left ventricular geometry, characterized by a decrease in ejection fraction (EF), an increase in left ventricular (LV) volume, a drop in cardiac output (CO), and the appearance of areas of local contractility impairment. Limiting damage, preserving LV contractile function are the main goals of modern cardioprotection.

**Aim:** To assess the relationship between endogenous somatostatin (ES) and echocardiographic parameters during the experiment, as well as the effect of preventive administration of octreotide at doses of 20 and 40 µg/kg/day on systolic function indicators of the LV in an experimental model of prolonged coronary occlusion and reperfusion in rats.

**Material and Methods.** The study included 35 male Wistar rats divided into 3 series of experiments. Series 1 consisted of 12 intact animals (control group), series 2 consisted of 11 rats that were administered octreotide (Pharmstandard JSC) at a dose of 20 mcg/kg/day for 8 days prior to coronary occlusion, and the third series consisted of 12 animals that received octreotide at a dose of 40 mcg/kg/day for 8 days prior to coronary occlusion. The model included 45 minutes of occlusion of the left coronary artery and 120 minutes of reperfusion. The animals underwent thoracotomy at the level of the 2nd-3rd ribs, and a ligature was applied to the left descending coronary artery a few millimetres below its origin from the aorta. The duration of coronary occlusion was 45 min. After 45 min of ischaemia, the ligature was removed, and the restoration of blood flow was confirmed by the appearance of epicardial hyperaemia. The duration of reperfusion was 120 minutes. To assess systolic function and changes in ventricular geometry during the experiment, transthoracic echocardiography was performed at 20 and 90 minutes of reperfusion. End-systolic (ESV) and end-diastolic volumes (EDV), ejection fraction (EF), cardiac output (CO), stroke volume (SV) and local contractility impairment index (WMSI) were assessed. Levels of CK-MB (MB fraction of creatine phosphokinase) and endogenous somatostatin were determined by immunoassay (ELISA).

**Results.** Ischemic damage was confirmed by an increase in CK-MB in all series. In the control series, the ES level at 120 minutes of reperfusion increased statistically significantly compared to the baseline ( $p = 0.016$ ), and a strong correlation was found between ES levels and EDV LV, CO, and SV indices at 90 minutes of reperfusion ( $r = 0.580$ ;  $p = 0.048$ ;  $r = 0.813$ ;  $p = 0.001$  and  $r = 0.879$ ;  $p = 0.0001$ , respectively). The use of octreotide at a dose of 20 µg/kg contributed to an increase in EF by the 90th minute, but did not affect LVEF. The use of a dosage of 40 µg/kg/day led to a decrease in CK-MB levels ( $p = 0.018$ ) and an improvement in the parameters of pump function and LV contractility.

**Conclusion.** ES concentration is associated with echocardiographic parameters reflecting LV contractile and pumping functions at the end of reperfusion, and the use of the somatostatin analogue octreotide dose-dependently reduces post-ischaemic left ventricular myocardial contractile dysfunction in ischaemic and reperfusion injury.

<b>Keywords:</b>	somatostatin; octreotide; ischemia; reperfusion; systolic function.
<b>Funding:</b>	the research was supported by governmental assignment 122020300042-4.
<b>Compliance with ethical standards:</b>	the study was approved by local ethical committee of Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC (protocols No. 198 from 27.05.2020, No. 226 from 24.02.2022).

**For citation:**

Ilyushenkova Ju.N., Mukhomedzyanov A.V., Sirotina M., Kurbatov B.K., Sazonova S.I. The effect of the synthetic somatostatin analogue octreotide on left ventricular systolic function in an experimental model of coronary occlusion and reperfusion in rats. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2026;41(1):198–206. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-198-206>

**Введение**

Острая коронарная окклюзия и последующее восстановление кровотока (реперфузия) лежат в основе патогенеза инфаркта миокарда. Несмотря на успехи, достигнутые в реперфузионной терапии, ишемическое и реперфузионное повреждение миокарда остается серьезной клинической проблемой, ведущей к увеличению размера инфаркта, дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и неблагоприятному ремоделированию [1]. Одним из ключевых компонентов ремоделирования является нарушение систолической функции, характеризующейся снижением фракции выброса (ФВ), увеличением объемов ЛЖ и падением сердечного выброса (СВ) [2]. Ограничение повреждения, сохранение геометрии ЛЖ и его сократительной функции являются основными целями современной кардиопротекции.

Одним из перспективных направлений в поиске кардиопротекторных агентов считается модуляция воспалительного процесса, в частности, использование аналогов соматостатина. Согласно последним данным, соматостатин является мультитаргетным пептидом, способным модулировать широкий спектр молекулярно-биологических процессов при остром ишемическом повреждении, в том числе оказывать ингибирующее влияние на секрецию ряда гормонов, включая гормон роста, глюкагон и катехоламины [3]. Последние играют значительную роль в усугублении ишемического повреждения миокарда, повышая его потребность в кислороде и способствуя развитию жизнеугрожающих аритмий. Таким образом, подавление их эффектов может создавать состояние «метаболического покоя», повышая устойчивость кардиомиоцитов к ишемии.

Синтетический аналог соматостатина октреотид имеет пролонгированное действие и обладает большим потенциалом в кардиологии. Экспериментальные данные свидетельствуют о его способности ограничивать зону некроза, снижать выраженность аритмий и улучшать восстановление функции миокарда после ишемии [2, 3]. Предполагаемые механизмы включают не только опосредованное подавление катехоламинов, но и прямые цитопротекторные эффекты, такие как антиапоптотическое действие и стабилизация митохондриальных мембран [4–6].

Однако, несмотря на обнадеживающие данные, влияние превентивного (предварительного) введения октреотида на динамику систолической функции ЛЖ при остром инфаркте не изучено. Кроме того, остается открытым вопрос о дозозависимом характере его эффектов, что имеет критическое значение для потенциального клинического применения.

Цель исследования: оценить взаимосвязь эндогенного соматостатина с эхокардиографическими показателями в ходе эксперимента, а также влияние превентивного введения октреотида в дозах 20 и 40 мкг/кг/сут на показатели систолической функции ЛЖ в условиях экспериментальной модели длительной коронароокклюзии и реперфузии у крыс.

**Материал и методы**

Исследование было выполнено на 35 аутобредных крысах-самцах линии Вистар массой 250–300 г, разделенных на 3 экспериментальные серии:

- серию 1 – 12 интактных животных (группа контроля);
- серию 2 – 11 крыс, которым в течение 8 дней до коронароокклюзии вводили октреотид (АО «Фармстандарт») в дозе 20 мкг/кг/сут;
- серию 3 – 12 особей, которым в течение 8 дней до коронароокклюзии вводили октреотид в дозе 40 мкг/кг/сут [4].

Инъекции октреотида выполняли подкожно 1 раз в сутки в дневное время.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 226 от 24.02.2022 г.). Все процедуры, связанные с содержанием и использованием животных, проводили с соблюдением Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета ЕС, регламентирующей использование животных в научных целях.

**Модель длительной коронароокклюзии-реперфузии**

Животных наркотизировали внутрибрюшинным введением  $\alpha$ -хлоралозы (50 мг/кг, Sigma) и подключали к аппарату искусственной вентиляции легких SAR-830 Series (CWE, Inc., США) посредством введения в трахеотомическое отверстие трубки для интубации. Животным проводили торакотомию на уровне 2–3-го ребер и накладывали лигатуру на левую нисходящую коронарную артерию на несколько миллиметров ниже ее выхода из аорты. Продолжительность коронароокклюзии составляла 45 мин. После 45 мин ишемии лигатуру снимали, восстановление кровотока подтверждали появлением эпикардиальной гиперемии. Продолжительность реперфузии составляла 120 мин. По окончании реперфузии животное умерщвляли без вывода из наркоза посредством отсечения сердца от аорты [7].

**Протокол эхокардиографического исследования**

Трансторакальную эхокардиографию осуществляли с использованием ультразвуковой платформы VEVO 3100 (Fujifilm VisualSonics Inc, Торонто, Канада) и линейного датчика с частотой 35 МГц. Эксперименты выполняли всем крысам в нескольких временных точках: до перевязки коронарной артерии, а также через 20 и 90 мин от начала реперфузии.

Исследование проводили в левой парастернальной позиции и получали изображения по короткой оси ЛЖ на уровне митрального клапана, папиллярных мышц и верхушки сердца для расчета конечно-систолического объема ЛЖ (КСО ЛЖ, мкл), конечно-диастолического объема ЛЖ (КДО ЛЖ, мкл), частоты сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин); ФВ ЛЖ (%), ударного объема (УО, мкл), СВ (мл/мин). В парастернальной позиции по длинной оси ЛЖ оценивали нарушение локальной сократимости (НЛС) с использованием 16-сегментарной модели ЛЖ. Каждому сегменту с нормальной сократимостью присваивали 1 балл, гипокинетичному сегменту – 2 балла, akinетич-

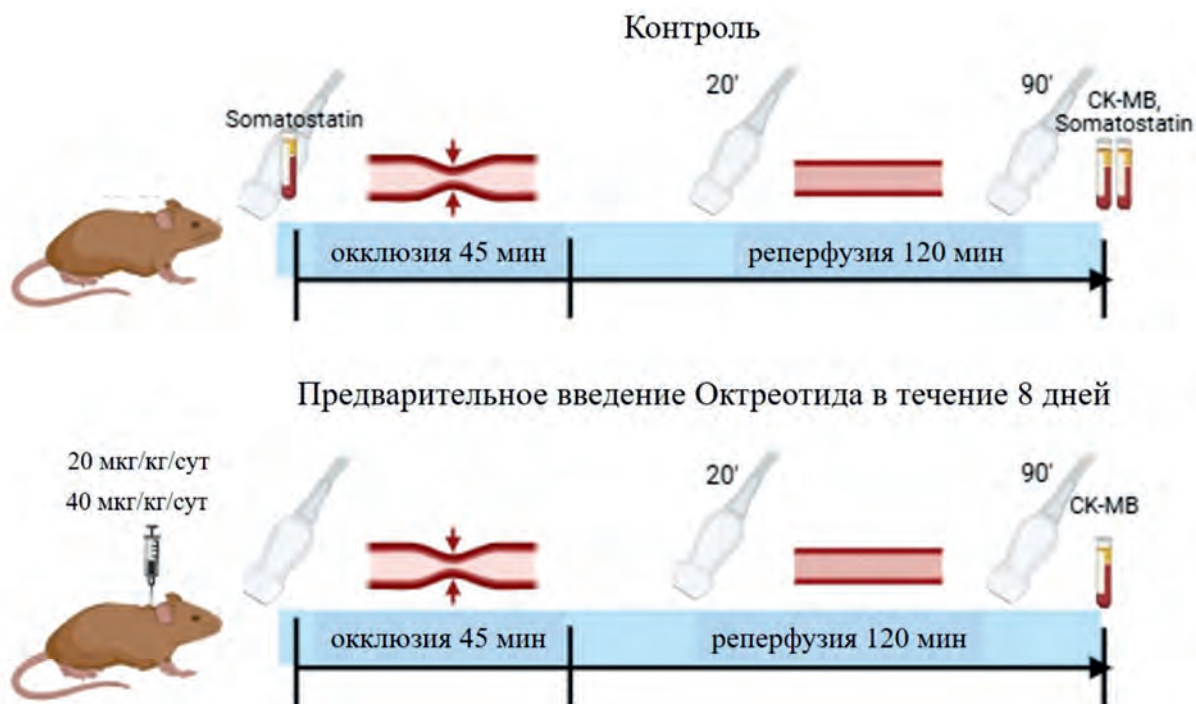


Рис. 1. Дизайн исследования  
Fig. 1. Study design

ному – 3 балла, дискинетичному – 4 балла. Индекс НЛС (ИНЛС) рассчитывали путем сложения баллов каждого из сегментов и деления этой суммы на количество оцененных сегментов [8].

### Биохимические исследования

Для подтверждения ишемического и реперфузионного повреждения миокарда во всех сериях выполняли анализ крови на определение уровня КФК-МВ. В контрольной серии экспериментов проводили определение концентрации эндогенного соматостатина исходно до начала коронароокклюзии (из хвостовой вены) и через 120 мин реперфузии. В конце реперфузии забор крови осуществляли из общей сонной артерии. Образцы центрифугировали, собирали сыворотку крови и замораживали при температуре  $-70^{\circ}\text{C}$ . Концентрацию КФК-МВ и соматостатина измеряли методом иммуноферментного анализа (рис. 1).

### Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с помощью приложения Jampov, версия 2.6.44. Количественные данные представлены медианой и доверительным интервалом,  $Me$  (95% CI  $Me$ ). Статистическую значимость различий в зависимых выборках количественных показателей анализировали с помощью критерия Уилкоксона. Для оценки статистической значимости межгрупповых различий количественных показателей применяли критерий Краскела – Уоллиса. Для определения силы и направления связи между количественными показателями использовали коэффициент корреляции Спирмена ( $r$ ). Критический уровень статистической значимости составлял 0,05.

### Результаты

Согласно данным иммуноферментного анализа, ише-

мическое повреждение миокарда было подтверждено у всех экспериментальных животных. Уровень КФК-МВ в контрольной серии экспериментов составил 377 (371–383) пг/мл, в серии с дозировкой октреотида 20 мкг/кг/сут – 356 (321–381) пг/мл, в серии экспериментов с дозировкой октреотида 40 мкг/кг/сут – 349 (299–361) пг/мл и оказался статистически значимо ниже ( $p = 0,018$ ) по сравнению с контрольной серией. Кроме того, у животных контрольной серии экспериментов отмечалось статистически значимое ( $p = 0,016$ ) повышение концентрации эндогенного соматостатина на 120-й мин реперфузии до 699 (539–761) по сравнению с исходными значениями 514 (433–530) пг/мл.

### Изменение эхокардиографических показателей ЛЖ у крыс в контрольной серии экспериментов

Моделирование острой ишемии и реперфузии у интактных животных на 20-й мин от начала реперфузии приводило к снижению ЧСС на 12%, а к 90-й мин реперфузии еще на 10% по сравнению с исходными значениями. Медианы объемных показателей ЛЖ (КСО и КДО) на 20-й мин ишемии увеличились на 95 и 13% соответственно. Однако на 90-й мин реперфузии показатели КДО вернулись к исходному уровню, а значения КСО уменьшились на 31%. Также отмечалось снижение ФВ ЛЖ на 25%, УО на 14%, СВ на 26%. К 90-й мин реперфузии наблюдалось повышение ФВ ЛЖ со снижением СВ. Медиана ИНЛС увеличилась в 2 раза (таблица, рис. 2, 3).

### Взаимосвязь уровня КФК-МВ и эндогенного соматостатина с эхокардиографическими показателями

По результатам корреляционного анализа в контрольной серии экспериментов была выявлена статистически значимая корреляционная взаимосвязь между уровнем эндогенного соматостатина на 120-й мин реперфузии с КДО, УО и СВ – на 90-й мин реперфузии ( $r = 0,580$ ;

**Таблица 1.** Динамика изменения эхокардиографических показателей в экспериментальных сериях  
**Table 1.** Dynamics of changes in echocardiographic parameters in experimental series

Показатели	Серия 1, контроль	Серия 2, 20 мкг/кг/сут До ишемии	Серия 3, 40 мкг/кг/сут	$p_{1-2,3}$ уровень
ЧСС, уд/мин	316,5 (305–337)	317 (310–319)	310 (307–318,5)	н/д
КСО, мкл	52,5 (50,6–55,2)	53 (52–53)	53 (53–54)	н/д
КДО, мкл	217 (214–219)	217 (214,5–218)	227 (220,7–229)	$p_{1-3} = 0,007$ $p_{2-3} = 0,01$
ФВ, %	75,7 (74,6–76,3)	75,9 (75,3–76,03)	72,5 (71,4–74,11)	$p_{1-3} = 0,004$ $p_{2-3} = 0,003$
УО, мкл	163,5 (162–165)	165 (161,5–165)	163,5 (162–165)	н/д
СВ, мл/мин	52 (50,7–54,36)	51,2 (50–52,6)	51 (50,2–51,8)	н/д
ИНЛС	1	1	1	–
20 минут от начала реперфузии				
ЧСС, уд/мин	280,5 (276–284)	283 (277,5–287,5)	315 (314,3–318)	$p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,001$
КСО, мкл	102,5 (101–107)	105 (103,5–106,5)	89 (85,5–91,7)	$p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,001$
КДО, мкл	246 (241,8–250,5)	247 (245–246,5)	236 (230,5–239)	$p_{1-3} = 0,002$ $p_{2-3} = 0,001$
ФВ, %	58 (55,9–60,1)	56,9 (56,3–59)	59,3 (58,3–62,77)	н/д
УО, мкл	140 (135,7–153,2)	140 (138–148)	138 (135,3–150,2)	н/д
СВ, мл/мин	38,9 (38,2–42,8)	39,7 (38,2–42,33)	43,61 (42,8–47)	$p_{1-3} = 0,019$ $p_{2-3} = 0,006$
ИНЛС	2 (1,98–2,1)	1,9 (1,8–2)	1,5 (1,4–1,6)	$p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,001$
90 минут от начала реперфузии				
ЧСС, уд/мин	254,5 (249–266,2)	262 (260–277,5)	252 (248,5–264,5)	н/д
КСО, мкл	71,5 (68,2–75)	60 (59–62)	69,5 (66,25–72,5)	$p_{1-2} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,004$
КДО, мкл	213,5 (206,5–216)	206 (201,5–214,5)	237 (234,5–242,8)	$p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,001$
ФВ, %	66,7 (65,5–68,3)	70,6 (70,1–71,1)	71,3 (69,7–72)	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3} = 0,002$ $p_{2-3} = 0,97$
УО, мкл	143,5 (137,7–146)	145 (141–154)	170 (163,2–172,7)	$p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,001$
СВ, мл/мин	35,7 (34,8–38,8)	39,3 (38–40,4)	35,2 (34,8–36,5)	$p_{1-3} = 0,025$
ИНЛС	1,95 (1,87–2,1)	1,9 (1,8–2)	1,45 (1,3–1,6)	$p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,001$

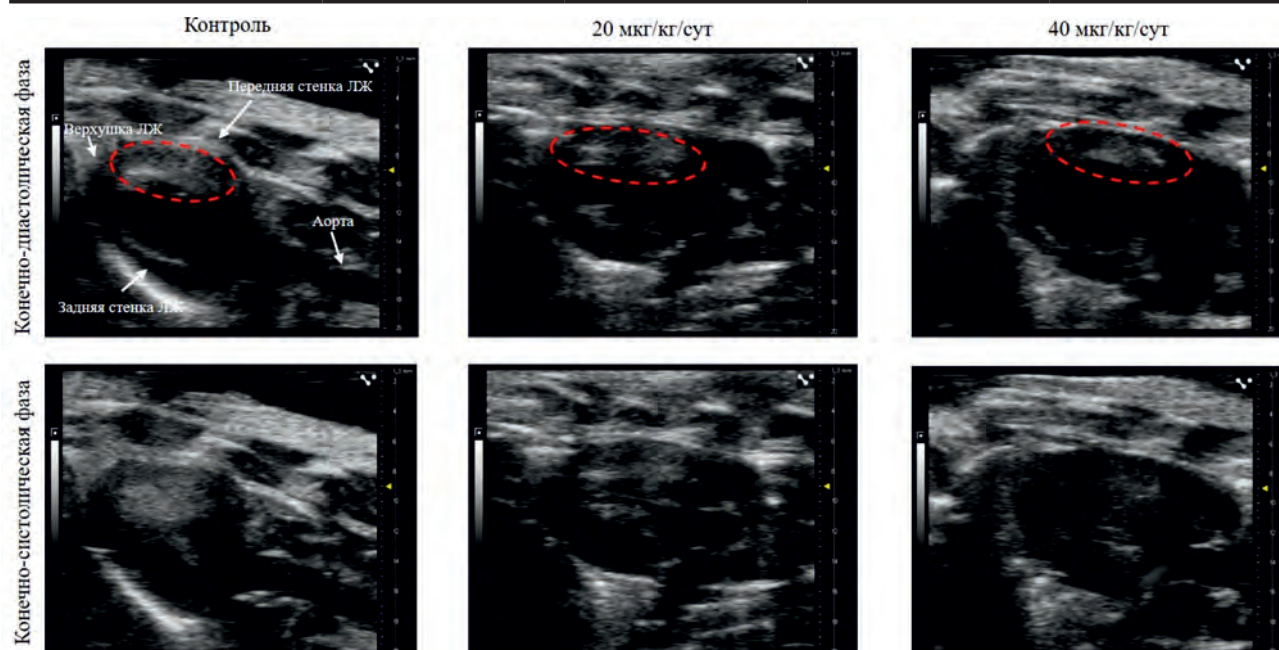


Рис. 2. Эхокардиографические изображения левого желудочка в конечно-диастолическую фазу (верхняя группа) и конечно-систолическую фазу (нижняя группа) в парастеральной проекции по длинной оси, полученные через 90 минут после начала реперфузии. Зона гипоперфузии обведена красным пунктиром

Fig. 2. Echocardiographic images of the left ventricle in the end-diastolic phase (upper group) and end-systolic phase (lower group) in the parasternal long-axis view, obtained 90 minutes after the start of reperfusion. The area of hypoperfusion is circled in red

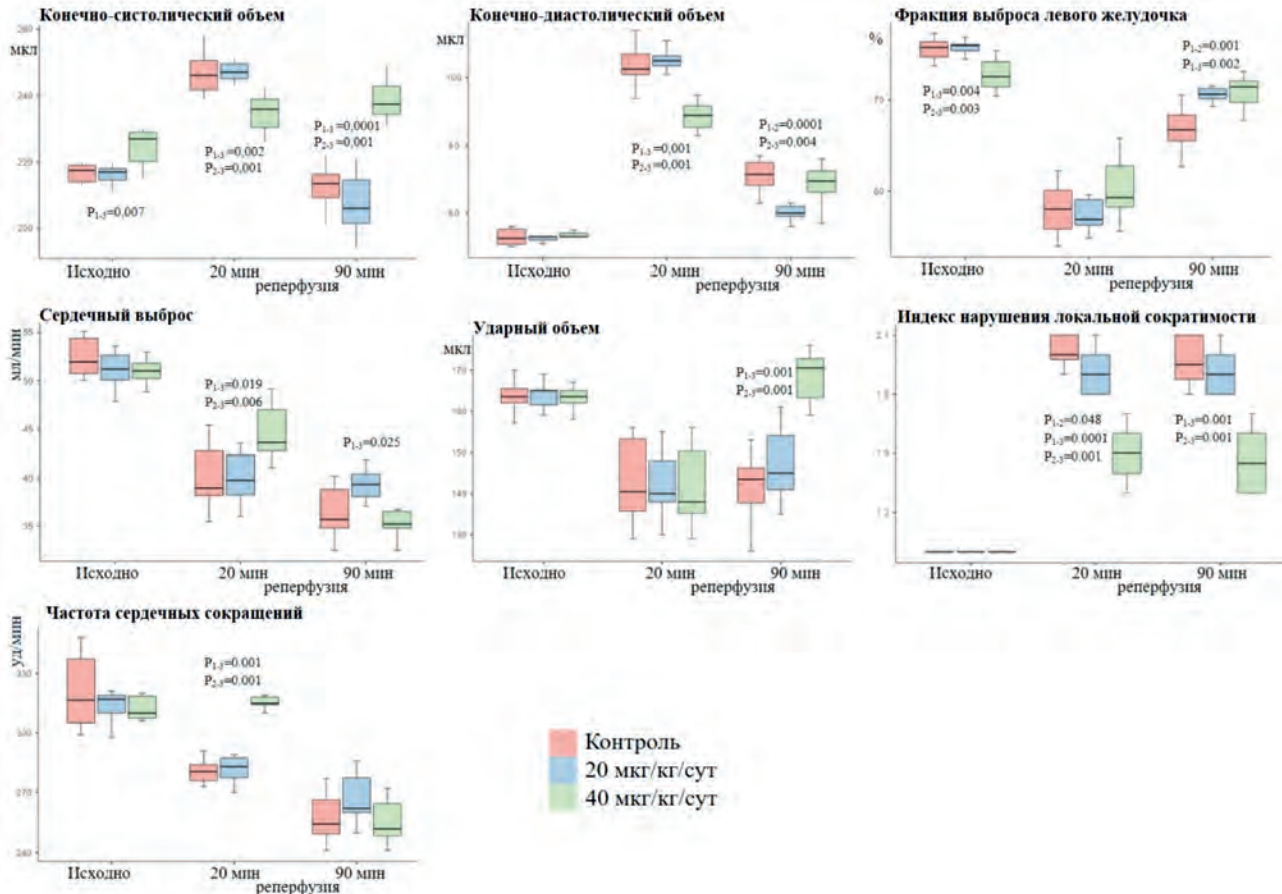


Рис. 3. Динамика изменения эхокардиографических показателей в течение ишемии-реперфузии в экспериментальных сериях  
Fig. 3. Dynamics of changes in echocardiographic parameters during ischemia-reperfusion in experimental series

$p = 0,048$ ;  $r = 0,813$ ;  $p = 0,001$  и  $r = 0,879$ ;  $p = 0,0001$  соответственно) (рис. 4).

Корреляционная взаимосвязь между уровнем КФК-МВ и эхокардиографическими показателями отсутствовала. В сериях с предварительным введением октреотида уровень КФК-МВ также не был взаимосвязан с эхокардиографическими показателями ЛЖ.

### Влияние октреотида на систолическую функцию ЛЖ при превентивном введении в дозе 20 мкг/кг/сут

Согласно результатам исследования, предварительное введение октреотида в дозировке 20 мкг/кг/сут течение 8 сут перед коронароокклюзией не оказало положительного влияния на систолическую функцию, оцененную на 20-й мин реперфузии. Было зафиксировано снижение ЧСС на 11%, ФВ ЛЖ – на 26%, СВ – на 22,5%, УО – на 12,5%, а также увеличение объемных показателей – КСО на 98% и КДО на 13% от исходного уровня. На 90-й мин от начала реперфузии отмечалось статистически значимое увеличение ФВ ЛЖ и уменьшение КСО по сравнению с аналогичными показателями в контрольной серии экспериментов. ИНЛС был сопоставим с таковым в группе контроля (см. табл., рис. 2, 3).

### Влияние октреотида на систолическую функцию ЛЖ при превентивном введении в дозе 40 мкг/кг/сут

В серии экспериментов с предварительным введени-

ем октреотида в дозировке 40 мкг/кг/сут отмечалось статистически значимое снижение ФВ ЛЖ и увеличение КДО ЛЖ еще до начала ишемии. На 20-й мин реперфузии ЧСС оставалась на исходном уровне. Мы наблюдали увеличение КСО на 67%, КДО – на 3%, снижение ФВ ЛЖ на 19%, СВ – на 15%, УО – на 18% по сравнению с исходными значениями. На 90-й мин реперфузии ФВ ЛЖ вернулась к исходным значениям, увеличился УО (на 3,9% от исходного значения), снизился СВ (на 31% от исходного значения). Также мы наблюдали падение ЧСС, сопоставимое с показателями группы контроля, медиана КДО ЛЖ практически не изменилась, а медиана КСО ЛЖ уменьшилась на 22% по сравнению с ее значением на 20-й мин реперфузии (см. табл., рис. 2, 3).

### Обсуждение

Проведенное исследование позволило установить, что концентрация эндогенного соматостатина ассоциирована с эхокардиографическими показателями, отражающими сократительную и насосную функции ЛЖ в конце реперфузии, а применение аналога соматостатина октреотида дозозависимо улучшает систолическую функцию ЛЖ при ишемическом и реперфузионном повреждении.

Одним из объективных доказательств дозозависимого кардиопротективного эффекта октреотида является статистически достоверное снижение уровня КФК-МВ в экспериментальной серии с дозировкой 40 мкг/кг/сут. Напротив, использование дозировки 20 мкг/кг/сут оказалось недостаточным для эффективной защиты миокар-

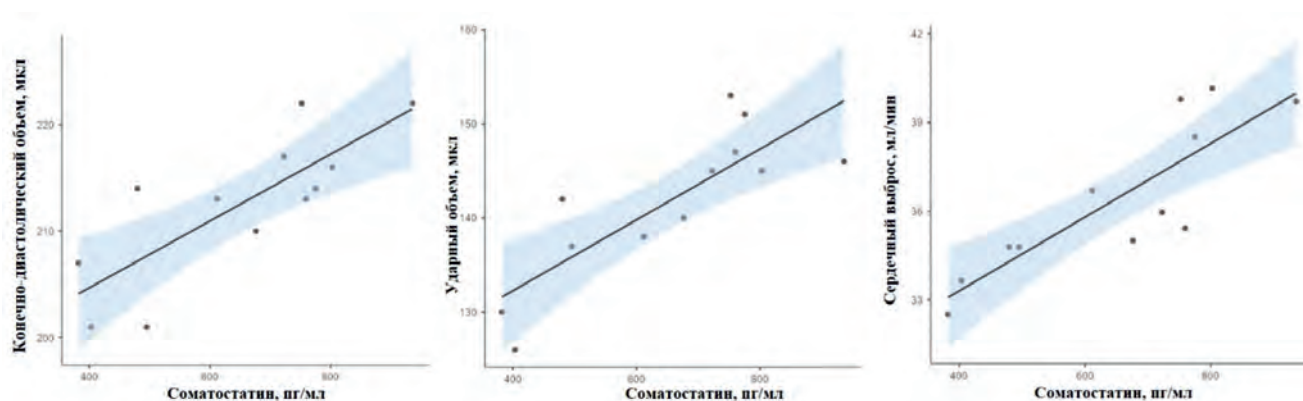


Рис. 4. Диаграммы рассеяния значений эндогенного соматостатина через 120 минут реперфузии и эхокардиографических показателей, полученных на 90-й минуте от начала реперфузии в контрольной серии экспериментов. Доверительные интервалы обозначены серым цветом

Fig. 4. A scatter plot of endogenous somatostatin values at 120 minutes of reperfusion and echocardiographic examination performed at 90 minutes of reperfusion in control series. Confidence intervals are indicated in gray

да от повреждения. Это указывает на то, что октреотид способен повышать устойчивость кардиомиоцитов в зоне риска к ишемическому повреждению, ограничивая развитие необратимого некроза. Полученные результаты согласуются с данными других исследований [3, 4, 9, 10]. Предполагается, что кардиопротекторный эффект основан на подавлении апоптоза, воспаления, стабилизации митохондриальных функций, ингибировании выброса катехоламинов [3–6].

#### Влияние октреотида на систолическую функцию ЛЖ

Выраженность систолической дисфункции и изменение геометрии ЛЖ при инфаркте определяется объемом погибшего миокарда [11]. В контрольной серии экспериментов мы наблюдали типичную гемодинамическую реакцию на ишемию и реперфузию, сопровождающуюся вагусным рефлексом в виде падения ЧСС, острой дилатацией ЛЖ, диастолической дисфункцией и сферизацией ЛЖ. Полученные данные согласуются с результатами других исследований и свидетельствуют о корректности оценки функции ЛЖ [12, 13]. Выбранные нами точки контрольных измерений эхокардиографических показателей являются обоснованными относительно оценки именно реперфузионных событий. Так, по данным A Manché и соавт., 20-я мин реперфузии соответствует максимальным реперфузионным повреждениям [12], а по данным N. Naruzhnaia и соавт., 90-я мин реперфузии является точкой стабилизации насосной и сократительной функций ЛЖ [7]. Мы не проводили исследование в конце ишемии ввиду методических ограничений, а также в первые минуты после начала реперфузии, поскольку такой подход не дает возможности четко разграничить ишемические и реперфузионные повреждения [13].

Анализ эхокардиографических данных, полученных в ходе моделирования коронароокклюзии, позволил выявить разные профили действия двух использованных дозировок на систолическую функцию ЛЖ.

В серии экспериментов с дозировкой 20 мкг/кг/сут в фазу ишемии и в острую фазу реперфузии (20-я мин) эхокардиографические показатели сократимости ЛЖ соответствовали таковым в группе контроля и свидетельствовали о развитии выраженной систолической и сократительной дисфункции ЛЖ. Причиной этому может быть отсутствие кардиопротекторного эффекта вследствие недостаточной дозы. Данная гипотеза находит свое под-

тверждение в нашем недавнем исследовании, где было показано, что значения площади зоны некроза и зоны риска при окрашивании миокарда сопоставимы с контролем [14]. Вместе с этим к 90-й мин реперфузии мы наблюдали восстановление систолической функции и уменьшение размеров ЛЖ, однако ИНЛС остался на уровне группы контроля. На сегодняшний день ИНЛС является наиболее оптимальным инструментом для оценки распространенности повреждения и более предпочтительным, чем определение глобальной функции ЛЖ. ИНЛС признан мощным предиктором нежелательных явлений, особенно повторной госпитализации по поводу сердечной недостаточности [15].

Наиболее интересные результаты были получены при использовании дозировки октреотида 40 мкг/кг/сут. Нами было обнаружено, что исходно, до моделирования коронароокклюзии, октреотид оказывал незначительный отрицательный инотропный эффект, который отсутствовал при использовании дозировки 20 мкг/кг/сут. В единичных сообщениях приводится информация о том, что аналоги соматостатина способны незначительно влиять на сократимость миокарда предположительно путем ингибирования трансмембранного поступления кальция [16], стимуляции секреции вазопрессина или ацетилхолина. В метаанализе P. Maison и соавт. сообщалось об уменьшении толщины миокарда ЛЖ и положительном воздействии на гемодинамические параметры ЛЖ [17]. Также известно другое их свойство – способность ингибировать высвобождение катехоламинов. На этом основана гипотеза о том, что октреотид может влиять на симпатическую иннервацию сердца путем снижения ее тонуса. В небольшом клиническом наблюдении пациентов с акромегалией, получавших лечение октреотидом в течение года, L. Thuesen и соавт. [18] отметили статистически значимое снижение артериального давления, ЧСС и толщины стенок ЛЖ только к окончанию терапии длительностью один год. Суммируя вышеизложенное, можно предположить, что отрицательный инотропный эффект, зафиксированный в начале эксперимента, связан с феноменом прекодиционирования миокарда [10].

Несмотря на то, что исходно мы наблюдали незначительный отрицательный инотропный эффект, в период ишемии-реперфузии отмечалось сдерживание острой систолической дисфункции ЛЖ. Вероятнее всего, это связано с уменьшением размера инфаркта, что подтверждается уровнем КФК-МВ. Также мы наблюдали более низ-

кий ИНЛС по сравнению с контрольной серией и серией с меньшей дозировкой октреотида. Механизмы кардиопротекции при использовании больших дозировок могут быть реализованы различными путями одновременно. К ним относят снижение оксидативного стресса в период реперфузии, ограничение воспалительной реакции, а также антиапоптотический эффект. В исследовании Асмаа А. Khalifa и соавт. [4] на модели изопротеренолового инфаркта с использованием разных дозировок было показано дозозависимое улучшение показателей УО и СВ, измеренных с помощью пикфлуометра. При анализе микропрепаратов наблюдались единичные воспалительные клетки или их отсутствие в отличие от группы сравнения, где регистрировалась обильная воспалительная инфильтрация мононуклеарными клетками. Кроме того, авторы установили, что октреотид способен дозозависимо модулировать большое количество жизненно важных молекулярных мишеней, которые активно участвуют в повреждении, связанных с инфарктом миокарда, включая NOX-1/-2/-4, экспрессию Bcl-2, морфологию митохондрий, подавление регуляции каскада P38-MAPK (P38 mitogen-activated protein kinase)/Erk1/2 (extracellular-signal-regulated kinase 1/2)/STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3)/NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), а также может угнетать продукцию провоспалительных цитокинов. Способность блокировать выброс катехоламинов (на чем основана терапия катехоламинпродуцирующих опухолей) и стабилизировать тонус симпатической нервной системы сердца является еще одним из возможных путей кардиопротекции при острых состояниях [19]. Также было высказано предположение, что соматостатин может иметь нейросенсорное происхождение и может продуцироваться в телах нейронов за пределами сердца. Этот механизм может быть реализован посредством подавления высвобождения норадреналина из симпатических нервных окончаний в миокарде, ограничивая чрезмерное влияние активированной автономной нервной системы сердца [3].

### **Взаимосвязь КФК-МВ и эндогенного соматостатина с показателями систолической функции ЛЖ**

В контрольной серии экспериментов мы наблюдали повышение концентрации эндогенного соматостатина в 1,5 раза, что можно рассматривать в рамках защитной реакции в ответ на острое повреждение, которая, судя по всему, оказалась недостаточной.

В настоящем исследовании уровень КФК-МВ, являясь классическим маркером некроза кардиомиоцитов, не коррелировал с эхокардиографическими параметрами как в группе контроля, так и в опытных сериях. Это указывает на то, что степень повреждения не является единственным и определяющим фактором для функционального восстановления миокарда. Вероятно, последнее в большей степени зависит от активации защитных механизмов, одним из которых, как показывают наши данные, может быть выброс эндогенного соматостатина.

До настоящего времени динамика концентрации эндогенного соматостатина при остром инфаркте, как и его взаимосвязь с маркерами повреждения, воспаления и показателями систолической функции ЛЖ, не исследовались. Статистически значимое повышение концентрации соматостатина к 120-й мин реперфузии можно рассматривать как защитную реакцию на острое ишемическое повреждение. Однако она оказалась не взаимосвязана

с концентрацией КФК-МВ. Полученные данные согласуются с концепцией о том, что постинфарктное ремоделирование определяется не только объемом погибших кардиомиоцитов, но и активностью и балансом нейрогормональных и иммунных систем, модулирующих состояние поврежденного миокарда [2]. Более того, выявленные сильные положительные корреляции между уровнем соматостатина и ключевыми показателями насосной функции сердца (ФВ, УО, СВ) на 90-й мин реперфузии позволяют предположить, что эндогенный соматостатин оказывает влияние на сократительный резерв и диастолическое наполнение ЛЖ, вероятнее всего, за счет подавления избыточной симпатической активности. Этот эффект может быть опосредован через соматостатиновые рецепторы, экспрессия которых, как известно, повышается в зоне повреждения [20]. Кроме того, данный пептид может стать значимым прогностическим фактором, ассоциированным с восстановлением насосной функции ЛЖ в постинфарктном периоде.

### **Заключение**

Полученные результаты позволяют по-новому взглянуть на роль соматостатина, патогенез постинфарктной дисфункции миокарда и обосновывают потенциальную клиническую значимость превентивного использования аналогов соматостатина для фармакологической кардиопротекции. Дальнейшие исследования должны быть направлены на определение терапевтического эффекта аналогов соматостатина, детализацию клеточных механизмов воздействия октреотида, поиск оптимальных терапевтических окон для его применения в условиях острой коронарной ишемии.

### **Ограничения**

Основным методическим ограничением исследования является отсутствие контрольной точки эхокардиографического исследования по окончании ишемии. Лигатура, накладываемая на коронарную артерию, имеет ограничитель, который дает возможность легко снять лигатуру и не повредить миокард нитью. Данный ограничитель дает акустические помехи и не позволяет качественно провести эхокардиографию. Кроме того, мы не проводили эхокардиографическое исследование экспериментальным животным серий 2 и 3 до начала инъекций октреотида, поскольку информация об отрицательном инотропном эффекте лекарственного средства не заявлена в инструкции по применению фирмы-производителя.

### **Литература / References**

1. Algoet M., Janssens S., Himmelreich U., Gsell W., Pusovnik M., Van den Eynde J. et al. Myocardial ischemia-reperfusion injury and the influence of inflammation. *Trends Cardiovasc. Med.* 2023;33(6):357–366. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2022.02.005>
2. Ryabov V.V., Maslov L.N., Vyshlov E.V., Mukhomedzyanov A.V., Kilin M., Gusakova S.V. et al. Ferroptosis, a regulated form of cell death, as a target for the development of novel drugs preventing ischemia/reperfusion of cardiac injury, cardiomyopathy and stress-induced cardiac injury. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(2):897. <https://doi.org/10.3390/ijms25020897>
3. Vörös I., Sághy É., Pohóczy K., Makkos A., Onódi Z., Brenner G.B. et al. Somatostatin and its receptors in myocardial ischemia/reperfusion injury and cardioprotection. *Front. Pharmacol.* 2021;12:663655. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.663655>
4. Khalifa A.A., El Sokkary N.H., Elblehi S.S., Diab M.A., Ali M.A. Potential cardioprotective effect of octreotide via NOXs mitigation, mitochondrial biogenesis and MAPK/Erk1/2/STAT3/NF- $\kappa$ B pathway attenuation in isoproterenol-induced myocardial infarction in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2022;925:174978. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.174978>

5. Dikalov S. Cross talk between mitochondria and NADPH oxidases. *Free Radic. Biol. Med.* 2011;51(7):1289–1301. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.06.033>
6. Wen Y., Liu R., Lin N., Luo H., Tang J., Huang Q. et al. NADPH oxidase hyperactivity contributes to cardiac dysfunction and apoptosis in rats with severe experimental pancreatitis through ROS-mediated MAPK signaling pathway. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2019;2019:4578175. <https://doi.org/10.1155/2019/4578175>
7. Naryzhnaya N.V., Derkachev I.A., Kurbatov B.K., Mukhomedzyanov A.V., Kilin M., Kan A. et al. Metabolic syndrome reduces but does not eliminate the cardioprotective effect of adaptation to hypoxia: the link with changes in the opioid system. *Pflugers Arch.* 2025;478(1):2. <https://doi.org/10.1007/s00424-025-03144-x>
8. Naryzhnaya N.V., Logvinov S.V., Kurbatov B.K., Derkachev I.A., Mustafina L.R., Gorbunov A.S. et al. The  $\beta_2$ -adrenergic receptor agonist formoterol attenuates necrosis and apoptosis in the rat myocardium under experimental stress-induced cardiac injury. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2024;38(6):1116–1130. <https://doi.org/10.1111/fcp.13026>
9. Zigam Q.A., Al-Zubaidy A.A., Abbas W.J., Al-Mudhafar R.H. Cardioprotective effects of octreotide against sepsis-induced cardiotoxicity in mice. *Arch. Razi. Inst.* 2023;78(1):53–61. <https://doi.org/10.22092/ARI.2022.358339.2201>
10. Wang T.L., Huang Y.H., Chang H. Somatostatin analogue mimics acute ischemic preconditioning in a rat model of myocardial infarction. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2005;45(4):327–332. <https://doi.org/10.1097/01.fjc.0000156823.35210.21>
11. Yoshioka G., Tanaka A., Watanabe N., Nishihira K., Natsuaki M., Kawaguchi A. et al. Prognostic impact of incident left ventricular systolic dysfunction after myocardial infarction. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;9:1009691. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1009691>
12. Manché A., Edmondson S.J., Hearse D.J. Dynamics of early postischemic myocardial functional recovery. Evidence of reperfusion-induced injury? *Circulation.* 1995;92(3):526–534. <https://doi.org/10.1161/01.cir.92.3.526>
13. Dai A.L., Fan L.H., Zhang F.J., Yang M.J., Yu J., Wang J.K., Fang T. et al. Effects of sevoflurane preconditioning and postconditioning on rat myocardial stunning in ischemic reperfusion injury. *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* 2010;11(4):267–274. <https://doi.org/10.1631/jzus.B0900390>
14. Ильюшенкова Ю.Н., Мухомедзянов А.В., Курбатов Б.К., Слидневская А.С., Варламова Ю.В., Сазонова С.И. Динамика эндогенного соматостатина и инфарктулимитирующий эффект октреотида у крыс на модели длительной ишемии-реперфузии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2025;180(8):208–212. <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2025-180-8-208-212>
15. Ilyushenkova J., Mukhomedzyanov A., Kurbatov B., Slidnevskaya A.S., Varlamova Yu.V., Sazonova S.I. et al. Dynamics of endogenous somatostatin and the infarct-limiting effect of octreotide in rats in a long-term ischemia-reperfusion modeling. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2025;180(8):208–212. <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2025-180-8-208-212>
15. Nucifora G., Delgado V., Bertini M., Marsan N.A., Van de Veire N.R., Ng A.C., et al. Left ventricular muscle and fluid mechanics in acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2010;106(10):1404–1409. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.06.072>
16. Lin C.I., Wei J., Cheng K.K., Ho L.T. Electropharmacological effects of sandostatin in human atrial fibers. *Int. J. Cardiol.* 1991;31(3):313–318. [https://doi.org/10.1016/0167-5273\(91\)90382-y](https://doi.org/10.1016/0167-5273(91)90382-y)
17. Maison P., Tropeano A.I., Macquin-Mavier I., Giustina A., Chanson P. Impact of somatostatin analogs on the heart in acromegaly: a meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007;92(5):1743–1747. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2547>
18. Thuesen L., Christensen S.E., Weeke J., Orskov H., Henningsen P. The cardiovascular effects of octreotide treatment in acromegaly: an echocardiographic study. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 1989;30(6):619–625. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1989.tb00266.x>
19. Mamoojee Y., Arham M., Elsaify W., Nag S. Lesson of the month 2: Catecholamine-induced cardiomyopathy – pitfalls in diagnosis and medical management. *Clin. Med. (Lond.)* 2016;16(2):201–203. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-2-201>
20. Sazonova S.I., Ilyushenkova J.N., Syrkina A.G., Trusov A.A., Mochula O.V., Mishkina A.I. et al. Potential utility of SPECT/CT with <sup>99m</sup>Tc-Tektrotyl for imaging of post-myocardial infarction inflammation. *J. Nucl. Cardiol.* 2023;30(6):2544–2555. <https://doi.org/10.1007/s12350-023-03312-5>

## Информация о вкладе авторов

Ильюшенкова Ю.Н. – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, статистический анализ, подготовка рукописи; Мухомедзянов А.В. – моделирование длительной ишемии-реперфузии; Курбатов Б.К. – выполнение эхокардиографических исследований; Сиротина М. – выполнение биохимических исследований; Сазонова С.И. – критический пересмотр рукописи.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Сведения об авторах

**Ильюшенкова Юлия Николаевна**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория радионуклидных методов исследования, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [ilyushenkova\\_cardio@mail.ru](mailto:ilyushenkova_cardio@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-8649-3648>.

**Мухомедзянов Александр Валерьевич**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [sasha\\_m91@mail.ru](mailto:sasha_m91@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-1808-556X>.

**Курбатов Борис Константинович**, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [kurbatov@cardio-tomsk.ru](mailto:kurbatov@cardio-tomsk.ru); <https://orcid.org/0000-0001-9603-822X>.

**Сиротина Мария**, аспирант, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [sirotina\\_maria@mail.ru](mailto:sirotina_maria@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-4502-0836>.

**Сазонова Светлана Ивановна**, д-р мед. наук, заведующий лабораторией радионуклидных методов исследования, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [sazonova\\_si@mail.ru](mailto:sazonova_si@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-2799-3260>.

Поступила 05.02.2026;  
рецензия получена 11.02.2026;  
принята к публикации 25.02.2026.

## Information on author contributions

Ilyushenkova J.N. – study concept and design, data analysis and interpretation, drafting of the manuscript, statistical analysis; Mukhomedzyanov A.V. – long-term coronary occlusion and reperfusion modelling; Kurbatov B.K. – performance of echocardiographic examinations; Sirotnina M. – performance of biochemical studies; Sazonova S.I. – critical revision of the manuscript.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## Information about the authors

**Julia N. Ilyushenkova**, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Nuclear Medicine Department, Cardiology Research Center, Tomsk NMRC, Tomsk, Russia, e-mail: [ilyushenkova\\_cardio@mail.ru](mailto:ilyushenkova_cardio@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-8649-3648>.

**Alexander V. Mukhomedzyanov**, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Center, Tomsk NMRC, e-mail: [sasha\\_m91@mail.ru](mailto:sasha_m91@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-1808-556X>.

**Boris K. Kurbatov**, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Center, Tomsk NMRC, e-mail: [kurbatov@cardio-tomsk.ru](mailto:kurbatov@cardio-tomsk.ru); <https://orcid.org/0000-0001-9603-822X>.

**Maria Sirotnina**, Graduate Student, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Center, Tomsk NMRC, e-mail: [sirotina\\_maria@mail.ru](mailto:sirotina_maria@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-4502-0836>.

**Svetlana I. Sazonova**, Dr. Sci. (Med.), Head of Nuclear Medicine Department, Cardiology Research Center, Tomsk NMRC, e-mail: [sazonova\\_si@mail.ru](mailto:sazonova_si@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-2799-3260>.

Received 05.02.2026;  
review received 11.02.2026;  
accepted for publication 25.02.2026.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-207-212>  
УДК 616-009.2:615.214-053.2

# Синдром Жилиа де ля Туретта с фармакорезистентностью к антипсихотикам в педиатрической практике: клинический случай

Сайфитдинхужаев З.Ф., Жукова Н.Г.

Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (СибГМУ Минздрава России), 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

## Аннотация

Синдром Жилиа де ля Туретта – это наиболее тяжелая форма тикозных гиперкинезов у детей, характеризующаяся множественными моторными и вокальными тиками. Согласно мировой статистике, распространенность данного заболевания достигает 1% в детской популяции, а средний возраст клинической манифестации симптомов приходится на 6–8 лет. На современном этапе оказания медицинской помощи, в соответствии с международными клиническими рекомендациями, препаратами первой линии выбора являются атипичные антипсихотики (нейролептики) 2-го поколения, такие как арипипразол, алимемазин, рисперидон и другие. Их применение оправдано высокой эффективностью в подавлении тиков. Однако, несмотря на это, стандартная терапия антипсихотиками оказывается неэффективной примерно у 30% пациентов, что формирует группу резистентности. Это создает серьезную клиническую проблему и закономерно ставит вопрос о поиске альтернативных терапевтических стратегий. В подобных случаях актуальным направлением становится рассмотрение препаратов из других фармакологических групп. Согласно отдельным клиническим случаям и исследованиям, перспективным вариантом могут выступать ингибиторы обратного захвата моноаминов, в частности тетрабенезин. Предполагается, что их эффективность связана с модуляцией дофаминергической передачи, что позволяет достичь редукции тикозной симптоматики у пациентов, изначально не ответивших на традиционное лечение, и открывает новые пути для персонализированной терапии этого сложного нейропсихиатрического расстройства.

<b>Ключевые слова:</b>	синдром Жилиа де ля Туретта; тикозные гиперкинезы; антипсихотики; тетрабенезин; клинический случай.
<b>Финансирование:</b>	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
<b>Соответствие принципам этики:</b>	родители пациента, представленного в описании клинического случая, предоставили добровольное информированное согласие на проведение лечебно-диагностических мероприятий и на публикацию описания клинического случая. Исследование одобрено локальным этическим комитетом СибГМУ Минздрава России (протокол № 10005 от 24.02.2025 г.).
<b>Для цитирования:</b>	Сайфитдинхужаев З.Ф., Жукова Н.Г. Синдром Жилиа де ля Туретта с фармакорезистентностью к антипсихотикам в педиатрической практике: клинический случай. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2026;41(1):207–212. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-207-212">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-207-212</a>

# Gilles de la Tourette syndrome with pharmacoresistance to antipsychotics in pediatric practice: a case report

Sayfitdinkhuzhaev Z.F., Zhukova N.G.

Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (SSMU),  
2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

## Abstract

Gilles de la Tourette syndrome is the most severe form of tic hyperkinesia in children, characterized by multiple motor and vocal tics. According to world statistics, the prevalence of this disease reaches 1% in the pediatric population, and the average age of clinical manifestation of symptoms is 6-8 years. At the current stage of medical care, in accordance with international clinical guidelines, the first-line drugs of choice are atypical antipsychotics (neuroleptics) of the 2nd generation, such as aripiprazole, alimemazine, risperidone and others. Their use is justified by their high efficiency in suppressing tics. However, despite this, standard antipsychotic therapy is ineffective in about 30% of patients, which forms a resistance group. This creates a serious clinical problem and naturally raises the question of finding alternative therapeutic strategies. In such cases, consideration of drugs from other pharmacological groups becomes an urgent direction. As demonstrated by individual clinical cases and studies, monoamine reuptake inhibitors, in particular tetrabenazine, may be a promising option. It is assumed that their effectiveness is associated with the modulation of dopaminergic transmission, which makes it possible to achieve a reduction in tic symptoms in patients who initially did not respond to traditional treatment, and opens up new ways for personalized therapy of this complex neuropsychiatric disorder.

<b>Keywords:</b>	Gilles de la Tourette syndrome; tic hyperkinesia; antipsychotics; tetrabenazine.
<b>Funding:</b>	none of the authors has a financial interest in the submitted materials or methods.
<b>Compliance with ethical standards:</b>	the parent of the patient described in the description of the clinical case provided voluntary informed consent to carry out therapeutic and diagnostic measures and to publish the description of the clinical case. The study was approved by the local Ethics Committee of SSMU (Protocol No. 10005 dated 02/24/2025).
<b>For citation:</b>	Sayfitdinkhuzhaev Z.F., Zhukova N.G. Gilles de la Tourette syndrome with pharmacoresistance to antipsychotics in pediatric practice: a case report. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2026;41(1):207–212. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-207-212">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-207-212</a>

## Введение

Тикозные гиперкинезы являются наиболее распространенными гиперкинетическими неврологическими расстройствами в педиатрической популяции [1]. Тики (от французского «tic» – судорожное подергивание) определяются как внезапные, быстрые, повторяющиеся, неритмичные двигательные движения (моторные тики) или вокализации (вокальные тики). Как двигательные, так и вокальные тики классифицируются как простые и сложные, хотя отличить простой тик от сложного не всегда просто [2].

Тикозные гиперкинезы по клинической картине принято разделять на 3 нозологические формы: транзиторные тики, хронические тики и синдром Жилиа де ля Туретта [1–3]. Согласно МКБ-10, синдром Жилиа де ля Туретта определяется как клиническая форма тиков, при которой имеются или имелись множественные моторные тики и один или несколько вокализмов, хотя нет необходимости, чтобы они возникали одновременно [3, 4].

Тики обычно манифестируют в возрасте от 6 до 8 лет [1–3]. Первые симптомы тиковых расстройств обычно представляют собой простые двигательные тики, затрагивающие лицо, голову или шею. Затем тики со временем распространяются в росто-каудальном направлении [3]. Первые вокальные тики возникают в среднем через не-

сколько лет после начала двигательных тиков и обычно представляют собой простые вокальные тики, такие как покашливание или шмыганье носом [3, 4]. Тяжесть тиков обычно достигает своего пика в возрасте 8–12 лет [3–5]. Однако затем большинство пациентов с тиками испытывают значительное улучшение или их полный регресс к раннему взрослому возрасту [4].

Клиническая манифестация синдрома Жилиа де ля Туретта, по-видимому, не связана с жизненными событиями; однако обострения и колебания тяжести тиков связаны с факторами окружающей среды [5]. Тики могут временно обостряться при психологическом напряжении (например, при стрессе, тревоге, волнении, гневе) и физическом напряжении (например, при усталости, лишении сна и во время соматических заболеваний). Традиционно считается, что большинство тиков проходят сами по себе в течение нескольких месяцев [1–3]. Однако у более чем 50% пациентов с хроническими тиками и у более чем 85% пациентов с синдромом Жилиа де ля Туретта симптоматика не регрессирует во взрослом возрасте [6]. Именно поэтому важно уметь правильно и своевременно лечить тики еще в детском возрасте.

Значительную роль в патогенезе синдрома Жилиа де ля Туретта отводят нарушению обмена дофамина, а именно избыточному выбросу в синапсах полосатого тела, что в свою очередь приводит к нейромедиаторному

дисбалансу в нейронной сети неокортекс – стриатум – таламус – неокортекс [3]. Согласно последним гипотезам, при синдроме Жилиа де ля Туретта на уровне стриарной системы происходит некая ошибка считывания информации, что ведет к непроизвольному движению, воспринимаемому в кортико-стриато-таламо-кортикальном пути как произвольное [1–6].

Учитывая, что центральным звеном патогенеза тиковых расстройств является избыток дофамина в стриатуме, в качестве первой линии терапии при синдроме Жилиа де ля Туретта используются антипсихотические препараты. При этом предпочтение отдается препаратам 2-й генерации – алимемазину, арипипразолу, тиаприду, кветиапину, рисперидону [7, 8]. Так, многочисленными исследованиями показано, что антипсихотики, которые являются блокаторами рецепторов дофамина, снижают тяжесть тика примерно на 70% [1, 9].

Однако остается открытым вопрос рациональной психофармакотерапии тех 30% пациентов с синдромом Жилиа де ля Туретта, для которых антипсихотики являются неэффективными. В европейских странах предпочтение отдается препаратам из группы центральных альфа2-адреномиметиков – клонидину и гуанфацину, имеющим наиболее высокий уровень доказательности – А<sup>1</sup>. Кроме того, клонидин и гуанфацин зарекомендовали себя как эффективные препараты в лечении синдрома Жилиа де ля Туретта в сочетании с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ)<sup>2</sup>. Однако данные лекарственных средства не зарегистрированы в Российской Федерации для использования в детском возрасте.

Согласно Европейским клиническим рекомендациям 2022 г., альтернативным вариантом лечения синдрома Жилиа де ля Туретта с резистентностью к антипсихотикам является тетрабенезин<sup>3</sup>, ингибитор везикулярного транспортера моноаминов 2-го типа. Он истощает пресинаптические запасы дофамина и серотонина, блокирует постсинаптические дофаминовые рецепторы. Как заявлено в многочисленных исследованиях, ввиду предполагаемой сверхчувствительности дофаминергических рецепторов, которые, как считается, отвечают за тики при синдроме Туретта, тетрабенезин может быть альтернативой лечению антипсихотическими препаратами<sup>4</sup>. В некоторых клинических исследованиях гиперкинетических двигательных расстройств, включающих пациентов с синдромом Жилиа де ля Туретта, тетрабенезин продемонстрировал высокую эффективность в лечении тиков, подавляя их более чем на 75–80% от изначальной тяжести [10]. Кроме того, результаты ретроспективного анализа 77 историй болезни пациентов с синдромом Туретта показали, что 18–24-месячное лечение тетрабенезином привело к умеренному или выраженному улучшению симптомов более чем у 80% пациентов [11].

Исследования эффективности и безопасности тетрабенезина в отношении тиков при синдроме Жилиа де ля

Туретта начались в 1974 г., затем было проведено нерандомизированное открытое перекрестное исследование, подтвердившее эффективность препарата у 40% пациентов [12]. Дальнейшие ретроспективные исследования были продолжены в 1984, 1987, 1988, 1997, 2004 и 2007 гг. и показали вариативную эффективность тетрабенезина – от 33 до 94% пациентов отмечали улучшение [12–17]. По данным исследования V. Roessner и соавт. (2022), посвященного изучению эффективности тетрабенезина в лечении тиков при синдроме Жилиа де ля Туретта, эффективность препарата была установлена у 76% пациентов в суточной дозировке 75 мг<sup>5</sup> [10].

### Описание клинического случая

Пациент 12 лет, мальчик. Родители предъявляли жалобы на постоянные двигательные и вокальные тики, мешающие обучению и социальной адаптации. Кроме того, родители в последнее время отмечали повышение тревожности и раздражительности у ребенка.

Анамнез жизни: беременность протекала с токсикозом в I триместре, роды – срочные, с элементами гипоксии, Апгар 5–6 баллов. Перинатальный анамнез: диагностировано перинатальное поражение центральной нервной системы (ПП ЦНС) по типу синдрома двигательных нарушений, что требовало наблюдения у невролога до 1 года. Психомоторное развитие: речевое развитие с задержкой – первые фразы в 2,5 года. Моторика в норме. У ребенка отмечаются трудности с усидчивостью и повышенная отвлекаемость. Семейный анамнез: у отца в подростковом возрасте отмечались навязчивые движения, не диагностированные официально.

Из анамнеза известно, что первоначальные симптомы появились в возрасте 10,5 года в виде частого моргания и напряжения лицевых мышц. Родители связывали это с утомлением, перегрузкой ребенка в школе. В течение последующего месяца присоединились подергивания шеи, плечевого пояса, а также вокализмы (гортанные крики), возникавшие преимущественно в вечернее время, на фоне волнения или во время голода. Эпизоды тиков не поддавались произвольному контролю, усиливались при усталости. Родителями самостоятельно были предприняты попытки лечения магнийсодержащими препаратами, но без выраженного клинического эффекта. В возрасте 12 лет ребенок был направлен к детскому неврологу с подозрением на синдром Жилиа де ля Туретта. На момент исследования пациент находился на стационарном лечении.

Неврологический статус на момент осмотра: сознание ясное, контакту доступен, реакция на осмотр адекватная. Черепно-мозговые нервы: фотореакция сохранена, движения глаз в полном объеме, лицо симметричное, язык по средней линии; глотание, фонация сохранены. Парезов и параличей нет. Сухожильные рефлексы симметричные, оживлены, с расширением рефлексогенных

<sup>1</sup> Roessner V., Eichele H., Stern J.S., Skov L., Rizzo R., Debes N.M. et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders-version 2.0. Part III: pharmacological treatment. *Eur Child Adolesc. Psychiatry*. 2022;31(3):425–441. <https://doi.org/10.1007/s00787-021-01899-z>

<sup>2</sup> Там же.

<sup>3</sup> Тетрабенезин зарегистрирован в Российской Федерации для лечения хореи Гентингтона (рег. №: ЛП-003341 от 02.12.15)

<sup>4</sup> Там же а также: Roessner, V., Plessen, K.J., Rothenberger, A., Ludolph A.G., Rizzo R., Skov L. et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*. 2011;20:173–196. <https://doi.org/10.1007/s00787-011-0163-7>

<sup>5</sup> Там же.

зон. В пробе Ромберга устойчив. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Присутствуют множественные моторные тики: моргание, повороты головы, подергивание правой руки. Вокальные тики: хмыканье, постукивание языком, негромкие выкрики. Симптоматика усиливается при усталости и волнении. Менингеальные знаки не определяются. Патологические ладонные и стопные рефлексы не вызываются. При оценке тяжести тика по международной Йельской шкале тяжести тиков (Yale Global Tic Severity Scale, YGTSS) сумма баллов составила 38, из них моторные тики – 20, вокальные – 10, общее нарушение функционирования – 8 баллов. Ребенок демонстрировал признаки обсессивно-компульсивного поведения (навязчивые прикосновения, ритуалы при входе в комнату).

При оценке психического статуса отмечена выраженная двигательная расторможенность, импульсивность, снижение фрустрационной толерантности. Речь фразовая, эмоционально окрашена. Наблюдаются элементы эхоталлии и копирования. Кроме того, выявлены нарушения сна: трудности засыпания, пробуждения по ночам. Эмоциональная лабильность, страхи (темноты, громких звуков, незнакомых людей). Родители отмечают склонность к ритуализации действий.

Пациенту была проведена электроэнцефалография (ЭЭГ), по результатам которой выявлено, что фоновая биоэлектрическая активность мозга соответствовала возрасту, эпилептиформной активности не зарегистрировано. На магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга также нет значимых патологических изменений. Кроме того, для дифференцировки синдрома Жилиа де ля Туретта с синдромом PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections) были выполнены гематологическое и иммунологическое исследования (табл. 1). Результаты анализов не выявили патологических изменений в гемограмме и иммунограмме пациента, что позволило исключить синдром PANDAS у данного пациента.

Таким образом, пациенту был выставлен диагноз F95.2, синдром Жилиа де ля Туретта (болезнь множественных моторных и вокальных тиков).

Учитывая неврологический статус пациента и опираясь на Федеральное руководство по детской неврологии, изданное под редакцией профессора В.И. Гузевой (2016), было принято решение назначить пациенту антипсихотический препарат 2-й генерации с анксиолитической активностью – алимемазин в дозировке 30 мг/сут<sup>6</sup>. Эффект терапии оценивался через 3 нед., суммарный балл тяжести тиков регрессировал лишь на 28,9%, тяжесть моторных тиков – на 30%, вокальных тиков – на 20%, нарушение функционирования уменьшилось на 37% (табл. 2).

Было решено перевести пациента на антипсихотический препарат 2-й генерации – рisperидон, являющийся золотым стандартом лечения синдрома Жилиа де ля Туретта<sup>7</sup>. Суточная доза рisperидона составляла 4 мг/сут, эффективность препарата оценивали через 3 нед. Суммарный балл тяжести тиков уменьшился на 36,8%,

**Таблица 1.** Гематологические и иммунологические показатели пациента

**Table 1.** Hematological and immunological parameters of the patient

Показатели	Значение
Гематологический анализ	
Эритроциты	$3,9 \times 10^9$
Гемоглобин, г/л	110
Тромбоциты	$250 \times 10^9$
Лейкоциты	$8,0 \times 10^{12}$
Нейтрофилы сегментоядерные, %	46
Нейтрофилы палочкоядерные, %	5
Лимфоциты, %	45
Моноциты, %	3
Эозинофилы, %	1
Иммунологический анализ	
Антистрептолизин-О, МЕ/мл	20
С-реактивный белок, мг/л	0,2
Ревматоидный фактор, МЕ/мл	8
Антиядерный фактор	Отрицательный
Антитела к циклическому цитрулинированному пептиду, Ед/мл	4

тяжесть моторных тиков – на 35%, вокальных тиков – на 30%, регресс нарушения функционирования составил 50% (см. табл. 2). Фармакотерапия рisperидоном в данном случае, несмотря на высокую эффективность в ряде исследований и большую доказательную базу, оказалась неэффективной у данного пациента. Учитывая низкий фармакологический ответ и на алимемазин, и на рisperидон у данного пациента, был сделан вывод о фармакорезистентности к антипсихотикам.

Согласно Европейским клиническим рекомендациям, при низкой эффективности антипсихотиков рекомендовано заменить их на группу ингибиторов обратного захвата моноаминов<sup>8</sup>. Наиболее исследованным и эффективным в случае синдрома Жилиа де ля Туретта является препарат тетрабеназин, который был назначен пациенту в суточной дозировке 50 мг. Суммарный балл тяжести тиков после 3-недельного приема регрессировал на 84,2% (см. табл. 2).

## Обсуждение

Принято считать, что синдром Жилиа де ля Туретта является мультифакториальным заболеванием, на развитие которого в значительной степени влияют средовые факторы и генетическая предрасположенность [1]. В приведенном клиническом случае у пациента имели место как семейная предрасположенность (наличие у отца навязчивых движений в подростковом возрасте), так и средовой фактор риска развития заболевания (гипоксия в родах, ПП ЦНС по типу моторных нарушений).

Первые симптомы появились в 10,5 года, что выходит за рамки общепринятой тенденции манифестации тиков от 6 до 8 лет [1–3]. Однако дальнейшее развитие симптомов (начало с простых и переход к сложным тикам, их генерализация, появление вокальных тиков позже моторных) являются классическим примером развития синдрома Жилиа де ля Туретта [3–9].

<sup>6</sup> Федеральное руководство по детской неврологии / под редакцией проф. Гузевой В.И. М:ООО «МК», 2016: 656. ISBN 978-5-91894-054-9

<sup>7</sup> Roessner V., Eichele H., Stern J.S., Skov L., Rizzo R., Debes N.M. et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders-version 2.0. Part III: pharmacological treatment. *Eur Child Adolesc. Psychiatry.* 2022;31(3):425–441. <https://doi.org/10.1007/s00787-021-01899-z>

<sup>8</sup> Там же.

Таблица 2. Тяжесть тиков до и после лечения по шкале YGTSS

Table 2. Severity of tics before and after treatment according to the YGTSS scale

Препарат	Показатель	Тяжесть тиков до лечения, балл	Тяжесть тиков после лечения, балл	Регресс тяжести тиков
Алимемазин (30 мг/сут)	Моторные тики	20	14	-30%
	Вокальные тики	10	8	-20%
	Нарушение функционирования	8	5	-37%
	Суммарный балл	38	27	-28,9%
Рisperидон (4 мг/сут)	Моторные тики	20	13	-35%
	Вокальные тики	10	7	-30%
	Нарушение функционирования	8	4	-50%
	Суммарный балл	38	24	-36,8%
Тетрабенезин (50 мг/сут)	Моторные тики	20	3	-85%
	Вокальные тики	10	2	-80%
	Нарушение функционирования	8	1	-87,5%
	Суммарный балл	38	6	-84,2%

Лечение тиковых гиперкинезов в детском возрасте, в частности синдрома Жилиа де ля Туретта, остается одним из сложнейших вопросов педиатрической неврологии. В продемонстрированном клиническом случае между манифестацией тиков (10,5 года) и обращением к врачу (12 лет) прошло 1,5 года, в ходе которых пациенту не было назначено рациональной фармакотерапии. Возможно, если бы родители пациента обратились за медицинской помощью своевременно, то можно было бы снизить вероятность генерализации тикового процесса и значительно уменьшить степень тяжести тиков. Исследования показывают, что своевременно назначенная фармакотерапия улучшает состояние детей с тиковыми гиперкинезами и в некоторых случаях приводит к полному выздоровлению<sup>9</sup>. Данный клинический случай продемонстрировал, что антипсихотики, являющиеся золотым стандартом психофармакотерапии, не всегда могут быть эффективны в лечении тиков у пациентов с синдромом Жилиа де ля Туретта. Так, в данном случае алимемазин и рisperидон в терапевтических дозах снизили тяжесть тиков у пациента лишь на 28,9 и 36,8% соответственно. Столь малая редукция клинической симптоматики не повлияла положительно на самочувствие пациента и социальную адаптацию в учебном заведении (наличие тиковых гиперкинезов мимических мышц не давали ребенку возможности сконцентрироваться на обучении и были поводом насмешек и буллинга со стороны одноклассников).

В таких случаях, когда фармакологический ответ является неудовлетворительным, актуален поиск других высокоэффективных и в то же время безопасных лекарственных средств, способных подавлять тиковые гиперкинезы у детей. В международных клинических рекомендациях препаратами выбора при резистентности к группе антипсихотических препаратов являются лекарственные средства из группы ингибиторов обратного захвата моноаминов. Наибольшую доказательную базу имеет препарат тетрабенезин<sup>10</sup>.

При использовании тетрабенезина у данного пациента в суточной дозировке 50 мг в течение 3 нед. были достигнуты следующие результаты: тяжесть моторных тиков по шкале YGTSS была редуцирована на 85%, вокальных тиков – на 80%, нарушение функционирования – на 87,5%, суммарный балл снизился на 84,2% от начального уровня. Таким образом, наиболее выраженный фармакологический ответ в отношении тиков у данного пациента был получен от тетрабенезина, при этом на фоне 3-недельной терапии у пациента не отмечалось ни одного побочного действия препарата из указанных в инструкции по применению (сонливость, паркинсонизм, головокружение, атаксия, акатизия, сухость во рту, амнезия). Необходимо дальнейшее наблюдение за состоянием пациента с оценкой эффективности терапии для коррекции дозировки и учета нежелательных реакций.

Данный клинический случай применения тетрабенезина при фармакорезистентном синдроме Жилиа де ля Туретта подтвердил эффективность препарата в лечении фармакорезистентных тиков.

### Заключение

Приведенный клинический случай показал эффективность применения тетрабенезина у пациента педиатрического профиля с фармакорезистентной формой синдрома Жилиа де ля Туретта. Данный препарат из группы ингибиторов обратного захвата моноаминов может быть использован для преодоления резистентности при отсутствии удовлетворительного фармакологического ответа на антипсихотики.

<sup>9</sup> Федеральное руководство по детской неврологии... М:ООО «МК», 2016. – 656. ISBN 978-5-91894-054-9;

Roessner V., Eichele H., Stern J.S., Skov L., Rizzo R., Debes N.M. et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders-version 2.0. Part III: pharmacological treatment. *Eur Child Adolesc. Psychiatry.* 2022;31(3):425–441. <https://doi.org/10.1007/s00787-021-01899-z>;

Roessner, V., Plessen, K.J., Rothenberger, A., Ludolph A.G., Rizzo R., Skov L. et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry.* 2011;20:173–196. <https://doi.org/10.1007/s00787-011-0163-7>

<sup>10</sup> Там же.

## Литература / References

1. Ueda K., Black K.J. A comprehensive review of tic disorders in children. *J. Clin. Med.* 2021;10(11):2479. <https://doi.org/10.3390/jcm10112479>
2. Bloch M.H., Leckman J.F. Clinical course of Tourette syndrome. *J. Psychosom. Res.* 2009;67:497–501. <https://doi.org/10.1016/j.psychores.2009.09.002>
3. Зыков В.П. Тики и синдром Туретта у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(5):116–124. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120051116>
4. Zykov V.P. Tics and Tourette's syndrome in children. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2020;120(5):116–124. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120051116>
5. Ueda K., Kim S., Greene D.J., Black K.J. Correlates and clinical implications of tic suppressibility. *Curr. Dev. Disord. Rep.* 2021;8(2):112–120. <https://doi.org/10.1007/s40474-021-00230-4>
6. Kaczyńska J., Janik P. Tonic tics in Gilles de la Tourette Syndrome. *Neuropediatrics.* 2021;52(5):370–376. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1722689>
7. Black K.J., Kim S., Yang N.Y., Greene D.J. Course of tic disorders over the lifespan. *Curr. Dev. Disord. Rep.* 2021;8(2):121–132. <https://doi.org/10.1007/s40474-021-00231-3>
8. Kim D.D., Barr A.M., Chung Y., Yuen J.W.Y., Etminan M., Carleton B.C. et al. Antipsychotic-associated symptoms of Tourette syndrome: a systematic review. *CNS Drugs.* 2018;32(10):917–938. <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0559-8>
9. He F., Luo J., Huang Y., et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of aripiprazole oral solution in children and adolescents with Tourette's disorder. *Child Adolesc. Psychiatry Ment. Health.* 2024;18(1):88. <https://doi.org/10.1186/s13034-024-00764-6>
10. Заваденко Н.Н., Доронина О.Б., Нестеровский Ю.Е. Хронические тики и синдром Туретта у детей и подростков: особенности диагностики и лечения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015;115(1):102–109. <https://doi.org/10.17116/jnevro201511511102-109>
11. Zavadenko N.N., Doronina O.B., Nesterovsky Yu.E. Chronic tics and Tourette syndrome in children and adolescents: diagnostic and treatment characteristics. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2015;115(1):102–109. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201511511102-109>
12. Sweet R.D., Bruun R., Shapiro E., Shapiro A.K. Presynaptic catecholamine antagonists as treatment for Tourette syndrome. Effects of alpha methyl para tyrosine and tetrabenazine. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1974;31:857–861. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1974.01760180095012>
13. Porta M., Sassi M., Cavallazzi M., Fornari M., Brambilla A., Servello D. Tourette's syndrome and role of tetrabenazine: review and personal experience. *Clin. Drug Investig.* 2008;28(7):443–459. <https://doi.org/10.2165/00044011-200828070-00006>
14. Jankovic J., Glaze D.G., Frost J.D. Jr. Effect of tetrabenazine on tics and sleep of Gilles de la Tourette's syndrome. *Neurology.* 1984;34:688–692. <https://doi.org/10.1212/wnl.34.5.688>
15. Jankovic J., Rohaidy H. Motor, behavioral and pharmacologic findings in Tourette's syndrome. *Can. J. Neural. Sci.* 1987;14(3):541–546. <https://doi.org/10.1017/s0317167100038087>
16. Jankovic J., Orman J. Tetrabenazine therapy of dystonia, chorea, tics, and other dyskinesias. *Neurology.* 1988;38:391–394. <https://doi.org/10.1212/wnl.38.3.391>
17. Jankovic J., Beach J. Long-term effects of tetrabenazine in hyperkinetic movement disorders. *Neurology.* 1997;48:358–362. <https://doi.org/10.1212/wnl.48.2.358>
18. Paleacu D., Giladi N., Moore O., Stern A., Honigman S., Badarny S. Tetrabenazine treatment in movement disorders. *Clin. Neuropharmacol.* 2004;27(5):230–233. <https://doi.org/10.1097/01.wnf.0000136892.24629.96>
19. Kenney C., Hunter C., Jankovic J. Long-term tolerability of tetrabenazine in the treatment of hyperkinetic movement disorders. *Mov. Disord.* 2007;22:193–197. <https://doi.org/10.1002/mds.21222>

## Информация о вкладе авторов

Сайфитдинхужаев З.Ф. – курирование пациента, написание текста и оформление статьи; Жукова Н.Г. – подготовка и анализ клинических данных пациента, подготовка предварительного варианта рукописи.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Сведения об авторах

**Сайфитдинхужаев Зайнутдинхужа Фазлиддинхужа угли**, лаборант-исследователь, кафедральная научно-образовательная лаборатория когнитивной нейрофизиологии психосоматических отношений, СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия, e-mail: [sayfudinxodjaev2002@gmail.com](mailto:sayfudinxodjaev2002@gmail.com); <https://orcid.org/0009-0007-2184-2708>.

**Жукова Наталья Григорьевна**, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии, СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия, e-mail: [zhukova.ng@ssmu.ru](mailto:zhukova.ng@ssmu.ru); <http://orcid.org/0000-0001-6547-6622>.

Поступила 19.09.2025;  
рецензия получена 15.10.2025;  
принята к публикации 12.11.2025.

## Information on author contributions

Sayfudinkhuzhaev Z.F. – patient supervision, writing of the text and design of the article; Zhukova N.G. – collection and analysis of the patient's clinical data, preparation of a preliminary draft of the manuscript.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## Information about the authors

**Zainutdinhuzha F. Sayfudinhuzhaev**, Research Assistant, Departmental Research and Educational Laboratory of Cognitive Neurophysiology of Psychosomatic Relations, SSMU, Tomsk, Russia, e-mail: [sayfudinxodjaev2002@gmail.com](mailto:sayfudinxodjaev2002@gmail.com); <https://orcid.org/0009-0007-2184-2708>.

**Natalia G. Zhukova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Neurology and Neurosurgery, SSMU, Tomsk, e-mail: [zhukova.ng@ssmu.ru](mailto:zhukova.ng@ssmu.ru); <http://orcid.org/0000-0001-6547-6622>.

Received 19.09.2025;  
review received 15.10.2025;  
accepted for publication 12.11.2025.

# Построение радиомической классификационной модели RadMenGr для различения менингиом головного мозга Grade 1 и Grade 2

Васильев Ю.А.<sup>1</sup>, Карпенко А.К.<sup>2</sup>, Романенко М.О.<sup>1</sup>, Омелянская О.В.<sup>1</sup>,  
Владимирский А.В.<sup>1</sup>, Блохин И.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы (НПКЦ ДиТ ДЗМ), 127051, Российская Федерация, Москва, ул. Петровка 24, стр. 1

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119048, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2.

## Аннотация

Предоперационная дифференциальная диагностика степени злокачественности менингиом остается затруднительной при рутинной магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. Отсутствие надежных неинвазивных инструментов ограничивает возможности ранней стратификации риска и выбора тактики лечения.

**Цель:** построение радиомической классификационной модели RadMenGr, ориентированной на предсказание степени злокачественности менингиом (Grade 1 или Grade 2) на основе T1-взвешенных изображений с контрастным усилением.

**Материал и методы.** Ретроспективное одноцентровое исследование выполнено с использованием открытого анонимизированного набора данных Meningioma-SEG-CLASS. В анализ включены 95 пациентов, в том числе 53 пациента с менингиомами Grade 1, 42 – с менингиомами Grade 2. Из изображений, размеченных вручную, с помощью библиотеки PyRadiomics были извлечены 105 радиомических признаков. Классификация выполнена с применением алгоритма Naïve Bayes после дискретизации признаков методом Entropy-MDL. Оценка диагностической эффективности проводилась с использованием метрик AUC, чувствительности, специфичности и точности. Для оценки стабильности AUC использовался бутстрап-анализ с 10 000 итераций и расчетом 95% доверительного интервала.

**Результаты.** На валидационной выборке ( $n = 46$ ) ROC-AUC составила 0,805 (95% ДИ: 0,671–0,915). Нижняя граница 95% ДИ AUC превышает значение по нулевой гипотезе ( $AUC = 0,63$ ), что подтверждает статистическую значимость полученных результатов ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** В ходе исследования была разработана радиомическая классификационная модель, направленная на дифференциальную диагностику менингиом Grade 1 и Grade 2. Применение алгоритма Naïve Bayes на признаках, извлеченных из T1-взвешенных изображений с контрастным усилением и преобразованных методом дискретизации, позволило достичь значимого уровня диагностической точности. Однако ширина доверительного интервала указывает на невысокую стабильность модели, что требует ее валидации на большой репрезентативной выборке.

<b>Ключевые слова:</b>	радиомика; текстурный анализ; менингиома; классификация; дифференциальный диагноз; магнитно-резонансная томография.
<b>Финансирование:</b>	НИР «Научное обоснование методов лучевой диагностики опухолевых заболеваний с использованием радиомического анализа», (№ ЕГИСУ: № 123031500005-2) в соответствии с Приказом от 21.12.2022 г. № 1196 «Об утверждении государственных заданий, финансовое обеспечение которых осуществляется за счет средств бюджета города Москвы государственным бюджетным (автономным) учреждениям, подведомственным Департаменту здравоохранения города Москвы, на 2023 год и плановый период 2024.
<b>Соответствие принципам этики:</b>	для работы с данными пациентов получено разрешение независимого этического комитета на базе ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ» (протокол № 02/2025 от 20.02.2025 г.).
<b>Для цитирования:</b>	Васильев Ю.А., Карпенко А.К., Романенко М.О., Омелянская О.В., Владимирский А.В., Блохин И.А. Построение радиомической классификационной модели RadMenGr для различения менингиом головного мозга Grade 1 и Grade 2. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2026;41(1):213–220. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-213-220">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-213-220</a>

✉ Романенко Мария Олеговна, e-mail: RomanenkoMO@zdrav.mos.ru.

© Васильев Ю. А., Карпенко А. К., Романенко М. О., Омелянская О. В., Владимирский А. В., Блохин И. А., 2026

# Development of a radiomic classification model RadMenGR for discriminating Grade 1 and Grade 2 intracranial meningioma

Vasilev Yu.A.<sup>1</sup>, Karpenko A.A.<sup>2</sup>, Romanenko M.O.<sup>1</sup>,  
Omelyanskaya O.V.<sup>1</sup>, Vladzimirskyy A.V.<sup>1</sup>, Blokhin I.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow Health Care Department (Moscow Center for Diagnostics and Telemedicine), 24 building 1, Petrovka str., Moscow, 127051, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8 build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119048, Russian Federation

## Abstract

**Background.** Preoperative differential diagnosis of meningioma grade remains challenging with routine brain magnetic resonance imaging (MRI). The lack of reliable non-invasive tools limits the potential for early risk stratification and treatment planning.

**Aim:** To develop an interpretable classification radiomic model RadMenGR for predicting meningioma grade (Grade I or Grade II) based on contrast-enhanced T1-weighted images.

**Material and Methods.** This retrospective single-center study was conducted using the open-source anonymized dataset Meningioma-SEG-CLASS. 95 patients were included in the analysis (53 with Grade 1 and 42 with Grade 2 tumors). 105 radiomic features were extracted from manually segmented MR images using PyRadiomics. Classification was performed with a Naive Bayes algorithm following feature discretization using the Entropy / MDL method. Diagnostic performance was assessed using the area under the curve (AUC), sensitivity, specificity, and accuracy. Bootstrap analysis with 10,000 iterations and a 95% confidence interval was used for validation.

**Results.** On the validation cohort ( $n = 46$ ), the ROC-AUC was 0.805 (95% CI: 0.671–0.915). The lower bound of the 95% CI for the AUC exceeded the value under the null hypothesis (AUC = 0.63), confirming the statistical significance of the results ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** This study developed an interpretable radiomic classification model for the differential diagnosis of Grade 1 and Grade 2 meningiomas. The application of a Naive Bayes algorithm to features extracted from contrast-enhanced T1-weighted images and transformed using a discretization method enabled the achievement of a significant level of diagnostic accuracy. However, the width of the confidence interval points to a lack of model robustness, necessitating validation on an independent cohort.

<b>Keywords:</b>	radiomics; texture analysis; meningioma; classification; differential diagnosis; magnetic resonance imaging.
<b>Funding:</b>	“Scientific evidence for using radiomics-guided medical imaging to diagnose cancer”, (USIS No. 123031500005-2) in accordance with the Order No. 1196 dated December 21, 2022 “On approval of state assignments funded by means of allocations from the budget of the city of Moscow to the state budgetary (autonomous) institutions subordinate to the Moscow Health Care Department, for 2023 and the planned period of 2024 and 2025” issued by the Moscow Health Care Department.
<b>Compliance with ethical standards:</b>	the study was approved by the Independent Ethics Committee of Moscow Center for Diagnostics and Telemedicine (Protocol No. 02/2025, dated 20 February 2025).
<b>For citation:</b>	Vasilev Yu.A., Karpenko A.A., Romanenko M.O., Omelyanskaya O.V., Vladzimirskyy A.V., Blokhin I.A. Development of a radiomic classification model RadMenGR for discriminating Grade 1 and Grade 2 intracranial meningioma. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2026;41(1):213–220. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-213-220">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-213-220</a>

## Введение

Менингиомы – гетерогенная группа новообразований с различным биологическим поведением и клиническими исходами [1]. Согласно данным Central Brain Tumor Registry (США) за 2016–2020 гг., менингиомы составляли более трети (40,8%) всех впервые диагностированных опухолей центральной нервной системы [2]. Заболеваемость менингиомами в США составляет 9,73 случая на

100 тыс. человек в год [2]. В структуре случаев болезни опухоли степени Grade 1 (опухоли низкой степени злокачественности, характеризующиеся медленным ростом и доброкачественным течением) составляют 80%, Grade 2 (атипичные опухоли с высоким риском рецидива и более агрессивным течением) – 18%, а Grade 3 (анапластические опухоли с выраженной инвазивностью и неблагоприятным прогнозом) – 2% [1].

Несмотря на высокую распространенность менингиом, в настоящее время остаются нерешенными ключевые вопросы стратификации риска и индивидуализации подходов к лечению. Согласно руководству Европейской ассоциации нейроонкологии EANO, большинство рекомендаций по диагностике и лечению основаны на данных низкого уровня достоверности – преимущественно ретроспективных исследованиях (уровень доказательности III) и экспертных заключениях (уровень надежности рекомендаций C) [3].

Для пациентов с опухолями Grade 1 и Grade 2, которые не всегда удается однозначно дифференцировать с помощью неинвазивных методов рутинной диагностики [4], прогноз и тактика ведения существенно различаются. Так, менингиомы Grade 1 являются наиболее распространенными и обычно характеризуются благоприятным прогнозом. После тотальной резекции (Simpson 1) риск рецидива в течение 10 лет составляет от 20 до 39%. У бессимптомных пациентов с небольшими опухолями Grade 1 возможно динамическое наблюдение без немедленного вмешательства, при этом магнитно-резонансная томография (МРТ) проводится раз в год в течение первых 5 лет, а затем один раз в два года [3]. Менингиомы Grade 2, напротив, демонстрируют более агрессивное клиническое поведение и сопровождаются существенно более высоким риском рецидива. Даже после полной резекции риск рецидива через 5 лет может достигать 30%, а после субтотальной резекции – до 40%. В связи с этим пациенты с Grade 2 требуют активного наблюдения, включающего МРТ каждые 6 мес. в течение первых 5 лет, а затем ежегодно [3]. После неполной резекции Grade 2 менингиом однозначно рекомендуется адъювантная лучевая терапия, а при полной резекции данный вопрос остается открытым и должен решаться индивидуально. Поэтому задача прогнозирования гистологического типа менингиом до операции приобретает клиническую значимость, позволяя потенциально изменить стратегию лечения и наблюдения.

МРТ является методом выбора для визуализации менингиом, обеспечивая высокую контрастность мягких тканей и точное определение границ образования [3]. Исследование позволяет оценить размеры опухоли, степень инвазии, вовлечение сосудов и окружающих структур, а также наличие перитуморального отека. Благодаря высокой пространственной разрешающей способности МРТ применяется для диагностики, планирования хирургического вмешательства, лучевой терапии и последующего наблюдения.

В исследовании F. Brugada-Bellsolà и соавт. [5] была оценена применимость шкалы AIMSS (Asian Intracranial Meningioma Scoring System), предназначенной для стратификации риска быстрого роста случайно обнаруженных при МРТ бессимптомных менингиом. Решение по тактике лечения данных новообразований зависит от прогноза роста. В исследовании ретроспективно проанализировано 69 опухолей у 46 пациентов. Авторы показали, что при помощи четырех простых радиологических признаков (размер, наличие кальцинатов, перитуморальный отек, интенсивность сигнала на T2-МРТ) можно достоверно различать низкий и средний риск роста опухоли. Несмотря на ограниченность AIMSS в предсказании быстрого роста в группе высокого риска, что связано с небольшим размером выборки, работа подчеркивает практическую ценность раннего прогноза: своевременное выявление

склонности к росту позволяет избежать запоздалого вмешательства и минимизировать хирургические риски.

Радиомика является перспективным направлением для неинвазивного анализа медицинских изображений, однако ее широкое внедрение ограничено доступностью моделей и их интерпретируемостью [6]. Согласно метаанализу T. Lee и соавт., из 268 анализируемых исследований только 39,9% ( $n = 107$ ) были доступными для повторного использования, а среди методов глубокого обучения этот показатель составил всего 11,5% [7]. В контексте данного исследования доступность модели означала, что статья содержала полную техническую информацию, позволяющую независимо воспроизвести модель на новом наборе данных.

Цель исследования: построение радиомической классификационной модели RadMenGr, которая ориентирована на предсказание степени злокачественности менингиомы Grade 1 или Grade 2 на основе T1-взвешенных МРТ с контрастным усилением.

## Материал и методы

### Критерии соответствия

Данное исследование представляет собой одноцентровый ретроспективный анализ. В исследовании RadMenGr вторично использовался открытый набор данных Meningioma-SEG-CLASS [8], содержащий сегментированные и классифицированные изображения менингиом Grade 1 и Grade 2. Пациентам проводилось хирургическое лечение с 2010 по 2019 гг. Для каждого пациента были доступны предоперационные в режимах T1, T1 с контрастным усилением (T1-CE) и T2-FLAIR. Сканирование проводилось на аппаратах различных производителей, включая 1.5 Т и 3Т модели от GE (Optima, Discovery, Signa), Philips (Achieva, Intera), Toshiba (Titan, MRT 200, Galan), Hitachi (Oasis, Echelon) и Siemens (Symphony, Skyra). Параметры сканирования для последовательностей T1-CE и T2-FLAIR приведены в таблице 1. Набор данных также содержит данные о возрасте и поле пациентов, степени злокачественности и гистологическом варианте менингиом, наличии инвазии в мозг, митотическом индексе и локализации опухоли. Из исследования исключались пациенты с наличием множественных менингиом.

Таблица 1. Параметры сканирования

Table 1. Scanning parameters

Параметр	T1-CE	T2-FLAIR
Время повторения (TR), мс	7–8	8000–11000
Время эхо (TE), мс	2–3	120–159
Размер вокселя	256 × 256	256–512 × 256–512
Изотропное пространственное разрешение в плоскости, мм	1,016	0,4–0,9
Толщина среза, мм	1–2	2–7
Поле обзора (FOV), мм <sup>2</sup>	100	80–100
Угол наклона, градусы	15°	90°–180°

### Основной исход исследования

Основным исходом исследования являлась диагностическая точность разработанной модели для предоперационного различения менингиом Grade 1 и Grade 2 на основании радиомических признаков.

## Методы регистрации исходов

### Радиомический анализ

Перед извлечением признаков все МР-изображения прошли процедуру нормализации интенсивности, что обусловлено высокой вариабельностью сигналов внутри и между МР-исследованиями. Все изображения и соответствующие сегментации были ресемплированы до изотропного воксельного разрешения 2 мм × 2 мм × 2 мм. Для интерполяции применялся B-spline интерполятор, обеспечивающий гладкие преобразования и сохранение непрерывности тканей при изменении масштаба.

Радиомические признаки извлекались с использованием оригинальных фильтров. Параметры извлечения включали ширину бина 25, сдвиг воксельного массива 1000 и радиус ядра 2. Из масок области интереса T1-взвешенных изображений с контрастным усилением с помощью PyRadiomics были извлечены следующие 105 текстурных признаков.

### Работа с данными

Для разработки модели данные были разделены на обучающую и валидационную подгруппы с использованием стратифицированной выборки для сохранения баланса классов. Дискретизация признаков для уменьшения их числа проведена с помощью виджета «Preprocess», опция Entropy-MDL. Построение радиомической модели выполнено методом наивного Байеса (Naïve Bayes). Для интерпретации и визуализации модели использовались виджеты «Explain Model» (SHapley Additive exPlanations) и «Feature Importance». График Feature Importance показывает оценку важности признаков по уменьшению AUC при пермутации значений каждого признака (выбранное число пермутаций – 500).

Анализ данных выполнен в RStudio версии 4.1.2 [9], Jupyter версии 2.6.24 и Orange версии 3.37. В качестве порогового уровня статистической значимости было принято значение 0,05 (одностороннее). Вся последовательность построения модели представлена на рисунке 1 в виде схемы взаимодействия виджетов в интерфейсе Orange.

## Статистический анализ

### Расчет и обоснование размера выборки

Для оценки необходимого размера выборки был использован веб-калькулятор MedCalc (<https://www.medcalc.org>) с функцией сравнения двух ROC AUC как ключевых показателей диагностической точности модели (<https://www.medcalc.org/calc/sample-size-area-under-roc-curve.php>). В качестве нулевой гипотезы принималось предположение, что модель обладает низкой дискриминирующей способностью:  $AUC \leq 0,63$ . Согласно Т. Upreti и соавт. [4], такое значение отражает диагностическую точность признака перитуморального отека, который является одним из наиболее часто встречающихся и легко визуализируемых рентгенологических признаков на МРТ. В качестве значения альтернативной гипотезы выбрана ожидаемая производительность на основе результатов ранее опубликованных работ. В исследовании J.H. Park и соавт. [10], комбинирующем текстурные и клинические признаки, модели машинного обучения достигали AUC от 0,80 до 0,87 для дифференциальной диагностики Grade 1 и Grade 2 менингиом. Это значение отражает реалистич-

ную цель для предоперационной классификационной модели. Таким образом, значение альтернативной гипотезы соответствовало ожидаемому уровню  $AUC > 0,83$ .

Для достижения мощности теста 80% ( $1 - \beta = 0,8$ ) при уровне значимости  $\alpha = 0,05$  (односторонняя) и равном размере групп расчет показал, что для оценки метрик диагностической модели на внутренней валидационной выборке потребуется минимум по 23 наблюдения в каждой группе, то есть 46 пациентов.

### Методы статистического анализа данных

Для проверки нормальности распределения параметров выборки использовался тест Шапиро – Уилка. Номинальные переменные были приведены в виде процентного соотношения каждого из классов к общей выборке. Оценка качества классификационной модели проводилась с использованием следующих метрик: чувствительность, специфичность, точность, ROC-AUC, прогностическая ценность положительного и отрицательного результата (PPV и NPV). Для проверки значимости результатов нижняя граница 95% доверительного интервала AUC сравнивалась с пороговым значением AUC при нулевой гипотезе. Для оценки стабильности AUC был проведен бутстрап-анализ с 10 000 итераций.

## Результаты

### Объекты исследования

После исключения из набора данных одного пациента по причине наличия множественных менингиом в исследование были включены 95 пациентов: 53 пациента с менингиомой Grade 1 и 42 пациента с менингиомой Grade 2. Распределение возраста пациентов соответствовало нормальному распределению ( $p > 0,05$ ). Средний возраст составил  $56 \pm 14$  лет. Среди пациентов преобладали женщины (67 человек, 70,5%), мужчины (28 человек) составили 29,5%.

### Основные результаты исследования

Для валидационной выборки ( $n = 46$ ) ROC-AUC составила 0,805 (95% ДИ: 0,671–0,915). Чувствительность модели достигла 0,85 (95% ДИ: 0,64–0,948), а специфичность – 0,577 (95% ДИ: 0,389–0,745), точность равнялась 0,696 (95% ДИ: 0,552–0,809), прогностическая ценность положительного результата (PPV) – 0,607 (95% ДИ: 0,424–0,764), а прогностическая ценность отрицательного результата (NPV) – 0,833 (95% ДИ: 0,608–0,942). Матрица сопряжения приведена в таблице 2, метрики диагностической точности с 95% ДИ – в таблице 3.

Таблица 2. Матрица сопряжения для валидационной выборки

Table 2. Confusion matrix for the validation set

Степени злокачественности менингиом	Прогноз модели (Grade 1)	Прогноз модели (Grade 2)	Итого
Grade 1	15	11	26
Grade 2	3	17	20
Итого	18	28	46

На рисунке 2 представлен SHAP-график пяти наиболее значимых признаков, используемых моделью для предсказания Grade 2 менингиом. К этим радиомическим признакам относятся: original\_shape\_SurfaceArea (Признаки формы\_Площадь поверхности), original\_

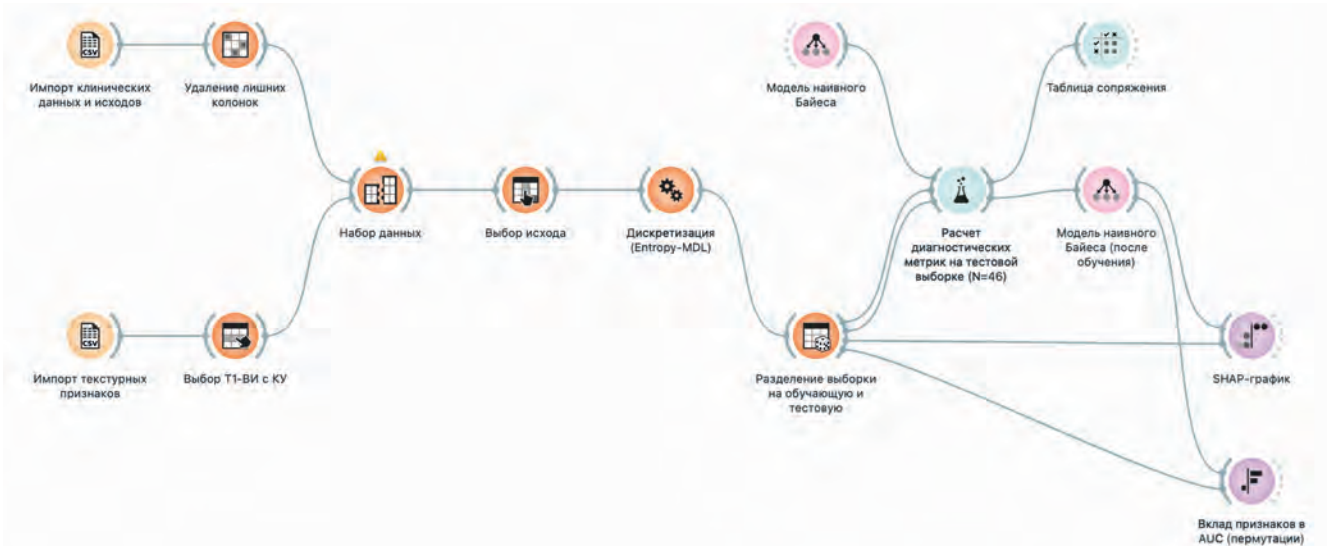


Рис. 1. Схема модели в интерфейсе Orange  
Fig. 1. Orange workflow diagram

Таблица 3. Диагностические метрики RadMenGr  
Table 3. Diagnostic metrics of RadMenGr

Метрика	Значение	95% ДИ
AUC	0,805	0,671–0,915
Чувствительность	0,850	0,640–0,948
Специфичность	0,577	0,389–0,745
Точность	0,696	0,552–0,809
PPV	0,607	0,424–0,764
NPV	0,833	0,608–0,942

shape\_VoxelVolume (Признаки формы\_Воксельный объем), original\_glrIm\_RunLengthNonUniformity (Матрица длин серий уровней серого\_Неравномерность длины ряда), original\_shape\_LeastAxisLength (Признаки формы\_Наименьшая длина оси) и original\_shape\_Maximum2DDiameterColumn (Признаки формы\_Максимальный 2D диаметр, колонка). Для большинства перечисленных признаков высокие значения (красные точки) смещают предсказание модели вправо, увеличивая вероятность целевого класса, тогда как низкие значения (синие точки) – влево, уменьшая ее. Именно характеристики формы образования (4 из 5 признаков) и показатели его неоднородности являются ключевыми детерминантами решения модели, причем большие размеры и выраженная неоднородность чаще ассоциированы с повышенной вероятностью целевого класса.

Также был получен график Feature Importance, на котором представлены Топ-5 радиомических признаков по степени влияния на AUC классификационной модели:

original\_glszm\_ZoneEntropy – Характеристики матрицы размера зон уровня серого\_Энтропия зон; original\_glcm\_Imc1 – Характеристики матрицы совпадения уровней серого\_Информационная мера корреляции 1; original\_glszm\_SizeZoneNonUniformity – Характеристики матрицы размера зон уровня серого\_Размер зон неоднородности; original\_gldm\_DependenceEntropy – Матрица зависимости уровней серого\_Энтропия зависимости; original\_shape\_MinorAxisLength – Признаки формы\_Длина малой оси (рис. 3). Из графика видно, что наибольший вклад в AUC внесли радиомические признаки энтропии и корреляции (glszm\_ZoneEntropy, glcm\_Imc1).

Для оценки стабильности AUC был проведен бутстрап-анализ с 10 000 итераций. Полученный доверительный 95% интервал составил от 0,671 до 0,915. Результат отражает хорошую дискриминационную способность модели и ее низкую стабильность.

При сопоставлении нижней границы 95% доверительного интервала с пороговым значением AUC не выявлено их пересечения (0,67 vs 0,63). Это свидетельствует о наличии статистически значимой разницы между AUC модели и AUC H0 ( $p < 0,05$ ).

### Обсуждение

Менингиомы головного мозга не имеют специфических клинических симптомов и часто являются случайной находкой при МРТ. Степень злокачественности менингиомы влияет на агрессивность роста опухоли и вероятность рецидива после лечения [1].

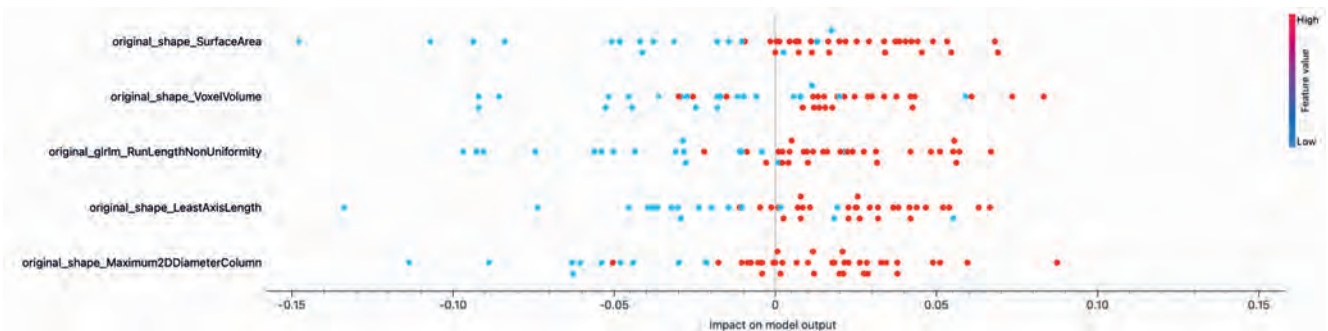


Рис. 2. SHAP-график вклада радиомических признаков в предсказание класса Grade 2 (см. расшифровку признаков в тексте)  
Fig. 2. SHAP plot of radiomic feature contributions to Grade 2 class prediction (see feature descriptions in the text)

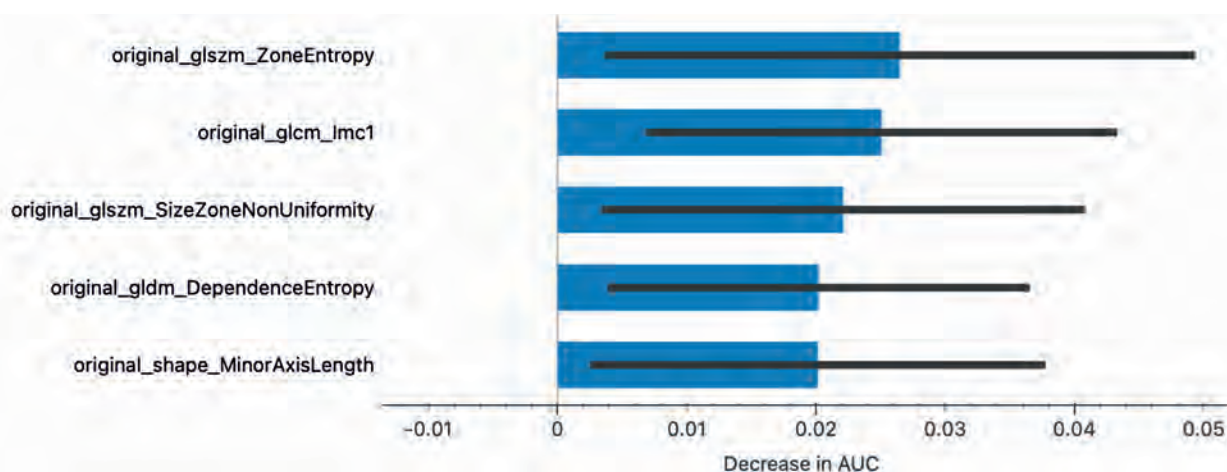


Рис. 3. Топ-5 радиомических признаков по степени влияния на AUC классификационной модели

Fig. 3. Top 5 radiomic features ranked by their influence on the classification model's AUC

На данный момент золотым стандартом верификации опухоли и определения степени ее злокачественности остается хирургическая резекция и гистологическое исследование. Однако по данным нейровизуализации может быть выбрана стратегия лечения, которая варьируется от динамического наблюдения за пациентом до радикальной резекции новообразования с последующим курсом адьювантной терапии [11]. Возможность определить степень злокачественности предоперационно по одной временной точке позволит усовершенствовать планирование лечения для каждого конкретного случая.

Радиомический анализ менингиом активно развивается. Согласно систематическому обзору 2023 г., наиболее распространенной темой оригинальных работ является классификация менингиом с другими новообразованиями центральной нервной системы (102 публикации 54%), в то время как оценке степени злокачественности менингиом посвящено 27 публикаций (14%) [12]. Среди моделей, различающих степень злокачественности менингиом, 74% определяли менингиомы низкой и высокой степени злокачественности (Grade 1 и Grade 2 + 3) и только 11% моделей различали исключительно Grade 1 и Grade 2. Следует отметить, что Всемирная организация здравоохранения также объединяет Grade 2 и 3 как менингиомы высокой степени злокачественности. Средний показатель площади под кривой ROC-AUC для всех моделей составил 0,85 с диапазоном от 0,69 до 0,97. Чувствительность моделей достигла 79,7 (в диапазоне от 54 до 100%), а специфичность составила 84,0 (в диапазоне от 62,5 до 100%).

Нами была разработана диагностическая модель RadMenGr, которая определяет степень злокачественности менингиом (Grade 1 или Grade 2) на основе радиомических признаков МР-изображений. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,805, что превышает метрики врачей-рентгенологов, доступные в литературе [4]. Так, наибольшую точность в различении рентгенологами менингиом высокой и низкой степени злокачественности демонстрируют признаки «нечеткость контуров образования» и «гетерогенное контрастирование образования» (AUC 0,788 и 0,703 соответственно) [4]. Границы 95% доверительного интервала демонстрируют невысокую стабильность разработанной модели, для повышения ее стабильности необходимо проведение дальнейших исследований на большей выборке с внешней валидацией. Наибольший вклад в SHAP-график прогноза нашей мо-

дели вносят радиомические признаки формы. Высокая чувствительность модели при умеренной специфичности указывает на хорошую способность прогнозирования более агрессивных менингиом Grade 2.

В нашей работе мы осознанно сосредоточились на анализе открытого набора данных и извлеченных радиомических признаков и оценке того, насколько эффективно может работать алгоритм Naive Bayes на небольшой, но репрезентативной выборке. Отдельно необходимо отметить использование Entropy-MDL. В радиомическом анализе извлекаются сотни признаков, а выбранный нами способ дискретизации автоматически группирует непрерывные значения в компактные, информативные интервалы, резко сокращая размерность данных и устраняя избыточные признаки, которые напрямую ведут к переобучению. Это принципиально повышает обобщающую способность моделей машинного обучения и снижает их чувствительность к шуму в исходных признаках [13].

При поиске исследований иностранных авторов со схожей методологией обращает на себя внимание работа А.Т. Хейла и соавт. [14], где была использована модель на основе Naive Bayes, которая классифицировала менингиомы Grade 1 и 2. Выборка составила 124 пациента, AUC – 0,71, авторы использовали набор клинических и рентгенологических характеристик. Однако данная модель не является радиомической. В анализ были включены такие рентгенологические признаки, как объем опухоли, ее локализация, перитуморальный отек и др. В работе А.Т. Хейла и соавт. было показано сравнение различных алгоритмов машинного обучения, включая ANN, SVM, k-NN и Naive Bayes с фокусом на достижениях максимальной прогностической точности. В нашей работе был продемонстрирован потенциал Naive Bayes классификатора как простого и интерпретируемого метода, способного давать клинически значимую предсказательную силу в условиях ограниченной выборки [15]. Таким образом, наше исследование является дополнительным вкладом в понимание того, какие методы могут быть применимы в условиях ограниченных ресурсов.

В другой работе авторы P.F. Ян и соавт. [16] использовали алгоритм Naive Bayes для анализа текстурных признаков, извлеченных из T1-ВИ с контрастным усилением, и морфологических признаков, выявленных врачом-рентгенологом (форма, контур, степень контрастирования). Для обработки данных применялось программное обеспечение MaZda, а отбор признаков осуществлялся с

помощью алгоритма CfsSubsetEval в среде WEKA. В финальную модель были включены три текстурных признака (Horzl\_RLNonUni, S(2,2)SumOfSqs, WavEnHL\_s-3) и три признака формы (GeoFv, GeoW4, GeoW5b). Несмотря на высокий показатель AUC (0,88) при обучении на текстурных признаках, модель демонстрировала низкую чувствительность (0,57) при высокой специфичности (0,92), что может быть связано с выраженным дисбалансом классов в выборке: лишь 21 случай с высокой степенью злокачественности при 110 случаях с низкой степенью злокачественности. При таких соотношениях алгоритмы склонны к смещению в сторону преобладающего класса, что критично в клинических задачах, где особенно важна надежность в обнаружении более агрессивных форм опухолей.

Также стоит отметить, что в работе P.F. Yan и соавт. для извлечения признаков использовалось программное обеспечение MaZda, которое, как показано в сравнительном исследовании J.C. Korte и соавт. [17], уступает более современным открытым программным обеспечениям, таким как PyRadiomics, по воспроизводимости извлекаемых радиомических признаков. Кроме того, MaZda не соответствует IBSI-стандартам, в отличие от PyRadiomics, что ограничивает использование MaZda в современных исследованиях, ориентированных на воспроизводимость и переносимость моделей.

В исследовании J.H. Park и соавт. [10] была реализована комбинированная модель для предсказания степени злокачественности менингиом, включающая радиомические и визуальные признаки. Примечательно, что визуальные признаки, обработанные с помощью Naive Bayes, показали высокую эффективность (AUC = 0,82), в то время как модель, работающая с радиомическими данными, на основе LightGBM продемонстрировала более низкий результат (AUC = 0,72). В отличие от этой работы, в нашем исследовании был использован Naive Bayes непосредственно на предварительно дискретизированных радиомических признаках. Это позволило достичь AUC = 0,805 при использовании только одного типа изображений (T1-CE) и без привлечения клинической оценки. Таким образом, модель RadMenGr демонстрирует конкурентные результаты по сравнению с более сложными алгоритмами машинного обучения.

### Ограничения исследования

Настоящее исследование носит ретроспективный характер с вторичным использованием открытого набора данных, собранного на базе одного центра. При сборе данных не проводилась оценка постоянства параметров получаемых изображений и соответствия их качества, что могло оказать влияние на извлеченные текстурные признаки, поэтому необходим контроль технического состояния магнитно-резонансного томографа по клиническим изображениям головного мозга [18, 19].

Помимо этого, малый размер выборки ограничивает применимость полученных результатов. Также из исследования был исключен один пациент с множественными менингиомами для минимизации систематической ошибки, поскольку такие случаи не представляют собой типичную картину для большинства пациентов с менингиомами.

Распределение между типами менингиом, согласно данным Всемирной организации здравоохранения, составляет: 80% Grade 1, 18% Grade 2 и 2% Grade

3 соответственно [1]. Однако распределение в когорте, использованной для создания модели RadMenGr, отличается и составляет 55% на 45% для Grade 1 и Grade 2. Менингиомы же Grade 3 в исследование не включались, что представляет собой дополнительное ограничение модели.

### Заключение

Настоящее исследование направлено на создание радиомической классификационной модели для предоперационного прогнозирования степени злокачественности менингиом. Применение алгоритма Naive Bayes на признаках, извлеченных из T1-взвешенных изображений с контрастным усилением и преобразованных методом дискретизации, демонстрирует принципиальную возможность для стратификации менингиом Grade 1 и Grade 2. Однако для внедрения разработанной радиомической модели в клиническую практику требуется ее валидация в многоцентровых исследованиях на большой репрезентативной выборке.

### Литература / References

1. Yarabarla V., Mylarapu A., Han T.J., McGovern S.L., Raza S.M., Beckham T.H. Intracranial meningiomas: an update of the 2021 World Health Organization classifications and review of management with a focus on radiation therapy. *Front. Oncol.* 2023;13:1137849. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1137849>
2. Ostrom Q.T., Price M., Neff C., Cioffi G., Waite K.A., Kruchko C. et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2016–2020. *Neuro. Oncol.* 2023;25:iv1–99. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noad149>
3. Goldbrunner R., Minniti G., Preusser M., Jenkinson M.D., Sallabanda K., Houdart E. et al. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. *Lancet Oncol.* 2016;17:e383–e391. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30321-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30321-7)
4. Upreti T., Dube S., Pareek V., Sinha N., Shankar J. Meningioma grading via diagnostic imaging: A systematic review and meta-analysis. *Neuroradiology.* 2024;66:1301–1310. <https://doi.org/10.1007/s00234-024-03404-0>
5. Brugada-Bellsolà F., Teixidor Rodríguez P., Rodríguez-Hernández A., García-Armengol R., Tardáguila M., González-Crespo A. Growth prediction in asymptomatic meningiomas: the utility of the AIMSS score. *Acta Neurochir. (Wien.)*. 2019;161:2233–2240. <https://doi.org/10.1007/s00701-019-04056-3>
6. Васильев Ю.А., Владзимирский А.В. Искусственный интеллект в лучевой диагностике: Per Aspera Ad Astra. М: Издательские решения; 2025:491. ISBN 978-5-0067-5622-9.
7. Vasilev Y.A., Vladzimirskyy A.V. Artificial intelligence in radiology: Per Aspera Ad Astra. М: Izdatelskie Resheneiya; 2025:491. (In Russ.). ISBN 978-5-0067-5622-9.
7. Lee T., Lee J.H., Yoon S.H., Park S.H., Kim H. Availability and transparency of artificial intelligence models in radiology: a meta-research study. *Eur. Radiol.* 2025. <https://doi.org/10.1007/s00330-025-11492-6>
8. Vasantachart A., Cao Y., Shen Z., Cheng K., Gribble M., Ye J.C. et al. A repository of grade 1 and 2 meningioma MRIs in a public dataset for radiomics reproducibility tests. *Med. Phys.* 2024;51(3):2334–2344. <https://doi.org/10.1002/mp.16763>
9. Блохин И.А., Коденко М.Р., Шумская Ю.Ф., Гончар А.П., Решетников Р.В. Проверка гипотез исследования с использованием языка R. *Digital Diagnostics.* 2023;4(2):238–247. <https://doi.org/10.17816/DD121368>
9. Blokhin I.A., Kodenko M.R., Shumskaya Yu.F., Gonchar A.P., Reshetnikov R.V. Hypothesis testing using R. *Digital Diagnostics.* 2023;4(2):238–247. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/DD121368>
10. Park J.H., Quang L.T., Yoon W., Baek B.H., Park I., Kim S.K. Predicting histologic grade of meningiomas using a combined model of radiomic and clinical imaging features from preoperative MRI. *Biomedicine.* 2023;11:3268. <https://doi.org/10.3390/biomedicine11123268>
11. Buerki R.A., Horbinski C.M., Kruser T., Horowitz P.M., James C.D., Lukas R.V. An overview of meningiomas. *Future Oncol.* 2018;14:2161–2177. <https://doi.org/10.2217/fon-2018-0006>

12. Patel R.V., Yao S., Huang R.Y., Bi W.L. Application of radiomics to meningiomas: A systematic review. *Neuro. Oncol.* 2023;25:1166–1176. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noad0028>
13. Woznicki P., Laqua F.C., Al-Haj A., Bley T., Baessler B. Addressing challenges in radiomics research: systematic review and repository of open-access cancer imaging datasets. *Insights Imaging.* 2023;14:216. <https://doi.org/10.1186/s13244-023-01556-w>
14. Hale A.T., Stonko D.P., Wang L., Strother M.K., Chambless L.B. Machine learning analyses can differentiate meningioma grade by features on magnetic resonance imaging. *Neurosurg. Focus.* 2018;45:E4. <https://doi.org/10.3171/2018.8.FOCUS18191>
15. Santhosh G. Medical Image Classification using Interesting Pruning and Machine Learning Algorithm. *International Journal of Intelligent Systems and Applications in Engineering.* 2024;12(21s):4260–4272. URL: <https://mail.ijisae.org/index.php/IJISAE/article/view/6284> (23.01.2026).
16. Yan P.F., Yan L., Hu T.T., Xiao D.D., Zhang Z., Zhao H.Y. et al. The potential value of preoperative MRI texture and shape analysis in grading meningiomas: a preliminary investigation. *Transl. Oncol.* 2017;10:570–577. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2017.04.006>
17. Korte J.C., Cardenas C., Hardcastle N., Kron T., Wang J., Bahig H. et al. Radiomics feature stability of open-source software evaluated on apparent diffusion coefficient maps in head and neck cancer. *Sci. Rep.* 2021;11:17633. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96600-4>
18. Способ контроля технического состояния магнитно-резонансного томографа по клиническим изображениям головного мозга. Патент RU 2811031 С1. Васильев Ю.А., Семенов Д.С., Ахмад Е.С., Петрайкин А.В., Смorchкова А.К., Кудрявцев Н.Д. и др. Дата регистрации: 10.01.2024. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=59921654> (23.01.2026). Method of monitoring technical condition of magnetic resonance imaging scanner using clinical images of brain. Patent RU 2811031 C1. Vasilev Yu.A., Semenov E.S., Akhmad E.S., Petryajkin A.V., Smorchkova A.K., Kudryavtsev N.D. et al. Date of registration: 10.01.2024. (In Russ.). URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=59921654> (23.01.2026).
19. Ахмад Е.С., Семенов Д.С., Сергунова К.А., Петрайкин А.В., Андрейченко А.Е., Смирнов А.В. и др. Методика контроля параметров и характеристик магнитно-резонансных томографов в условиях эксплуатации: методические рекомендации. Серия: «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». М: ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ»; 2022:80. Akhmad E.S., Semenov D.S., Sergunova K.A., Petryajkin A.V., Andreychenko A.E., Smirnov A.V. et al. Methodology of monitoring parameters and characteristics of magnetic resonance imaging scanner during operation. of monitoring of Methodical recommendations. Series «The best practices in radiation and instrumental diagnostics». M: Moscow Center for Diagnostics and Telemedicine; 2022:80. (In Russ.).

## Информация о вкладе авторов

Васильев Ю.А., – концепция исследования; Карпенко А.К. – концепция исследования, статистический анализ, написание текста рукописи; Романенко М.О. – редактирование текста рукописи, анализ данных; Владимирский А.В., Омелянская О.В. – редактирование текста рукописи; Блохин И.А. – концепция исследования, статистический анализ, редактирование текста рукописи.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Сведения об авторах

**Васильев Юрий Александрович**, д-р мед. наук, главный врач НПКЦ ДиТ ДЗМ, Москва, Россия, e-mail: [VasilevYA1@zdrav.mos.ru](mailto:VasilevYA1@zdrav.mos.ru); <http://orcid.org/0000-0002-5283-5961>.

**Карпенко Анастасия Константиновна**, студент, Сеченовский Университет, Москва, Россия, e-mail: [nastya271130@gmail.com](mailto:nastya271130@gmail.com); <http://orcid.org/0000-0002-2318-1743>.

**Романенко Мария Олеговна**, младший научный сотрудник, Сектор исследований в лучевой диагностике, НПКЦ ДиТ ДЗМ, Москва, Россия, e-mail: [RomanenkoMO@zdrav.mos.ru](mailto:RomanenkoMO@zdrav.mos.ru); <http://orcid.org/0009-0006-1557-0374>.

**Омелянская Ольга Васильевна**, заместитель директора по перспективному развитию, НПКЦ ДиТ ДЗМ, Москва, Россия, e-mail: [OmelyanskayaOV@zdrav.mos.ru](mailto:OmelyanskayaOV@zdrav.mos.ru); <http://orcid.org/0000-0002-0245-4431>.

**Владимирский Антон Вячеславович**, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе, НПКЦ ДиТ ДЗМ, Москва, Россия, e-mail: [VladimirskijAV@zdrav.mos.ru](mailto:VladimirskijAV@zdrav.mos.ru); <http://orcid.org/0000-0002-2990-7736>.

**Блохин Иван Андреевич**, канд. мед. наук, руководитель Сектора исследований в лучевой диагностике, НПКЦ ДиТ ДЗМ, Москва, Россия, e-mail: [BlockhinIA@zdrav.mos.ru](mailto:BlockhinIA@zdrav.mos.ru); <http://orcid.org/0000-0002-2681-9378>.

Поступила 01.11.2025;  
рецензия получена 29.12.2025;  
принята к публикации 16.01.2026.

## Information on author contributions

Vasilev Yu.A. – study concept; Karpenko A.K. – study concept, statistical analysis, text writing; Romanenko M.O. – manuscript editing, data analysis; Omelyanskaya O.V. – manuscript editing; Vladzymyrskyy A.V. – manuscript editing; Blokhin I.A. – study concept, statistical analysis, manuscript.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## Information about the authors

Yuri A. Vasilev, Dr. Sci. (Med.), Medical Director, Moscow Center for Diagnostics and Telemedicine, Moscow, Russia, e-mail: [VasilevYA1@zdrav.mos.ru](mailto:VasilevYA1@zdrav.mos.ru); <http://orcid.org/0000-0002-5283-5961>.

Anastasia K. Karpenko, Student, Sechenov University, Moscow, Russia, e-mail: [nastya271130@gmail.com](mailto:nastya271130@gmail.com); <http://orcid.org/0000-0002-2318-1743>.

Maria O. Romanenko, Junior Research Scientist, Radiology Research Section, Moscow Center for Diagnostics and Telemedicine, Moscow, Russia, e-mail: [RomanenkoMO@zdrav.mos.ru](mailto:RomanenkoMO@zdrav.mos.ru); <http://orcid.org/0009-0006-1557-0374>.

Olga V. Omelyanskaya, Deputy Director of Prospective Development, Moscow Center for Diagnostics and Telemedicine, Moscow, Russia, e-mail: [OmelyanskayaOV@zdrav.mos.ru](mailto:OmelyanskayaOV@zdrav.mos.ru); <http://orcid.org/0000-0002-0245-4431>.

Anton V. Vladzymyrskyy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director of R&D, Moscow Center for Diagnostics and Telemedicine, Moscow, Russia, e-mail: [VladimirskijAV@zdrav.mos.ru](mailto:VladimirskijAV@zdrav.mos.ru); <http://orcid.org/0000-0002-2990-7736>.

Ivan A. Blokhin, Cand. Sci. (Med.), Head of Radiology Research Section, Moscow Center for Diagnostics and Telemedicine, Moscow, Russia, e-mail: [BlockhinIA@zdrav.mos.ru](mailto:BlockhinIA@zdrav.mos.ru); <http://orcid.org/0000-0002-2681-9378>.

Received 01.11.2025;  
review received 29.12.2025;  
accepted for publication 16.01.2026.

# Анализ причин ошибочной классификации изображений немеланоцитарных опухолей кожи программами на основе технологий искусственного интеллекта

Корабельников Д.И., Ламоткин А.И.

Автономная некоммерческая организация дополнительного профессионального образования «Московский медико-социальный институт имени Ф.П. Гааза», 123056, Российская Федерация, Москва, ул. 2-я Брестская, 5

## Аннотация

Дифференциальная диагностика немеланоцитарных опухолей кожи остается ключевой задачей дерматоонкологии, поскольку своевременное выявление злокачественных форм повышает шансы на успешное лечение. Субъективность традиционных методов стимулирует использование искусственного интеллекта (ИИ), при этом ошибки программ компьютерного зрения требуют анализа их причин.

**Цель исследования:** анализ причин ошибочной классификации изображений немеланоцитарных опухолей кожи программами на основе технологий ИИ.

**Материал и методы.** Для ретроспективного анализа фотоизображений опухолей использованы датасеты, обработанные в программах «Derma Onko Check» и «Melanoma Check». В контексте исследования злокачественные опухоли мы считали положительным результатом, доброкачественные – отрицательным. Для визуализации метрик качества изображений (яркость, контраст, энтропия, размытие, RGB-метрики) использованы боксплоты, парные диаграммы рассеяния, карты различий пиксельных значений. Для визуализации областей, наиболее важных для классификационных решений глубокой нейронной сети, применены два метода объяснимого ИИ: взвешенного картирования активации классов (Score-CAM) и определения чувствительности к окклюзии (Occlusion Sensitivity). Для проверки статистических гипотез использованы t-критерий Уэлча и однофакторный дисперсионный анализ; для оценки связи характеристик – корреляционный анализ по Спирмену.

**Результаты.** Истинно положительные (ИП) результаты характеризовались следующими особенностями: меньшая яркость (медиана – 0,6914 в нормализованной шкале 0–1), что означает естественное равномерное освещение без сильных бликов. Энтропия оказалась высокой (медиана – 4,8584), что указывает на сложную текстуру с многими клинически значимыми деталями: изъязвлением, неровными границами и вариациями пигментации. Размытие было умеренным, обеспечивая приемлемую резкость изображения без сильного смазывания краев и текстуры опухоли. Средние значения красного и зеленого каналов были сбалансированными. Ложноположительные (ЛП) результаты имели повышенную яркость (медиана – 0,7994 – переэкспонированное, слишком светлое фото с бликами), низкую энтропию (медиана – 4,6414 – однородная текстура без сложных паттернов). Значимые различия между ИП и ЛП классами подтверждены для яркости ( $F = 5,1848; p < 0,05$ ), энтропии ( $F = 5,2509; p < 0,05$ ), размытия по FFT ( $F = 3,1136; p < 0,05$ ), среднего значения зеленого канала ( $F = 5,3315; p < 0,05$ ) и среднего значения красного канала ( $F = 3,3812; p < 0,05$ ). Методы объяснимого ИИ и анализ качества фотоизображений показали, что ошибки классификации происходили также из-за артефактов фотосъемки (фон, волосы, тени).

**Заключение.** Разработчикам для обучения программ «компьютерного зрения» рекомендуется проводить предобработку изображений (автоматический баланс белого, гамма-коррекция, фильтры Sobel для усиления текстуры и Wiener для подавления размытости, онлайн-аугментация яркости и контраста), нормализовать цветовые каналы, мониторить ключевые метрики качества после каждой эпохи обучения, использовать аугментацию, компенсирующую отрицательную корреляцию яркость – энтропия и вариабельность освещения. Пользователям рекомендуется соблюдать стандартные условия съемки: равномерное рассеянное освещение без теней и бликов, яркость  $< 0,75$  в нормализованной шкале, отсутствие артефактов в кадре; выполнять съемку в режиме макро с расстояния 8–15 см, центрируя опухоль и обеспечивая энтропию  $> 4,8$  и разрешение 2000–3000 пикселей по большей стороне; стабилизировать камеру и активировать функцию автоматического баланса белого на устройстве съемки.

<b>Ключевые слова:</b>	объяснимый искусственный интеллект; новообразования кожи; немеланоцитарные опухоли; ошибки классификации; предобработка изображений; параметры изображений; качество изображений.
<b>Финансирование:</b>	исследование выполнено без финансовой поддержки грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.

✉ Ламоткин Андрей Игоревич, e-mail: lamotkin.an@yandex.ru.

© Корабельников Д. И., Ламоткин А. И., 2026

<b>Ресурсное обеспечение:</b>	для выполнения вычислительных задач использовались ресурсы облачной платформы Google Colab.
<b>Соответствие принципам этики:</b>	информированное согласие пациентов не требовалось, поскольку использовались анонимизированные фотоизображения из базы данных.
<b>Для цитирования:</b>	Корабельников Д.И., Ламоткин А.И. Анализ причин ошибочной классификации изображений немеланоцитарных опухолей кожи программами на основе технологий искусственного интеллекта. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2026;41(1):221–231. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-2881">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-2881</a>

## Analysis of the reasons of misclassification of non-melanocytic skin tumors by artificial intelligence based programs

Korabelnikov D.I., Lamotkin A.I.

Moscow Haass Medical and Social Institute, 5, 2nd Brestskaya str., Moscow, 123056, Russian Federation

### Abstract

**Introduction.** Differential diagnosis of non-melanocytic skin tumors remains a key challenge in dermato-oncology, as timely detection of malignant forms increases the chances of successful treatment. The subjectivity of traditional methods encourages the use of artificial intelligence (AI), but errors in computer vision programs require analysis.

**Aim:** To analyze the reasons of misclassification of non-melanocytic skin tumor images by AI-based programs. This was accomplished by identifying systematic differences in data characteristics and visualizing regions of interest during image recognition. The results are aimed at improving the efficiency of training and using computer vision programs.

**Material and Methods.** Datasets processed in the Derma Onko Check and Melanoma Check programs were used for a retrospective analysis of tumor images. For this study, malignant tumors were considered positive, while benign tumors were considered negative. Considering two types of AI decisions (true and false), four standard result classes were considered: true positive (TP), false positive (FP), true negative (TN), and false negative (FN). To visualize image quality metrics (brightness, contrast, entropy, blur, and RGB metrics), boxplots, paired scatterplots, and pixel difference maps were used. To visualize areas that significantly influence image classification, two explainable AI methods were applied: weighted class activation mapping (Score-CAM) and occlusion sensitivity. These methods allow us to understand which image regions are most important for the classification decisions of the deep neural network. To test statistical hypotheses, Welch's t-test and one-way analysis of variance were used; to assess the relationship between characteristics, Spearman's correlation analysis was used.

**Results.** Significant differences in image characteristics were identified. The IP results were characterized by the following features. Brightness was lower (median 0.6914 on a normalized scale of 0-1), indicating natural, uniform illumination without strong glare. Entropy was high (median 4.8584), indicating a complex texture with many clinically significant details: ulceration, irregular borders, and pigmentation variations. Blurring was moderate, providing acceptable image sharpness without severe blurring of the tumor edges and texture. The mean values of the red and green channels were balanced. The LP results had increased brightness (median 0.7994, indicating an overexposed, overly bright photo with glare, where fine textural details are lost) and low entropy (median 4.6414, indicating a uniform texture without complex patterns). Significant differences between classes were confirmed for brightness ( $F = 5.1848$ ;  $p < 0.05$ ), entropy ( $F = 5.2509$ ;  $p < 0.05$ ), FFT blur ( $F = 3.1136$ ;  $p < 0.05$ ), green channel mean ( $F = 5.3315$ ;  $p < 0.05$ ), and red channel mean ( $F = 3.3812$ ;  $p < 0.05$ ). The Score-CAM and Occlusion Sensitivity explainable AI methods and image quality analysis showed that non-melanocytic tumor classification errors by the Derma Onko Check and Melanoma Check AI programs occurred due to overexposure, low entropy, and photography artifacts; false positives occurred on bright, low-texture images, and false negatives occurred on dark/blurred images. AI models are distracted by the background, hair, shadows.

**Conclusion.** When training computer vision programs, developers are advised to perform image preprocessing (automatic white balance, gamma correction, Sobel filters for texture enhancement and Wiener filters for blur suppression, online brightness and contrast augmentation), normalize color channels, monitor key quality metrics after each training epoch, and use augmentation that compensates for the negative brightness-entropy correlation and illumination variability. Users of the programs are advised to adhere to standard shooting conditions: uniform diffuse lighting without shadows and glare, luminance  $< 0.75$  on the normalized scale, and the absence of artifacts in the frame; shoot in macro mode from a distance of 8-15 cm, centering the tumor and ensuring entropy  $> 4.8$  and a resolution of 2000-3000 pixels on the longest side; stabilize the camera and activate the automatic white balance function on the shooting device.

<b>Keywords:</b>	Explainable Artificial intelligence; Skin lesions; Non-melanocytic tumors; Classification errors; Image preprocessing; Image parameters; Image quality.
<b>Funding:</b>	the study was conducted without financial support from grants, public, non-profit, or commercial organizations or entities.
<b>Resource support:</b>	the resources of the Google Colab cloud platform were used to perform computational tasks.
<b>Compliance with ethical standards:</b>	informed consent from patients was not required, as anonymized images from a database were used.
<b>For citation:</b>	Korabelnikov D.I., Lamotkin A.I. Analysis of the reasons of misclassification of non-melanocytic skin tumors by artificial intelligence based programs. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2026;41(1):221–231. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-2881">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-2881</a>

## Введение

Диагностика кожных новообразований, включая немеланоцитарные опухоли (такие как кератиноцитарные / эпидермальные образования), остается одной из ключевых задач современной дерматоонкологии, поскольку своевременное выявление злокачественных форм может значительно повысить шансы на успешное лечение [1]. В 2022 г. зарегистрировано более 331 722 новых случаев рака кожи. Наиболее распространенными злокачественными новообразованиями (ЗНО) являются базальноклеточный и плоскоклеточный рак кожи – среди всех ЗНО кожного покрова они составляют около 99%<sup>1</sup> [2]. Традиционные методы диагностики, основанные на визуальном осмотре и биопсии, подвержены субъективным ошибкам и зависят от опыта специалиста, что приводит к необходимости разработки автоматизированных инструментов на базе искусственного интеллекта (ИИ) [3].

Интеграция программ ИИ (компьютерного зрения) в виде ИИ-ассистированных систем в клиническую онкологию и дерматовенерологию может улучшить раннюю диагностику, повысить точность дифференциальной диагностики. Это также позволит снизить нагрузку на систему здравоохранения, особенно в условиях дефицита специалистов и роста числа обращений по поводу новообразований кожи [4–6].

Программы ИИ, такие как «Derma Onko Check», «Melanoma Check», разработаны для автоматизированной классификации кожных новообразований. Они демонстрируют достаточно высокую эффективность [7, 8], однако ошибки классификации остаются вызовом, требующим детального анализа [9]. Эти ошибки могут быть связаны с вариабельностью визуальных характеристик фотоизображений (яркостью, контрастом, резкостью, энтропией, размытием по FFT, средними и стандартными отклонениями по RGB-каналам, размерами фотоизображений) и недостаточной интерпретируемостью решений моделей. Понимание систематических различий в метриках качества фотоизображений между категориями классификации – истинно положительными (ИП), истин-

но отрицательными (ИО), ложноположительными (ЛП) и ложноотрицательными (ЛО) – становится ключом к улучшению качества данных и алгоритмов. Выявление таких различий позволяет установить, что часть ошибок ИИ обусловлена не только недостатками самой модели, но и систематическими проблемами качества входных фотоизображений. Это дает возможность целенаправленно улучшать как данные (предобработка, стандарты съемки, аугментация), так и алгоритмы. В контексте разработки способа для диагностики кожных новообразований, таких как меланомы и другие опухоли, анализ ошибок моделей глубокого обучения играет ключевую роль в повышении надежности и доверия к автоматизированным инструментам ИИ.

Цель исследования: анализ причин ошибочной классификации изображений немеланоцитарных (кератиноцитарных / эпидермальных) опухолей кожи программами на основе технологий ИИ. Для этого проводилось выявление систематических различий в характеристиках данных и визуализацией областей интереса при распознавании изображений для повышения эффективности обучения и использования программ компьютерного зрения.

## Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ 151 фотоизображения немеланоцитарных (кератиноцитарных / эпидермальных) опухолей кожи, содержащихся в анонимизированной базе данных<sup>2</sup>, в которую входили доброкачественные и злокачественные опухоли. Каждое фотоизображение сопровождалось структурированными метаданными: ID пациента и фотоизображения, пол, возраст, заключительный клинический диагноз по МКБ-10, локализация, тип и вид опухоли, стадия и TNM (для злокачественных), тип снимка, дата, модель камеры, разрешение, формат и MD5-хэш файла.

Каждое фотоизображение было классифицировано программами ИИ как «злокачественное» или «доброкачественное». По сравнению с окончательным клиническим диагнозом сформированы четыре категории:

<sup>1</sup> Skin cancer statistics. World Cancer Research Fund. URL: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/skin-cancer-statistics> (20.11.2025).

<sup>2</sup> Корабельников Д.И., Ламоткин А.И. База данных новообразований кожи. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2025624714, 2025.

- ИП – злокачественные опухоли, правильно классифицированные ИИ;
- ИО – доброкачественные опухоли, правильно классифицированные ИИ;
- ЛП – доброкачественные опухоли, ошибочно классифицированные ИИ как злокачественные;
- ЛО – злокачественные опухоли, ошибочно классифицированные ИИ как доброкачественные.

Среди пациентов, фотоизображения опухолей которых были включены в базу данных, было 110 мужчин (72,8%) и 41 женщина (27,2%); возраст пациентов – от 18 до 92 лет (средний возраст составил  $63,8 \pm 12,4$  года). Гендерная асимметрия обусловлена спецификой контингента ведомственной медицинской организации, в которой проводился сбор клинического материала.

Фотографирование выполнялось с расстояния 8–15 см от поверхности кожи с использованием камер смартфонов Samsung Galaxy A8 (2018) (SM-A530F, Южная Корея) с основной камерой 16 Мп (f/1.7, фокусное расстояние 4 мм, экв. 26 мм, размер сенсора 1/2.8") и автоматической LED-вспышкой; Vivo X100 Ultra (Китай) с основной камерой 50 Мп (Samsung ISOCELL HP9, 1/0.98", f/1.75, фокусное расстояние 22 мм) и автоматической двойной LED-вспышкой; цифрового фотоаппарата Sony DSLR-A100 с матрицей 10,2 Мп (APS-C CCD, 23.6 × 15.8 мм) и макрообъективом Sony 50 mm f/1.4 (SAL-50F14, Япония).

Все фотоизображения были обработаны двумя программами компьютерного зрения на основе технологий ИИ: «Derma Onko Check» и «Melanoma Check». Для визуализации областей, существенно влияющих на классификацию изображений, применены два метода объяснимого ИИ: метод взвешенного картирования активации классов (Score-CAM), который показывают, на какие участки изображения опирается глубокая нейронная сеть при принятии решения и метод определения чувствительности к окклюзии (Occlusion Sensitivity), который последовательно закрывает небольшие участки изображения и измеряет, как это влияет на уверенность модели в предсказании класса.

Статистическая обработка выполнена в среде Python 3.11 (Google Colab). Используются библиотеки pandas, seaborn, scipy, statsmodels. Применены описательная статистика и визуализация с помощью следующих методов: «ящик с усами», он же боксплот и парные диаграммы рассеяния корреляций. Для выявления систематических различий параметров изображений (яркость, контраст, энтропия, размытие, RGB-метрики) проведены однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) и попарное сравнение характеристик классов (t-критерий Уэлча).

## Результаты

### Визуализации метрик качества фотоизображений

Ящики с усами позволяют выявить центральные тенденции и разброс метрик в категориях ошибок. Например, для яркости (англ. brightness) медианные значения варьируются от 0,6914 (ИП) до 0,7994 (ЛП), с межквартильным размахом от 0,0682 до 0,0935. Энтропия показывает более высокие медианные значения для ИП (4,8584) по сравнению с ЛП (4,6414), что может указывать на сложность текстур в правильно классифицированных случаях. Выбросы (отдельные точки за пределами «усов») наблюдаются, например, в метрике доли пере-

экспонированных пикселей (англ. clipped\_high) (медиана – 0,0123–0,0839), что указывает на аномалии освещения в отдельных снимках.

Статистически значимые различия ( $p < 0,05$  по однофакторному дисперсионному анализу) наблюдаются для ряда ключевых метрик: медиана яркости ниже в ИП случаях (0,6914) по сравнению с ЛП (0,7994); медиана энтропии выше в ИП (4,8584), чем в ЛП (4,6414). Эти различия в медианных значениях и разбросе метрик между группами могут быть связаны с особенностями алгоритма ИИ, который лучше распознает сложные текстуры при естественном освещении. Выбросы среди значений доли переэкспонированных пикселей (англ. clipped\_high) и среди значений доли недоэкспонированных пикселей (англ. clipped\_low) могут указывать на проблемы с качеством фотоизображений (переэкспозиция или недодержка), что требует дополнительной предобработки данных (рис. 1).

Парные диаграммы рассеяния корреляций между метриками качества фотоизображений показывают, что яркость имеет сильную отрицательную корреляцию с энтропией ( $-0,7117$ ), т. е. фотоизображения с более высокой энтропией (сложностью текстуры) имеют меньшую яркость. Контраст положительно коррелирует с энтропией (0,6431), что логично, так как высокая контрастность часто сопровождается сложными паттернами. Резкость демонстрирует слабую положительную корреляцию с энтропией (0,2736) и слабую отрицательную с яркостью ( $-0,2215$ ).

Сильная отрицательная корреляция между яркостью и энтропией может указывать на то, что ИИ имеет трудности с классификацией фотоизображений с низкой яркостью и высокой текстурной сложностью (например, меланомы с неравномерной пигментацией). Эти данные могут быть использованы для корректировки весов признаков в модели или для дополнительной нормализации данных перед классификацией (рис. 2).

### Карты пространственного распределения различий

Классифицировать разницу истинных и ложных заключений моделей ИИ можно с помощью метода статистического сравнения карт пространственного распределения (карты различий) пикселей фотоизображений для RGB-каналов. Этот метод позволяет исследовать различия в значениях пикселей на карте и использовать эту информацию для классификации результатов. Карты различий показывают расхождение в центральных областях фотоизображений, связанные с сосудистыми паттернами меланом.

Сравнение ИО и ЛО результатов демонстрирует зоны с высоким различием ( $\sim 0,7-1,6$ ) – желтые пятна в верхней-центральной области. Бирюзовые зоны ( $\sim 0,3-0,5$ ) образуют нерегулярные пятна. Темные области ( $\sim 0,1-0,2$ ) покрывают большую часть сетки, особенно верхнюю половину, показывая высокую однородность. Топовые интервалы (80–107, 26–53, 53–80) указывают на смещение к более высоким и низким тонам, что может отражать различия в интенсивности краев и фона. Ошибки ЛО могут быть связаны с шумом меток или недостаточной чувствительностью модели к слабым сигналам, особенно если обучающие данные содержат артефакты или недостаток положительных примеров (рис. 3а).

При сравнении ИО и ЛП результатов показаны высокие различия (до  $\sim 1,6$ ) в центральной области, с яркими

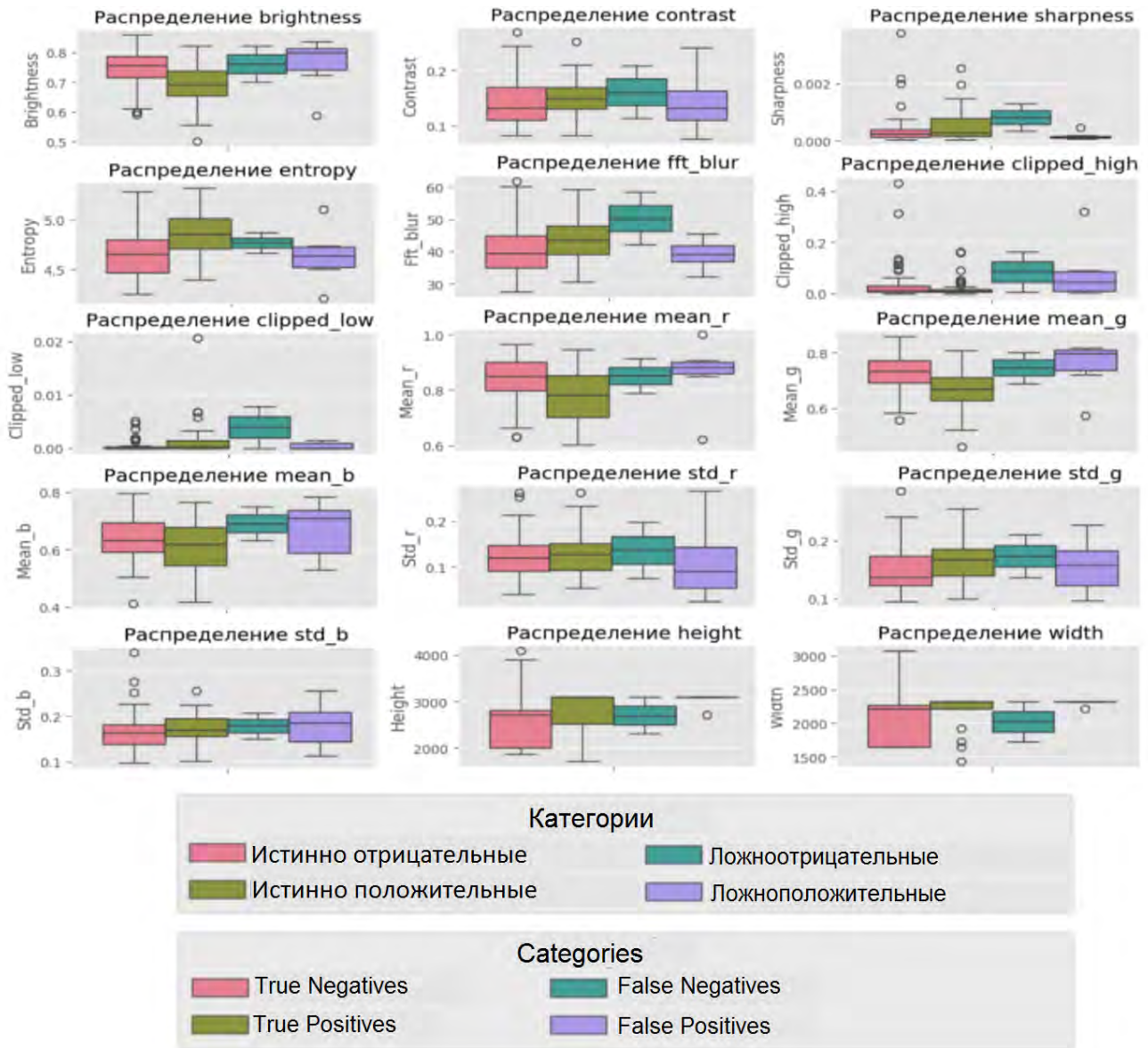


Рис. 1. Визуализация распределения метрик качества фотоизображений по категориям классификации в программах «Derma Onko Check» и «Melanoma Check»

Примечание: brightness – яркость; contrast – контраст; sharpness – резкость; entropy – энтропия (мера информационной насыщенности); fft\_blur – размытость по быстрому преобразованию Фурье; clipped\_high – доля пересвеченных пикселей; clipped\_low – доля недосвеченных пикселей; mean\_r, mean\_g, mean\_b – средние значения красного (R – Red), зеленого (G – Green) и синего (B – Blue) каналов; std\_r, std\_g, std\_b – стандартное отклонение красного, зеленого и синего каналов; height – высота изображения (пиксели); width – ширина изображения (пиксели).

Fig. 1. Visualization of the distribution of image quality metrics by classification error categories in the «Derma Onko Check» and «Melanoma Check» programs

Note: fft\_blur – blurriness according to the fast Fourier transform; clipped\_high – proportion of overexposed pixels; clipped\_low – proportion of underexposed pixels; mean\_r, mean\_g, mean\_b – average values of the red (R – Red), green (G – Green) and blue (B – Blue) channels; std\_r, std\_g, std\_b – standard deviation of the red, green and blue channels; height – image height (pixels); width – image width (pixels).

желтыми ядрами и зелеными структурами (~1,0–1,4). Темные зоны (~0,2–0,4) преобладают на краях и в центральных областях, указывая на согласованность вне центральной области. Топовые интервалы (13–26, 39–52, 26–39) показывают низкие интенсивности, что может указывать на шум или слабые артефакты. Ошибки ЛП могут возникать из-за избыточной чувствительности к шуму, особенно если модель переобучена на положительные образцы с артефактными особенностями, имитирующими структуры ИО (рис. 3b).

Большие различия (до ~1,4) при сравнении ИП и ЛО результатов сосредоточены в центральной области с

ярким желтым ядром особенно в верхних и нижних квадрантах. Зеленые / бирюзовые градиенты (~0,8–1,2) простираются наружу, тогда как темные зоны (~0,2–0,4) видны в середине периферии. Топовые интервалы (23–47, 141–165, 117–141) охватывают широкий диапазон, включая высокие интенсивности, что может указывать на значительные вариации в сигнальных областях. Ошибки ЛО могут быть вызваны недостаточной чувствительностью к центральным пикам, особенно если фотоизображения ЛО имеют ослабленные сигналы из-за размытия или низкого разрешения, что требует улучшения обработки фотоизображений в обучении (рис. 4a).

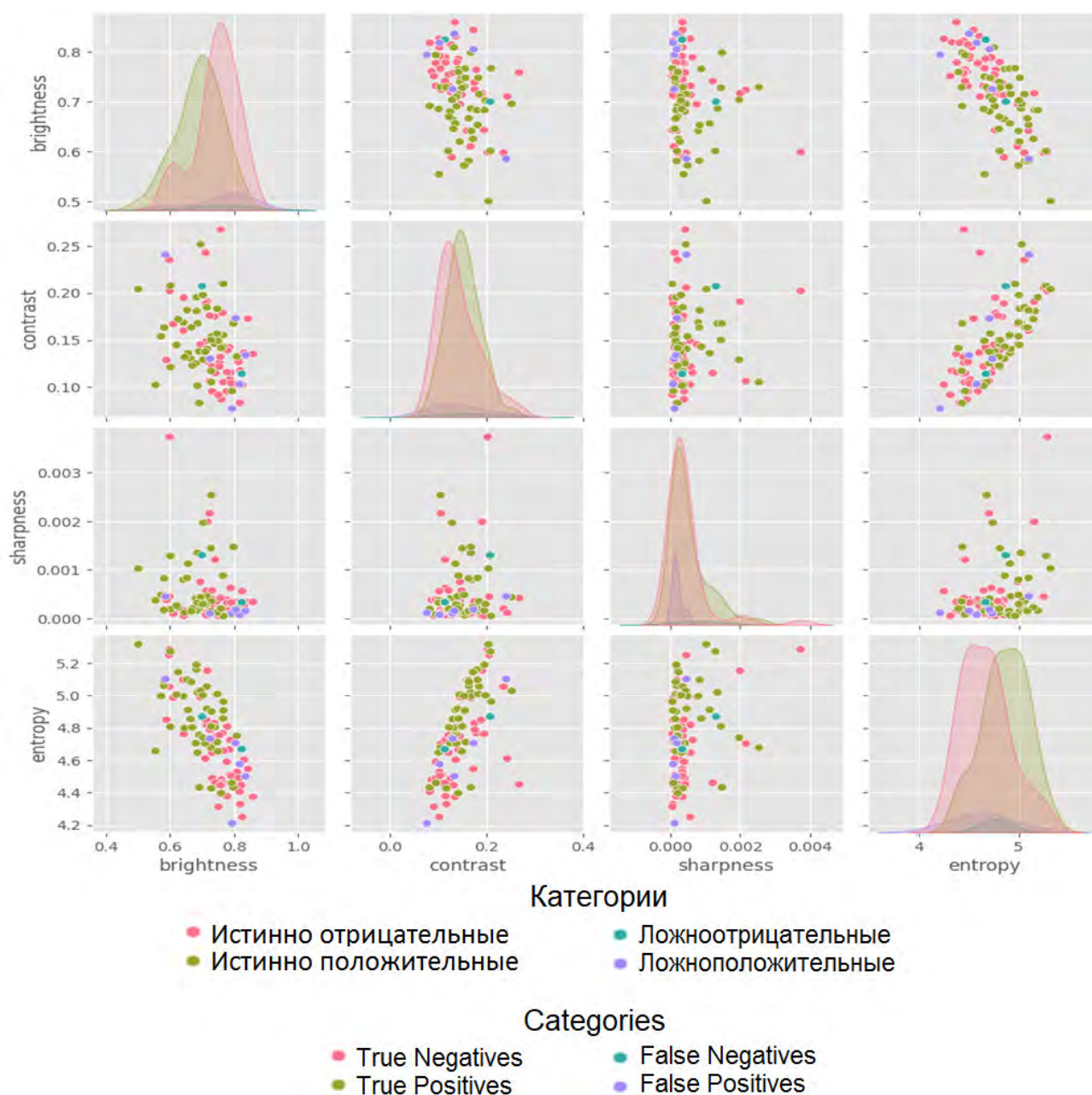


Рис. 2. Парные диаграммы рассеяния (англ. pairplot) корреляций между метриками качества фотоизображений (brightness – яркость, contrast – контраст, sharpness – резкость, entropy – энтропия) по категориям классификации в программах «Derma Onko Check» и «Melanoma Check»

Fig. 2. Pairplot of correlations between photo image quality metrics (brightness, contrast, sharpness, entropy) by classification error categories in the «Derma Onko Check» and «Melanoma Check» programs

Области с наибольшими различиями ИП и ЛП результатов (желтый, ~0,8–1,0) находятся по периферии, с рассеянными средними различиями в центре (~0,4–0,6) в спиралевидном стиле. Темные полосы (~0,1–0,3) на внешних кольцах и между рукавами указывают на перекрытие периферийных элементов. Топовые интервалы (30–45, 15–30, 0–15) сосредоточены на низких тонах, что может отражать шум или слабые границы. Ошибки ЛП могут быть результатом переобобщения модели на аугментированных данных, где шум или тени имитируют структуры ИП фотоизображений, требуя более строгой регуляризации (рис. 4b).

#### Статистическая значимость различий

Согласно результатам дисперсионного анализа

(ANOVA), выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ): для яркости ( $F = 5,1848$ ), энтропии ( $F = 5,2509$ ), размытия ( $F = 3,1136$ ), среднего значения красного канала ( $F = 3,3812$ ), среднего значения зеленого канала ( $F = 5,3315$ ), высоты фотоизображения ( $F = 2,5645$ ). t-критерий Уэлча подтвердил значимые различия по яркости между ИО и ИП классами ( $t = 3,6619$ ;  $p = 0,0004$ ); по энтропии между ИО и ИП ( $t = -3,8187$ ;  $p = 0,0002$ ); по размытию между ИО и ИП ( $t = -2,4678$ ;  $p = 0,0155$ ), а также между ИП и ЛП классами ( $t = 2,3417$ ;  $p = 0,0450$ ). Показаны различия по среднему значению красного канала между классами ИО и ИП результатов ( $t = 2,9321$ ;  $p = 0,0043$ ); по среднему значению зелёного канала – между ИО и ИП ( $t = 3,5506$ ;  $p = 0,0006$ ); по дисперсии зеленого канала – между ИО и ИП ( $t = -2,0714$ ;  $p = 0,0413$ ); по резкости меж-

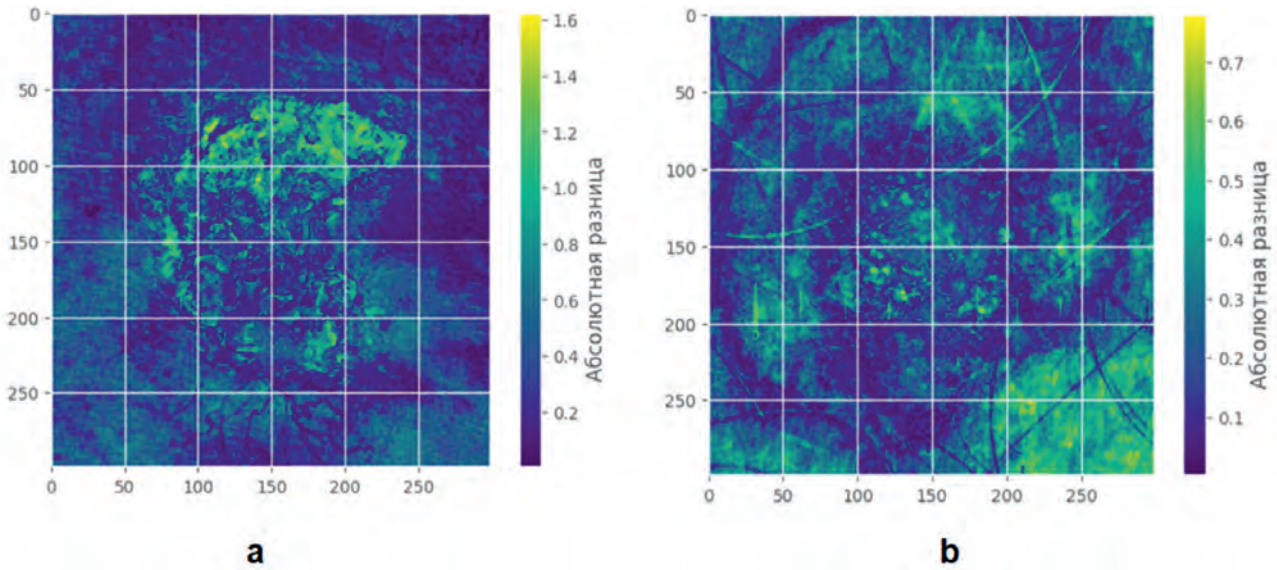


Рис. 3. Карта различий. Истинно отрицательные vs ложноотрицательные (a) и истинно отрицательные vs ложноположительные (b)  
 Fig. 3. Difference map. True negatives vs. false negatives (a) and true negatives vs. false positives (b)

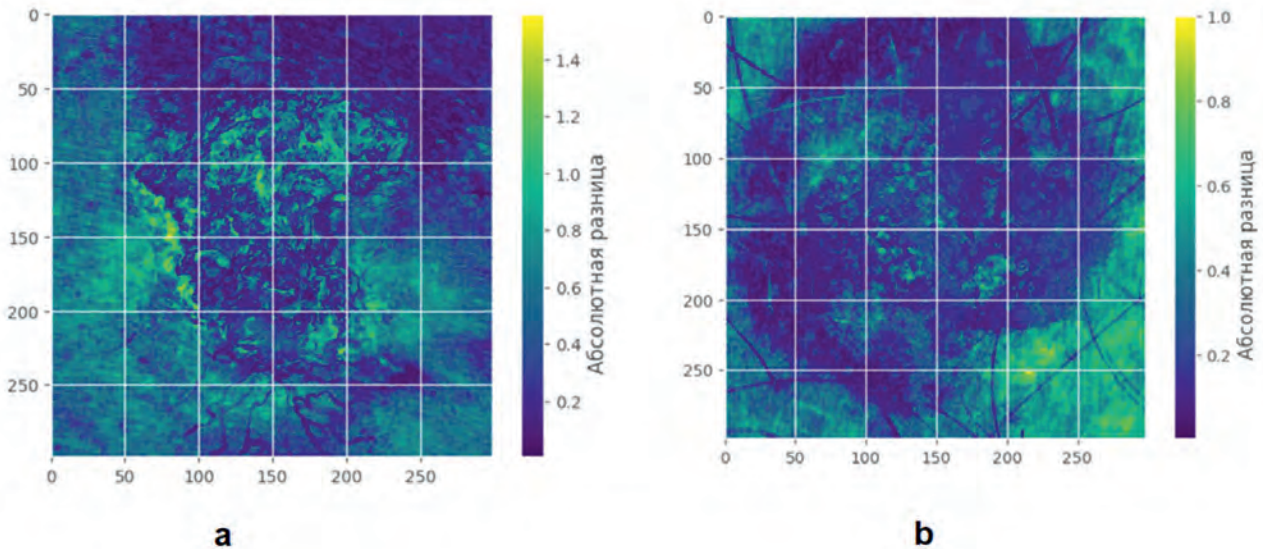


Рис. 4. Карта различий. Истинно положительные vs ложноотрицательные (a) и истинно положительные vs ложноположительные (b)  
 Fig. 4. Difference map. True positives vs. false negatives (a) and true positives vs. false positives (b)

ду ИО и ЛП ( $t = 2,2982$ ;  $p = 0,0270$ ), а также между ИО и ЛП результатами ( $t = 3,3535$ ;  $p = 0,0021$ ).

Это подтверждает влияние яркости, энтропии и цветовых средних изображений на появление ошибок с наибольшими различиями между ИП и ЛП результатами и обосновывает необходимость фокуса на этих метриках в доработке моделей. Выбросы среди значений доли переэкспонированных пикселей (0,0123–0,0839) указывают на влияние этого параметра на ЛО и ЛП результаты.

Показано существование разнонаправленных корреляций между метриками качества изображений (яркость – энтропия:  $r = -0,7117$ ; контраст–энтропия:  $r = 0,6431$ ), что указывает на взаимосвязь освещения и текстурной сложности и может косвенно влиять на ошибки классификации.

#### **Ошибочные заключения, которые проанализированы методами объяснимого ИИ**

Для понимания причин ошибочной классификации

были визуализированы области интереса моделей. На рис. 5a представлено изображение базальноклеточного рака кожи, ЛО результат. Методом Score-Cam сгенерирована тепловая карта (визуализация, в которой цветом показана степень влияния области изображения на предсказание модели; красные зоны наиболее значимые для решения модели), которая правильно выделила основную область, наиболее значимую для оценки ее моделью. Методом Occlusion Sensitivity выявлена центральная область опухоли, которую характеризуют желто-зеленые тона (0,2–0,6) с темно-синим ядром (–0,2). На периферии опухоль окружена красными пятнами (0,8–1,0), а голубые участки доминируют в периферийных зонах изображения (–0,2). Вероятно, модель неправильно классифицировала данные, полагаясь только на центральную область и потеряв контекст краев из-за шума в данных областях.

На рис. 5b представлено изображение себорейного кератоза, ЛП результат. Методом Score-CAM сгенерирована тепловая карта, которая в целом правильно

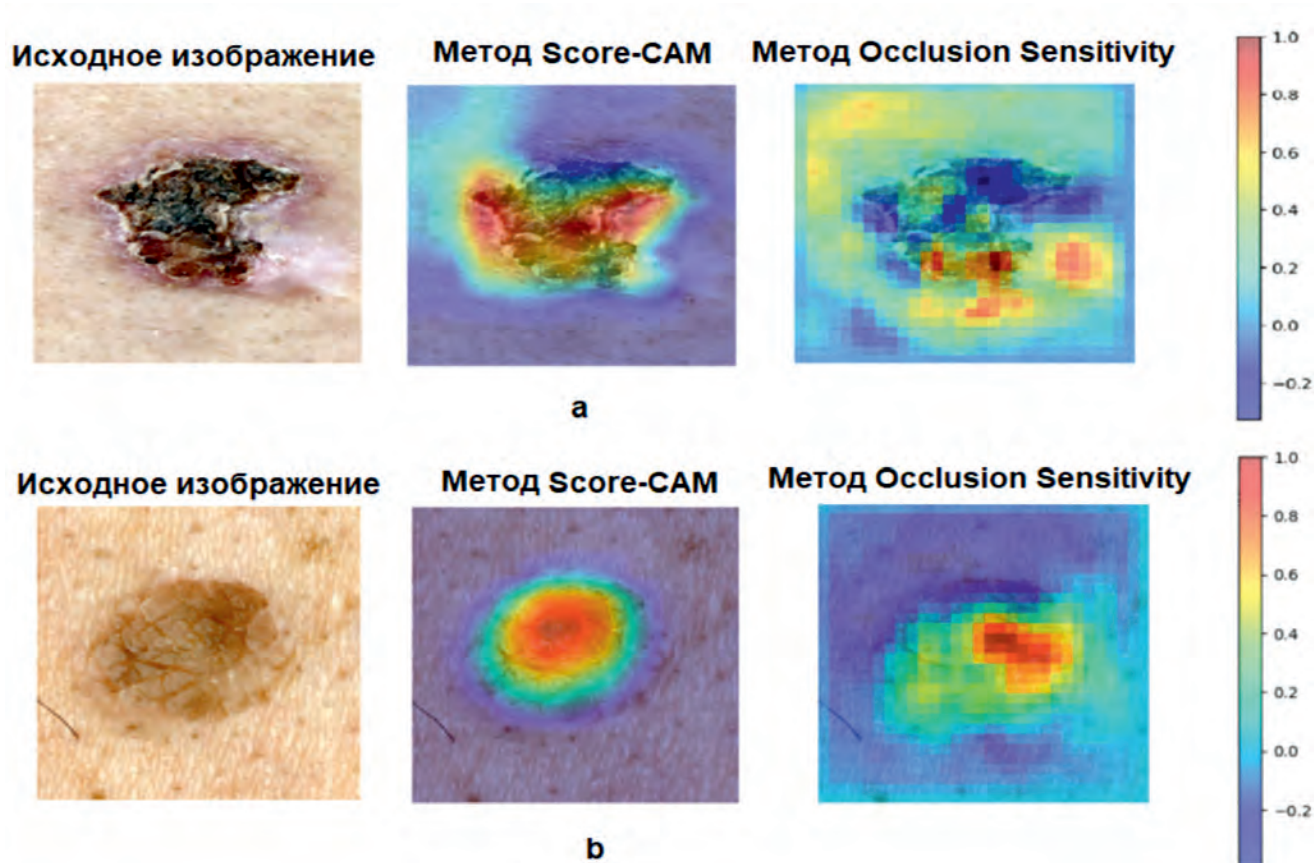


Рис. 5. Ложноотрицательные заключения программ  
Fig. 5. False negative conclusions of the programs

выделила центральную область опухоли как наиболее значимую для оценки моделью, с акцентом на текстуру и границы. Методом Occlusion Sensitivity выявлена горизонтально-вытянутая центральная область опухоли, которая демонстрирует ярко-красные тона (0,8–1,0) в ядре, окруженные желтыми и оранжевыми зонами (0,4–0,6), соответствующими текстурным элементам и границам. Голубые и синие участки (–0,2) преобладают в периферийных зонах, указывая на фоновые элементы, которые «мешают» модели. Вероятно, модель неправильно классифицировала доброкачественное образование как злокачественное, чрезмерно полагаясь на центральную область, интерпретируя его текстуру как признак злокачественности и игнорируя периферийные зоны из-за низкого контраста или артефактов. Причина ошибочного ЛП заключения, возможно, обусловлена переобучением на коррелирующих текстурах (например, шероховатость себорейного кератоза, похожая на злокачественные паттерны) с потерей глобального контекста фона.

В данных примерах ХАИ-анализ (объяснимый ИИ) показал, что в ЛО ошибках модель отвлекается на фон (нормальную кожу), а в ЛП – переобучается на артефактах (тени, волосы), игнорируя края опухоли. Выбросы

значений доли переэкспонированных и недоэкспонированных пикселей (0,0123–0,0839) указывают на проблемы качества фотоизображений.

После выявления ключевых факторов ошибок классификации (низкая яркость, высокая энтропия, переэкспозиция и текстурная сложность фотоизображений) было проведено дообучение моделей с учетом этих особенностей и выпущены версии 2.0 программ «Derma Onko Check»<sup>3</sup> и «Melanoma Check»<sup>4</sup>. В решениях программы «Derma Onko Check» диагностическая точность возросла с 90,9 до 92,4%, чувствительность практически не изменилась (94,7% вместо 94,4%), специфичность увеличилась с 89,6 до 91,8% (+2,2 п.п.). Соответственно, доля ЛП заключений снизилась с 10,4 до 8,2%, а ЛО незначительно увеличилась (на 0,5%). В решениях программы «Melanoma Check» диагностическая точность возросла с 84,3 до 92,4%, чувствительность увеличилась с 92,1 до 94,9%, а специфичность – с 82,3 до 92,1%. Это означает снижение доли ЛП заключений на 55% (до 7,9%), а ЛО на 35% (до 5,1%).

#### Обсуждение

Как и в большинстве моделей ИИ для медицинской

<sup>3</sup> Ламоткин А.И., Ламоткин И.А., Корабельников Д.И. Программа для автоматизированной визуальной идентификации злокачественных и доброкачественных опухолей кожи «Derma Onko Check» ver. 2.0. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025661513, 2025.

<sup>4</sup> Ламоткин А.И., Ламоткин И.А., Корабельников Д.И. Программа для автоматизированной визуальной идентификации меланомы кожи «Melanoma Check» ver. 2.0. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025661514, 2025.

визуализации, ошибки классификации могут возникать по нескольким причинам. К ним относятся: переобучение на артефактах, недостаточная фокусировка на релевантных признаках или влияние фоновых элементов фотоизображения. Для анализа таких ошибок мы задействовали методы Score-CAM и Occlusion Sensitivity, которые позволяют визуализировать, на каких областях фотоизображения модель фокусируется при проведении классификации.

Для оценки того, правильно ли модель фокусируется на образованиях на фотоизображениях, мы проанализировали все фотоизображения кератиноцитарных / эпидермальных опухолей в датасете<sup>5</sup> с помощью объяснимого ИИ метода Score-CAM. Этот метод генерирует тепловые карты, где более яркие области (обычно красные) указывают на зоны, наиболее влияющие на заключение модели. В большинстве случаев модель правильно обращала внимание на само образование: пигментация, асимметрию границ, цветовые вариации и другие клинические признаки. Однако в некоторых ошибочных случаях тепловая карта выделяла нерелевантные области, такие как окружающая кожа, волосы или артефакты освещения. Интересно, что при обрезке (маскировке) этих «лишних» областей модель начинала правильно фокусироваться на опухоли, но при этом выдавала неверное заключение. Причины этого феномена могут быть связаны с переобучением на коррелирующих, но не причинных признаках (например, модель «учится» ассоциировать определенные текстуры кожи с злокачественностью, даже если они не относятся к опухоли); потерей контекста – обрезка удаляет вспомогательные признаки, такие как градиенты цвета вокруг опухоли, что приводит к недооценке злокачественности; шумом на фотоизображениях, где модель полагается на артефакты для компенсации слабых сигналов в основной области. Такие случаи подчеркивают необходимость баланса между фокусом на локальных признаках и глобальным контекстом фотоизображения.

Для более детального определения того, на какие текстуры, края и другие элементы обращает внимание модель, мы применили метод объяснимого ИИ Occlusion Sensitivity. Этот подход работает по следующему принципу: входное фотоизображение разделяется на патчи (небольшие блоки), каждый из которых последовательно «закрывается» (например, заменяется на среднее значение или черный цвет), после чего оценивается изменение в заключении модели. Если окклюзия патча приводит к значительному снижению уверенности в заключении модели по определению класса (или изменению класса), этот патч считается важным. Результат визуализируется в виде карты чувствительности: положительные значения (красные области на шкале от 1,0 до 0) указывают на патчи, чье удаление уменьшает вероятность правильного заключения в определении целевого класса (т. е. они важны для правильного решения), а отрицательные (синие, до -1,0) – на патчи, чье удаление увеличивает вероятность, подразумевая, что они «мешают» модели. Интерпретация карты позволяет выявить, фокусируется ли модель на клинически релевантных признаках (например, неровные края опухоли) или на шумовых элементах (волосы, фон). Этот метод особенно полезен в медицинской визу-

ализации, так как он не зависит от внутренних градиентов сети и может выявлять скрытые предвзятости.

При анализе методом Occlusion Sensitivity мы обнаружили, что в случаях ЛО заключения (модель классифицирует злокачественную опухоль как доброкачественную) важные пиксели часто располагались в областях обычной кожи без образований. Это указывает на то, что модель «отвлекается» на фоновые текстуры, возможно, из-за недостаточного контраста опухоли или переобучения на датасетах с преобладанием нормальной кожи. Однако был и ЛП случай решения, когда модель в большей степени обращала внимание на нормальную кожу, но все равно классифицировала опухоль как злокачественную – здесь, вероятно, повлияли артефакты (тени, волосы), которые модель ошибочно интерпретировала как признаки меланомы. Дополнительно, анализируя предоставленные фотоизображения, мы видим конкретные примеры таких ошибок в контексте классификации.

В рамках данного исследования мы интегрируем методы объяснимого искусственного интеллекта (XAI), такие как Score-CAM и Occlusion Sensitivity, для визуализации фокуса моделей на релевантных областях фотоизображений, с комплексным статистическим и визуализационным анализом. Использование метода Score-CAM позволяет оценить, на какие признаки (например, текстуру или края опухоли) модель обращает внимание, в то время как метод Occlusion Sensitivity выявляет критические пиксели, влияющие на заключение. Эти методы дополняются подходами раірplot корреляций, boxplots метрик, картами различий.

Анализ ошибок классификации выявил значимые факторы: яркость, энтропию и цветовые характеристики (ANOVA:  $F=3,11-5,33$ ;  $p < 0,05$ ). ИП имеют более низкую яркость (0,6914) и высокую энтропию (4,8584), тогда как ЛП – более высокую яркость (0,7994) и низкую энтропию (4,6414), что указывает на трудности ИИ с текстурной сложностью и освещением. Корреляции (яркость – энтропия:  $-0,7117$ ; контраст – энтропия:  $0,6431$ ) подтверждают влияние текстур на ошибки. Карты различий показывают расхождения в центральных областях фотоизображений, особенно в каналах G и B (различия до 1,4–1,6), связанные с сосудистыми паттернами меланом. Выбросы среди значений доли переэкспонированных пикселей (англ. clipped\_high) (0,0123–0,0839) указывают на аномалии переэкспозиции, влияющие на ЛО и ЛП.

Ограничения исследования заключаются в относительно малой выборке, гендерных и возрастных особенностях пациентов, связанных с контингентом ведомственной медицинской организации. Данные ограничения не снижают практической ценности работы, поскольку была поставлена цель: проанализировать причины ошибок ИИ и разработать рекомендации по уменьшению их количества в дальнейшем.

Таким образом, дообучение с учетом выявленных факторов ошибок (яркость, энтропия, переэкспозиция, текстурная сложность) позволило существенно сократить количество как ЛП, так и ЛО заключений и повысить общую диагностическую точность обеих программ, при этом особенно выраженный прирост показателей наблюдался у программы «Melanoma Check».

<sup>5</sup> Корабельников Д.И., Ламоткин А.И. База данных новообразований кожи. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2025624714, 2025.

## Заключение

Настоящее исследование демонстрирует эффективность комбинации методов объяснимого ИИ и статистических подходов для анализа ошибок в дифференциальной диагностике немеланокитарных опухолей кожи с использованием программ ИИ «Derma Onko Check» и «Melanoma Check». Выявленные систематические различия в метриках фотоизображений, такие как повышенная яркость и низкая энтропия в ЛП случаях, а также фокус модели на фоновых артефактах в ЛО случаях подчеркивают ключевую роль качества данных для надежности решений ИИ. Значимые корреляции ряда метрик и различия в RGB-каналах разных классов изображений подтверждают влияние освещения, текстуры и размытости на заключения моделей ИИ.

На основании проведенного исследования сформулированы ключевые рекомендации для пользователей приложений, направленные на минимизацию ошибок классификации за счет улучшения качества изображений, нормализации метрик и снижения вариабельности данных. Для решения задачи дифференциальной диагностики кератиноцитарных / эпидермальных опухолей кожи с помощью программ компьютерного зрения пользователям рекомендуется придерживаться следующих правил фотографирования:

- обеспечивать равномерное освещение без теней, поддерживая яркость фотоизображений на уровне ниже 0,75 в нормализованной шкале, поскольку более высокая яркость повышает вероятность ЛП результатов;
- избегать недоэкспозиции или переэкспозиции для снижения вероятности ЛО результатов;
- использовать функцию автоматического баланса белого для нормализации цветových каналов (RGB), с фокусом на G и B каналах;
- стремиться к контрастности фотоизображения выше 0,20 для четкой визуализации границ опухоли, что уменьшает долю ЛО результатов;
- минимизировать размытие, поддерживая резкость выше среднего уровня и применяя фильтры усиления резкости и текстуры, стабилизируя камеру во время съемки;
- осуществлять съемку крупным планом для достижения энтропии выше 4,8, избегая артефактов; желательно активировать режим макросъемки и использовать аугментацию текстуры в приложении для усиления значимости центральных областей;
- обеспечивать высокое разрешение изображений в диапазоне 2000–3000 пикселей, центрируя опухоль в кадре для минимизации фоновых элементов и снижения вариаций.

Кроме того, сформулированы ключевые рекомендации для разработчиков систем ИИ, предназначенных для дифференциальной диагностики опухолей кожи. Для оптимизации качества данных и уменьшения влияния различного рода выбросов рекомендуется на этапах предобработки, аугментации и обучения:

- нормализовать цветовые каналы с использованием автоматического баланса белого и гамма-коррекции, поскольку вариации в RGB-каналах коррелируют с ошибками классификации, особенно в случаях переэкспозиции или недоэкспозиции;
- применять фильтры усиления текстуры для повышения энтропии фотоизображений выше 4,8, так как

это помогает в распознавании сложных текстур, снижая ЛО ошибки;

- использовать методы коррекции размытости (например, линейный фильтр наблюдаемого зашумленного процесса) для повышения резкости изображения и фокуса модели на релевантных областях;
- внедрять аугментацию яркости и цвета при обучении моделей, чтобы компенсировать отрицательную корреляцию яркости с энтропией и повысить устойчивость к вариабельности данных, особенно в ярких или темных фотоизображениях;
- обеспечивать мониторинг ключевых метрик (яркость, энтропия, контраст, доля недоэкспонированных и переэкспонированных пикселей после каждой эпохи обучения для предотвращения переобучения на артефактах (фон, волосы или тени).

Реализация данных рекомендаций позволяет снизить частоту ошибок классификации, существенно повысить диагностическую точность и обеспечить устойчивость моделей к реальной вариабельности клинических фотографий немеланокитарных опухолей кожи.

## Литература / References

1. Stafford H., Buell J., Chiang E., Ramesh U., Migden M., Nagarajan P. et al. Non-melanoma skin cancer detection in the age of advanced technology: a review. *Cancers (Basel)*. 2023;15(12):3094. <https://doi.org/10.3390/cancers15123094>
2. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Dyba T., Randi G., Bettio M. et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *European Journal of Cancer*. 2018;103:356–387. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.07.005>
3. Fahim Y.A., Hasani I.W., Kabba S., Ragab W.M. Artificial intelligence in healthcare and medicine: clinical applications, therapeutic advances, and future perspectives. *European Journal of Medical Research*. 2025;30(1):848. <https://doi.org/10.1186/s40001-025-03196-w>
4. Behara K., Bhero E., Agee J.T. AI in dermatology: a comprehensive review into skin cancer detection. *PeerJ Computer Science*. 2024;10:e2530. <https://doi.org/10.7717/peerj-cs.2530>
5. Melarkode N., Srinivasan K., Qaisar S.M., Plawiak P. AI-Powered Diagnosis of Skin Cancer: A Contemporary Review, Open Challenges and Future Research Directions. *Cancers*. 2023;15(4):1183. <https://doi.org/10.3390/cancers15041183>
6. Kolla L., Parikh R.B. Uses and limitations of artificial intelligence for oncology. *Cancer*. 2024;130(12):2101–2107. <https://doi.org/10.1002/cncr.35307>
7. Ламоткин А.И., Корабельников Д.И., Олисова О.Ю., Ламоткин И.А. Эффективность предварительной дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований кожи с помощью программы искусственного интеллекта Derma Onko Check. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2025;18(2):261–270. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2025.294>
8. Ламоткин А.И., Корабельников Д.И., Олисова О.Ю., Ламоткин И.А. Effectiveness of preliminary differential diagnosis of benign and malignant skin neoplasms using the artificial intelligence program Derma Onko Check. *Farmakoeconomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2025;18(2):261–270. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2025.294>
9. Ламоткин А.И., Корабельников Д.И., Ламоткин И.А. и др. Точность предварительной диагностики злокачественных меланокитарных опухолей кожи с помощью программы искусственного интеллекта. *Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко*. 2025;(1(19)):42–51. <https://doi.org/10.53652/2782-1730-2025-6-1-42-51>
10. Ламоткин А.И., Корабельников Д.И., Ламоткин И.А. et al. Accuracy of preliminary diagnosis of malignant melanocytic skin tumors using an artificial intelligence program. *Medical Bulletin of the Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko*. 2025;(1(19)):42–51. (In Russ.). <https://doi.org/10.53652/2782-1730-2025-6-1-42-51>
11. Mevorach L., Farcomeni A., Pellacani G., Cantisani C. A comparison of skin lesions' diagnoses between AI-based image classification, an expert dermatologist, and a non-expert. *Diagnostics (Basel)*. 2025;15(9):1115. -

### Информация о вкладе авторов

Корабельников Д.И. – концепция исследования, интерпретация результатов, написание рукописи, финальная редакция; Ламоткин А.И. – сбор и анализ данных, написание рукописи, статистическая обработка, подготовка иллюстраций.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Сведения об авторах

**Корабельников Даниил Иванович**, канд. мед. наук, доцент, почетный работник сферы образования Российской Федерации, заведующий кафедрой внутренних болезней с курсами семейной медицины, функциональной диагностики, инфекционных болезней, профессиональных болезней медицинского факультета, ректор АНО ДПО «Московский медико-социальный институт им. Ф.П. Гааза», Москва, Россия, e-mail: [dkorabelnikov@mail.ru](mailto:dkorabelnikov@mail.ru); <http://orcid.org/0000-0002-0459-0488>.

**Ламоткин Андрей Игоревич**, канд. мед. наук, ассистент, кафедра внутренних болезней с курсами семейной медицины, функциональной диагностики, инфекционных болезней, профессиональных болезней, медицинский факультет, АНО ДПО «Московский медико-социальный институт им. Ф.П. Гааза», Москва, Россия, e-mail: [lamotkin.an@yandex.ru](mailto:lamotkin.an@yandex.ru); <http://orcid.org/0000-0001-7930-6018>.

Поступила 28.11.2025;  
рецензия получена 23.12.2025;  
принята к публикации 25.02.2026.

### Information on author contributions

Korabelnikov D.I. – research concept, results interpretation, manuscript writing, final editing; Lamotkin A.I. – data collection and analysis, manuscript writing, statistical processing, illustrations preparation.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

### Information about the authors

**Korabelnikov Daniil Ivanovich**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Honorary Worker of Education of the Russian Federation, Head of the Department of Internal Medicine with courses in Family Medicine, Functional Diagnostics, Infectious Diseases, and Occupational Diseases, Medical Faculty of the Moscow Haass Medical and Social Institute, Moscow, Russia, e-mail: [dkorabelnikov@mail.ru](mailto:dkorabelnikov@mail.ru); <http://orcid.org/0000-0002-0459-0488>.

**Lamotkin Andrei Igorevich**, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Internal Medicine with courses in Family Medicine, Functional Diagnostics, Infectious Diseases, and Occupational Diseases, Medical Faculty of the Moscow Haass Medical and Social Institute, Moscow, Russia, e-mail: [lamotkin.an@yandex.ru](mailto:lamotkin.an@yandex.ru); <http://orcid.org/0000-0001-7930-6018>.

Received 20.04.2025;  
review received 26.06.2026;  
accepted for publication 24.08.2026.

## КАРДИОЛОГИЯ: НАУКА И ПРАКТИКА

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ  
ПО НОВОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Р.Е. Баталов, М.С. Хлынин  
С.Ю. Усенков, Е.А. Арчаков  
Е.С. Ситкова, О.Р. Эшматов

ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЕ  
ЛЕЧЕНИЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ  
ПРЕДСЕРДИЙ  
ПО РЕЗУЛЬТАТАМ  
КОМБИНИРОВАННОГО  
ПОВЕРХНОСТНОГО И  
ЭНДОКАРДИАЛЬНОГО  
КАРТИРОВАНИЯ

300 лет Российской Академии наук



## КАРДИОЛОГИЯ: НАУКА И ПРАКТИКА

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ  
ПО НОВОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

В.В. Рябов, Е.В. Вышлов  
М.А. Керчева, О.О. Пантелеев  
С.В. Диль, А.А. Румянцева  
Н.А. Белич, И.И. Елгин

ТЕХНОЛОГИЯ ОПТИМИЗАЦИИ  
ПРИМЕНЕНИЯ  
ВНУТРИОРТАЛЬНОЙ  
БАЛЛОННОЙ  
КОНТРАПУЛЬСАЦИИ  
У ПАЦИЕНТОВ  
ИНФАРКТ МИОКАРДА-  
АССОЦИИРОВАННЫМ  
ШОКОМ

300 лет Российской Академии наук



## КАРДИОЛОГИЯ: НАУКА И ПРАКТИКА

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ  
ПО НОВОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Т.П. Калашникова, Н.О. Каменщиков  
Ю.К. Подоксенов, И.В. Кравченко  
М.А. Тё, Е.А. Чурилина  
М.С. Козулин, А.М. Бойко  
Б.Н. Козлов, А.А. Бощенко

ВЫСОКОДОЗНАЯ  
ИНГАЛЯЦИОННАЯ  
ТЕРАПИЯ ОКСИДОМ  
АЗОТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ  
НОЗОКОМИАЛЬНЫХ  
ПНЕВМОНИЙ

300 лет Российской Академии наук



## КАРДИОЛОГИЯ: НАУКА И ПРАКТИКА

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ  
ПО НОВОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Р.Е. Баталов, Т.А. Атабеков  
М.С. Хлынин, С.Н. Криволапов  
А.В. Сморгон, С.В. Попов

СТИМУЛЯЦИЯ ЛЕВОЙ  
НОЖКИ ПУЧКА ГИСА  
У ПАЦИЕНТОВ  
С ТЯЖЕЛОЙ  
СЕРДЕЧНОЙ  
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

300 лет Российской Академии наук



