ISSN print 2713-2927
ISSN online 2713-265X

СИБИРСКИЙ ЖУРНАЛ КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ РЕЦЕНЗИРУЕМОЕ ИЗДАНИЕ

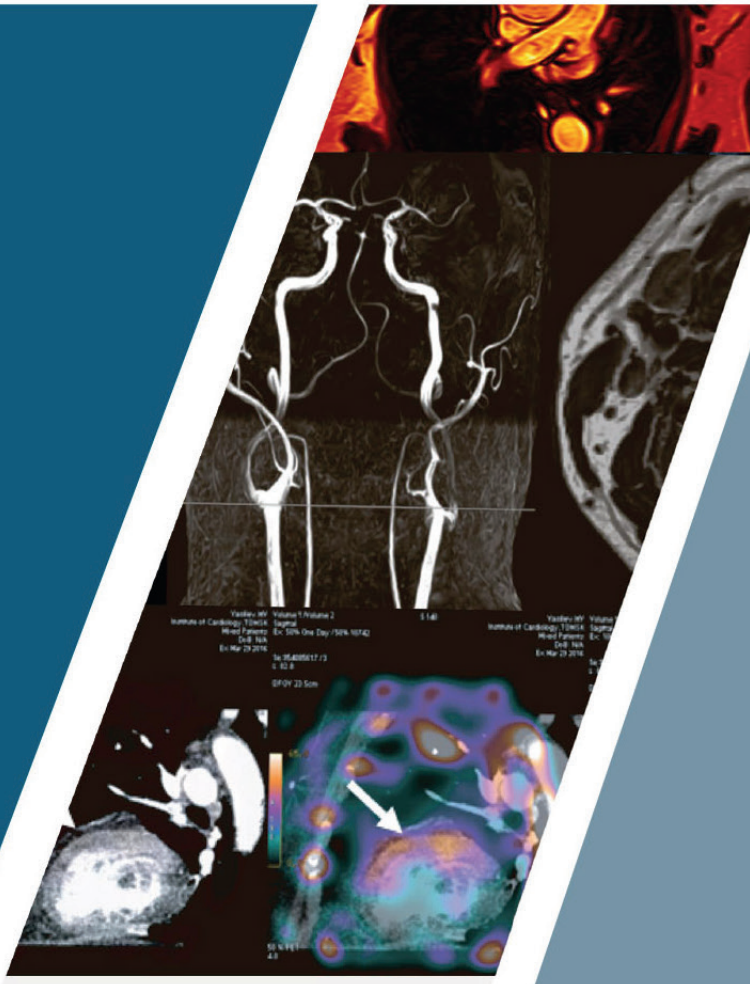
The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine

SCIENCE AND PRACTICE PEER-REVIEWED JOURNAL

ТЕМА ВЫПУСКА

Лучевая и функциональная диагностика: современные возможности и перспективы

- Обзоры и лекции
- Клинические исследования
- Экспериментальные исследования
- Клинические случаи
- Организация здравоохранения и общественное здоровье



ТОМСКИЙ НИМЦ
НИИ КАРДИОЛОГИИ

3'2023
Том 38

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 38, № 3, 2023

Tomsk National Research Medical Center,
Russian Academy of Sciences

THE SIBERIAN JOURNAL OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

The journal is published from 1996 quarterly

Volume 38, No. 3, 2023

СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

От редакторов выпуска 12

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

Максимова А.С., Усов В.Ю., Шелковникова Т.А., Мочула О.В., Рюмшина Н.И., Сухарева А.Е., Завадовский К.В. Радиомический анализ магнитно-резонансных изображений сердца: обзор литературы 13

Сучилова М.М., Блохин И.А., Коденко М.Р., Решетников Р.В., Николаев А.Е., Омелянская О.В., Владзимирский А.В. Возможности денситометрии в оценке диффузных изменений паренхимы легких (обзор литературы) 23

Тарасова И.В, Трубникова О.А., Кухарева И.Н. Клинические аспекты применения технологий виртуальной реальности в когнитивной реабилитации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями 32

Дьякова А.О., Бессонов И.С. Телемедицинские технологии у пациентов, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам по поводу острого инфаркта миокарда: обзор современных направлений 37

Мершина Е.А., Рыжкова Е.В., Лисицкая М.В., Харлап М.С., Синицын В.Е. Нативное Т1- и Т2-картирование времен релаксации миокарда при магнитно-резонансной томографии сердца: области применения 49

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Струтынский В.А., Синицын В.Е., Ройтберг Г.Е., Платонова О.Е. Возможности совмещенной ПЭТ / КТ с 18F-ФДГ в оценке эффективности таргетной терапии у больных немелкоклеточным раком легкого 58

Мочула А.В., Мочула О.В., Мальцева А.Н., Сулейманова А.С., Капилевич Н.А., Рябов В.В., Завадовский К.В. Количественная оценка миокардиального кровотока методом динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда: взаимосвязь с электрокардиографическими изменениями и биохимическими маркерами повреждения у пациентов с острым инфарктом миокарда 66

Алёхин М.Н., Иванов С.И., Радова Н.Ф. Показатели глобальной миокардиальной работы левого желудочка при стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой в диагностике стабильной ишемической болезни сердца 75

Буховец И.Л., Максимова А.С., Кузнецов М.С., Козлов Б.Н., Ворожцова И.Н., Усов В.Ю. Визуализирующие методы в оценке влияния сахарного диабета 2-го типа на цереброваскулярный резерв и структуру головного мозга у пациентов с гемодинамически значимым стенозом каротидных артерий 86

Павлова А.С., Лукина О.В. Лучевые фенотипы хронической обструктивной болезни легких у пациентов с сахарным диабетом второго типа 95

Гончар А.П., Шумская Ю.Ф., Мнацаканян М.Г., Блохин И.А., Захарова Д.К., Решетников Р.В., Гомболевский В.А., Васильев Ю.А. Влияние COVID-19 на плотность печени по данным компьютерной томографии: ретроспективное когортное исследование 103

Колосова М.В., Павлюкова Е.Н., Неклюдова Г.В., Алексеева Е.О., Лихоманов К.С., Карпов Р.С. Становление контрактильности левого желудочка у рожденных преждевременно детей в возрасте от 1 года до 5 лет, получивших лечение в отделениях реанимации, интенсивной терапии новорожденных и патологии новорожденных 110

Матвеева М.Г., Тер-Акопян А.В., Алехин М.Н. Показатели деформации левого желудочка у пациентов пожилого и старческого возраста с аортальным стенозом после транскатетерной имплантации аортального клапана 121

Медведь М.С., Рудь С.Д., Труфанов Г.Е., Карпова Д.В., Подшивалова Е.П., Лебедев Д.С. Возможности merge-методики интраоперационной визуализации при имплантации электрода для постоянной кардиостимуляции в проводящую систему сердца: промежуточные результаты исследования 128

From the editors of the issue 12

REVIEWS AND LECTURES

Maksimova A.S., Ussov W.Yu., Shelkovnikova T.A., Mochula O.V., Ryumshina N.I., Sykhareva A.E., Zavadovsky K.V. Cardiac MRI Radiomics: review 13

Suchilova M.M., Blokhin I.A., Kodenko M.R., Reshetnikov R.V., Nikolaev A.E., Omelyanskaya O.V., Vladzymyrskyy A.V. Possibilities of densitometry in the assessment of diffuse changes in the lung parenchyma 23

Tarasova I.V., Trubnikova O.A., Kukhareva I.N. Clinical aspects of virtual reality technologies application in cognitive rehabilitation of patients with cardiovascular diseases 32

Dyakova A.O., Bessonov I.S. Telemedicine technologies in patients undergoing percutaneous coronary interventions for acute myocardial infarction: a review of current trends 37

Mershina E.A., Ryzhkova E.V., Lisitskaya M.V., Kharlap M.S., Sinitsyn V.E. Native T1- and T2-mapping of myocardial relaxation times in cardiovascular magnetic resonance: clinical applications 49

CLINICAL INVESTIGATIONS

Strutynsky V.A., Sinitsyn V.E., Roytberg G.E., Platonova O.E. Possibilities of combined PET/CT with 18F-FDG in evaluating the effectiveness of targeted therapy in patients with non-small cell lung cancer 58

Mochula A.V., Mochula O.V., Maltseva A.N., Suleymanova A.S., Kapilevich N.A., Ryabov V.V., Zavadovsky K.V. Quantitative assessment of myocardial blood flow by dynamic single photon emission computed tomography: relationship with ECG changes and biochemical markers of damage in patients with acute myocardial infarction 66

Alekhin M.N., Ivanov S.I., Radova N.F. Indicators of global myocardial work of the left ventricle during exercise stress echocardiography in the diagnosis of stable coronary heart disease 75

Bukhovets I.L., Maksimova A.S., Kozlov B.N., Kuznetsov M.S., Vorozhtsova I.N., Ussov W.Yu. Imaging methods in assessing the surveillance of type 2 diabetes mellitus for cerebrovascular reserve and brain disease in patients with hemodynamically significant carotid stenosis 86

Pavlova A.S., Lukina O.V. Radiation phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease in patients with type 2 diabetes mellitus 95

Gonchar A.P., Shumskaya Y.F., Mnatsakanyan M.G., Blokhin I.A., Zakharova D.K., Reshetnikov R.V.,Gombolevskiy V.A., Vasilev Y.A. COVID-19 impact on liver attenuation by computed tomography: a retrospective cohort study 103

Kolosova M.V., Pavlyukova E.N., Neklyudova G.V., Alekseeva E.O., Lihomanov K.S., Karpov R.S. Formation of contractility of the left ventricle in prematurely born children treated in neonatal intensive care and intensive care units, pathology of newborns 110

Matveeva M.G., Ter-Akopyan A.V., Alekhin M.N. Parameters of left ventricular deformation in elderly and senile patients with aortic stenosis after transcatheter implantation of the aortic valve 121

Medved M.S., Rud S.D., Trufanov G.E., Karpova D.V., Podshivalova E.P., Lebedev D.S. Possibilities of the merge technique for intraoperative imaging in a lead implantation into the cardiac conduction system for permanent cardiac pacing: interim results of the study 128

Козлов Б.Н., Панфилов Д.С., Базарбекова Б.А., Сондуев Э.Л., Бойко А.М.
Непосредственные результаты хирургического лечения аневризмы восходящей аорты в сочетании со стенотическим поражением аортального клапана 135

Попов Е.В., Ильюшенкова Ю.Н., Репин А.Н., Завадовский К.В., Сазонова С.И.
Потенциальная роль радиомического анализа КТ-изображений эпикардиальной жировой ткани в прогнозе развития острого инфаркта миокарда 143

Рогожкина Е.А., Джиоева О.Н., Ангарский Р.К., Иванова А.А., Максимова О.А., Драпкина О.М.
Сравнительная оценка эхокардиографических показателей у лиц без диагностированных хронических неинфекционных заболеваний в зависимости от индекса массы тела 153

Соколов А.А., Сморгон А.В., Кожанов Р.М., Кривощеков Е.В.
Количественная характеристика фенотипов кардиомиопатий у взрослых и детей по выраженности отклонения от нормы эхокардиографических показателей 163

Щелкановцева Е.С., Миронова О.Ю., Соловьёв К.А., Берестова Е.А., Балахонов А.А., Нагорнов И.О., Фомин В.В., Панферов А.С.
Активность хитотриозидазы и динамика данных компьютерной томографии у пациентов с COVID-19 172

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 179

Моисеева Е.М., Рафальский В.В., Соколов А.Н., Зюбин А.Ю., Бычкова Я.А., Самусев И.Г.
Использование спектроскопии гигантского комбинационного рассеяния для поиска фармакодинамических предикторов ответа на антиагрегантную терапию 185

Андропова П.Л., Гаврилов П.В.,Колесникова П.А., Кушнер А.В., Владзимирский А.В., Васильев Ю.А., Трофимова Т.Н.
Диагностическая эффективность отдельных систем автоматического анализа КТ-изображений в выявлении ишемического инсульта в бассейне средней мозговой артерии 194

Манукян М.А., Фальковская А.Ю., Пекарский С.Е., Зюбанова И.В., Е.И. Солонская, Рябова Т.Р., Вторушина А.А., Хунхинова С.А., Скомкина И.А., Евтух А.А., Мордовин В.Ф.
Влияние ренальной денервации на диастолическую функцию левого желудочка у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа 201

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Злобина О.В., Бугаева И.О., Глухова И.В., Ларионов С.В., Коротова Д.М., Глухова А.В, Пичхидзе С.Я.
Изучение эффективности применения комбинированного энтеросорбента на основе гидроксиапатита кальция при лечении эймериоза 209

Дзугкоев С.Г., Дзугкоева Ф.С., Маргиева О.И., Хубулова А.Е.
Эффекты фабоматизола в условиях свинцовой интоксикации в эксперименте у крыс 216

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Торгашин А.Н., Родионова С.С., Морозов А.К., Торгашина А.В., Магомедгаджиев Р.М., Федотов И.А.
Отек костного мозга в дифференциальной диагностике травматических повреждений коленного сустава 223

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Бабешина М.А., Барановская С.В., Бойков В.А., Деев И.А, Кобякова О.С., Перфильева Д.Ю., Протасова Л.М., Сиротина А.С., Таранов А.А., Шибалков И.П.
Оценка результативности мероприятий по совершенствованию системы маршрутизации пациентов при оказании плановой медицинской помощи (опыт Томской области) 231

Kozlov B.N., Panfilov D.S., Bazarbekova B.A., Sonduev E.L., Boiko A.M.
The immediate results of surgical treatment of an ascending aortic aneurysm in conjunction with a stenotic lesion of the aortic valve 135

Popov E.V., Ilyushenkova Y.N., Repin A.N., Zavadovsky K.V., Sazonova S.I.
The potential role of radiochemical analysis of CT images of epicardial adipose tissue in the prognosis of acute myocardial infarction 143

Rogozhkina E.A., Dzhioeva O.N., Angarsky R.K., Ivanova A.A., Maximova O.A., Drapkina O.M.
Comparative assessment of echocardiographic parameters in persons without diagnosed chronic non-communicable diseases depending on body mass index 153

Sokolov A.A., Smorgon A.V., Kozhanov R.M., Krivoshchekov E.V.
Quantitative characteristics of cardiomyopathy phenotypes in children and adults by the value of deviation from the norm of echocardiographic parameters 163

Shchelkanovtseva E.S., Mironova O.Yu., Solovev K.A., Berestova E.A., Balakhonov A.A., Nagornov I.O., Fomin V.V., Panferov A.S.
Chitotriosidase activity and dynamics of computed tomography data in COVID-19 patients 172

Zatolokin V.V., Alisherov Y.U., Vechersky Y.Y., Panfilov D.S., Kozlov B.N.
Transit-time flowmetry measurement features of coronary bypass grafts after multiple percutaneous coronary interventions 179

Moiseeva E.M., Rafalskiy V.V., Sokolov A.N., Zyubin A.Yu., Bychkova Y.A., Samusev I.G.
Surface-enhanced Raman spectroscopy for searching pharmacodynamic predictors of response to antiplatelet therapy 185

Andropova P.L., Gavrilov P.V., Kolesnikova P.A., Kushner A.V., Vladzimirskij A.V., Vasil'ev Yu.A., Trofimova T.N.
Diagnostic efficiency of individual systems for automatic analysis of computed tomography images in the detection of ischemic stroke in the basin of the middle cerebral artery 194

Manukyan M.A., Falkovskaya A.Yu., Pekarskiy S.E., Zyubanova I.V., Solonskaya E.I., Ryabova T.R., Vtorushina A.A., Khunkhinova S.A., Skomkina I.A. , Yevtukh A. A., Mordovin V.F.
Effect of renal denervation on diastolic function in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus 201

EXPERIMENTAL INVESTIGATIONS

Zlobina O.V., Bugaeva I.O., Glukhova I.V., Larionov S.V., Korotova D.M., Glukhova A.V., Pichkhidze S.Ya.
The study the effectiveness of the combined enterosorbent based on calcium hydroxyapatite in eimeriosis treatment 209

Dzugkoev S.G., Dzugkoeva F.S., Margieva O.I., Khubulova A.E.
Effects of fabomatisol under lead intoxication in rat experiment 216

CLINICAL CASES

Torgashin A.N., Rodionova S.S., MorozovA.K., Torgashina A.V., Magomedgadzhiev R.M., Fedotov I.A.
Bone marrow edema" in the differential diagnosis of traumatic injuries of the knee 223

SOCIAL MEDICINE AND PUBLIC HEALTH ORGANIZING

Babeshina M.A., Baranovskaya S.V., Boykov V.A., Deev I.A., Kobyakova O.S., Perfilieva D.Y., Protasova L.M., Sirotina A.S., Taranov A.A., Shibalkov I.P.
Assessment of the effectiveness of measures to improve the patient routing system in the provision of planned medical care (experience of Tomsk region) 231

Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины

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.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Р.С. Карпов
https://www.cardio-tomsk.ru/employees/284
д-р мед. наук, академик РАН, профессор
karpov@cardio-tomsk.ru
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
http://orcid.org/0000-0002-7011-4316

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

С.В. Попов
https://www.cardio-tomsk.ru/employees/352
д-р мед. наук, академик РАН, профессор
psv@cardio-tomsk.ru
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
https://orcid.org/0000-0002-9050-4493

И.А. Трубачева
https://www.cardio-tomsk.ru/employees/397
д-р мед. наук
tia@cardio-tomsk.ru
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
http://orcid.org/0000-0003-1063-7382

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

С.Е. Пекарский
https://www.cardio-tomsk.ru/employees/340
д-р мед. наук
pekarski@cardio-tomsk.ru
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
https://orcid.org/0000-0002-4008-4021

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Ottavio R. Alfieri
https://www.radcliffecardiology.com/authors/ottavio-alfieri
M.D., Ph.D., Professor
alfieri.ottavio@hsr.it; ottavio.alfieri@hsr.it
San Raffaele Scientific Institute, University Hospital (Milan, Italy)
https://orcid.org/0000-0003-1065-8052

Н.Д. Анфиногенова
https://www.cardio-tomsk.ru/employees/213
д-р мед. наук
cardio.intl@gmail.com
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
http://orcid.org/0000-0003-1106-0730

Г.В. Артамонова
https://kemcardio.ru/o-kkcz/nii-kpssz/apparat-upravleniya/artamonova-galina-vladimirovna.html
д-р мед. наук, профессор
artamonova@kemcardio.ru
Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово, Россия)
http://orcid.org/0000-0003-2279-3307

Dmitriy N. Atochin
http://cvrc.massgeneral.org/faculty/dmitriy-atochin-phd/
M.D., Ph.D., Assoc. Professor
datochin@mgh.harvard.edu; Atochin@tpu.ru
Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School (Boston, USA)
https://orcid.org/0000-0002-2405-2070

С.А. Афанасьев
https://www.cardio-tomsk.ru/employees/216
д-р мед. наук, профессор
tursky@cardio-tomsk.ru
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
http://orcid.org/0000-0001-6066-3998

Л.И. Афтанас
http://physiol.ru/structure/direktsiya/aftanas
д-р мед. наук, академик РАН, профессор
liaftanas@gmail.com
Сибирское отделение Российской академии наук; Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины (Новосибирск, Россия)
https://orcid.org/0000-0003-3605-5452

Л.С. Барбараш
https://kemcardio.ru/nauka/fond-molodyix-uchyonyix/barbarash-leonid-semenovich.html
д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово, Россия)
http://orcid.org/0000-0001-6981-9661

О.Л. Барбараш
https://kemcardio.ru/o-kkcz/nii-kpssz/apparat-upravleniya/barbarash-olga-leonidovna.html
д-р мед. наук, академик РАН, профессор
liaftanas@gmail.com
Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово, Россия)
http://orcid.org/0000-0002-4642-3610

А.А. Бощенко
https://www.cardio-tomsk.ru/employees/227
д-р мед. наук
bosh@cardio-tomsk.ru
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
http://orcid.org/0000-0001-6009-0253

А.В. Врублевский
https://www.cardio-tomsk.ru/employees/241
д-р мед. наук
avr@cardio-tomsk.ru
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
http://orcid.org/0000-0002-7981-8547

А.А. Гарганеева
https://www.cardio-tomsk.ru/employees/244
д-р мед. наук, профессор
aag@cardio-tomsk.ru
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
http://orcid.org/0000-0002-9488-6900

В.В. Гафаров
http://assa.bionet.nsc.ru/open/department/0d29208c-217b-11e2-ae25-0025226b781e/
д-р мед. наук, профессор
gafarovvv@bionet.nsc.ru; gafarov@gmail.com
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 (Новосибирск, Россия)
https://orcid.org/0000-0001-5701-7856

Ю.И. Гринштейн
https://krasgmu.ru/index.php?page[common]=user&id=1229
д-р мед. наук, профессор
grinstein.yi@mail.ru
Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации (Красноярск, Россия)
https://orcid.org/0000-0002-4621-161

Haim Danenberg
http://www.hadassah-med.com/doctors/prof-danenberg-haim
M.D., Ph.D., Professor
danen@hadassah.org.il; haimd@ekmd.huji.ac.il
Head of Interventional Cardiology Unit, Dept. of Cardiology, Heart Institute (Jerusalem, Israel)
https://orcid.org/0000-0002-1349-9627

А.П. Дергилев
http://ngmu.ru/users/40578
д-р мед. наук, профессор
danen@hadassah.org.il; haimd@ekmd.huji.ac.il
Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Новосибирск, Россия)
https://orcid.org/0000-0002-8637-4083

James M. Downey
https://www.southalabama.edu/ishr/cvsimulation/JMDCVtable.htm
Ph.D.
jdowney@usouthal.edu; Fred.downey@unthsc.edu
College of Medicine, University of South Alabama (Mobile, USA)
https://orcid.org/0000-0002-3430-530X

А.В. Евтушенко
http://wiki.ssmu.ru/index.php/Евтушенко_Алексей_Валерьевич
д-р мед. наук
ave@cardio-tomsk.ru
Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово, Россия)
http://orcid.org/0000-0001-8475-4667

Yi Zhang
https://www.researchgate.net/profile/Yi_Zhang240
Ph.D., Professor
zhyhenryphy@163.com
Hebei Medical University (Hebei, China)
https://orcid.org/0000-0003-0869-3940

В.В. Калюжин
http://www.ssmu.ru/ru/obrazovanie/departments/goster/kalyujin/
д-р мед. наук, профессор
kalyuzhinvv@mail.ru
Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Томск, Россия)
http://orcid.org/0000-0001-9640-2028

Jaroslaw D. Kasprzak
https://www.researchgate.net/profile/Jaroslaw_Kasprzak
M.D., Ph.D., Professor
kebtkebt@gmail.com
Medical University of Lodz, Bieganski Hospital (Lodz, Poland)
https://orcid.org/0000-0002-5850-8187

Julia Kzhyshkowska
https://persona.tsu.ru/home/UserProfile/7837
д-р биол. наук, профессор
julia.kzhyshkowska@googlemail.com
Гейдельбергский университет (Гейдельберг, Германия);
Томский государственный университет (Томск, Россия)
https://orcid.org/0000-0003-0898-3075

И.А. Ковалев
http://pedklin.ru/staff/kovalyov-igor-aleksandrovich
д-р мед. наук, профессор
kovalev@pedklin.ru; kovalev64@mail.ru
Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
http://orcid.org/0000-0002-9269-0170

Frantisek Kolar
http://www.heartacademy.org/phpwcms/index.php?09
M.D., Ph.D., Professor
kolar@biomed.cas.cz
Institute of Physiology of the Czech Academy of Sciences (Prague, Czech Republic)
https://orcid.org/0000-0002-8723-1826

С.М. Комиссарова
https://belmedtourism.com/vrachi/kardiologiya/konsultant-kardiolog/komissarova-s.-m/
д-р мед. наук
kom_svet@mail.ru
Республиканский научно-практический центр «Кардиология» (Минск, Республика Беларусь)
http://orcid.org/0000-0001-9917-5932

Р.Д. Курбанов
д-р мед. наук, академик АН Узбекистана, профессор
ravshanbek.kurbanov@minzdrav.uz
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии (Республика Узбекистан)
https://orcid.org/0000-0001-7309-2071

Н.П. Митьковская
https://www.bsmu.by/page/11/350/
д-р мед. наук, профессор
mitkovskaya1@mail.ru
Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Республика Беларусь)
https://orcid.org/0000-0002-9088-721X

Navin C. Nanda
https://www.researchgate.net/profile/Navin_Nanda
M.D., Ph.D., Professor
wchapman@uabmc.edu
Echocardiography Laboratories at the 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://www.semanticscholar.org/author/Eli-I-Ovsyshcher/14433397
M.D., Ph.D., Professor
eliovsy@bgu.ac.il
Soroka University Medical Center for Cardiology (Beer-Sheva, Israel)
https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6505953753

И.В. Осипова
http://www.agmu.ru/about/fakultet/lechebnyy-fakultet/kafedra-fakultetskoy-terapii/
д-р мед. наук, профессор
i.v.osipova@gmail.com
Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Барнаул, Россия)
https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7005749604

Natesa G. Pandian
https://www.researchgate.net/profile/Natesa_Pandian2
M.D., Professor
n.pandian@gmail.com
Heart & Vascular Institute, Hoag Hospital, Tufts University School of Medicine, Tufts Medical Center (Boston, USA)
https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7102263209

Fausto J. Pinto
https://esc365.escardio.org/Person/345-prof-pinto-fausto-jose
M.D., Ph.D., Professor
Academic Center of Medicine of Lisbon (Lisbon, Portugal)
http://orcid.org/0000-0002-8034-4529

В.П. Пузырев
http://onco.tnimc.ru/kontakty/personalii/tnimc/puzyrev-valeriy-pavlovich/
д-р мед. наук, академик РАН, профессор
p.valery@medgenetics.ru
Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
http://orcid.org/0000-0002-2113-4556

А.Н. Репин
https://www.cardio-tomsk.ru/employees/364
д-р мед. наук, профессор
ran@cardio-tomsk.ru
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
rvvt@cardio-tomsk.ru
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
http://orcid.org/0000-0002-4358-7329

Igor Feoktistov
https://medschool.vanderbilt.edu/pharmacology/person/igor-feoktistov-ph-d-c-sc/
M.D, Ph.D., Professor
rvvt@cardio-tomsk.ru
Vanderbilt University (Nashville, USA)
https://orcid.org/0000-0001-5611-7732

Leon J. Frazin
https://www.vitals.com/doctors/Dr_Leon_Frazin.html
M.D., Ph.D.
lfrazin@aol.com
UIC College of Medicine (Chicago, USA)
https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6701727743

Michal Chudzik
https://www.pubfacts.com/author/Michal+Chudzik
M.D., Professor
luk.szyda@gmail.com
Medical University of Lodz (Lodz, Poland)
https://orcid.org/0000-0001-8805-9688

Е.Л. Чойнзонов
http://onco.tnimc.ru/kontakty/personalii/tnimc/choynzonov-evgeniy-lkhamatsyrenovich/
д-р мед. наук, академик РАН, профессор
choynzonov@tnimc.ru
Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Томск, Россия)
http://orcid.org/0000-0002-3651-0665

Е.В. Шляхто
http://www.almazovcentre.ru/?page_id=125
д-р мед. наук, академик РАН, профессор
e.shlyakhto@almazovcentre.ru
Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия)
http://orcid.org/0000-0003-2929-0980

Jan Janousek
http://www.fnmotol.cz/detske-kardiocentrum/vedeni-a-personal/
M.D., Ph.D., Professor
jan.janousek@fnmotol.cz
Head of Children's Heart Centre, University Hospital Motol (Prague, Czech Republic)
http://orcid.org/0000-0002-4932-1150

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ
С.И. Карась
https://www.cardio-tomsk.ru/employees/283
д-р мед. наук
ksi@cardio-tomsk.ru
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
https://orcid.org/0000-0001-6716-856X

РЕДАКЦИОННЫЕ КОНТАКТЫ:
smj@cardio-tomsk.ru; +7 (3822) 558 263

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 году 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.
Периодичность	Ежеквартально
Префикс DOI	10.29001
ISSN print	2713-2927
ISSN online	2713-265X
Свидетельство о регистрации средства массовой информации	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
Стоимость одного выпуска	Свободная цена
Условия распространения материалов	Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License
Учредитель Издатель Редакция	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ) 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а Тел./факс: (3822) 55-84-10, e-mail: smj@cardio-tomsk.ru, http://www.cardio-tomsk.ru
Редакторы	О.М. Рудникович, Т.Н. Вазим, А.П. Игнашина
Переводчик	А.П. Игнашина
Логистик	Д.А. Дедков
Менеджер	Т.В. Тихонова
Оригинал-макет	ООО «Литбюро» 634055, Российская Федерация, Томск, ул. Королева, 4
Тираж	500 экз.
Типография	Журнал отпечатан на полиграфическом оборудовании Издательского дома Томского государственного университета 634050, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 36
Выход в свет	29.09.2023

© Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины, 2023

The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine

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.

EDITOR-IN-CHIEF

Rostislav S. Karpov
https://www.cardio-tomsk.ru/employees/284
M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor
karpov@cardio-tomsk.ru
Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)
http://orcid.org/0000-0002-7011-4316

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

Sergey V. Popov
https://www.cardio-tomsk.ru/employees/352
M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor
psv@cardio-tomsk.ru
Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)
https://orcid.org/0000-0002-9050-4493

Irina A. Trubacheva
https://www.cardio-tomsk.ru/employees/397
M.D., Dr. Sci. (Med.)
tia@cardio-tomsk.ru
Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)
http://orcid.org/0000-0003-1063-7382

SCIENTIFIC EDITOR

Stanislav E. Pekarsky
https://www.cardio-tomsk.ru/employees/340
M.D., Dr. Sci. (Med.)
pekarski@cardio-tomsk.ru
Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)
https://orcid.org/0000-0002-4008-4021

EDITORIAL BOARD

Ottavio R. Alfieri
https://www.radcliffecardiology.com/authors/ottavio-alfieri
M.D., Ph.D., Professor
alfieri.ottavio@hsr.it; ottavio.alfieri@hsr.it
San Raffaele Scientific Institute, University Hospital (Milan, Italy)
https://orcid.org/0000-0003-1065-8052

Nina D. Anfinogenova
https://www.cardio-tomsk.ru/employees/213
Dr. Sci. (Med.)
cardio.intl@gmail.com
Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)
http://orcid.org/0000-0003-1106-0730

Galina V. Artamonova
https://kemcardio.ru/o-kkcz/nii-kpssz/apparat-upravleniya/artamonova-galina-vladimirovna.html
M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor
artamonova@kemcardio.ru
Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)
http://orcid.org/0000-0003-2279-3307

Dmitriy N. Atochin
http://cvrc.massgeneral.org/faculty/dmitriy-atochin-phd/
M.D., Ph.D., Assoc. Professor
datochin@mgh.harvard.edu; Atochin@tpu.ru
Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School (Boston, USA)
https://orcid.org/0000-0002-2405-2070

Sergey A. Afanasiev
https://www.cardio-tomsk.ru/employees/216
Dr. Sci. (Med.), Professor
tursky@cardio-tomsk.ru
Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)
http://orcid.org/0000-0001-6066-3998

Lubomir I. Aftanas
http://physiol.ru/structure/direktsiya/aftanas
M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor
liaftanas@gmail.com
Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Research Institute of Physiology and Basic Medicine (Novosibirsk, Russia)
https://orcid.org/0000-0003-3605-5452

Leonid S. Barbarash
https://kemcardio.ru/nauka/fond-molodyix-uchyonyix/barbarash-leonid-semenovich.html
M.D., Dr. Sci. (Med), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor
Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)
http://orcid.org/0000-0001-6981-9661

Olga L. Barbarash
https://kemcardio.ru/o-kkcz/nii-kpssz/apparat-upravleniya/barbarash-olga-leonidovna.html
M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor
liaftanas@gmail.com
Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)
http://orcid.org/0000-0002-4642-3610

Alla A. Boshchenko
https://www.cardio-tomsk.ru/employees/227
M.D., Dr. Sci. (Med.)
bosh@cardio-tomsk.ru
Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)
http://orcid.org/0000-0001-6009-0253

Alexander V. Vrublevskiy
https://www.cardio-tomsk.ru/employees/241
M.D., Dr. Sci. (Med.)
avr@cardio-tomsk.ru
Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)
http://orcid.org/0000-0002-7981-8547

Alla A. Garganeeva
https://www.cardio-tomsk.ru/employees/244
M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor
aag@cardio-tomsk.ru
Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)
http://orcid.org/0000-0002-9488-6900

Valeriy V. Gafarov
http://assa.bionet.nsc.ru/open/department/0d29208c-217b-11e2-ae25-0025226b781e/
M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor
gafarovvv@bionet.nsc.ru; gafarov@gmail.com
Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia)
https://orcid.org/0000-0001-5701-7856

Yury I. Greenstein
https://krasgmu.ru/index.php?page[common]=user&id=1229
M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor
grinstein.yi@mail.ru
Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia)
https://orcid.org/0000-0002-4621-161

Haim Danenberg
http://www.hadassah-med.com/doctors/prof-danenberg-haim
M.D., Ph.D., Professor
danen@hadassah.org.il; haimd@ekmd.huji.ac.il
Head of Interventional Cardiology Unit, Dept. of Cardiology, Heart Institute (Jerusalem, Israel)
https://orcid.org/0000-0002-1349-9627

Alexander P. Dergilev
http://ngmu.ru/users/40578
M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor
danen@hadassah.org.il; haimd@ekmd.huji.ac.il
Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russia)
https://orcid.org/0000-0002-8637-4083

James M. Downey
https://www.southalabama.edu/ishr/cvsimulation/JMDCVtable.htm
Ph.D.
jdowney@usouthal.edu; Fred.downey@unthsc.edu
College of Medicine, University of South Alabama (Mobile, USA)
https://orcid.org/0000-0002-3430-530X

Alexey V. Evtushenko
http://wiki.ssmu.ru/index.php/Евтушенко_Алексей_Валерьевич
M.D., Dr. Sci. (Med.)
ave@cardio-tomsk.ru
Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)
http://orcid.org/0000-0001-8475-4667

Yi Zhang
https://www.researchgate.net/profile/Yi_Zhang240
Ph.D., Professor
zhyhenryphy@163.com
Hebei Medical University (Hebei, China)
https://orcid.org/0000-0003-0869-3940

Vadim V. Kalyuzhin
http://www.ssmu.ru/ru/obrazovanie/departments/goster/kalyujin/
M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor
kalyuzhinvv@mail.ru
Siberian State Medical University (Tomsk, Russia)
http://orcid.org/0000-0001-9640-2028

Jaroslaw D. Kasprzak
https://www.researchgate.net/profile/Jaroslaw_Kasprzak
M.D., Ph.D., Professor
kebtkebt@gmail.com
Medical University of Lodz, Bieganski Hospital (Lodz, Poland)
https://orcid.org/0000-0002-5850-8187

Julia Kzhyshkowska
https://persona.tsu.ru/home/UserProfile/7837
Ph.D., Dr. Sci. (Biol.), Professor
julia.kzhyshkowska@googlemail.com
University of Heidelberg (Heidelberg, Germany); Tomsk State University (Tomsk, Russia)
https://orcid.org/0000-0003-0898-3075

Igor A. Kovalev
http://pedklin.ru/staff/kovalyov-igor-aleksandrovich
M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor
д-р мед. наук, профессор
kovalev@pedklin.ru; kovalev64@mail.ru
Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (Moscow, Russia)
http://orcid.org/0000-0002-9269-0170

Frantisek Kolar
http://www.heartacademy.org/phpwcms/index.php?09
M.D., Ph.D., Professor
kolar@biomed.cas.cz
Institute of Physiology of the Czech Academy of Sciences (Prague, Czech Republic)
https://orcid.org/0000-0002-8723-1826

Svetlana M. Komissarova
https://belmedtourism.com/vrachi/kardiologiya/konsultant-kardiolog/komissarova-s.-m/
M.D., Dr. Sci. (Med.)
kom_svet@mail.ru
Republican Scientific and Practical Centre “Cardiology” (Minsk, Belarus Republic)
http://orcid.org/0000-0001-9917-5932

Ravshanbek D. Kurbanov
M.D., Dr. Sci. (Med.)
ravshanbek.kurbanov@minzdrav.uz
Full Member of the Uzbekistan Academy of Sciences, Professor at the Republican Specialized Cardiology Center (Tashkent, Uzbekistan)
https://orcid.org/0000-0001-7309-2071

Natalya P. Mitkovskaya
https://www.bsmu.by/page/11/350/
M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor
mitkovskaya1@mail.ru
Scientific and Practice Center ''Cardioilogy'',
Belarus State Medical University (Minsk, Belarus Republic)
https://orcid.org/0000-0002-9088-721X

Navin C. Nanda
https://www.researchgate.net/profile/Navin_Nanda
M.D., Ph.D., Professor
wchapman@uabmc.edu
Echocardiography Laboratories at the University of Alabama (Birmingham, USA)
https://orcid.org/0000-0002-9657-5620

Sergey A. Nekrylov
http://www.if.tsu.ru/chair2/nekrylov.htm
Dr. Sci. (History), Professor
Tomsk State University (Tomsk, Russia)
https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6504398728

Eli Ovsyshcher
https://www.semanticscholar.org/author/Eli-I-Ovsyshcher/14433397
M.D., Ph.D., Professor
eliovsy@bgu.ac.il
Soroka University Medical Center for Cardiology (Beer-Sheva, Israel)
https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6505953753

Irina V. Osipova
http://www.agmu.ru/about/fakultet/lechebnyy-fakultet/kafedra-fakultetskoy-terapii/
M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor
i.v.osipova@gmail.com
Altay State Medical University (Barnaul, Russia)
https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7005749604

Natesa G. Pandian
https://www.researchgate.net/profile/Natesa_Pandian2
M.D., Professor
n.pandian@gmail.com
Heart & Vascular Institute, Hoag Hospital, Tufts University School of Medicine, Tufts Medical Center (Boston, USA)
https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7102263209

Fausto J. Pinto
https://esc365.escardio.org/Person/345-prof-pinto-fausto-jose
M.D., Ph.D., Professor
Academic Center of Medicine of Lisbon (Lisbon, Portugal)
http://orcid.org/0000-0002-8034-4529

Valeriy P. Puzyrev
http://onco.tnimc.ru/kontakty/personalii/tnimc/puzyrev-valeriy-pavlovich/
M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor
p.valery@medgenetics.ru
Research Institute for Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)
http://orcid.org/0000-0002-2113-4556

Alexey N. Repin
https://www.cardio-tomsk.ru/employees/364
M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor
ran@cardio-tomsk.ru
Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)
http://orcid.org/0000-0001-7123-0645

Vyacheslav V. Ryabov
https://www.cardio-tomsk.ru/employees/369
M.D., Dr. Sci. (Med.)
rvvt@cardio-tomsk.ru
Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)
http://orcid.org/0000-0002-4358-7329

Igor Feoktistov
https://medschool.vanderbilt.edu/pharmacology/person/igor-feoktistov-ph-d-c-sc/
M.D, Ph.D., Professor
rvvt@cardio-tomsk.ru
Vanderbilt University (Nashville, USA)
https://orcid.org/0000-0001-5611-7732

Leon J. Frazin
https://www.vitals.com/doctors/Dr_Leon_Frazin.html
M.D., Ph.D.
lfrazin@aol.com
UIC College of Medicine (Chicago, USA)
https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6701727743

Michal Chudzik
https://www.pubfacts.com/author/Michal+Chudzik
M.D., Professor
luk.szyda@gmail.com
Medical University of Lodz (Lodz, Poland)
https://orcid.org/0000-0001-8805-9688

Evgeny L. Choynzonov
http://onco.tnimc.ru/kontakty/personalii/tnimc/choynzonov-evgeniy-lkhamatsyrenovich/
M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor
choynzonov@tnimc.ru
Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)
http://orcid.org/0000-0002-3651-0665

Evgeny V. Shlyakhto
http://www.almazovcentre.ru/?page_id=125
M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor
e.shlyakhto@almazovcentre.ru
Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia)
http://orcid.org/0000-0003-2929-0980

Jan Janousek
http://www.fnmotol.cz/detske-kardiocentrum/vedeni-a-personal/
M.D., Ph.D., Professor
jan.janousek@fnmotol.cz
Head of Children's Heart Centre, University Hospital Motol (Prague, Czech Republic)
http://orcid.org/0000-0002-4932-1150

EXECUTIVE SECRETARY
Sergey I. Karas
https://www.cardio-tomsk.ru/employees/283
Dr. Sci. (Med.)
ksi@cardio-tomsk.ru
Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)
https://orcid.org/0000-0001-6716-856X

History of publication of the journal	Regular publication of the Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine has been restarted in 1996 after 65-year gap. The 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
Frequency	Quarterly
DOI Prefix	10.29001
ISSN print	2713-2927
ISSN online	2713-265X
Mass media registration certificate	The Journal is registered in the Federal Service for Supervision of IT and Communications No. FS 77-78659, 30.07.2020
The cost of one issue	Free price
Content distribution terms	This content is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License
Founder Publisher Editorial office	Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk NRMC) 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation Tel./fax 7 (8-3822) 55-84-10, e-mail: smj@cardio-tomsk.ru, http://www.cardio-tomsk.ru
Editors:	O.M. Rudnikovich, T.N. Vazim, A.P. Ignashina
Translater:	A.P. Ignashina
Logistician:	D.A. Dedkov
Manager:	T.V. Tikhonova
Original layout:	OOO "Litburo" 4, Koroleva str., Tomsk, 634055, Russian Federation
Circulation	500 copies
Printing house	Tomsk State University Publishing House 36, Lenina str., Tomsk, 634050, Russian Federation
Date of issue	September 29, 2023

© The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2023

От редакторов выпуска

Глубокоуважаемые коллеги!

Перед вами третий выпуск Сибирского журнала клинической и экспериментальной медицины, посвященный лучевой и функциональной диагностике.

В настоящее время медицинская визуализация представляет собой самостоятельную, прогрессивно развивающуюся дисциплину, совершенствование которой во многом детерминировано темпами научно-технического прогресса, в частности разработкой и внедрением в клиническую практику диагностических приборов, программных продуктов и технологий искусственного интеллекта. В то же время лучевая и функциональная диагностика неразрывно связана с основными клиническими специальностями, в первую очередь онкологией, кардиологией, неврологией и др. Такой альянс способствует росту научных знаний на стыке соответствующих специальностей.

Большинство работ данного выпуска касаются использования методов визуализации в области кардиологии; представлена серия исследований по использованию эхокардиографии в диагностике стабильной ишемической болезни сердца, оценке результатов транскатетерного лечения аортального стеноза, в том числе у детей, проходивших лечение в отделениях интенсивной терапии новорожденных. Читателю продемонстрированы результаты оценки влияния ренальной денервации на диастолическую функцию левого желудочка у больных резистентной артериальной гипертензией. Также интересны к прочтению работы по сравнительной оценке эхокардиографических показателей у лиц без диагностированных хронических неинфекционных заболеваний и количественной характеристике фенотипов кардиомиопатий у взрослых и детей. Среди оригинальных исследований внимания заслуживает работа по изучению потока крови по коронарным шунтам после множественных чрескожных коронарных вмешательств.

Актуальным направлением современной инструментальной диагностики является радиомический (или текстурный) анализ данных. В текущем выпуске журнала представлены систематический обзор литературы по радиомической оценке магнитно-резонансных изображений сердца, а также оригинальная статья по текстурному анализу КТ-изображений эпикардиальной жировой ткани у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца.

Современным цифровым технологиям посвящены работы по применению виртуальной реальности, обзор в области применения картирования времен релаксации миокарда и оригинальная статья по количественной оценке миокардиального кровотока.

Содержание выпуска не ограничивается вопросами кардиологии. Серия работ по диагностике патологии легких освещает вопросы лучевых фенотипов хронической обструктивной болезни легких, а также возможности денситометрии в оценке диффузных изменений паренхимы легких. Интерес представляет публикация о возможностях совмещенной ПЭТ / КТ с 18F-ФДГ в оценке эффективности таргетной терапии у больных немелкоклеточным раком легкого.

Не остались без внимания вопросы последствий влияния COVID-19 на органы и системы. В данном выпуске читатели найдут новую информацию о влиянии COVID-19 на плотность печени, по данным компьютерной томографии, а также статью, посвященную анализу активности хитотриозидазы и динамике данных компьютерной томографии.

Благодарим авторов за актуальные и интересные статьи. Надеемся, что материалы, представленные в данном выпуске журнала, вдохновят исследователей на новые научные поиски на стыке знаний, методов и технологий в области лучевой и функциональной диагностики.

С уважением,

Синицын Валентин Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики Факультета фундаментальной медицины и отделом лучевой диагностики Медицинского научно-образовательного центра, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Президент Российского общества рентгенологов и радиологов

Завадовский Константин Валерьевич, д-р мед. наук, заведующий отделом лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук

CC BY 4.0

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-13-22
УДК 616.12-073.86

Радиомический анализ магнитно-резонансных изображений сердца: обзор литературы

А.С. Максимова, В.Ю. Усов, Т.А. Шелковникова, О.В. Мочула, Н.И. Рюмшина, А.Е. Сухарева, К.В. Завадовский

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

Аннотация

Радиомика и текстурный анализ (ТА) – это новое, бурно развивающееся направление углубленного анализа цифровых медицинских изображений. Число публикаций по данной тематике растет с каждым годом, и данная тема не теряет своей актуальности. Радиомика представляет собой многообещающий метод анализа изображений, который направлен на то, чтобы улучшить диагностику и прогноз заболеваний за счет извлечения большого числа количественных признаков, которые могут быть пропущены человеческим глазом при визуальном анализе изображений. Биомаркеры радиомики, полученные путем извлечения данных из магнитно-резонансных изображений сердца, могут стать ценным инструментом для оценки жизнеспособности миокарда, поражения миокарда при миокардитах и кардиомиопатиях. Проанализированы возможности применения ТА изображений магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца в клинической практике, описаны известные на сегодняшний день особенности, преимущества и ограничения применения ТА и радиомики в диагностике заболеваний сердца, а именно инфаркта миокарда (ИМ), миокардита и кардиомиопатии.

Ключевые слова:	магнитно-резонансная томография сердца, миокардит, инфаркт миокарда, кардиомиопатия, радиомика, текстурный анализ.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Максимова А.С., Усов В.Ю., Шелковникова Т.А., Мочула О.В., Рюмшина Н.И., Сухарева А.Е., Завадовский К.В. Радиомический анализ магнитно-резонансных изображений сердца: обзор литературы. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2023;39(3):13–22. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-13-22.

Cardiac MRI Radiomics: review

Aleksandra S. Maksimova, Wladimir Yu. Ussov, Tatyana A. Shelkovnikova, Olga V. Mochula, Nadezhda I. Ryumshina, Anna E. Sykhareva, Konstantin V. Zavadovsky

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia,
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

A study of foreign and domestic literature devoted to the application of texture analysis of magnetic resonance images of the heart was performed. The analysis included publications selected by key words and their combinations: cardiac magnetic resonance imaging (MRI), myocarditis, myocardial infarction, cardiomyopathy, radiomics, and texture analysis. Radiomics and texture analysis, as a new and rapidly developing direction of in-depth analysis of digital medical images, is developing, the number of publications on this topic is growing every year and the topic is not losing its relevance. Radiomics is a promising method of image analysis that aims to improve the diagnosis and prognosis of diseases by extracting a large number of

Максимова Александра Сергеевна, e-mail: asmaximova@yandex.ru.

quantitative features that can be missed by the human eye in the visual analysis of images. Radiomics biomarkers derived by extracting data from magnetic resonance images of the heart could be a valuable tool for assessing myocardial viability, myocardial lesions in myocarditis and cardiomyopathies.

Keywords:	cardiac MRI, myocarditis, myocardial infarction, cardiomyopathy, radiomics, textural analysis.
Conflict of interest:	the authors declare no conflict of interest.
Financial disclosure:	none of the authors has a financial interest in the presented materials or method.
For citation:	Maksimova A.S., Ussov W.Yu., Shelkovnikova T.A., Mochula O.V., Ryumshina N.I., Sykhareva A.E., Zavadovsky K.V. Cardiac MRI Radiomics: review. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2023;38(3):13–22. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-3-13-22.

Введение

Радиомика и текстурный анализ (ТА) – это новое, бурно развивающееся направление углубленного анализа цифровых медицинских изображений, основной целью которого является обнаружение и количественная оценка особенностей изображений, чаще всего невидимых человеческому глазу, но способных характеризовать патофизиологические и патоморфологические процессы, происходящие в органах и тканях. Радиомика признается перспективным дополнением качественной интерпретации лучевых изображений в диагностике и прогнозе различных заболеваний [1–3].

Подавляющее число исследований по радиомике относятся к онкологии [1, 4–7], где с помощью данного подхода решаются классификационные либо прогностические задачи. Основанные на ТА классификации предполагают разделение исследуемой выборки на категории: по характеру течения (доброкачественные, злокачественные), стадийности опухолевого процесса и наличию метастазов, определению геномного статуса и т. д. Прогностические модели используют радиомические данные для стратификации пациентов на различные группы риска в зависимости от возникновения тех или иных конечных точек, например, таких как общая или безрецидивная выживаемость [8].

Кроме онкологической направленности исследований радиомика также заняла свою нишу в области нейровизуализации, в частности в диагностике нейродегенеративных расстройств. Особое внимание уделяется радиомическим показателям головного мозга у пациентов с болезнями Альцгеймера и Паркинсона [9, 10]. Текстурные особенности патологических изменений головного мозга при данных дегенеративных заболеваниях характеризуют отложение амилоидных белков в гиппокампе, мозолистом теле, таламусе [10].

В кардиовизуализации опыт применения радиомики ограничен. Возможности эхокардиографии при создании радиомических моделей для дифференциации различных состояний, таких как амилоидоз сердца [11], миокардит [12], гемохроматоз [13] и др. [14, 15], были продемонстрированы в отдельных исследованиях. Однако применение ТА в эхокардиографии не нашло широкого применения в клинической практике. В последние годы отмечается рост исследований в области радиомического анализа изображений сердца, сделанных с помощью компьютерной томографии (КТ), в которых ТА используется для выявления дополнительных характеристик коронарных бляшек [16–18] и периваскулярного жира [19–21] что выдвигает на первый план потенциал радиомики для получения клинически важных результатов в области неинвазивной визуализации сердечно-сосудистых заболеваний.

Кроме этого существуют немногочисленные исследования, демонстрирующие потенциал радиомики в области магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца [22–24]. К этому предрасполагает ряд факторов: 1. МРТ дает информацию в широком спектре интенсивности сигнала вокселей, что собственно и является основой для радиомического анализа; 2. МРТ обладает достаточной разрешающей способностью, чтобы обеспечить необходимый для радиомического анализа объем данных; 3. В отличие от КТ при МРТ сердца возможно получение серии изображений, отражающих разные патологические процессы: кино-МРТ – сократимость, Т2 – отек, раннее контрастное усиление (Т1) – гиперемия, отсроченное контрастное усиление – фиброз / некроз, Т2-картирование – воспалительные изменения миокарда, Т1-картирование с определением ECV – диффузный фиброз и другие изменения миокарда. Каждую из этих последовательностей можно подвергать радиомическому анализу с получением уникальных текстурных характеристик, позволяющих улучшать точность диагностики.

В отдельных исследованиях уже показано успешное применение радиомического анализа неконтрастных МР-изображений сердца для выявления, дифференциации и диагностики кардиомиопатий [25, 26] и инфаркта миокарда (ИМ) [27]. При этом даже ограниченный объем литературы по применению ТА при МРТ сердца предполагает, что декодирование фенотипа изображения с помощью анализа текстуры может обеспечить дополнительную ценность в выявлении патологии на тканевом уровне с потенциалом для понимания патофизиологии заболевания. С ростом интереса к этой области возникает необходимость четкого понимания радиомического анализа МРТ сердца, его проблем и ограничений с тем, чтобы можно было делать надежные выводы.

Цель: систематизировать современное состояние исследований в области радиомики и ТА при МРТ сердца, которые позволяют проводить первичную и дифференциальную диагностику патологии миокарда.

Методы литературного поиска

Для анализа имеющихся на сегодняшний день данных по радиомике МРТ сердца был проведен поиск в базах банных (Elibrary, Pubmed, Scopus), используя следующие ключевые слова, их комбинации и англоязычные аналоги: МРТ сердца, миокардит, ИМ, кардиомиопатия, радиомика, ТА. Поиск проводился до конца 2022 г. и включал

все исследования, опубликованные до этой даты. Было найдено 466 статей. Из них были исключены публикации, где радиомика упоминается в списке литературы, исследования по радиомическому анализу эхокардиографических изображений и изображений КТ сердца. Из оставшихся 43 – оригинальные работы; 21 – обзоры.

Описание метода радиомического анализа данных МРТ сердца

Радиомический анализ может быть применен к любым последовательностям, выполняемым в рамках рутинной клинической МРТ сердца. Основными факторами, определяющими качество МР-изображений и оказывающими наибольшее влияние на ТА, выполняемый при МРТ сердца, являются пространственное разрешение и отношение сигнал / шум [28]. Артефакты или некачественная визуализация могут ухудшить результаты радиомического анализа изображений. Процесс получения радиомических данных включает несколько последовательных и взаимосвязанных этапов: предварительную обработку данных, идентификацию области интереса, сегментацию, извлечение данных, моделирование, статистическую обработку и анализ полученных данных (рис. 1) [29].

На начальном этапе выполняется предварительная обработка изображений для придания однородности изображениям, которые по своей природе могут быть неоднородными из-за различий в аппаратах МРТ и параметрах визуализации. Этот этап, включающий в себя нормализацию интенсивности изображения и сглаживание шума, может облегчить эффективный количественный анализ изображений и сделать результаты радиомики более воспроизводимыми [30].

Далее в зависимости от целей исследования осуществляется выделение одной или нескольких зон интереса (ROI – region of interest – для двумерных или VOI – volume of interest – для трехмерных данных), что является решающим этапом, который предшествует извлечению текстурных характеристик [31]. Процесс сегментации, который может быть выполнен вручную, полуавтоматически или автоматически с помощью программного обеспечения, включая механизмы машинного обучения, является одним из наиболее важных этапов, т. к. точность сегментации будет определять радиомические признаки, которые будут извлекаться из полученного изображения. Различия в сегментации между алгоритмами и операторами могут привести к ошибке при создании радиомической карты для одной и той же области интересов [32].

Извлечение данных – это следующий шаг радиомического анализа, на котором происходит выделение признаков и формирование набора дескрипторов, характеризующих изображение. Существуют различные подходы формирования наборов таких цифровых признаков, которые в свою очередь делятся на геометрические (линейный размер, площадь, форма и т. д.); признаки первого порядка (гистограммные признаки, описывающие статистические свойства пикселей выделенной области изображения) – максимальное, минимальное, среднее и медианное значения интенсивности в выделенной области, среднеквадратичное отклонение от среднего значения, асимметрия распределения; признаки второго порядка – текстурные признаки корреляции значений соседних пикселей и однородности выделенной области [33]. Признаки более высоких порядков описывают статистические особенности изображений, полученных из исходных данных, путем применения различных математических операций: преобразования Фурье, вейвлет-анализа, а также различных фильтров [34].

Многие из извлеченных на предыдущем этапе функций являются избыточными. Поэтому далее в первую очередь выделяются данные с потенциальным клиническим применением. Двумя наиболее часто используемыми подходами в данном случае являются кластерный анализ и метод главных компонент (PCA – Principal component analysis) [35].

Математические методы, которые используются для построения моделей, – это в первую очередь наиболее популярные и востребованные нейронные сети, но кроме них существуют, например, деревья решений, которые могут работать сопоставимо с нейронными сетями и в каких-то случаях являются более интерпретируемыми. Для оценки модели используются различные методы: в случае бинарной классификации – ROC-анализ; если необходимо предсказать риски рецидива, спрогнозировать выживаемость, используется C-index (Concordance Index). Кластерный анализ направлен на создание групп сходных признаков (кластеров) с высокой внутрикластерной избыточностью и низкой межкластерной корреляцией. Этот тип анализа обычно изображается кластерной тепловой картой. Метод главных компонент стремится создать меньший набор максимально некоррелируемых переменных из большого набора коррелируемых переменных [36]. Графически выходные данные PCA состоят из оценочных графиков, дающих представление о группировке в наборах данных по сходству.

После того как изображение охарактеризовано несколькими десятками чисел и отобраны максимально информативные дескрипторы, создается математическая модель. При этом необходимо учитывать, что слишком простая модель не справится с поставленной задачей разделения признаков, и, наоборот, если модель очень сложная и состоит из большого количества параметров, она будет идеальной, но при этом будет плохо работать на новых примерах, с которыми она еще не сталкивалась. В оптимальном случае нужно найти определенную грань, чтобы модель не была слишком простой, обеспечивая безупречную работу, но и не слишком сложной, не переходя так называемое переобучение. С точки зрения методологии, модель должна быть валидирована, т. е. после того, как получили модель по данным одной клиники, она должна также хорошо работать на другой выборке пациентов [31].

В случае радиологической визуализации применение искусственного интеллекта варьируется от быстрой сегментации структуры до вероятностного расчета диагноза и оценки прогноза [29]. При этом разрабатываются алгоритмы, способные анализировать данные и их свойства с использованием различных инструментов, которые имеют тенденцию улучшаться или «обучаться» по мере поступления новых данных – так называемое машинное обучение, которое является областью искусственного интеллекта. Для этого модель с соответствующим набором данных обучается принимать решение на основе предопределенных правил [37]. Таким образом, модели машинного обучения могут вырабатывать сложные отношения в больших объемах данных. Однако для этого требуется структурирование и описание набора данных, а также проверка экспертом, так называемое «контролируемое обучение». В таблице представлен краткий обзор исследований, изучающих применение радиомики и ТА в области МРТ сердца.

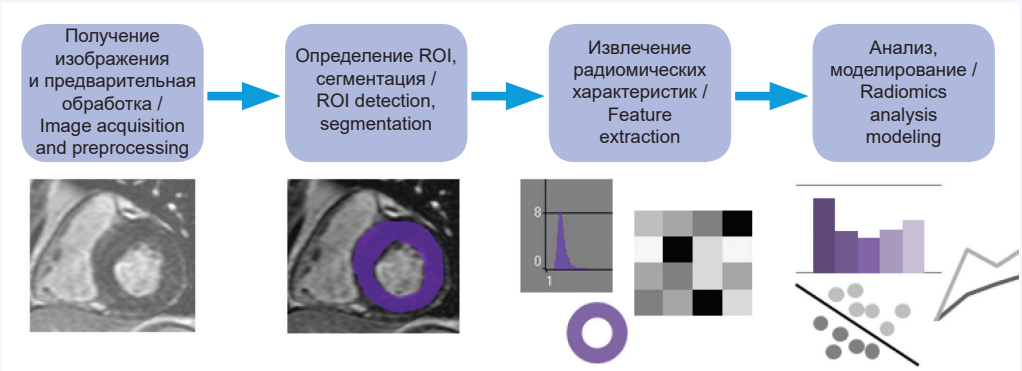


Рис. 1. Поэтапное изображение радиомического анализа магнитно-резонансной томографии сердца
Примечание: ROI (region of interest) – зона интереса

Fig. 1. Stepwise depiction of the cardiac magnetic resonance radiomics.
Note: ROI – region of interest

Текстурный анализ при миокардитах

Несмотря на то, что своевременная и правильная диагностика миокардита представляет собой первый шаг к индивидуальной терапевтической стратегии для снижения риска прогрессирования хронического либо активного воспаления и / или дилатационной кардиомиопатии (ДКМП), диагностика миокардита остается одной из самых сложных задач в клинической кардиологии. Радиомический подход в данном случае является перспективным методом современной лучевой диагностики. Результаты МР-диагностики миокардита обычно оценивают по критериям Lake Louise, которые направлены на анализ признаков воспаления миокарда с помощью Т2-взвешенной визуализации отека, оценки гиперемии (на основе данных раннего контрастного усиления), и визуализации фиброза, по данным отсроченного контрастирования [38].

Несмотря на относительно высокую точность применяемых критериев, диагностика миокардита на сегодняшний день остается сложной задачей. Для получения дополнительной информации, позволяющей подтвердить наличие миокардита, оцениваются анамнестические данные пациента, возрастание активности кардиоспецифических ферментов, наличие дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и наличие перикардиального выпота.

Возможности радиомики как способа повышения диагностической точности в постановке диагноза миокардит по данным МРТ сердца были показаны в работе B. Baessler и соавт. [27, 39]. Авторы обнаружили, что методы ТА имеют бóльшую диагностическую эффективность, чем стандартные критерии Lake Louise. С помощью радиомики удалось дифференцировать острый миокардит от непораженной сердечной ткани со 100% чувствительностью и 96% специфичностью по сравнению с использованием критериев Lake Louise (80% чувствительности, 73% специфичности) в той же когорте пациентов [39].

Возможности ТА в диагностике миокардита в сочетании с острой или хронической сердечной недостаточностью были показаны в другом экспериментальном исследовании B. Baessler и соавт. [39]. В данном исследовании приводится превосходство ТА при идентификации миокардита по сравнению с применением общепринятых критериев Lake Louise: площадь под кривой AUC по критериям Lake Louise составила 0,51, по данным ТА при миокардите с острой и хронической сердечной недостаточностью – 0,76 и 0,85 соответственно. Для ТА в двух этих исследованиях были использованы данные Т1- и Т2-картирования, а в качестве эталонного стандарта использовалась эндомиокардиальная биопсия.

Возможности радиомического подхода дифференцировать ИМ от миокардита на основе данных позднего контрастного усиления показаны в работе T. Di Noto и соавт., где было ретроспективно обработано 173 пациента (111 с ИМ и 62 с миокардитом) [40]. Для получения текстурных радиомических признаков использовался 2D и 3D ТА, а также признаки формы и первого порядка. Были исследованы пять различных алгоритмов машинного обучения, проведена стратифицированная 10-кратная перекрестная валидация. Классификатор SVM (support vector machine) достиг наилучших результатов (точность 88%) для 2D признаков, а LDA (linear discriminant analysis) показал самую высокую точность (85%) для 3D признаков. По сравнению с субъективным визуальным анализом, проведенным исследователями с разным уровнем опыта, радиомический подход оказался эффективнее результатов менее опытного исследователя, но менее результативным, чем у врача с большим опытом. Так как в рутинной практике дифференциация миокардита и ИМ может быть затруднена при трансмуральном поражении, а также при наличии одновременно обеих патологий у одного пациента, применение ТА обладает неоспоримым преимуществом и является перспективной областью для дальнейшего изучения.

Текстурный анализ при кардиомиопатиях

На сегодняшний день МРТ сердца является золотым стандартом и наиболее информативным методом диагностики и последующего наблюдения за пациентами с кардиомиопатиями различного генеза [41]. У пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) МР-визуализация обладает уникальным преимуществом выявления очагового фиброза миокарда по данным позднего контрастного усиления [42]. В последние годы публикуется все больше исследований, в которых ТА МРТ сердца применяется как инструмент для выявления миокардиальных фенотипических изменений у пациентов с ГКМП. Так, например, возможность дифференцировать пациентов с ГКМП и здоровых добровольцев была показана по данным радиомического анализа различных МР-последовательностей (Т1-ВИ, Т2-ВИ STIR, LGE, Cine) в работе Y. Amano и соавт. [43].

Возможность диагностики ГКМП, по данным радиомического анализа нативных Т1-взвешенных изображений, продемонстрировали в своей работе B. Baessler и соавт., показав, что текстурные особенности Т1-ВИ без применения контраста позволяют диагностировать ГКМП с высокой точностью, представляя потенциально новые параметры

для оценки изменений миокарда [25]. Кроме этого радиомический анализ позволяет дифференцировать различную этиологию гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) (ГКМП, ГЛЖ вследствие гипертонии, амилоидоз и аортальный стеноз) [44].

Перспективный на сегодняшний день подход к дифференциальной диагностике ГКМП, ДКМП и некомпактной кардиомиопатии продемонстрировали в своей работе C. Izquierdo и соавт. по данным радиомического анализа. [45]. U. Neisius и соавт. обнаружили, что радиомический анализ нативных последовательностей Т1-картирования миокарда способен предсказать локализацию позднего контрастного усиления у пациентов с подозрением на ГКМП [46]. В данное исследование были включены 188 пациентов с установленным диагнозом ГКМП либо с подозрением на него, авторы продемонстрировали, что ТА нативных последовательностей Т1-картирования представляет собой потенциальный инструмент принятия решения относительно диагноза ГКМП без введения контрастного препарата. Используемый авторами классификатор DTE (decision tree ensemble) смог идентифицировать всех пациентов с поздним контрастным усилением (LGE+) и 37% пациентов без контрастного усиления (LGE–). Авторы полагают, что представленную методику ТА можно использовать в качестве скринингового метода при направлении на МРТ сердца, т. к. согласно полученным результатам, введение гадолиния можно было избежать примерно у 1/3 пациентов из исследуемой группы. Кроме этого радиомический анализ последовательностей Т1-картирования способен достаточно точно дифференцировать пациентов с ГКМП с различными мутациями генов саркомерных белков [47].

Таким образом, достаточно большое количество публикаций и убедительные результаты ТА МРТ сердца подтверждают потенциал радиомики в диагностике кардиомиопатий.

Текстурный анализ при ИМ

МР-исследование сердца с контрастным усилением – это неинвазивный, точный и хорошо воспроизводимый метод визуализации поражения миокарда, дающий представление о локальной и глобальной сократимости, наличии-отсутствии отека, наличии фиброза / рубцовой ткани при ИМ [48]. Возможности ТА для дифференциальной диагностики острого и хронического ИМ были показаны в исследовании A. Larroza и соавт. [49]. При этом использование позднего контрастного усиления в качестве основы для радиомического анализа показало высокие значения чувствительности и специфичности (*Se* = 0,81; *Sp* = 0,84). Примечательно также, что с помощью ТА авторам удалось с высокой чувствительностью и специфичностью (*Se* = 0,79; *Sp* = 0,80) дифференцировать стадии ИМ на стандартных кино-последовательностях, на которых визуально поражение миокарда вследствие ИМ было не замечено в большинстве случаев.

В исследовании B. Chen и соавт. использовали ТА для извлечения радиомических признаков из нативных и постконтрастных последовательностей Т1-картирования для выявления необратимых изменений миокарда после инфаркта. По сравнению со стандартным анализом Т1-картирования ТА показал более высокие результаты прогнозирования неблагоприятного моделирования ЛЖ (*AUC* = 0,91) [50]. Кроме этого авторами была разработана модель, которая автоматически, с помощью методов глубокого обучения, определяет хронический ИМ по данным безконтрастных последовательностей (*AUC* = 0,94) [50]. Аналогичное исследование было проведено другой группой ученых и показало не менее высокие результаты у пациентов с риском аритмий, текстурные характеристики в данном случае оценивались в сочетании с данными фракции выброса ЛЖ (*Se* ≥ 90%; *Sp* = 84%) [51].

Возможности ТА МРТ сердца с отсроченным контрастным усилением у пациентов с ИМ были продемонстрированы в работе K. Engan и соавт. В частности была найдена корреляция параметров ТА с риском развития аритмий. Практическую значимость результатов данного исследования авторы видят в улучшении отбора пациентов, которым необходима установка имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора [52]. С помощью ТА также можно извлекать важную дополнительную информацию из нативных (неконтрастных) изображений. Такие данные имеют большое значение, когда невозможно использовать контрастные вещества (например, в случае почечной недостаточности). Возможности ТА нативных последовательностей Т1-картирования были показаны в исследовании Q. Ma и соавт., в ходе которого авторы установили, что параметры радиомического анализа дают высокие результаты идентификации поражения ткани сердца при ИМ с подъемом сегмента ST (*AUC* = 0,88 в обучающей выборке и 0,86 в тестовой) [53]. Таким образом, радиомический анализ нативных изображений позволяет достаточно точно обнаружить ИМ и потенциально может быть использован в качестве альтернативы МРТ сердца с контрастным усилением.

Ограничения и перспективы метода

Воспроизводимость радиомического исследования является основной и самой важной проблемой, которая препятствует широкому внедрению ТА в клиническую практику. Так как радиомические признаки извлекаются последовательно в несколько этапов, воспроизводимость результатов, безусловно, зависит от каждого из них [54]. В случае МРТ воспроизводимость особенно важна из-за уникального процесса получения и формирования изображений, который включает в себя сотни изменяемых параметров, многие из которых влияют на получаемые изображения и могут привести к обнаружению ложных радиомических характеристик [28].

Для получения воспроизводимых данных можно применять несколько стратегий, таких как повторное тестирование, фантомные исследования, надежная сегментация и стандартизация [55]. Отсутствие стандартных протоколов для получения и анализа изображений является дополнительной проблемой успешного внедрения ТА в клиническую практику. Также должна учитываться обобщаемость – характеристика, определяемая тем, в какой мере результаты данного исследования применимы к другим группам больных, поскольку проверка на новом наборе данных является ключом к клиническому использованию радиомических моделей [56]. При разработке более надежных клинических инструментов необходимо проводить многоцентровые исследования.

Кроме этого существуют не зависящие от патофизиологии факторы, которые оказывают воздействие на получаемые МР-изображения и, следовательно, могут влиять на воспроизводимость ТА при МРТ сердца [22]. К ним относятся конкретная марка и тип сканера; напряженность магнитного поля; тип используемой импульсной последовательности; стратегия выборки в k-пространстве

Таблица. Перечень основных исследований в области радиомики магнитно-резонансной томографии сердца

Table. List of the main studies in cardiac magnetic resonance radiomics

Авторы, год публикации Authors, year of publication	Вид исследования Type of the study	Выявляемая патология Detectable pathology	*n*	Напряженность магнитного поля, Тл Magnetic field strength, T	Используемая последовательность, MRI sequence	Применение контраста Contrast enhancement	Способ сегментации изображения Image segmentation method	Программное обеспечение Software	Основной вывод Main conclusion
Baessler B. et al., 2018	Ретроспективное Retrospective	Острый миокардит Acute myocarditis	39	1,5	T1, T2 mapping	Нет No	Ручной Manual	MaZda, version 4.6	ТА последовательностей T1-, T2-картирования показывает высокую чувствительность и специфичность для диагностики острого инфарктоподобного миокардита (*Se* 89%, *Sp* 92%). Texture analysis of T2 maps shows high sensitivity and specificity for the diagnosis of acute infarctlike myocarditis (*Se* 89%, *Sp* 92%)
Baessler B. et al., 2019	Ретроспективное Retrospective	Миокардит + острая/ хроническая сердечная недостаточность Myocarditis + Acute / Chronic heart failure	71	1,5	T1, T2 mapping	Нет No	Ручной Manual	MaZda, version 4.7	Миокардит с симптомами острой сердечной недостаточности (*AUC,* 0,76; чувствительность, 81%; специфичность, 71%). Миокардит с симптомами хронической сердечной недостаточности (AUC, 0,85; чувствительность, 90%; специфичность, 72%). Acute heart failure-like myocarditis (AUC 0,76; *Se* 81% and *Sp* 71%). Chronic heart failure-like myocarditis (AUC 0,85; *Se* 90% and *Sp* 72%)
Di Noto T. et al., 2019	Ретроспективное Retrospective	Миокардит / ИМ Myocarditis / MI	173	1,5; 3	LGE	Да Yes	Ручной Manual	PyRadiomics	Радиомические особенности LGE позволяют с высокой точностью отличить ИМ и миокардит Radiomics features of LGE permit the distinction between MI and myocarditis
Baessler B. et al., 2018	Ретроспективное Retrospective	ГКМП HCM	62	1,5	T1-WI	Нет No	Ручной Manual	MaZda version 4.6	Текстурный анализ неконтрастных T1-ВИ позволяет с высокой точностью обнаруживать изменения тканей миокарда при ГКМП и предоставляет потенциальные новые параметры для неконтрастной оценки изменений структуры миокарда Texture analysis on non-contrast T1-weighted images allows for the detection of myocardial tissue alterations in the setting of HCM with excellent accuracy, delivering potential novel parameters for a non-contrast assessment of myocardial texture alterations
Amano Y. et al., 2020	Ретроспективное Retrospective	ГКМП HCM	31	1,5	T2-STIR, Cine, LGE	Да Yes	Ручной Manual	MaZda version 4.7	Текстурный анализ T2-STIR является полезным количественным инструментом для обнаружения изменений тканей миокарда и может достоверно отражать неоднородность тканей миокарда при ГКМП Texture analysis is useful for quantitatively detecting myocardial tissue altenations, including abnormal hyperintensity, associated with HCM on T2-STIR
Alis D. et al., 2020	Ретроспективное Retrospective	ГКМП HCM	64	1,5	LGE	Да Yes	Ручной Manual	QMaZda	Основанный на машинном обучении текстурный анализ LGE является перспективным инструментом для классификации пациентов с ГКМП с желудочковой тахиаритмией и без нее Machine learning-based texture analysis of LGE is a promising tool for the classification of hypertrophic cardiomyopathy patients with and without VT
Schofield R. et al., 2019	Ретроспективное Retrospective	ГКМП, амилоидоз, ГБ + ГЛЖ, аортальный стеноз HCM, Amyloidosis, hypertonic disease + left ventricular hypertrophy, aortic stenosis	216	1,5	Cine	Нет No	Ручной Manual	TexRAD, TexRAD Ltd	Радиомические характеристики, полученные с использованием ТА, показывают перспективные результаты в дифференциальной диагностике этиологии ГЛЖ Radiomic features of Cine-CMR data sets derived using texture analysis show promise in discriminating between the aetiologies of eft ventricular hypertrophy
Amano Y. et al., 2018	Ретроспективное Retrospective	ГКМП HCM	23	1,5; 3	LGE	Да Yes	Ручной Manual	MaZda 4.5	Пациенты с ГКМП и желудочковыми тахиаритмиями в анамнезе имели более интенсивное позднее включение контрастного препарата по данным ТА Patients with hypertrophic cardiomyopathy and a history of ventricular tachyarrhythmias had a wider extension of LGE by texture analysis

Авторы, год публикации Authors, year of publication	Вид исследования Type of the study	Выявляемая патология Detectable pathology	*n*	Напряженность магнитного поля, Тл Magnetic field strength, T	Используемая последовательность, MRI sequence	Применение контраста Contrast enhancement	Способ сегментации изображения Image segmentation method	Программное обеспечение Software	Основной вывод Main conclusion
Izquierdo C. et al., 2021	Ретроспективное Retrospective	ГКМП, ДКМП, некомпактный миокард HCM, DCM, non-compact myocardium	118	1,5	Cine	Нет No	Полуавтоматичес-кий Semi-automatic	PyRadiomics 3.0	Радиомические модели автоматизированной дифференциальной диагностики ГКМП, ДКМП и некомпактного миокарда показали высокие результаты (AUC 0,95) The use of radiomics models for the automated diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy, dilated cardiomyopathy,left ventricular non-compaction resulted in excellent (AUC 0,95)
Neisius U., 2020	Ретроспективное Retrospective	ГКМП HCM	188	1,5	T1-mapping	Да Yes	Ручной Manual	MatLab	Радиомический анализ, примененный к последовательностям Т1-картирования, позволяет дифференцировать пациентов с LGE+ и LGE–, тем самым определяя подгруппу, в которой можно избежать введения контрастных препаратов. Radiomic analysis of native T1-maps can identify LGE−, LGE+ patients for whom gadolinium administration can be safely avoided
Wang J., 2020	Ретроспектив-ное Retrospective	ГКМП HCM	372	3	T1-mapping	Да Yes	Ручной Manual	MatLab	Радиомический анализ нативных последовательностей Т1-картирования способен выявлять фенотипические различия между MYH7- и MYBPC3-ассоциированными подгруппами ГКМП Radiomic analysis of native T1 mapping images may be able to discriminate between MYH7- and MYBPC3-associated hypertrophic cardiomyopathy patients
Larroza A., 2017	Ретроспектив-ное Retrospective	ИМ MI	50	1,5	Cine; LGE	Да Yes	Ручной Manual	Matlab 2015b	ТА изображений в кино-режиме может выявлять различия между жизнеспособным и нежизнеспособным миокардом Texture analysis of cine-mode images can distinguish between nonviable, viable myocardium
Chen B., 2021	Проспективное Prospective	ИМ MI	70	3	T1-mapping	Да Yes	–	MaZda 4.6	ТА изображений, примененный к последовательностям Т1-картирования до и после контрастирования, позволяет дифференцировать обратимые и необратимые изменения миокарда Texture analysis on quantitative extracellular volume fraction T1-mapping allows to differentiate between reversible and irreversible myocardial damage
Eftestol T., 2012	Проспективное Prospective	ИМ MI	51	1,5	LGE	Да Yes	Ручной Manual	MatLab	Текстурный анализ LGE изображений позволяет дифференцировать пациентов с ИМ и показаниями для установки имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора LGE texture analysis allows to differentiate patients with MI and indications for implantable cardioverter-defibrillator
Engan K., 2010	Проспективное Prospective	ИМ MI	24	–	LGE	Да Yes	Ручной Manual	MatLab	Найдена корреляция параметров ТА с риском развития аритмий. ТА позволяет улучшить отбор пациентов, которым необходима установка имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора A correlation of texture analysis parameters with the risk of developing arrhythmias was found. Texture analysis improves the selection of patients who need an implantable cardioverter-defibrillator
Ma Q., 2021	Проспективное Prospective	ИМ MI	68	3	T1 -mapping	Да Yes	Автоматический Automatic	MaZda 4.6	Комбинация радиомического анализа неконтрастных последовательностей Т1-картирования Т1-ВИ обеспечивает более высокую диагностическую точность в оценке микрососудистой обструкции The combination of radiomics of non-contrast-enhanced T1 mapping and T1 values could provide higher diagnostic accuracy for microvascular obstruction

Примечание: ИМ – инфаркт миокарда, ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия, ГБ – гипертоническая болезнь, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия.

Note: MRI - magnetic resonance imaging, MI – myocardial infarction, HCM – hypertrophic cardiomyopathy, DCM – dilated cardiomyopathy, LVH – left ventricular hypertrophy, LGE – late gadolinium enhancement, T1-WI – T1 weighted image.

(например, декартова или радиальная выборка); пространственное разрешение (толщина среза, величина пиксела / воксела); отношение сигнал / шум; наличие артефактов (например, из-за нарушений ритма сердца, дыхания); настройки реконструкции изображения и др.

Результаты ТА зависят также от конкретного пакета программного обеспечения радиомики. На сегодняшний день существует большое количество пакетов программной реализации радиомического анализа цифровых изображений, как коммерческих (RADIOMICS™, TexRAD™), так и программ с открытым исходным кодом (LIFEx, IBEX, Pyradiomics, MaZda, 3d Slicer).

Доступные в настоящее время методы визуализации допускают широкие различия в протоколах получения и реконструкции изображений. Для визуальной или качественной оценки изображения это не является ограничением. Однако если речь идет о количественной оценке, различия в параметрах получения и реконструкции изображений могут привести к противоречивым результатам радиомического анализа, что также является одним из основных сдерживающих факторов развития радиомики на сегодняшний день [57, 58].

Радиомика, искусственный интеллект и машинное обучение имеют большой потенциал в рентгенологии в целом и в МРТ сердца в частности. На сегодняшний день, несмотря на некоторые успехи дифференциации сердечных заболеваний, радиологические исследования с использованием ТА сердца не полностью соответствуют стандартам, необходимым для внедрения их в клиническую практику. Кроме этого, большинство представленных на сегодняшний день исследований являются одноцентровыми и ретроспективными, наборы исследуемых данных в этих исследованиях относительно невелики. Очевидно, что необходимы мультицентровые, в лучшем случае проспективные исследования, чтобы выработать единый алгоритм, протокол сбора данных с возможностью оценки информации с различных сканеров.

Заключение

Радиомический анализ данных МРТ сердца – это перспективная область исследований, успехи в которой могут внести колоссальный вклад в современную лучевую диагностику и кардиологию. Для принятия этой технологии профессиональным сообществом и включения в рекомендации результаты радиомического анализа должны быть подтверждены с использованием независимых наборов данных и предпочтительно с использованием данных различных лабораторий [37]. Кроме того, влияние показателей радиомики сердца на исходы заболеваний и / или результаты лечения должны быть доказаны в рандомизированных контролируемых исследованиях. Несмотря на то, что методы ТА в настоящее время недостаточно усовершенствованы, чтобы занять свое место в клинической практике, радиомика МРТ сердца имеет свои преимущества, а это, безусловно, дает возможность для потенциального развития [58].

Радиомика представляет собой многообещающий метод анализа изображений, который направлен на то, чтобы улучшить диагностику и прогноз заболеваний за счет извлечения большого числа количественных признаков, которые могут быть пропущены человеческим глазом при визуальном анализе изображений. Таким образом, биомаркеры радиомики, полученные путем извлечения данных из МР-изображений сердца, могут стать ценным инструментом для оценки жизнеспособности миокарда, поражения миокарда при миокардитах и кардиомиопатиях.

Литература / References

1. Mayerhoefer M.E., Materka A., Langs G., Häggström I., Szczypiński P., Gibbs P. et al. Introduction to Radiomics. *J. Nucl. Med.* 2020;61(4):488–495. DOI: 10.2967/jnumed.118.222893.
2. van Timmeren J.E., Cester D., Tanadini-Lang S., Alkadhi H., Baessler B. Radiomics in medical imaging-“how-to” guide and critical reflection. *Insights Imaging.* 2020;11(1):91. DOI: 10.1186/s13244-020-00887-2.
3. Murray J.M., Kaissis G., Braren R., Kleesiek J. Wie funktioniert Radiomics? [A primer on radiomics]. *Radiologe*. 2020;60(1):32–41. (In German). DOI: 10.1007/s00117-019-00617-w.
4. Avanzo M., Stancanello J., Pirrone G., Sartor G. Radiomics and deep learning in lung cancer. *Strahlenther Onkol.* 2020;196(10):879–887. DOI: 10.1007/s00066-020-01625-9.
5. Огнерубов Н.А., Шатов А.В., Шатов И.А. Радиогеномика и радиомика в диагностике злокачественных опухолей: обзор литературы. *Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки.* 2017;22(6–2):1453–1460.
[Ognerubov N.A., Shatov A.V., Shatov I.A. Radiogenomics and radiomics in the diagnostics of malignant tumours: a literary review. *Tambov University Reports. Series: Natural and Technical Sciences.* 2017;22(6–2):1453–1460. (In Russ.)]. DOI: 10.20310/1810-0198-2017-22-6-1453-1460.
6. Литвин А.А., Буркин Д.А., Кропинов А.А., Парамзин Ф.Н. Радиомика и анализ текстур цифровых изображений в онкологии (обзор). *Современные технологии в медицине.* 2021;13(2):97–106.
[Litvin A.A., Burkin D.A., Kropinov A.A., Paramzin F.N. Radiomics and digital image texture analysis in oncology (review). *Modern Technologies in Medicine.* 2021;13(2):97–106. (In Russ.)]. DOI: 10.17691/stm2021.13.2.11.
7. Замятина К.А., Годзенко М.В., Кармазановский Г.Г., Ревишвили А.Ш. Радиомика при заболеваниях печени и поджелудочной железы. Обзор литературы. *Анналы хирургической гепатологии.* 2022;27(1):40–47.
[Zamyatina K.A., Godzenko M.V., Karmazanovsky G.G., Revishvili A.S. Radiomics in liver and pancreatic disorders: a review. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2022;27(1):40–47. (In Russ.)]. DOI: 10.16931/1995-5464.2022-1-40-47.
8. Shur J.D., Doran S.J., Kumar S., Ap Dafydd D., Downey K., O’Connor J.P.B. et al. Radiomics in oncology: A practical guide. *Radiographics*. 2021;41(6):1717–1732. DOI: 10.1148/rg.2021210037.
9. Salvatore C., Castiglioni I., Cerasa A. Radiomics approach in the neurodegenerative brain. *Aging Clin. Exp. Res.* 2021;33(6):1709–1711. DOI: 10.1007/s40520-019-01299-z.
10. Feng Q., Ding Z. MRI Radiomics classification and prediction in Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment: A review. *Curr. Alzheimer Res.* 2020;17(3):297–309. DOI: 10.2174/1567205017666200303105016.
11. Pinamonti B., Picano E., Ferdeghini E.M., Lattanzi F., Slavich G., Landini L. et al. Quantitative texture analysis in two-dimensional echocardiography: application to the diagnosis of myocardial amyloidosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1989;14(3):666–671. DOI: 10.1016/0735-1097(89)90108-3.
12. Ferdeghini E.M., Pinamonti B., Picano E., Lattanzi F., Bussani R., Slavich G. et al. Quantitative texture analysis in echocardiography: application to the diagnosis of myocarditis. *J. Clin. Ultrasound.* 1991;19(5):263–270. DOI: 10.1002/jcu.1870190503.
13. Lattanzi F., Bellotti P., Picano E., Chiarella F., Paterni M., Forni G. et al. Quantitative texture analysis in two-dimensional echocardiography: Application to the diagnosis of myocardial hemochromatosis. *Echocardiography*. 1996;13(1):9–20. DOI: 10.1111/j.1540-8175.1996.tb00863.x.
14. Kagiyama N., Shrestha S., Cho J.S., Khalil M., Singh Y., Challa A. et al. A low-cost texture-based pipeline for predicting myocardial tissue remodeling and fibrosis using cardiac ultrasound. *EBioMedicine*. 2020;54:102726. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102726.
15. Amichi A., Laugier P. Quantitative texture analysis and transesophageal echocardiography to characterize the acute myocardial contusion. *Open Med. Inform. J.* 2009;3:13–18. DOI: 10.2174/1874431100903010013.
16. Li L., Hu X., Tao X., Shi X., Zhou W., Hu H. Radiomic features of plaques derived from coronary CT angiography to identify hemodynamically significant coronary stenosis, using invasive FFR as the reference standard. *Eur. J. Radiol.* 2021;140:109769. DOI: 10.1016/j.ejrad.2021.109769.
17. Shang J., Guo Y., Ma Y., Hou Y. Cardiac computed tomography radiomics: a narrative review of current status and future directions.

Quant. Imaging Med. Surg. 2022;12(6):3436–3453. DOI: 10.21037/qims-21-1022.
18. Yunus M.M., Mohamed Yusof A.K., Ab Rahman M.Z., Koh X.J., Sabarudin A., Nohuddin P.N.E. et al. Automated classification of atherosclerotic radiomics features in coronary computed tomography angiography (CCTA). *Diagnostics (Basel).* 2022;12(7):1660. DOI: 10.3390/diagnostics12071660.
19. Oikonomou E.K., Williams M.C., Kotanidis C.P., Desai M.Y., Marwan M., Antonopoulos A.S. et al. A novel machine learning-derived radiotranscriptomic signature of perivascular fat improves cardiac risk prediction using coronary CT angiography. *Eur. Heart J.* 2019;40(43):3529–3543. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz592.
20. Hu G.Q., Ge Y.Q., Hu X.K., Wei W. Predicting coronary artery calcified plaques using perivascular fat CT radiomics features and clinical risk factors. *BMC Med. Imaging.* 2022;22(1):134. DOI: 10.1186/s12880-022-00858-7.
21. Попов Е.В., Анашбаев Ж.Ж., Мальцева А.Н., Сазонова С.И. Радиомические характеристики текстурных изменений эпикардиальной жировой ткани при атеросклеротическом поражении коронарных артерий. К*омплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2021;10(4):6–16.
[Popov E.V., Anashbaev Z.Z., Maltseva A.N., Sazonova S.I. Radiomic features of epicardial adipose tissue in coronary atherosclerosis. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2021;10(4):6–16. (In Russ.)]. DOI: 10.17802/2306-1278-2021-10-4-6-16.
22. Leiner T. Radiomics in cardiac MRI: Sisyphean struggle or close to the summit of Olympus? *Radiol. Cardiothorac. Imaging.* 2020;25;2(3):e200244. DOI: 10.1148/ryct.2020200244.
23. Chang S., Han K., Suh Y.J., Choi B.W. Quality of science and reporting for radiomics in cardiac magnetic resonance imaging studies: a systematic review. *Eur. Radiol.* 2022;32(7):4361–4373. DOI: 10.1007/s00330-022-08587-9.
24. Jang J., Ngo L.H., Mancio J., Kucukseymen S., Rodriguez J., Pierce P. et al. Reproducibility of segmentation-based myocardial radiomic features with cardiac MRI. *Radiol. Cardiothorac. Imaging.* 2020;2(3):e190216. DOI: 10.1148/ryct.2020190216.
25. Baessler B., Mannil M., Maintz D., Alkadhi H., Manka R. Texture analysis and machine learning of noncontrast T1-weighted MR images in patients with hypertrophic cardiomyopathy-Preliminary results. *Eur. J. Radiol.* 2018;102:61–67. DOI: 10.1016/j.ejrad.2018.03.013.
26. Alis D., Guler A., Yergin M., Asmakutlu O. Assessment of ventricular tachyarrhythmia in patients with hypertrophic cardiomyopathy with machine learning-based texture analysis of late gadolinium enhancement cardiac MRI. *Diagn. Interv. Imaging.* 2020;101:137–146. DOI: 10.1016/j.diii.2019.10.005.
27. Baessler B., Luecke C., Lurz J., Klingel K., von Roeder M., de Waha S. et al. Cardiac MRI texture analysis of T1 and T2 maps in patients with infarctlike acute myocarditis. *Radiology*. 2018;289(2):357–365. DOI: 10.1148/radiol.2018180411.
28. Hassani C., Saremi F., Varghese B.A, Duddalwar V. Myocardial radiomics in cardiac MRI. *AJR Am. J. Roentgenol*. 2020;214(3):536–545. DOI: 10.2214/AJR.19.21986.
29. Koçak B., Durmaz E.Ş., Ateş E., Kılıçkesmez Ö. Radiomics with artificial intelligence: a practical guide for beginners. *Diagn. Interv. Radiol.* 2019;25(6):485–495. DOI: 10.5152/dir.2019.19321.
30. Buch K., Kuno H., Qureshi M.M., Li B., Sakai O. Quantitative variations in texture analysis features dependent on MRI scanning parameters: A phantom model. *J. Appl. Clin. Med. Phys*. 2018;19(6):253–264. DOI: 10.1002/acm2.12482.
31. Florez E., Fatemi A., Claudio P.P., Howard C.M. Emergence of radiomics: Novel methodology identifying imaging biomarkers of disease in diagnosis, response, and progression. *SM J. Clin. Med. Imaging.* 2018;4(1):1019.
32. Scapicchio C., Gabelloni M., Barucci A., Cioni D., Saba L., Neri E. A deep look into radiomics. *Radiol. Med.* 2021;126(10):1296–1311. DOI: 10.1007/s11547-021-01389-x.
33. Rizzo S., Botta F., Raimondi S., Origgi D., Fanciullo C., Morganti A.G. et al. Radiomics: the facts and the challenges of image analysis. *Eur. Radiol. Exp.* 2018;2:36. DOI: 10.1186/s41747-018-0068-z.
34. Aerts H., Velazquez E., Leijenaar R.T.H., Parmar C., Grossmann P., Carvalho S. et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat. Commun.* 2014;5:4006. DOI: 10.1038/ncomms5006.
35. Parmar C., Grossmann P., Bussink J., Lambin P., Aerts H.J.W.L. Machine learning methods for quantitative radiomic biomarkers. *Sci. Rep.* 2015;5:13087. DOI: 10.1038/srep13087.
36. Jolliffe I. Principal component analysis. In: Encyclopedia of Statistics in Behavioral Science. Wiley StatsRef: Stastistics Reference Online. 2005:501. DOI: 10.1002/0470013192.bsa501.
37. Rau A., Soschynski M., Taron J., Ruile P., Schlett C.L., Bamberg F. et al. Künstliche Intelligenz und Radiomics: Stellenwert in der kardialen MRT [Artificial intelligence and radiomics: Value in cardiac MRI]. *Radiologie (Heidelb.).* 2022;62(11):947–953. (In German). DOI: 10.1007/s00117-022-01060-0.
38. Арутюнов Г.П., Палеев Ф.Н., Моисеева О.М., Драгунов Д.О., Соколова А.В., Арутюнов А.Г. и др. Миокардиты у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(11):4790.
[Arutyunov G.P., Paleev F.N., Moiseeva O.M., Dragunov D.O., Sokolova A.V., Arutyunov A.G. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Myocarditis in adults. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(11):4790. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4790.
39. Baessler B., Luecke C., Lurz J., Klingel K., Das A., von Roeder M. et al. Cardiac MRI and texture analysis of myocardial T1 and T2 maps in myocarditis with acute versus chronic symptoms of heart failure. *Radiology*. 2019:292(3):608–617. DOI: 10.1148/radiol.2019190101.
40. Di Noto T., von Spiczak J., Mannil M., Gantert E., Soda P., Manka R. et al. Radiomics for distinguishing myocardial infarction from myocarditis at late gadolinium enhancement at MRI: Comparison with subjective visual analysis. *Radiol. Cardiothorac. Imaging*. 2019;1(5):e180026. DOI: 10.1148/ryct.2019180026.
41. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M. et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2021;42(36):3599–3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
42. Belloni E., De Cobelli F., Esposito A., Mellone R., Perseghin G., Canu T. et al. MRI of cardiomyopathy. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2008;191(6):1702–1710. DOI: 10.2214/AJR.07.3997.
43. Amano Y., Yanagisawa F., Omori Y., Suzuki Y., Ando C., Yamamoto H. et al. Detection of myocardial tissue alterations in hypertrophic cardiomyopathy using texture analysis of T2-weighted short inversion time inversion recovery magnetic resonance imaging. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2020;44(3):341–345. DOI: 10.1097/RCT.0000000000001007.
44. Schofield R., Ganeshan B., Fontana M., Nasis A., Castelletti S., Rosmini S. et al. Texture analysis of cardiovascular magnetic resonance cine images differentiates aetiologies of left ventricular hypertrophy. *Clin. Radiol.* 2019;74(2):140–149. DOI: 10.1016/j.crad.2018.09.016.
45. Izquierdo C., Casas G., Martin-Isla C., Campello V.M., Guala A., Gkontra P. et al. Radiomics-based classification of left ventricular non-compaction, hypertrophic cardiomyopathy, and dilated cardiomyopathy in cardiovascular magnetic resonance. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021;8:764312. DOI: 10.3389/fcvm.2021.764312.
46. Neisius U., El-Rewaidy H., Kucukseymen S., Tsao C.W., Mancio J. et al. Texture signatures of native myocardial T1 as novel imaging markers for identification of hypertrophic cardiomyopathy patients without scar. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2020;52(3):906–919. DOI: 10.1002/jmri.27048.
47. Wang J., Yang F., Liu W., Sun J., Han Y., Li D. et al. Radiomic analysis of native T1 mapping images discriminates between MYH7 and MYBPC3-related hypertrophic cardiomyopathy. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2020;52(6):1714–1721. DOI: 10.1002/jmri.27209.
48. Spadarella G., Perillo T., Ugga L., Cuocolo R. Radiomics in cardiovascular disease imaging: from pixels to the heart of the problem. *Curr. Cardiovasc. Imaging Rep.* 2022;15:11–21. DOI: 10.1007/s12410-022-09563-z.
49. Larroza A., López-Lereu M.P., Monmeneu J.V., Gavara J., Chorro F.J., Bodí V. et al. Texture analysis of cardiac cine magnetic resonance imaging to detect nonviable segments in patients with chronic myocardial infarction. *Med. Phys.* 2018;45(4):1471–1480. DOI: 10.1002/mp.12783.
50. Chen B., An D., 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. DOI: 10.1007/s00330-020-07117-9.
51. Eftestøl T., Woie L., Engan K., Kvaløy J.T., Nilsen D.W., Ørn S. Texture analysis to assess risk of serious arrhythmias after myocardial infarction. In: Computing in Cardiology IEEE. Krakow, Poland; 2012:365–368. URL: https://ieeexplore.ieee.org/abstract/document/6420406 (06.07.2023).
52. Engan K., Eftestol T., Orn S., Kvaloy J.T., Woie L. Exploratory data analysis of image texture and statistical features on myocardium and infarction areas in cardiac magnetic resonance images. *Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2010;2010:5728–5731. DOI: 10.1109/IEMBS.2010.5627866.
53. Ma Q., Ma Y., Yu T., Sun Z., Hou Y. Radiomics of non-contrast-enhanced T1 mapping: diagnostic and predictive performance for myocardial injury in acute ST-segment-elevation myocardial infarction. *Korean J. Radiol.* 2021;22(4):535–546. DOI:10.3348/kjr.2019.0969.
54. Raisi-Estabragh Z., Gkontra P., Jaggi A., Cooper J., Augusto J., Bhu-

va A.N. et al. Repeatability of cardiac magnetic resonance radiomics: A multi-centre multi-vendor test-retest study. *Front. Cardiovasc. Med.* 2020;7:586236. DOI: 10.3389/fcvm.2020.586236.
55. Park J.E., Park S.Y., Kim H.J., Kim H.S. Reproducibility and generalizability in radiomics modeling: Possible strategies in radiologic and statistical perspectives. *Korean J. Radiol.* 2019;20(7):1124–1137. DOI: 10.3348/kjr.2018.0070.
56. Park S.H., Han K. Methodologic Guide for evaluating clinical performance and effect of artificial intelligence technology for medical diagnosis and prediction. *Radiology*. 2018;286(3):800–809. DOI: 10.1148/radiol.2017171920.
57. Varghese B.A., Cen S.Y., Hwang D.H., Duddalwar V.A. Texture analysis of imaging: What radiologists need to know. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2019;212(3):520–528. DOI: 10.2214/AJR.18.20624.
58. Kumar V., Gu Y., Basu S., Berglund A., Eschrich S.A., Schabath M.B. et al. Radiomics: the process and the challenges. *Magn. Reson. Imaging.* 2012;30(9):1234–1248. DOI: 10.1016/j.mri.2012.06.010.
59. Amano Y., Suzuki Y., Yanagisawa F., Omori Y., Matsumoto N. Relationship between extension or texture features of late gadolinium enhancement and ventricular tachyarrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy. *Biomed. Res. Int.* 2018;2018:4092469. DOI: 10.1155/2018/4092469.

Информация о вкладе авторов

Максимова А.С., Завадовский К.В. – концепция и дизайн исследования.

Максимова А.С., Усов В.Ю., Шелковникова Т.А., Мочула О.В., Рюмшина Н.И., Сухарева А.Е., Завадовский К.В. – сбор и обработка материала.

Максимова А.С., Завадовский К.В. – написание текста.

Максимова А.С., Усов В.Ю., Шелковникова Т.А., Мочула О.В., Рюмшина Н.И., Сухарева А.Е., Завадовский К.В. – редактирование.

Information on author contributions

Maksimova A.S., Zavadovsky K.V. – study concept and design.

Maksimova A.S., Ussov W.Yu., Shelkovnikova T.A., Mochula O.V., Ryumshina N.I., Sykhareva A.E., Zavadovsky K.V. – material collection and processing.

Maksimova A.S., Zavadovsky K.V. – writing the text.

Maksimova A.S., Ussov W.Yu., Shelkovnikova T.A., Mochula O.V., Ryumshina N.I., Sykhareva A.E., Zavadovsky K.V. – editing.

Сведения об авторах

Максимова Александра Сергеевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение рентгеновских и томографических методов диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-4871-3283.
E-mail: asmaximova@yandex.ru.

Усов Владимир Юрьевич, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, отделение рентгеновских и томографических методов диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-7352-6068.
E-mail: ussov1962@yandex.ru

Шелковникова Татьяна Александровна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отделение рентгеновских и томографических методов диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-1367-5309.
E-mail: fflly@mail.ru.

Мочула Ольга Витальевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение рентгеновских и томографических методов диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-7502-7502.
E-mail: mochula.olga@gmail.com.

Рюмшина Надежда Игоревна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение рентгеновских и томографических методов диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-6158-026X.
E-mail: n.rumshina@list.ru.

Сухарева Анна Евгеньевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение рентгеновских и томографических методов диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-4807-3762.
E-mail: doctor-anyuta@mail.ru

Завадовский Константин Валерьевич, д-р мед. наук, заведующий отделом лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-1513-8614.
E-mail: konstz@cardio-tomsk.ru.

Максимова Александра Сергеевна, e-mail: asmaximova@yandex.ru.

Поступила 01.06.2023

Information about the authors

Aleksandra S. Maksimova, M.D., Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Radiology and Tomography, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-4871-3283.
E-mail: asmaximova@yandex.ru.

Wladimir Yu. Ussov, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Radiology and Tomography, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-7352-6068.
Email: ussov1962@yandex.ru.

Tatyana A. Shelkovnikova, M.D., Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Radiology and Tomography, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0003-1367-5309.
E-mail: fflly@mail.ru.

Olga V. Mochula, M.D., Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Radiology and Tomography, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-7502-7502.
E-mail: mochula.olga@gmail.com.

Nadezhda I. Ryumshina, M.D., Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Radiology and Tomography, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-6158-026X.
E-mail: n.rumshina@list.ru.

Anna E. Sykhareva, M.D., Cand. Sci. (Med.), Junior Research Scientist, Department of Radiology and Tomography, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0003-4807-3762.
E-mail: doctor-anyuta@mail.ru.

Konstantin V. Zavadovsky, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Radiation Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-1513-8614.
E-mail: konstz@cardio-tomsk.ru.

Aleksandra S. Maksimova, e-mail: asmaximova@yandex.ru.

Received June 01, 2023

CC BY 4.0

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-23-31
УДК 616.24-002.16-073.75

Возможности денситометрии в оценке диффузных изменений паренхимы легких (обзор литературы)

М.М. Сучилова[1], И.А. Блохин[1], М.Р. Коденко[1], Р.В. Решетников[1], А.Е. Николаев[1], О.В. Омелянская[1], А.В. Владзимирский[1, 2]

[1] Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы,
127051, Российская Федерация, Москва, ул. Петровка, 24, стр. 1

[2] Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),
119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Аннотация

Данные, полученные при проведении компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, можно проанализировать не только визуально, но и численно. Количественная оценка позволяет более точно и объективно оценить степень тяжести заболевания. Наиболее изученным способом количественной оценки данных КТ является денситометрия – автоматический анализ плотностных показателей легких, выраженных в единицах Хаунсфилда. Данный обзор посвящен типам заболеваний, для которых возможна формализация диагностической задачи и применение денситометрии, а также ограничениям метода и способам их преодоления.

Ключевые слова:	денситометрия, компьютерная томография, низкодозная компьютерная томография.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	Данная статья подготовлена авторским коллективом в рамках 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 и 2025 годов» Департамента здравоохранения города Москвы.
Для цитирования:	Сучилова М.М., Блохин И.А., Коденко М.Р., Решетников Р.В., Николаев А.Е., Омелянская О.В., Владзимирский А.В. Возможности денситометрии в оценке диффузных изменений паренхимы легких (обзор литературы). *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2023;39(3):23–31. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-23-31.

Possibilities of densitometry in the assessment of diffuse changes in the lung parenchyma

Maria M. Suchilova[1], Ivan A. Blokhin[1], Maria R. Kodenko[1], Roman V. Reshetnikov[1], Alexander E. Nikolaev[1], Olga V. Omelyanskaya[1], Anton V. Vladzymyrskyy[1, 2]

[1] Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow Health Care Department, 24, Petrovka str., bld. 1, Moscow, 127051, Russian Federation

[2] I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 8-2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation

Abstract

The data obtained from chest computed tomography (CT) can be analyzed not only visually, but also quantitatively. Quantitative assessment allows a more accurate and objective evaluation of the disease severity. Densitometry is the most researched way to quantify CT data – automatic analysis of lung densities expressed in Hounsfield units. This review is focused on the types

Сучилова Мария Максимовна, e-mail: SuchilovaMM@zdrav.mos.ru.

of diseases that can be characterized by the formalization of the diagnostic task and application of densitometry, as well as on the limitations of the method and the ways to cope with them.

Keywords:	densitometry, computed tomography, low-dose computed tomography.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	This paper was prepared by a group of authors as a part of the research and development effort titled “Scientific evidence for using radiomics-guided medical imaging to diagnose cancer”, No. 123031400009-1”, (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.
For citation:	Suchilova M.M., Blokhin I.A., Kodenko M.R., Reshetnikov R.V., Nikolaev A.E., Omelyanskaya O.V., Vladzymyrskyy A.V. Possibilities of densitometry in the assessment of diffuse changes in the lung parenchyma. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2023;38(3):23–31. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-3-23-31.

Введение

Интерпретация исследований в медицинской визуализации сопряжена с большой субъективностью, связанной с вариабельностью признаков и систем их оценки [1–3]. Это в значительной степени касается и компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки – золотого стандарта неинвазивной оценки легочной паренхимы при ряде заболеваний [4]. Решением проблемы низкой согласованности оценок между разными врачами-рентгенологами может быть формализация диагностической задачи и количественная оценка патологических признаков [5]. Это позволяет выявить заболевания на ранних стадиях, более точно и объективно оценить степень их тяжести, динамику течения патологического процесса [6, 7].

Наиболее изученным способом количественной оценки данных КТ является автоматический анализ плотностных показателей легких, выраженных в единицах Хаунсфилда (Hounsfield units, HU) – денситометрия. Первые исследования по применению этого метода опубликованы еще для пошаговых компьютерных томографов [8], однако денситометрия не получила широкого практического распространения и не закреплена на уровне клинических рекомендаций. Это означает, что несмотря на снижение влияния операторо-зависимых факторов и достаточный объем научных исследований, существуют другие факторы, сдерживающие ее внедрение в клиническую практику [9].

Цель настоящего литературного обзора: познакомить читателя с типами заболеваний, для которых возможна формализация диагностической задачи и применение денситометрии, а также отметить ограничения метода и способы их преодоления.

Материал и методы

Поиск выполнялся по ключевым словам: «lung densitometry», «ct densitometry» «fibrosis», «emphysema», «program analysis», «программный анализ», «эмфизема», «фиброз», «компьютерная томография» «денситометрия легких» «КТ денситометрия» в научных базах данных PubMed, eLibrary и с использованием поискового сервиса Google Scholar за период с 2018 по 2022 гг. Двумя авторами независимо производился анализ сначала названия, а затем абстракта на предмет соответствия теме литературного обзора; включались оригинальные исследования и метаанализы, исключались клинические случаи, литературные обзоры и тезисы конференций, кроме вопросов, требующих оценки общего состояния дел в рассматриваемой области. Списки источников включенных публикаций дополнительно анализировались на предмет релевантных публикаций без ограничения по временным рамкам. Последняя дата поиска – 12.01.2023 г.

Результаты

Всего в литературный обзор включено 66 публикаций. Пик публикационной активности для оригинальных исследований пришелся на 2019 г., метаанализов – на 2018 г.

Формализация диагностической задачи для компьютерного зрения

Денситометрия представляет собой пример алгоритма компьютерной диагностики (computer-aided detection, CAD), выявляющего по заранее указанным критериям наличие или отсутствие целевого признака [10]. При этом подходе используют пороговые значения рентгенологической плотности для формализации диагностической задачи выявления или подсчета степени выраженности патологического признака [11].

По типу взаимодействия тканей с рентгеновским излучением можно выделить заболевания, КТ-признаки которых характеризуются повышенной или пониженной КТ-плотностью [12, 13] относительно нормальной легочной ткани [14]. При этом важно помнить о том, что использование порогового метода позволяет количественно оценить патологические изменения, но не установить само заболевание [11].

Заболевания с пониженной плотностью легочной ткани

Пониженная КТ-плотность легочной ткани наблюдается, например, при эмфиземе и кистозных заболеваниях [13, 15]. При этом наиболее изучены возможности КТ-денситометрии для эмфиземы легких [16, 17]. Эмфизема легких определяется как повышение воздушности легких, обусловленное необратимой деструкцией межальвеолярных перегородок и эластичных волокон легочной ткани [18]. Эмфизема выявляется при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в сочетании с утолщением стенок бронхов и наличием воздушных ловушек на КТ [19]. Наличие эмфиземы, ограничения воздушного потока, увеличение степени тяжести и частоты обострений ХОБЛ связаны с повышенным риском разви-

тия рака легкого [20–22]. Возможно, сочетание характерных КТ-признаков эмфиземы, хронического характера и высокой социальной значимости, а также наличия дешевого и доступного метода подтверждения диагноза – спирометрии обусловливают интерес к ее оценке с помощью денситометрии [23, 24]. В отношении эмфиземы было показано, что денситометрия является более быстрым, воспроизводимым и точным способом оценки, чем визуальная оценка [25].

Количественная оценка плотности легочной ткани в когорте пациентов с тяжелой эмфиземой позволяет выявить даже незначительные паренхиматозные изменения (к которым нечувствительна спирометрия), что делает ее эффективным методом выявления динамики эмфиземы. Кроме того, ряд параметров (например, индекс эмфиземы на вдохе) позволяет провести раннюю дифференциальную диагностику между ХОБЛ и астмой [26]. Индекс эмфиземы определяется как относительная площадь/индекс эмфиземы (emphysema index, relative area, RA) легочной ткани в каждом срезе КТ, заполненная пикселями, имеющими плотность ниже –950 HU при полном вдохе [27]. Еще одним важным денситометрическим показателем для оценки эмфиземы является перцентильный показатель (percentile index, Perc 15). RA-950 HU и Perc15 являются наиболее признанными показателями эмфиземы, поскольку оба коррелируют с данными гистологических исследований, а также наиболее широко используются в клинических исследованиях [28].

Заболевания с повышенной плотностью легочной ткани

Повышенная КТ-плотность легочной ткани наблюдается при многих заболеваниях, например, при идиопатическом легочном фиброзе, склеродермии, ревматоидном артрите, изменениях после лучевой терапии [12, 29–32]. При этом для КТ-диагностики значение имеет не только наличие зон повышенной плотности, но и их пространственное распределение, а также присутствие других признаков [33].

Наиболее изученным заболеванием с повышенной плотностью легочной ткани в контексте КТ-денситометрии является идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) – хроническое заболевание, встречающееся по всему миру и ассоциированное с низкой выживаемостью (3,8 лет для пациентов 65 лет и старше) [34]. В настоящее время не существует вмешательств, позволяющих предотвратить или уменьшить объем поражения при ИЛФ [35]. Диагноз ИЛФ устанавливается для большинства пациентов, как правило, в 60–70 лет, в то время как более раннее выявление ИЛФ способствует снижению смертности у пациентов за счет своевременного назначения антифибротических препаратов [36].

Результаты количественной оценки динамики изменений показателей фиброза легких у пациентов с ИЛФ (6 мес. от первоначального КТ-исследования) могут предсказать результаты выживаемости без прогрессирования [12, 37–39]. Количественная оценка параметров ИЛФ по данным КТ превосходит визуальную оценку в определении предполагаемой смертности [40]. Также анализ плотности легких может облегчить дифференциальную диагностику ИЛФ и неспецифической интерстициальной пневмонии при неоднозначной клинико-рентгенологической картине [41].

С помощью находящейся в открытом доступе программы для анализа и обработки изображений ImageJ Software (National Institutes of Health, США) было проведено исследование взаимоотношения результатов количественной оценки плотности легочной ткани и показателей функции легких у больных с синдромом комбинации легочного фиброза и эмфиземы (Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema, CPFE), встречающимся примерно у 8–50% больных ИЛФ [42]. Результаты исследования показали, что ИЛФ и эмфизема существуют независимо друг от друга, но при этом коррелируют с нарушением газового обмена [43].

Применение количественной оценки плотности легочной ткани также возможно для выявления и локализации поражения, а также сопоставления с дозой облучения при постлучевом поражении легочной ткани [31].

Ограничения КТ-денситометрии

Несмотря на обоснованность применения подхода, в ряде сценариев у КТ-денситометрии есть ряд ограничений, не связанных с целевым патологическим процессом, оказывающих существенное влияние на результаты измерения рентгеновской плотности легочной ткани [44–46] (табл. 1).

Таблица 1. Сопутствующие факторы, искажающие результаты КТ-денситометрии легочной ткани
Table 1. Associated factors distorting lung CT densitometry results

Источники Sources	Параметр Option	Пояснение Comment
Параметры КТ сканирования CT scanning parameters	Проведение исследования CT scanning	Повышение плотности легочной ткани различной интенсивности в задних отделах при положении пациента на спине или в передних отделах в прон-позиции Increased lung density of varying intensity in the posterior segments when the patient is supine or in the anterior segments in prone position
	Коллимация, киловольтаж Collimation, kilovoltage	Достоверность результатов напрямую зависит от качества изображения The reliability of the results depends directly on the quality of the scans
	Алгоритм реконструкции, толщина среза и др. Reconstruction algorithm, slice thickness, etc.	В связи с неоднородным распределением эмфизематозной/фиброзной ткани в легком требуется максимальная детализация области интереса The maximum detalization of the area of interest is required due to the heterogeneous distribution of emphysematous/fibrotic tissue in the lung
Пациент Patient	Респираторный статус пациента Patient respiratory status	Например, у здорового человека плотность паренхимы легких на вдохе и на выдохе будет варьировать, а при повышенной воздушности легочной ткани при эмфиземе вдох существенно не влияет на результаты денситометрии легких For example, in a healthy person, the density of the lung parenchyma on inspiration and on exhalation will vary, and with increased airiness of emphysematous lung tissue, inspiration does not significantly affect the results of lung densitometry

Окончание табл. 1
End of table 1

Источники Sources	Параметр Option	Пояснение Comment
Пациент Patient	Возраст пациента Patient's age	С возрастом увеличивается количество участков пониженной плотности (в средних и нижних сегментах легких) The number of areas with decreased density (in the middle and lower segments of the lungs) increases with age
	Артефакты Artefacts	Дыхания, сердцебиения, движения Breathing, heartbeat, movements
Алгоритм автоматического определения плотности ткани легкого Automatic determination algorithm for lung tissue density	Ошибки сегментации Segmentation errors	Неполная/ошибочная сегментация легочной паренхимы и бронхиального дерева (например, неточность выделения целевого органа в поле обзора) Incomplete/incorrect segmentation of the pulmonary parenchyma and bronchial tree (e.g., inaccuracy of target organ in the field of view)

Примечание: КТ – компьютерная томография.
Note: CT – computed tomography.

С учетом распространения программ скрининга рака легкого [47] появляется возможность денситометрического анализа низкодозной КТ (НДКТ). Однако подобный анализ сопряжен с риском девиации получаемых результатов из-за повышенного шума на изображениях [48] и может потребовать использования специфических для НДКТ пороговых значений рентгеновской плотности [49].

Для максимального нивелирования влияния искажающих факторов (см. табл. 1) на результаты денситометрии как при КТ, так и при НДКТ, возможно применение алгоритмов глубокого обучения с этапом нормализации для анализа результатов КТ-исследований [50, 51]. Также нормализация позволяет проводить сравнение результатов исследований, выполненных в разных учреждениях на томографах различных производителей и с разными параметрами реконструкции [51]. Примером подобного подхода, нивелирующего вариабельность протоколов сканирования, является алгоритм глубокого обучения для подсчета эмфиземы по данным НДКТ, предложенный Y. Nagaraj и соавт. [52]. Он способен определять эмфизему с чувствительностью 88% при пороговом значении плотности –950 HU [52].

Использование подходов машинного обучения для нормализации исследований позволяет также проводить количественную оценку эмфиземы в динамике при использовании разных протоколов сканирования. S.H. Bak и соавт. сравнивали результаты измерения эмфиземы по данным пациентов, прошедших как КТ-, так и НДКТ-исследование с интервалом 1–2 года. С помощью алгоритма глубокого обучения было показано, что НДКТ может применяться для количественной оценки тяжести эмфиземы при использовании реконструкции с легочным кернелом; наблюдалась сильная корреляция с данными КТ с мягкотканным кернелом, r = 0,96 [53]. При этом итоговые индексы эмфиземы значительно различались, однако неизвестно, является ли разница клинически значимой. В настоящее время оценка индекса эмфиземы в динамике одобрена на уровне клинических рекомендаций при терапии ХОБЛ, вызванной дефицитом альфа1-антитрипсина [54].

Высокая вариабельность широкого спектра заболеваний легких, включая сопровождающиеся одновременно повышением и понижением плотности легочной ткани, а также сложностей количественной оценки при одновременном наличии нескольких патологических процессов, влияющих на плотность легочной ткани, ограничивает формализованный денситометрический анализ [55]. Поэтому следующим шагом автоматического количественного анализа КТ-изображений стал переход от пороговых критериев к гистограмме КТ-плотности (табл. 2) [56]. Пример сегментации и гистограммы легких по данным КТ представлен на рисунке 1. Однако использование большего числа количественных критериев усугубляет проблему отсутствия стандартизации КТ-анализа.

Таблица 2. Диагностически значимые метрики гистограммы плотности легочной ткани при фиброзе и эмфиземе легких
Table 2. Diagnostically significant metrics of lung CT density histogram for pulmonary fibrosis and emphysema

Показатели Indicators	Определение Definition	Эмфизема Emphysema	Фиброз Fibrosis
Средняя плотность легочной ткани (Mean lung attenuation, MLA)	Применяется для оценки легочного фиброза и эмфиземы Suitable for evaluation of pulmonary fibrosis and emphysema	Уменьшается Decreases	Увеличивается Increases
Относительная область/индекс эмфиземы (emphysema index, relative area, RA-950 HU)	Процент легкого со значением плотности ниже заданного порога (HU) Proportion of lung with a density value below the specified threshold (HU)	Увеличивается Increases	Не применимо, пересечение диапазонов значений рентгенологи-ческой плотности при фиброзе со значениями плотности для нормальной легочной ткани Not applicable, intersection of radiological density ranges for fibrosis with density values for normal lung tissue
Перцентильный показатель (percentile index, Perc 15)	Значение (HU), ниже которого распределен данный процент всех вокселей The value (HU) below which the given percentage of all voxels is distributed	Уменьшается Decreases	
Асимметрия Asymmetry	Отклонение от симметрии гистограммы Deviation from histogram symmetry	Варьирует в зависимости от выраженности эмфиземы Varies according to the severity of emphysema	Отрицательная Negative
Эксцесс Kurtosis	Острота пика распределения Sharpness of the distribution peak	Не применимо Not applicable	Уменьшается Decreases

Примечание: КТ – компьютерная томография.
Note: CT – computed tomography.

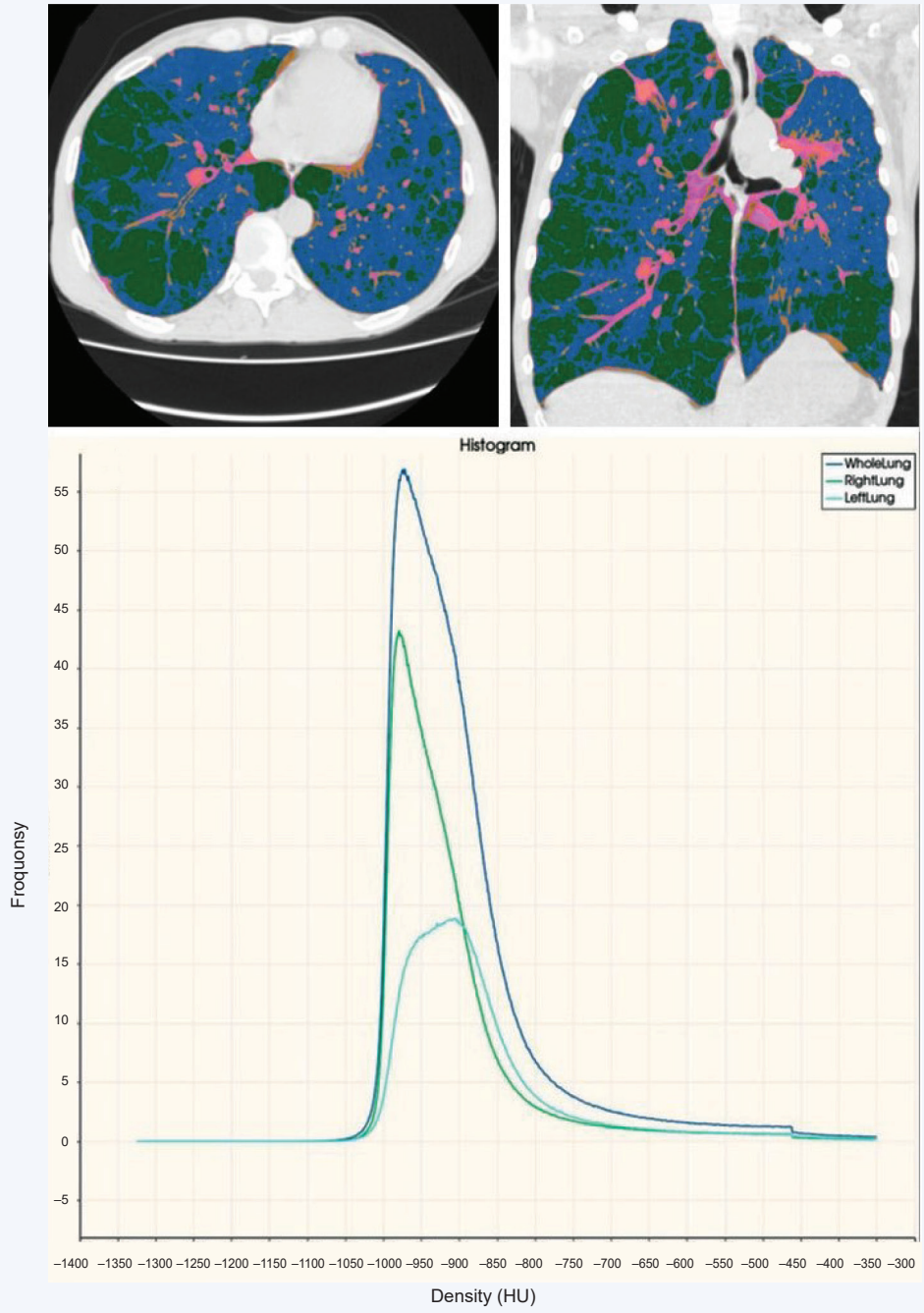


Рис. 1. Пример сегментации легких пациента с эмфиземой (эмфизематозные участки выделены зеленым цветом) по данным КТ, использована находящаяся в свободном доступе программа 3D slicer 5.2.1 и доступные к ней расширения chest imaging platform, lung ct segmenter-lung ct analyzer. На графике представлены гистограммы плотности обоих легких (синий цвет), гистограмма плотности для левого легкого (бирюзовый цвет) и гистограмма плотности правого легкого (зеленый цвет)
Примечание: КТ – компьютерная томография.
Fig. 1. An example of lung segmentation of a patient with emphysema (emphysematous areas are green) according to CT, using 3D slicer 5.2.1 and its extensions chest imaging platform, lung ct segmenter-lung ct analyzer. The graph shows density histograms of both lungs (blue), for the left lung (turquoise) and for the right lung (green)
Note: CT – computed tomography.

Несмотря на теоретическую простоту использования и экономию времени, КТ-денситометрия и любой алгоритм автоматизированного анализа медицинских изображений сам по себе не служит заменой врачу-рентгенологу, а является вспомогательным инструментом в его работе [56, 57]. Например, при наличии только одного КТ-исследования возможен расчет процента пораженной легочной ткани для оценки степени тяжести инфекционных заболеваний [58, 59]. При оценке нескольких КТ-исследований в динамике денситометрия позволяет оценить прогрессирование эмфиземы с точностью до 95% [28]. Также важно отметить, что использование КТ для динамического наблюдения и денситометрического анализа полученных данных может быть сопряжено с повышенным риском от

ионизирующего излучения, и, следовательно, особенно актуальны в этом случае способы мониторинга дозовой нагрузки [60].

Перспективы КТ-денситометрии

Среди методов автоматизации анализа медицинских изображений в настоящее время лидирующие позиции удерживают алгоритмы искусственного интеллекта (ИИ). Этот термин включает в себя в том числе нейронные сети и математические алгоритмы компьютерного зрения, которые имеют некоторые отличия:

Использование математических алгоритмов (Computer-aided diagnosis или CAD) предполагает явное обозначение ключевых параметров области интереса (например, характерные размеры и рентгеновская плотность очага или метрики гистограммы плотности), которые необходимо определить до обработки (рис. 2). Преимуществом такого подхода является возможность прямого анализа данных без предварительного обучения, недостатком – отсутствие гибкости параметров. Математические алгоритмы имеют ограниченную область применения, поскольку хорошие результаты достижимы только для патологий с явными количественными признаками.

Нейронные сети (рис. 3) определяют ключевые параметры самостоятельно в процессе обучения, поэтому качество работы сети напрямую зависит от объема и репрезентативности обучающей выборки [61]. Преимуществом нейронных сетей является использование неявных признаков, которые трудно формализовать (например, паттерны при COVID-19 или вид гистограммы плотности), недостатком – высокие требования к качеству и сбалансированности обучающей выборки, а также существенные трудности в определении причин некорректной работы алгоритма [62].

Автоматическая денситометрия предполагает извлечение количественных признаков области интереса на КТ-изображении. Эти признаки могут иметь явную интерпретацию (см. табл. 2), в этом случае применимы CAD-алгоритмы. Однако и сама форма гистограммы может служить своеобразным характерным паттерном патологии, и, следовательно, для ее классификации применимы нейронные сети [63]. Среди нейронных сетей, используемых для подобных задач, наибольшую популярность приобрели сверточные нейронные сети.

Сверточная нейронная сеть – это тип обработки информации, при котором существует несколько этапов (слоев): первичный – на котором в сеть поступают исходные данные, происходит выделение признаков; основной – на котором специфическими математическими методами (свертка) происходит отбор наиболее значимых признаков; заключительный – на котором данным назначается итоговый класс [64]. Свертка в данном случае – это математическая операция, которая численно характеризует сходство объектов по конкретному признаку, например, встречаемости формы гистограммы или положения ее пика.

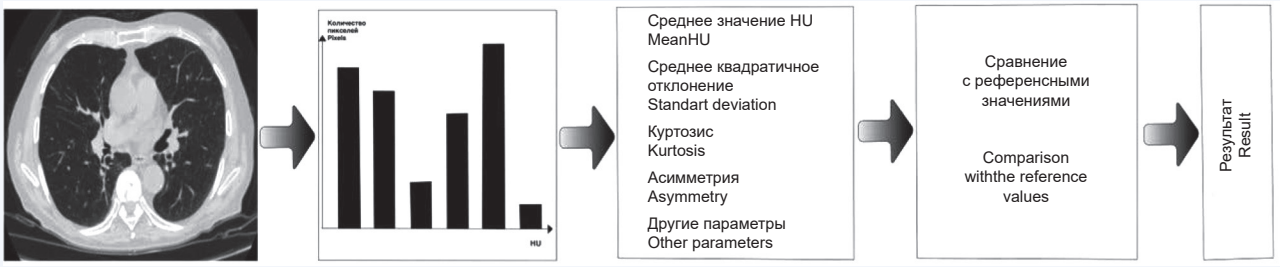


Рис. 2. Алгоритм оценки изменений плотности легочной ткани при помощи компьютерного зрения
Fig. 2. Algorithm for assessing changes in lung tissue density using computer vision

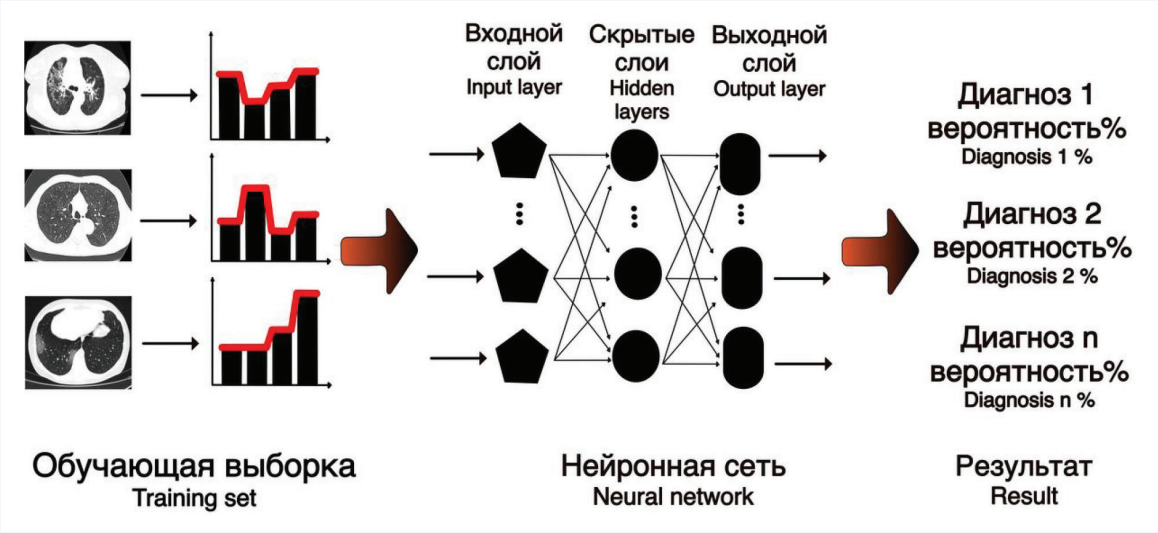


Рис. 3. Алгоритм оценки изменений плотности легочной ткани при помощи нейронной сети
Fig. 3. Algorithm for assessing changes in lung tissue density using a neural network

Стоит отметить большое число алгоритмов, проводящих автоматическую диагностику патологий легочной паренхимы без использования денситометрических характеристик [65]. Такие алгоритмы обычно реализованы с помощью нейронных сетей и работают по принципу обучения на определенных выборках (изображение и диагноз к нему). Эффективность работы таких программ также определяется объемом и репрезентативностью обучающих выборок. Однако отследить и скорректировать ошибки работы таких алгоритмов почти невозможно: их логика не имеет определенных признаков и никак не связана с денситометрией – сеть классифицирует изображение в целом. Следовательно, нет возможности оценить стабильность и даже уровень доверия к результатам обработки [66]. Такое программное обеспечение может быть полезно в работе врача при условии многократных тестирований надежности и воспроизводимости результатов, что на практике зачастую сложно реализовать. По этой причине данный тип алгоритмов не был рассмотрен в данной статье.

Заключение

При проведении КТ органов грудной клетки возможна не только визуальная (субъективная), но и количественная оценка патологических изменений легочной ткани при помощи автоматической денситометрии. Преобразование данных КТисследований в количественные данные, их автоматический анализ и клиническая интерпретация могут помочь врачу-рентгенологу объективно и более точно оценить результаты исследований.

Литература / References

1. Mascalchi M., Diciotti S., Sverzellati N., Camiciottoli G., Ciccotosto C., Falaschi F. et al. Low agreement of visual rating for detailed quantification of pulmonary emphysema in whole-lung CT. *Acta Radiol*. 2012;53(1):53–60. DOI: 10.1258/ar.2011.110419.
2. Ng C.S., Desai S.R., Rubens M.B., Padley S.P., Wells A.U., Hansell D.M. Visual quantitation and observer variation of signs of small airways disease at inspiratory and expiratory CT. *J. Thorac. Imaging*. 1999;14(4):279–285. DOI: 10.1097/00005382-199910000-00008.
3. Siemienowicz M.L., Kruger S.J., Goh N.S., Dobson J.E., Spelman T.D., Fabiny R.P. Agreement and mortality prediction in high-resolution CT of diffuse fibrotic lung disease. *J. Med. Imaging Radiat. Oncol*. 2015;59(5):555–563. DOI: 10.1111/1754-9485.12314.
4. Walsh S.L.F., Hansell D.M. High-resolution CT of interstitial lung disease: A continuous evolution. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2014;35(1):129–144. DOI: 10.1055/s-0033-1363458.
5. Asil K., Kalaycıoğlu B., Mahmutyazıcıoğlu K. Individual factors affecting computed tomography densitometry measurements. *The International Annals of Medicine*. 2018;2(12). DOI: 10.24087/IAM.2018.2.12.680.
6. Ringheim H., Thudium R.F., Jensen J.S., Rezahosseini O., Nielsen S.D. Prevalence of emphysema in people living with human immunodeficiency virus in the current combined antiretroviral therapy era: A systematic review. *Front. Med. (Lausanne)*. 2022;9:897773. DOI: 10.3389/fmed.2022.897773.
7. Romei C., Castellana R., Conti B., Bemi P., Taliani A., Pistelli F. et al. Quantitative texture-based analysis of pulmonary parenchymal features on chest CT: comparison with densitometric indices and short-term effect of changes in smoking habit. *Eur. Respir. J.* 2022;60(4):2102618. DOI: 10.1183/13993003.02618-2021.
8. Lagrange J.L., Brassard N., Costa A., Aubanel D., Héry M., Bruneton J.N. et al. CT measurement of lung density: the role of patient position and value for total body irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1987;13(6):941–944. DOI: 10.1016/0360-3016(87)90111-8.
9. Lynch D.A. Progress in imaging COPD, 2004–2014. *Chronic Obstr. Pulm. Dis.* 2014;1(1):73–82. DOI: 10.15326/jcopdf.1.1.2014.0125.
10. Yanase J., Triantaphyllou E. A systematic survey of computer-aided diagnosis in medicine: Past and present developments. *Expert Systems with Applications*. 2019;138:112821. DOI: 10.1016/j.eswa.2019.112821.
11. Bankman I. (ed.) Handbook of medical image processing and analysis. 2-nd ed. San Diego, United States: Elsevier Science Publishing Co Inc.; 2008:1000.
12. Loeh B., Brylski L.T., von der Beck D., Seeger W., Krauss E., Bonniaud P. et al. Lung CT densitometry in idiopathic pulmonary fibrosis for the prediction of natural course, severity, and mortality. *Chest*. 2019;155(5):972–981. DOI: 10.1016/j.chest.2019.01.019.
13. Hoffman E.A., Ahmed F.S., Baumhauer H., Budoff M., Carr J.J., Kronmal R. et al. Variation in the percent of emphysema-like lung in a healthy, nonsmoking multiethnic sample. The MESA lung study. *Ann. Am. Thorac. Soc*. 2014;11(6):898–907. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201310-364OC.
14. Walsdorff M., Van Muylem A., Gevenois P.A. Effect of total lung capacity and gender on CT densitometry indexes. *BJR*. 2016;89(1058):20150631. DOI: 10.1259/bjr.20150631.
15. Avila N.A., Kelly J.A., Dwyer A.J., Johnson D.L., Jones E.C., Moss J. Lymphangioleiomyomatosis: Correlation of qualitative and quantitative thin-section CT with pulmonary function tests and assessment of dependence on pleurodesis. *Radiology*. 2002;223(1):189–197. DOI: 10.1148/radiol.2231010315.
16. Crossley D., Renton M., Khan M., Low E.V., Turner A.M. CT densitometry in emphysema: a systematic review of its clinical utility. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018;13:547–563. DOI: 10.2147/COPD.S143066.
17. Jou S.S., Yagihashi K., Zach J.A., Lynch D., Suh Y.J. Relationship between current smoking, visual CT findings and emphysema index in cigarette smokers. *Clinical Imaging*. 2019;53:195–199. DOI: 10.1016/j.clinimag.2018.10.024.
18. Эмфизема легких. Большая российская энциклопедия – электронная версия. Accessed February 8, 2023.
[Pulmonary emphysema. The Big Russian Encyclopedia – electronic version. Accessed February 8, 2023]. URL: https://old.bigenc.ru/medicine/text/4935239 (13.04.2023).
19. Viegi G., Pistelli F., Sherrill D.L., Maio S., Baldacci S., Carrozzi L. Definition, epidemiology and natural history of COPD. *Eur. Resp. J.* 2007;30(5):993–1013. DOI: 10.1183/09031936.00082507.
20. Carr L.L., Jacobson S., Lynch D.A., Foreman M.G., Flenaugh E.L., Hersh C.P. et al. Features of COPD as predictors of lung cancer. *Chest*. 2018;153(6):1326–1335. DOI: 10.1016/j.chest.2018.01.049.
21. Николаев А.Е., Блохин И.А., Лбова О.А., Дадакина И.С., Гомболевский В.А., Морозов С.П. Три клинически значимые находки при скрининге рака легких. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(10):37–44. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-10-37-44.
[Nikolaev A.E., Blokhin I.A., Lbova O.A., Dadakina I.S., Gombolevskiy V.A., Morozov S.P. Three clinically relevant findings in lung cancer screening. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(10):37–44. (In Russ.)]. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-10-37-44.
22. Yasuura Y., Terada Y., Mizuno K., Kayata H., Hayato K., Kojima H. et al. Quantitative severity of emphysema is related to the prognostic outcome of early-stage lung cancer. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2022;62(5):ezac499. DOI: 10.1093/ejcts/ezac499.
23. Ezponda A., Casanova C., Divo M., Marín-Oto M., Cabrera C., Marín J.M. et al. Chest CT-assessed comorbidities and all-cause mortality risk in COPD patients in the BODE cohort. *Respirology*. 2022;27(4):286–293. DOI: 10.1111/resp.14223.
24. Bakker J.T., Klooster K., Vliegenthart R., Slebos D.J. Measuring pulmonary function in COPD using quantitative chest computed tomography analysis. *Eur. Respir. Rev*. 2021;30(161):210031. DOI: 10.1183/16000617.0031-2021.
25. Cavigli E., Camiciottoli G., Diciotti S., Orlandi I., Spinelli C., Meoni E. et al. Whole-lung densitometry versus visual assessment of emphysema. *Eur. Radiol*. 2009;19(7):1686–1692. DOI: 10.1007/s00330-009-1320-y.
26. Chen H., Zeng Q.S., Zhang M., Chen R.C., Xia T.T., Wang W. et al. Quantitative low-dose computed tomography of the lung parenchyma and airways for the differentiation between chronic obstructive pulmonary disease and asthma patients. *RES*. 2017;94(4):366–374. DOI: 10.1159/000478531.
27. Loh L.C., Ong C.K., Koo H.J., Lee S.M., Lee J.S., Oh Y.M. et al. A novel CT-emphysema index/FEV1 approach of phenotyping COPD to predict mortality. *Int. J. Chron. Obstruct Pulmon. Dis.* 2018;13:2543–2550. DOI: 10.2147/COPD.S165898.
28. QIBA Profile: Computed Tomography: Lung Densitometry; Alliance QIB. Radiological Society of North America; 2021. URL: https://qibawiki.rsna.org/images/a/a8/QIBA_CT_Lung_Density_Profile_090420-clean.pdf (13.04.2023).

29. Nguyen-Kim T.D.L., Maurer B., Suliman Y.A., Morsbach F., Distler O., Frauenfelder T. The impact of slice-reduced computed tomography on histogram-based densitometry assessment of lung fibrosis in patients with systemic sclerosis. *J. Thorac. Dis.* 2018;10(4):2142–2152. DOI: 10.21037/jtd.2018.04.39.
30. Alevizos M.K., Danoff S.K., Pappas D.A., Lederer D.J., Johnson C., Hoffman E.A. et al. Assessing predictors of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease using quantitative lung densitometry. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(7):2792–2804. DOI: 10.1093/rheumatology/keab828.
31. Tao Q., Zhu T., Ge X., Gong S., Guo J. The application value of spiral CT lung densitometry software in the diagnosis of radiation-induced lung injury. *Contrast Media & Molecular Imaging*. 2021;2021:e9305508. DOI: 10.1155/2021/9305508.
32. Carvalho A.R.S., Guimarães A.R., Sztajnbok F.R., Rodrigues R.S., Silva B.R.A., Lopes A.J. et al. Automatic quantification of interstitial lung disease from chest computed tomography in systemic sclerosis. *Front. Med. (Lausanne)*. 2020;7:577739. DOI: 10.3389/fmed.2020.577739.
33. Abuladze L.R., Blokhin I.A., Gonchar A.P., Suchilova M.M., Vladzymyrskyy A.V., Gombolevskiy V.A. et al. CT imaging of HIV-associated pulmonary disorders in COVID-19 pandemic. *Clinical Imaging*. 2023;95:97–106. DOI: 10.1016/j.clinimag.2023.01.006.
34. Richeldi L., Collard H.R., Jones M.G. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet*. 2017;389(10082):1941–1952. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30866-8.
35. Easthausen I., Podolanczuk A., Hoffman E., Kawut S., Oelsner E., Kim J.S. et al. Reference values for high attenuation areas on chest CT in a healthy, never-smoker, multi-ethnic sample: The MESA study. *Respirology*. 2020;25(8):855–862. DOI: 10.1111/resp.13783.
36. Richeldi L., Collard H.R., Jones M.G. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet*. 2017;389(10082):1941–1952. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30866-8.
37. Kim G.H.J., Weigt S.S., Belperio J.A., Brown M.S., Shi Y., Lai J.H. et al. Prediction of idiopathic pulmonary fibrosis progression using early quantitative changes on CT imaging for a short term of clinical 18–24-month follow-ups. *Eur. Radiol*. 2020;30(2):726–734. DOI: 10.1007/s00330-019-06402-6.
38. Best A.C., Meng J., Lynch A.M., Bozic C.M., Miller D., Grunwald G.K. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: physiologic tests, quantitative CT indexes, and CT visual scores as predictors of mortality. *Radiology*. 2008;246(3):935–940. DOI: 10.1148/radiol.2463062200.
39. Humphries S.M., Mackintosh J.A., Jo H.E., Walsh S.L.F., Silva M., Calandriello L. et al. Quantitative computed tomography predicts outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2022;27(12):1045–1053. DOI: 10.1111/resp.14333.
40. Jacob J., Bartholmai B.J., Rajagopalan S., Kokosi M., Nair A., Karwoski R. et al. Mortality prediction in idiopathic pulmonary fibrosis: evaluation of computer-based CT analysis with conventional severity measures. *Eur. Respir. J.* 2017;49(1):1601011. DOI: 10.1183/13993003.01011-2016.
41. De Giacomi F., Raghunath S., Karwoski R., Bartholmai B.J., Moua T. Short-term automated quantification of radiologic changes in the characterization of idiopathic pulmonary fibrosis versus nonspecific interstitial pneumonia and prediction of long-term survival. *J. Thorac. Imaging*. 2018;33(2):124–131. DOI: 10.1097/RTI.0000000000000317.
42. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Демура С.А., Илькович М.М. и др. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации. *Пульмонология*. 2016;26(4):399–419.
[Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S., Demura S.A., Il'kovich M.M. et al. Diagnosis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Federal Guidelines. *Pulmonologiya*. 2016;26(4):399–419. (In Russ.)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419.
43. Ando K., Sekiya M., Tobino K., Takahashi K. Relationship between quantitative CT metrics and pulmonary function in combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Lung*. 2013;191(6):585–591. DOI: 10.1007/s00408-013-9513-1.
44. Wisselink H.J., Pelgrim G.J., Rook M., van den Berge M., Slump K., Nagaraj Y. et al. Potential for dose reduction in CT emphysema densitometry with post-scan noise reduction: a phantom study. *BJR*. 2020;93(1105):20181019. DOI: 10.1259/bjr.20181019.
45. Choromańska A., Macura K.J. Role of computed tomography in quantitative assessment of emphysema. *Pol. J. Radiol*. 2012;77(1):28–36. DOI: 10.12659/pjr.882578.
46. Гаврилов П.В., Грива Н.А., Торкатюк Е.А. Оценка воспроизводимости программного анализа объема эмфиземы: сравнительный анализ результатов при оценке различными программными продуктами. *Лучевая диагностика и терапия*. 2021;11(4):37–43. DOI: 10.22328/2079-5343-2020-11-4-37-43.
[Gavrilov P.V., Griva N.A., Torkatyuk E.A. Evaluation of the interchangeability of volumetric lung emphysema quantification: comparative analysis of the evaluation results using different software products. *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2021;11(4):37–43. (In Russ.)]. DOI: 10.22328/2079-5343-2020-11-4-37-43.
47. Гомболевский В.А., Чернина В.Ю., Блохин И.А., Николаев А.Е., Барчук А.А., Морозов С.П. Основные достижения низкодозной компьютерной томографии в скрининге рака легкого. *Туберкулез и болезни легких*. 2021;99(1):61–70.
[Gombolevskiy V.A., Chernina V.Yu., Blokhin I.A., Nikolaev A.E., Barchuk A.A., Morozov S.P. Main achievements of low-dose computed tomography in lung cancer screening. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021;99(1):61–70. (In Russ.)]. DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-1-61-70.
48. Gierada D.S., Bierhals A.J., Choong C.K., Bartel S.T., Ritter J.H., Das N.A. et al. Effects of CT section thickness and reconstruction kernel on emphysema quantification relationship to the magnitude of the CT emphysema index. *Acad. Radiol.* 2010;17(2):146–156. DOI: 10.1016/j.acra.2009.08.007.
49. Cao X., Jin C., Tan T., Guo Y. Optimal threshold in low-dose CT quantification of emphysema. *Eur. J. Radiol*. 2020;129:109094. DOI: 10.1016/j.ejrad.2020.109094.
50. Jin H., Heo C., Kim J.H. Deep learning-enabled accurate normalization of reconstruction kernel effects on emphysema quantification in low-dose CT. *Phys. Med Biol*. 2019;64(13):135010. DOI: 10.1088/1361-6560/ab28a1.
51. Kim H., Goo J.M., Ohno Y., Kauczor H.U., Hoffman E.A., Gee J.C. et al. Effect of reconstruction parameters on the quantitative analysis of chest computed tomography. *J. Thorac. Imaging*. 2019;34(2):92–102. DOI: 10.1097/RTI.0000000000000389.
52. Nagaraj Y., Wisselink H.J., Rook M., Cai J., Nagaraj S.B., Sidorenkov G. et al. AI-driven model for automatic emphysema detection in low-dose computed tomography using disease-specific augmentation. *J. Digit. Imaging*. 2022;35(3):538–550. DOI: 10.1007/s10278-022-00599-7.
53. Bak S.H., Kim J.H., Jin H., Kwon S.O., Kim B., Cha Y.K. et al. Emphysema quantification using low-dose computed tomography with deep learning-based kernel conversion comparison. *Eur. Radiol.* 2020;30(12):6779–6787. DOI: 10.1007/s00330-020-07020-3.
54. Эмфизема легких: Клинические рекомендации. Российское Респираторное общество; 2021.
[Lung emphysema: Clinical guidelines. Russian Respiratory Society; 2021]. URL: https://spulmo.ru/upload/kr/Emfizema_2021.pdf (13.04.2023).
55. Rea G., De Martino M., Capaccio A., Dolce P., Valente T., Castaldo S. et al. Comparative analysis of density histograms and visual scores in incremental and volumetric high-resolution computed tomography of the chest in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Radiol. med.* 2021;126(4):599–607. DOI: 10.1007/s11547-020-01307-7.
56. Sukhija A., Mahajan M., Joshi P.C., Dsouza J., Seth N.D.N., Patil K.H. Radiographic findings in COVID-19: Comparison between AI and radiologist. *Indian J. Radiol. Imaging*. 2021;31(Suppl 1):S87–S93. DOI: 10.4103/ijri.IJRI_777_20.
57. Soyer P., Fishman E.K., Rowe S.P., Patlas M.N., Chassagnon G. Does artificial intelligence surpass the radiologist? *Diagnostic and Interventional Imaging*. 2022;103(10):445–447. DOI: 10.1016/j.diii.2022.08.001.
58. Colombi D., Bodini F.C., Petrini M., Maffi G., Morelli N., Milanese G. et al. Well-aerated lung on admitting chest CT to predict adverse outcome in COVID-19 Pneumonia. *Radiology*. 2020;296(2):E86–E96. DOI: 10.1148/radiol.2020201433.
59. Блохин И.А., Соловьев А.В., Владзимирский А.В., Коденко М.Р., Шумская Ю.Ф., Гончар А.П. и др. Автоматический анализ поражения легких при COVID-19: сравнение стандартной и низкодозной компьютерной томографии. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2022;37(4):114–123.
[Blokhin I.A., Solovev A.V., Vladzymyrskyy A.V., Kodenko M.R., Shumskaya Yu.F., Gonchar A.P. et al. Automated analysis of lung lesions in COVID-19: comparison of standard and low-dose CT. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2022;37(4):114–123. (In Russ.)]. DOI: 10.29001/2073-8552-2022-37-4-114-123.
60. Шатенок М.П., Рыжов С.А., Лантух З.А., Дружинина Ю.В., Толкачев К.В. Возможности программного обеспечения для мониторинга дозовой нагрузки пациентов в лучевой диагностике. *Digital Diagnostics*. 2022;3(3):212−230.
[Shatenok M.P., Ryzhov S.A., Lantukh Z.A., Druzhinina Yu.V., Tolkachev K.V. Patient dose monitoring software in radiology. *Digital Diagnostics*. 2022;3(3):212−230. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/DD106083.
61. Kodenko M.R., Vasilev Y.A., Vladzymyrskyy A.V., Omelyanskaya O.V.,

Leonov D.V., Blokhin I.A. et al. Diagnostic accuracy of ai for opportunistic screening of abdominal aortic aneurysm in CT: A systematic review and narrative synthesis. *Diagnostics*. 2022;12(12):3197. DOI: 10.3390/diagnostics12123197.
62. Sorantin E., Grasser M.G., Hemmelmayr A., Tschauner S., Hrzic F., Weiss V. et al. The augmented radiologist: artificial intelligence in the practice of radiology. *Pediatr. Radiol*. 2022;52(11):2074–2086. DOI: 10.1007/s00247-021-05177-7.
63. Gangeh M.J., Sørensen L., Shaker S.B., Kamel M.S., de Bruijne M., Loog M. A texton-based approach for the classification of lung parenchyma in CT images. *Med. Image Comput. Comput. Assist. Interv*. 2010;13(Pt. 3):595–602. DOI: 10.1007/978-3-642-15711-0_74.
64. Soffer S., Ben-Cohen A., Shimon O., Amitai M.M., Greenspan H., Klang E. Convolutional neural networks for radiologic images: A radiologist's guide. *Radiology*. 2019;290(3):590–606. DOI: 10.1148/radiol.2018180547.
65. Soffer S., Morgenthau A.S., Shimon O., Barash Y., Konen E., Glicksberg B.S. et al. Artificial intelligence for interstitial lung disease analysis on chest computed tomography: A systematic review. *Academic Radiology*. 2022;29:S226–S235. DOI: 10.1016/j.acra.2021.05.014.
66. Aggarwal R., Sounderajah V., Martin G., Aggarwal R., Sounderajah V., Martin G. et al. Diagnostic accuracy of deep learning in medical imaging: a systematic review and meta-analysis. *NPJ Digit. Med*. 2021;4(1):1–23. DOI: 10.1038/s41746-021-00438-z.

Информация о вкладе авторов

Сучилова М.М. участвовала в разработке концепции статьи, собрала первичный литературный материал, участвовала в написании текста, подготовила окончательную версию текста.

Коденко М.Р. участвовала в разработке концепции статьи, написании и редактировании текста, предложила иллюстративный материал, участвовала в подготовке окончательной версии текста.

Блохин И.А. участвовал в разработке концепции статьи, собрал первичный литературный материал, участвовал в написании текста.

Решетников Р.В., Николаев А.Е., Омелянская О.В., Владзимирский А.В. участвовали в разработке структуры статьи, написании и редактировании текста, формировании табличного материала.

Information on author contributions

Suchilova M.M. contributed to developing the concept of the article, collected primary literary material, participated in writing the text, and prepared the final version of the manuscript for publication.

Kodenko M.R. contributed to developing the concept of the article, writing and editing the text, proposed illustrative material, and participated in the preparation of the final version of the manuscript.

Blokhin I.A. contributed to developing the concept of the article, collection of primary literature material, and writing the manuscript.

Reshetnikov R.V., Nikolaev A.E., Omelyanskaya O.V., Vladzymyrskyy A.V. contributed to developing the article structure, writing and editing the text, and creating the tabular material.

Сведения об авторах

Сучилова Мария Максимовна, младший научный сотрудник, Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий. ORCID 0000-0003-1117-0294.
E-mail: SuchilovaMM@zdrav.mos.ru.

Коденко Мария Романовна, младший научный сотрудник, Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий. ORCID 0000-0002-0166-3768.
E-mail: KodenkoMR@zdrav.mos.ru.

Блохин Иван Андреевич, начальник сектора исследований в лучевой диагностике, Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий. ORCID 0000-0002-2681-9378.
E-mail: BlokhinIA@zdrav.mos.ru.

Решетников Роман Владимирович, канд. физ.-мат. наук, руководитель отдела научных медицинских исследований, Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий. ORCID 0000-0002-9661-0254.
E-mail: r.reshetnikov@npcmr.ru.

Николаев Александр Евгеньевич, младший научный сотрудник, Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий. ORCID 0000-0001-5151-4579.
E-mail: NikolaevAE@zdrav.mos.ru.

Омелянская Ольга Васильевна, руководитель по управлению подразделениями Дирекции Наука, Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий. ORCID: 0000-0002-0245-4431.
E-mail: o.omelyanskaya@npcmr.ru.

Владзимирский Антон Вячеславович, д-р мед. наук, заместитель директора по научной работе, Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий; профессор кафедры информационных и интернет-технологий, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). ORCID 0000-0002-2990-7736.
E-mail: VladzimirskijAV@zdrav.mos.ru.

Сучилова Мария Максимовна, E-mail: SuchilovaMM@zdrav.mos.ru.

Поступила 20.02.2023

Information about the authors

Maria M. Suchilova, Junior Research Scientist, Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow Health Care Department. ORCID 0000-0003-1117-0294.
E-mail: SuchilovaMM@zdrav.mos.ru.

Maria R. Kodenko, Junior Research Scientist, Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow Health Care Department. ORCID 0000-0002-0166-3768.
E-mail: KodenkoMR@zdrav.mos.ru

Ivan A. Blokhin, Head of the Radiology Research Sector, Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow Health Care Department. ORCID 0000-0002-2681-9378.
E-mail: BlokhinIA@zdrav.mos.ru.

Roman V. Reshetnikov, Cand. Sci. (Phys.-Math.), Head of Medical Research Department, Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow Health Care Department. ORCID 0000-0002-9661-0254.
E-mail: r.reshetnikov@npcmr.ru.

Alexander E. Nikolaev, Junior Research Scientist, Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow Health Care Department. ORCID 0000-0001-5151-4579.
E-mail: NikolaevAE@zdrav.mos.ru.

Olga V. Omelyanskaya, Head of Division Management of the Directorate of Science Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow Health Care Department. ORCID 0000-0002-0245-4431.
E-mail: o.omelyanskaya@npcmr.ru.

Anton V. Vladzymyrskyy, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow Health Care Department; Professor of the Department of Information and Internet Technologies, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-2990-7736.
E-mail: VladzimirskijAV@zdrav.mos.ru.

Maria M. Suchilova, E-mail: SuchilovaMM@zdrav.mos.ru.

Received February 20, 2023

CC BY 4.0

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-32-36
УДК 616.1-036.82-08:615.85:004.94

Клинические аспекты применения технологий виртуальной реальности в когнитивной реабилитации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

И.В. Тарасова, О.А. Трубникова, И.Н. Кухарева

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний,
650002, Российская Федерация, Кемерово, Сосновый бульвар, 6

Аннотация

В настоящем аналитическом обзоре рассмотрены клинические аспекты применения технологий виртуальной реальности (ВР) в когнитивной реабилитации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Показано, что ВР-тренинги являются одним из активно развивающихся методов реабилитации, и их использование имеет большой потенциал для лечения когнитивных расстройств широкого спектра (инсульт, сосудистые когнитивные расстройства, кардиохирургические пациенты). Перспективным методом при разработке персонализированного подхода в когнитивной реабилитации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями является оценка изначального уровня когнитивного резерва как показателя возможной активации нейропластических процессов на фоне проведения когнитивных тренингов с использованием виртуальной среды.

Ключевые слова:	когнитивная реабилитация, виртуальная реальность, мультимодальные задачи, ишемия головного мозга, когнитивный резерв, нейропластичность.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-15-00379 (https://rscf.ru/project/23-15-00379/).
Для цитирования:	Тарасова И.В, Трубникова О.А., Кухарева И.Н. Клинические аспекты применения технологий виртуальной реальности в когнитивной реабилитации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2023;39(3):32–36. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-32-36.

Clinical aspects of virtual reality technologies application in cognitive rehabilitation of patients with cardiovascular diseases

Irina V. Tarasova, Olga A. Trubnikova, Irina N. Kukhareva

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases,
6, Sosnoviy blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation

Abstract

This analytical review considers the clinical aspects of the application of virtual reality (VR) technologies in the cognitive rehabilitation of patients with cardiovascular diseases. It is shown that VR-training is one of the actively developing rehabilitation methods. Its use has great potential for the treatment of cognitive disorders of a wide range (stroke, vascular cognitive disorders, cardiac surgery patients). Promising in the development of personalized approach in the cognitive rehabilitation of cardiac patients is the estimation of the initial level of cognitive reserve as an indicator of the possible activation of neuroplastic processes against the background of cognitive training using a virtual environment.

Тарасова Ирина Валерьевна, e-mail: iriz78@mail.ru.

Keywords:	cognitive rehabilitation, virtual reality, multimodal tasks, brain ischemia, cognitive reserve, neuroplasticity.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the study was supported by a grant from the Russian Science Foundation № 23-15-00379 (https://rscf.ru/project/23-15-00379/).
For citation:	Tarasova I.V., Trubnikova O.A., Kukhareva I.N. Clinical aspects of virtual reality technologies application in cognitive rehabilitation of patients with cardiovascular diseases. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2023;38(3):32–36. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-3-32-36.

Введение

Когнитивные расстройства являются серьезной и нерешенной проблемой общественного здравоохранения во всем мире [1]. Не вызывает сомнения тот факт, что сердечно-сосудистые заболевания являются существенным патофизиологическим фоном для развития ишемического повреждения головного мозга и когнитивных нарушений, что обусловливает их высокую медико-социальную значимость [2–4]. Существуют данные, свидетельствующие о том, что изменения в сосудах приводят к патологии ткани головного мозга задолго до клинических проявлений неврологического дефицита или когнитивного спада [5, 6].

Недавние исследования показали, что частота выявления сосудистых когнитивных расстройств у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями достигает 40–50%, и ухудшение когнитивных функций может наблюдаться даже в отсутствие клинически значимых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [7, 8]. Даже после активного лечения инсульта или инфаркта большинство пациентов с ишемическим повреждением головного мозга будут иметь когнитивные, моторные и поведенческие нарушения различной степени, сохраняющиеся на протяжении длительного времени [9–11]. Ишемическое повреждение головного мозга ведет не только к низкому качеству жизни, но и к снижению ее продолжительности [7]. Ухудшение когнитивного здоровья способствует снижению приверженности пациента к лечению, что, в свою очередь, может привести к прогрессированию и ухудшению прогноза сердечно-сосудистого заболевания [12].

Пациенты, имеющие когнитивное снижение и подвергающиеся кардиохирургическим вмешательствам, имеют высокий риск усугубления когнитивных расстройств [13, 14]. Проявления послеоперационного когнитивного дефицита осложняют восстановительный процесс, снижают эффективность реабилитационных мероприятий, уменьшают возможность возврата к трудовой деятельности. Все вышеперечисленное увеличивает финансовую нагрузку на систему государственного здравоохранения [15, 16].

Правильно подобранное реабилитационное лечение может способствовать реорганизации мозговых функций, стимулировать пластичность нервной ткани, так что пациенты могут достичь максимального функционального улучшения и повысить способности к самовосстановлению. Поэтому необходимость поиска эффективных реабилитационных программ для восстановления двигательных и когнитивных функций и предотвращения прогрессирования двигательных и когнитивных дефицитов очевидна и не вызывает сомнений.

В настоящее время цифровые технологии играют ключевую роль в реформировании системы охраны психического здоровья во всем мире. Нейротехнологии, такие как виртуальная (ВР) и дополненная реальность, обладают большим потенциалом для медицинских исследований и практики. Кроме того, цифровые технологии благодаря более удобному доступу и более низким издержкам, особенно для лиц с низкими доходами или пожилых людей, могут расширить охват реабилитационных мероприятий. Цифровые инновации в сфере здравоохранения и их активная интеграция в клиническую практику необходимы для предоставления качественной, эффективной и своевременной помощи с акцентом на персональный подход к каждому клиническому случаю.

Восстановительный потенциал технологий виртуальной или дополненной реальности при когнитивных расстройствах

Новые технологии предлагают новые возможности для практикующих врачей, среди них ВР является ценным дополнением в качестве безопасной и контролируемой среды для взаимодействия с пользователем, мониторинга физической активности и выполнения когнитивных задач [17]. Манипулирование экспериментальными параметрами в приложениях ВР имеет большой потенциал для новых форм вмешательства и лечения когнитивных расстройств широкого спектра [18–21]. Созданная с помощью компьютерной графики и 3D-экранов виртуальная среда предлагает потенциальные решения проблем, возникающих в результате традиционных исследований. Последние инновации сделали эту технологию портативной, недорогой, легко доступной. Эта технология безопасна для моделирования и отработки различных навыков, поскольку виртуальная среда состоит из графики, и пользователи не подвергаются физическим рискам. ВР можно использовать как инструмент обучения, обследования и реабилитации [18, 20, 21].

В отличие от реального мира виртуальный мир может быть адаптирован к способностям и потребностям каждого человека, и, таким образом, он обеспечивает большую гибкость тренируемых задач. Анализ и контроль всех виртуальных элементов деятельности тренирующим специалистом дает возможность наблюдать индивидуальный прогресс, что повышает мотивацию и приверженность процессу реабилитации. Показано, что упражнения в среде ВР являются одним из безопасных и неинвазивных методов реабилитации пожилых людей, особенно принимая во внимание ограничения, с которыми сталкиваются пожилые люди, отягощенные сердечно-сосудистыми заболеваниями [21–24].

Y. Liao и соавт. [23] провели 12-недельную программу физических и когнитивных тренировок на основе ВР, которая привела к значительным улучшениям в ходьбе и выполнении двойных задач, что может быть связано с улучшением исполнительного контроля. M. Hassandra и соавт. [21] провели оценку возможностей использования разработанной ими программы VRADA (двойная задача в ВР) среди пожилых людей с легкой формой болезни Альцгеймера. Было продемонстрировано их позитивное отношение к ВР, так как это дает возможность пожилым людям заниматься физическими упражнениями, а высокий уровень новизны, который они испытывают при использовании ВР-программ, позволяет повысить уровень приверженности.

Таким образом, комбинированная реабилитация на основе ВР-технологий может быть ценным подходом к реабилитации пожилых людей для улучшения как двигательных, так и когнитивных функций.

Применение технологий виртуальной или дополненной реальности при восстановлении пациентов с инсультом

Инсульт является ведущей причиной инвалидности во всем мире [25, 26]. Сенсорный и двигательный дефицит, связанный с инсультом, часто лишает выживших пациентов самостоятельной подвижности и равновесия. Следовательно, есть необходимость разрабатывать методы, позволяющие использовать обе ноги во время тренировки равновесия, тем самым поощряя пациентов с гемиплегией к более активному использованию паретичной ноги.

В исследовании D. Kumar и соавт. [26] была разработана программа тренировок баланса на основе виртуальной среды, которая может индивидуально оценивать вклад каждой ноги во время задач по переносу веса. Для смягчения скуки и монотонности при выполнении заданий пациентам в разработанном интерфейсе предлагаются вариации заданий с разным уровнем сложности и мотивационные аудио-визуальные награды. Авторы считают, что использование среды ВР лучше мотивирует пациентов к тренировкам баланса и использованию паретичной ноги, при этом не следует предлагать излишнюю сложность тренировочного процесса, так как это может увеличить когнитивную нагрузку на пациента. В литературе указывается, что мотивация является важным фактором в реабилитации и часто связана с улучшением терапевтических результатов [26, 27].

Виртуальная среда может предложить участнику тренинга сочетание реалистичных изображений и звуковых эффектов, что, как было показано, повышает уровень мотивации лиц, проходящих реабилитацию [28]. Предварительные результаты исследования D. Kumar и соавт. [26] с участием 29 больных инсультом с гемиплегией показали, что разработанная виртуальная система V2BaT способствовала увеличению использования паретической ноги в контроле равновесия. Кроме того, самооценка участников в отношении удобства использования системы и их опыта взаимодействия с ВР, полученная в конце тренировок, продемонстрировала положительные эмоции, а также высокую заинтересованность в последующих тренировках.

В систематическом обзоре S. Saeedi и соавт. [24] было показано, что ВР-тренинги являются одним из активно развивающихся методов физической реабилитации для пациентов, перенесших инсульт. Рассматриваемые тренинги в основном были направлены на тренировку баланса и мобильности конечностей и продемонстрировали свою эффективность. По результатам значительного числа исследований [24, 29–31] было рекомендовано подключение тренингов с использованием ВР в плановое лечение и физиотерапию постинсультных больных, использование их в качестве альтернативных методов лечения традиционными методами, так как отмечено значительное улучшение по исследуемым показателям в данной когорте пациентов.

Применение технологий виртуальной или дополненной реальности при ишемическом повреждении головного мозга, ассоциированном с кардиохирургическим вмешательством

Среди нефармакологических методов лечения когнитивных расстройств комбинированные программы физических и когнитивных тренировок получают все большее распространение [21, 32, 33]. Исследования показывают, что физическое и когнитивное развитие взаимозависимы и тесно связаны [21, 34]. Установлено, что нейрогенез продолжается даже в зрелом возрасте [35], а физические упражнения являются ключевым фактором нейрогенеза, зависимым от интенсивности и системности воздействия [36]. Сообщается об улучшении когнитивных функций после тренинга на основе сочетания физических и когнитивных упражнений по сравнению с любыми из них отдельно [37]. Применение такого подхода, как двойные задачи, сочетающего физический, моторный компонент с различными когнитивными задачами, требует значительного контроля со стороны функций внимания и исполнительных функций [38, 39].

Предварительные данные показывают, что тренирующие вмешательства с использованием мультимодального подхода могут обеспечить эффективное когнитивное восстановление у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, оптимизировать когнитивные и физические функции и улучшить качество жизни [32, 40]. Однако изучение влияния ВР на различные физические и психологические факторы у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями все еще находится в зачаточном состоянии. Особенно это касается восстановления когнитивных функций в послеоперационном периоде хирургических вмешательств.

Ранее был установлен рассеянный характер поражения мозговой ткани при ишемии головного мозга, ассоциированной с кардиохирургическим вмешательством [11, 12]. В связи с этим использование программ восстановления когнитивных функций с применением технологий ВР и мультимодальных задач, подразумевающих воздействие на особенно уязвимые в ходе оперативного вмешательства регионы мозга, может, с одной стороны, расширить когнитивные ресурсы при включении в выполнение разноплановых задач большего объема мозговой ткани, а, с другой, активировать процессы нейропластичности и запустить компенсаторную перестройку ресурсов мозга в ответ на повышенную нагрузку. Благоприятствующим фактором для лучших эффектов воздействия ВР может быть высокий уровень когнитивного резерва.

Известно, что при развитии когнитивных расстройств мозговой или когнитивный резерв является протективным фактором, способствует менее выраженной возрастной и патологической реорганизации когнитивных функций

[41, 42]. Однако исследований, посвященных изучению механизмов активации нейропластических процессов на фоне проведения когнитивных тренингов с использованием виртуальной среды, недостаточно; следовательно, требуется их дальнейшее изучение.

Заключение

Использование виртуальной среды для создания новых подходов когнитивной и моторной реабилитации имеет большой потенциал для лечения когнитивных расстройств широкого спектра. ВР-тренинги являются одним из активно развивающихся методов реабилитации для пациентов, перенесших инсульт, при сосудистых когнитивных расстройствах. Возможно использование программ восстановления когнитивных функций с применением технологий ВР и мультимодальных задач у кардиохирургических пациентов, подразумевающих воздействие на особенно уязвимые в ходе оперативного вмешательства регионы мозга.

Перспективным при разработке персонализированного подхода в когнитивной реабилитации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями является оценка изначального уровня когнитивного резерва как показателя возможной активации нейропластических процессов на фоне проведения когнитивных тренингов с использованием виртуальной среды.

Литература / References

1. Tsang H.W.H., Lin J.J. Editorial: Novel technology in psychiatric rehabilitation. *Front. Psychiatry*. 2022;13:979888. DOI: 10.3389/fpsyt.2022.979888.
2. Nilsson P.M. Early vascular aging in hypertension. *Front. Cardiovasc. Med*. 2020;7:6. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00006.
3. Timer S.M., Timer E., Yükselen N.P., Gökyiğit M.Ç. The relationship between polyneuropathy and cognitive functions in type 2 diabetes mellitus patients. *Med. Bull. Sisli Etfal Hosp.* 2020;54(1):41–46. DOI: 10.14744/SEMB.2018.37929.
4. Giang K.W., Jeppsson A., Karlsson M., Hansson E.C., Pivodic A., Skoog I. et al. The risk of dementia after coronary artery bypass grafting in relation to age and sex. *Alzheimers. Dement*. 2021;17(6):1042–1050. DOI: 10.1002/alz.12251.
5. Gorelick P.B., Counts S.E., Nyenhuis D. Vascular cognitive impairment and dementia. *Biochim. Biophys. Acta*. 2016;1862(5):860–868. DOI: 10.1016/j.bbadis.2015.12.015.
6. Barbay M., Taillia H., Nedelec-Ciceri C., Arnoux A., Puy L., Wiener E. et al. GRECOGVASC Study Group. Vascular cognitive impairment: Advances and trends. *Rev. Neurol. (Paris)*. 2017;173(7–8):473–480. DOI: 10.1016/j.neurol.2017.06.009.
7. Evered L.A., Silbert B.S., Scott D.A., Maruff P., Ames D. Prevalence of dementia 7.5 years after coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesiology.* 2016;125(1):62–71. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001143.
8. Tarasova I.V., Trubnikova O.A., Barbarash O.L. EEG and clinical factors associated with mild cognitive impairment in coronary artery disease patients. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2018;46(5–6):275–284. DOI: 10.1159/000493787.
9. Yuan S.M., Lin H. Postoperative cognitive dysfunction after coronary artery bypass grafting. *Braz. J. Cardiovasc. Surg*. 2019; 34(1):76–84. DOI: 10.21470/1678-9741-2018-0165.
10. Sensenbrenner B., Rouaud O., Graule-Petot A., Guillemin S., Piver A., Giroud M. et al. High prevalence of social cognition disorders and mild cognitive impairment long term after stroke. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2020;34(1):72–78. DOI: 10.1097/WAD.0000000000000355.
11. Tarasova I.V., Trubnikova O.A., Syrova I.D., Barbarash O.L. Long-term neurophysiological outcomes in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Braz. J. Cardiovasc. Surg*. 2021;36(5):629–638. DOI: 10.21470/1678-9741-2020-0390.
12. Трубникова О.А., Тарасова И.В., Малева О.В., Каган Е.С., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Факторы развития стойкой послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов, перенесших коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения. *Терапевтический архив.* 2017;89(9):41–47.
[Trubnikova O.A., Tarasova I.V., Maleva O.V., Kagan E.S., Barbarash O.L., Barbarash L.S. Factors for the development of persistent postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass surgery under extracorporeal circulation. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2017;89(9):41–47. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh201789941-47.
13. Indja B., Seco M., Seamark R., Kaplan J., Bannon P.G., Grieve S.M. et al. Neurocognitive and psychiatric issues post cardiac surgery. *Heart Lung Circ.* 2017;26(8):779–785. DOI: 10.1016/j.hlc.2016.12.010.
14. Trubnikova O.A., Mamontova A.S., Syrova I.D., Maleva O.V., Barbarash O.L. Does preoperative mild cognitive impairment predict postoperative cognitive dysfunction after on-pump coronary bypass surgery? *J. Alzheimers Dis.* 2014;42, Suppl 3:S45–51. DOI: 10.3233/JAD-132540.
15. Акчурин Р.С., Ширяев А.А., Васильев В.П., Галяутдинов Д.М., Власова Э.Е. Современные тенденции в коронарной хирургии. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2017;21(3S):34–44.
[Akchurin R.S., Shiryaev A.A., Vasiliev V.P., Galayutdinov D.M., Vlasova E.E. Modern trends in coronary surgery. *Patologiya Krovoobrashcheniya i Kardiokhirurgiya*. 2017;21(3S):34–44. (In Russ.)]. DOI: 10.21688/1681-3472-2017- 3S-34-44.
16. Gorelick P.B. Prevention of cognitive impairment: scientific guidance and windows of opportunity. *J. Neurochem*. 2018;144(5):609–616. DOI: 10.1111/jnc.14113.
17. Liu J., Huang K., Zhu B., Zhou B., Ahmad Harb A.K., Liu L. et al. Neuropsychological tests in post-operative cognitive dysfunction: methods and applications. *Front. Psychol*. 2021;12:684307. DOI: 10.3389/fpsyg.2021.684307.
18. Maggio M.G., De Luca R., Molonia F., Porcari B., Destro M., Casella C. et al. Cognitive rehabilitation in patients with traumatic brain injury: A narrative review on the emerging use of virtual reality. *J. Clin. Neurosci*. 2019;61:1–4. DOI: 10.1016/j.jocn.2018.12.020.
19. Levy C.E., Miller D.M., Akande C.A., Lok B., Marsiske M., Halan S. V-Mart, a virtual reality grocery store: A focus group study of a promising intervention for mild traumatic brain injury and posttraumatic stress disorder. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2019;98(3):191–198. DOI: 10.1097/PHM.0000000000001041.
20. Amato I., Nanev A., Piantella S., Wilson K.E., Bicknell R., Heckenberg R. et al. Assessing the utility of a virtual-reality neuropsychological test battery, “CONVIRT”, in detecting alcohol-induced cognitive impairment. *Behav. Res. Methods*. 2021;53(3):1115–1123. DOI: 10.3758/s13428-020-01485-2.
21. Hassandra M., Galanis E., Hatzigeorgiadis A., Goudas M., Mouzakidis C., Karathanasi E.M. et al. A virtual reality app for physical and cognitive training of older people with mild cognitive impairment: mixed methods feasibility study. *JMIR Serious Games*. 2021;9(1):e24170. DOI: 10.2196/24170.
22. Valenzuela T., Okubo Y., Woodbury A., Lord S.R., Delbaere K. Adherence to technology-based exercise programs in older adults: a systematic review. *J. Geriatr. Phys. Ther*. 2018;41(1):49–61. DOI: 10.1519/JPT.0000000000000095.
23. Liao Y., Chen I., Lin Y., Chen Y., Hsu W. Effects of virtual reality-based physical and cognitive training on executive function and dual-task gait performance in older adults with mild cognitive impairment: a randomized control trial. *Front. Aging Neurosci*. 2019;11. DOI: 10.3389/fnagi.2019.00162.
24. Saeedi S., Ghazisaeedi M., Rezayi S. Applying game-based approaches for physical rehabilitation of poststroke patients: a systematic review. *J. Healthc. Eng*. 2021;vol. 2021:9928509. DOI: 10.1155/2021/9928509.
25. Johnson W., Onuma O., Owolabi M., Sachdev S. Stroke: a global response is needed. *Bull. World Health Organ*. 2016;94(9):634–634A. DOI: 10.2471/BLT.16.181636.
26. Kumar D., Sinha N., Dutta A., Lahiri U. Virtual reality-based balance training system augmented with operant conditioning paradigm. *Biomed. Eng. Online*. 2019;18(1):90. DOI: 10.1186/s12938-019-0709-3.
27. Hung Y.X., Huang P.C., Chen K.T., Chu W.C. What do stroke patients look for in game-based rehabilitation: a survey study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(11):e3032. DOI: 10.1097/MD.0000000000003032.
28. Dias P., Silva R., Amorim P., Lains J., Roque E., Pereira I.S.F. et al. Using virtual reality to increase motivation in poststroke rehabilitation. *IEEE Comput. Graph. Appl*. 2019;39(1):64–70. DOI: 10.1109/MCG.2018.2875630.
29. Takeuchi N., Izumi S. Rehabilitation with poststroke motor recovery: a review with a focus on neural plasticity. *Stroke Res. Treat.* 2013;128641. DOI: 10.1155/2013/128641.
30. Corbetta D., Imeri F., Gatti R. Rehabilitation that incorporates virtual reality is more effective than standard rehabilitation for improving walking

speed, balance and mobility after stroke: a systematic review. *J. Physiother*. 2015;61(3):117–124. DOI: 10.1016/j.jphys.2015.05.017.
31. Sheehy L., Taillon-Hobson A., Sveistrup H., Bilodeau M., Fergusson D., Levac D. et al. Does the addition of virtual reality training to a standard program of inpatient rehabilitation improve sitting balance ability and function after stroke? Protocol for a single-blind randomized controlled trial. *BMC Neurol*. 2016;16:42. DOI: 10.1186/s12883-016-0563-x.
32. Сырова И.Д., Тарасова И.В., Трубникова О.А., Соснина А.С., Ложкина О.А., Белик Е.В. и др. Возможности когнитивной реабилитации с использованием метода двойных задач у пациентов в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования. *CardioСоматика.* 2021;12(4):200–205.
[Syrova I.D., Tarasova I.V., Trubnikova O.A., Sosnina A.S., Lozhkina O.A., Belik E.V. et. al. Possibilities of neurocognitive rehabilitation using the dual tasks method in patients in the early postoperative period of coronary bypass surgery. *CardioSomatics.* 2021;12(4):200–205. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/22217185.2021.4.201298.
33. Nobari H., Rezaei S., Sheikh M., Fuentes-García J.P., Pérez-Gómez J. Effect of virtual reality exercises on the cognitive status and dual motor task performance of the aging population. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021;18(15):8005. DOI: 10.3390/ijerph18158005.
34. Stillman C.M., Esteban-Cornejo I., Brown B., Bender C.M., Erickson K.I. Effects of exercise on brain and cognition across age groups and health states. *Trends Neurosci.* 2020;43(7):533–543. DOI: 10.1016/j.tins.2020.04.010.
35. Landry T., Huang H. Mini review: The relationship between energy status and adult hippocampal neurogenesis. *Neurosci. Lett.* 2021;765:136261. DOI: 10.1016/j.neulet.2021.136261.
36. Yu H., Zhang C., Xia J., Xu B. Treadmill exercise ameliorates adult hippocampal neurogenesis possibly by adjusting the APP proteolytic pathway in APP/PS1 transgenic mice. *Int. J. Mol. Sci*. 2021; 22(17):9570. DOI: 10.3390/ijms22179570.
37. Petrigna L., Thomas E., Gentile A., Paoli A., Pajaujiene S., Palma A. et al. The evaluation of dual-task conditions on static postural control in the older adults: a systematic review and meta-analysis protocol. *Syst. Rev*. 2019;8(1):188. DOI: 10.1186/s13643-019-1107-4.
38. Heath M., Weiler J., Gregory M.A., Gill D.P., Petrella R.J. A six-month cognitive-motor and aerobic exercise program improves executive function in persons with an objective cognitive impairment: a pilot investigation using the anti-saccade task. *J. Alzheimers Dis*. 2016;54(3):923–931. DOI: 10.3233/JAD-160288.
39. Hsu C.L., Best J.R., Davis J.C., Nagamatsu L.S., Wang S., Boyd L.A. et al. Aerobic exercise promotes executive functions and impacts functional neural activity among older adults with vascular cognitive impairment. *Br. J. Sports Med*. 2018;52(3):184–191. DOI: 10.1136/bjsports-2016-096846.
40. Тарасова И.В., Трубникова О.А., Кухарева И.Н., Соснина А.С., Куприянова Д.С., Шестернин В.Г. и др. Эффекты когнитивной реабилитации с применением двойной задачи у пациентов в раннем послеоперационном периоде прямой реваскуляризации миокарда. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2021;10(3):15–25.
[Tarasova I.V., Trubnikova O.A., Kuhareva I.N., Sosnina A.S., Kupriyanova D.S., Shesternin V.G. et al. Effects of dual-task rehabilitative training in the early postoperative period after direct myocardial revascularization. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2021;10(3):15–25. (In Russ.)]. DOI: 10.17802/2306-1278-2021-10-3-15-25.
41. Schwartz C.E., Rapkin B.D., Healy B.C. Reserve and reserve-building activities research: key challenges and future directions. *BMC Neurosci*. 2016;17(1):62. DOI: 10.1186/s12868-016-0297-0.
42. Moga D.C., Beech B.F., Abner E.L., Schmitt F.A., El Khouli R.H., Martinez A.I., et al. Intervention for cognitive reserve enhancement in delaying the onset of Alzheimer's symptomatic expression [INCREASE], a randomized controlled trial: rationale, study design, and protocol. *Trials*. 2019;20(1):806. DOI: 10.1186/s13063-019-3993-0.

Информация о вкладе авторов

Тарасова И.В., Трубникова О.А. – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных.

Трубникова О.А. – критическая доработка рукописи, руководство исследованием.

Тарасова И.В., Кухарева И.Н. – написание рукописи.

Все авторы внесли свой вклад в работу по статье и одобрили представленную версию.

Information on author contributions

Tarasova I.V., Trubnikova O.A. – study concept and design, data analysis and interpretation.

Trubnikova O.A. – critical revision of the manuscript and study supervision.

Tarasova I.V., Kukhareva I.N. – drafting of the manuscript.

All authors contributed to the article and approved the submitted version.

Сведения об авторах

Тарасова Ирина Валерьевна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория нейрососудистой патологии, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0003-3361-1345.
E-mail: iriz78@mail.ru.

Трубникова Ольга Александровна, д-р мед. наук, заведующий лабораторией нейрососудистой патологии, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0001-8260-8033.
E-mail: olgalet17@mail.ru.

Кухарева Ирина Николаевна, канд. мед. наук, врач-невролог, научный сотрудник, лаборатория нейрососудистой патологии, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-6813-7017.
E-mail: ira-kukhareva77@mail.ru.

Тарасова Ирина Валерьевна, e-mail: iriz78@mail.ru.

Поступила 25.05.2023

Information about the authors

Irina V. Tarasova, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Laboratory of Neurovascular Pathology, Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0003-3361-1345.
E-mail: iriz78@mail.ru.

Olga A. Trubnikova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Neurovascular Pathology, Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0001-8260-8033.
E-mail: olgalet17@mail.ru.

Irina N. Kukhareva, Cand. Sci. (Med.), Neurologist, Research Scientist, Laboratory of Neurovascular Pathology, Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-6813-7017.
E-mail: ira-kukhareva77@mail.ru.

Irina V. Tarasova, e-mail: iriz78@mail.ru.

Received May 25, 2023

CC BY 4.0

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-37-48
УДК 616.12-005.4-07-08:616.132.2

Телемедицинские технологии у пациентов, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам по поводу острого инфаркта миокарда: обзор современных направлений

А.О. Дьякова, И.С. Бессонов

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
625026, Российская Федерация, Тюмень, ул. Мельникайте, 111

Аннотация

Кардиология – одна из областей, в которой впервые были разработаны и внедрены в повседневную клиническую практику телемедицинские технологии. Одним из основных преимуществ телемедицины является возможность удаленного наблюдения пациентов с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В настоящем обзоре представлены современные направления телемедицинских технологий в наблюдении пациентов, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ) по поводу острого инфаркта миокарда, проведен анализ актуальных клинических исследований, посвященных этому вопросу.

Ключевые моменты. 1. В статье показана важная роль телемедицинских технологий в работе с пациентами кардиологического профиля.

2. Использование телемедицинских консультаций улучшает выживаемость, качество жизни, функциональное состояние и снижает профиль сердечно-сосудистого риска, а также сокращает повторные госпитализации и психические расстройства.

3. Обзор научных исследований настраивает пересмотреть текущие клинические рекомендации научных сообществ по ведению больных с ССЗ и ставит вопрос о необходимости широкого внедрения телемедицинских технологий.

Ключевые слова:	телемедицинские технологии, телекардиология, острый коронарный синдром, чрескожное коронарное вмешательство, вторичная профилактика.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах.
Для цитирования:	Дьякова А.О., Бессонов И.С. Телемедицинские технологии у пациентов, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам по поводу острого инфаркта миокарда: обзор современных направлений. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2023;39(3):37–48. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-37-48.

Telemedicine technologies in patients undergoing percutaneous coronary interventions for acute myocardial infarction: a review of current trends

Anastasia O. Dyakova, Ivan S. Bessonov

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science,
111, Melnikaite Str., Tyumen, 625026, Russian Federation

Abstract

Cardiology is one of the fields in which telemedicine technologies were first developed and introduced into everyday clinical practice. One of the main advantages of telemedicine is the possibility of remote monitoring of patients for the purpose of

Дьякова Анастасия Олеговна, e-mail: anastasia-cardiolog@yandex.ru.

secondary prevention of cardiovascular diseases. This review presents the current trends of telemedicine technologies in the observation of patients undergoing percutaneous coronary interventions for acute myocardial infarction, an analysis of current clinical studies on this issue.

Key points: 1. The article shows the important role of telemedicine technologies in working with cardiological patients.

2. The use of telemedicine consultations improves survival, quality of life, functional status and reduces the profile of cardiovascular risk, as well as reduces repeated hospitalizations and mental disorders.

3. The review of scientific research sets up to review the current clinical recommendations of scientific communities on the management of patients with cardiovascular diseases and raises the question of the need for widespread introduction of telemedicine technologies.

Keywords:	telemedicine technologies, telecardiology, acute coronary syndrome, percutaneous coronary intervention, secondary prevention.
Conflict of interest:	the authors declare that there is no conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Dyakova A.O., Bessonov I.S. Telemedicine technologies in patients undergoing percutaneous coronary interventions for acute myocardial infarction: a review of current trends. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2023;38(3):37–48. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-3-37-48.

Введение

В настоящее время актуальной остается проблема заболеваемости и смертности, связанной с патологией сердечно-сосудистой системы. Статистика Всемирной организации здравоохранения показывает, что за последние 20 лет смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) увеличивается. Несмотря на улучшение качества медицинской помощи, данная проблема остается актуальной в России [1].

Среди путей снижения смертности от ССЗ, наряду с повышением эффективности первичной профилактики, медикаментозного лечения и диспансерного наблюдения, важное место занимает совершенствование системы оказания медицинской помощи пациентам с острым коронарным синдромом (ОКС). В последние годы снижение смертности при ОКС во многом обусловлено увеличением доступности инвазивной реперфузионной стратегии. Своевременное проведенное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) позволяет в короткие сроки восстановить проходимость коронарной артерии и ассоциируется со снижением летальности [2, 3].

В настоящее время проведение ЧКВ является приоритетной стратегией реперфузии у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST [4]. Пациентам с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) в большинстве случаев также рекомендовано проведение коронароангиографии с целью выполнения реваскуляризации [5].

Таким образом, согласно современным рекомендациям, подавляющее большинство пациентов с ОКС должно подвергаться эндоваскулярному лечению. После выписки эти пациенты нуждаются в динамическом амбулаторном наблюдении кардиологом поликлиники, коррекции факторов риска и медикаментозной терапии с целью вторичной профилактики [4].

Кардиология – одна из областей, в которой впервые были разработаны и внедрены в повседневную клиническую практику телемедицинские технологии. Некоторые из них уже стали стандартными процедурами диагностики и лечения. Телемедицина позволяет не только решать диагностические задачи и проводить коррекцию терапии, но и мотивирует больных к регулярному контролю своего состояния, что, несомненно, оптимизирует весь процесс лечения. Цифровые технологии в области здравоохранения обещают еще больше улучшить качество оказываемой сердечно-сосудистой помощи в будущем. Телемедицина активно внедряется в систему здравоохранения, меняя традиционные представления о медицинской помощи [6, 7]. Одним из важных преимуществ телемедицинских технологий можно считать возможность удаленного наблюдения пациентов с целью вторичной профилактики ССЗ. В ближайшем будущем следует ожидать постепенного развития телемедицины в России [8].

Цель настоящей статьи: оценка перспективных направлений использования телемедицинских технологий у пациентов после острого инфаркта миокарда, подвергшихся ЧКВ, а также анализ актуальных клинических исследований, посвященных этому вопросу.

Определения и нормативно-правовая база

Телемедицинские технологии – это информационные технологии, обеспечивающие дистанционное взаимодействие медицинских работников между собой и с пациентами для обмена необходимой информацией в целях диагностики, лечения и профилактики заболеваний, а также дистанционных медицинских наблюдений за состоянием здоровья [9].

Телекардиология – клиническая субдисциплина, изучающая комплексное использование телемедицинских технологий и методологий для профилактики, организации, контроля качества и оказания экстренной, неотложной и плановой медицинской помощи пациентам с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [10].

Для практического применения телемедицинских технологий при оказании медицинской помощи пациентам с ССЗ в Российской Федерации наиболее значимыми нормативно-правовыми документами являются:

Статья 36.2. «Особенности медицинской помощи, оказываемой с применением телемедицинских технологий» Федерального закона от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». В ней указаны основные принципы и подходы к применению телемедицинских технологий.

Федеральный закон от 29.07.2017 г. № 242-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья». Закон детализирует порядок выписки рецептов на лекарственные препараты (в том числе сильнодействующие и психотропные); формирование электронных документов с использованием квалифицированной электронной подписи; а также порядок проведения и документирования консилиумов, консультаций; дистанционного медицинского наблюдения за состоянием здоровья пациента.

Приказ МЗ РФ от 30.11.2017 г. № 965н «Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий». Документ раскрывает требования (цели, задачи, условия) и процессы при использовании телемедицины для дистанционного взаимодействия.

Приказ МЗ РФ от 15.11.2012 г. № 918н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями». Документ включает положения, касающиеся применения телемедицинских технологий в кардиологии.

Основные направления телемедицинских технологий у пациентов после острого инфаркта миокарда, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам

В настоящее время телемедицинские технологии развиваются в нескольких направлениях. Среди них выделяют электронное обучение с применением телекоммуникационных технологий; дистанционный телемониторинг; дистанционную телефонную поддержку; телереабилитацию; телеконсультации и мобильные приложения для здоровья [8].

Телеобучение – это предоставление пациентам научно обоснованной медицинской информации с использованием телекоммуникационных систем. Телеобучение может проходить в виде лекций и видеосеминаров для пациентов.

Роль электронного обучения не оценивалась в клинических исследованиях, однако эффективность использования этой методики в дополнение к плановой кардиологической помощи в настоящее время признана научным сообществом [11, 12].

Телемониторинг – это процесс удаленного измерения показателей функционального состояния пациента и дистанционная передача физиологических данных. К наиболее распространенным из них относятся артериальное давление (АД), электрокардиограмма (ЭКГ), частота сердечных сокращений (ЧСС), насыщение крови кислородом, вес, диурез, систолическое давление в легочной артерии, а также ряд лабораторных параметров. Кроме того, существуют полимодальные системы телемониторинга, позволяющие осуществлять удаленный динамический контроль одновременно нескольких показателей.

Использование систем телемониторинга у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, изучалось в нескольких клинических исследованиях [13, 14]. Наиболее показательными являются результаты исследования SMART-MI, где пациентам, перенесшим острый инфаркт миокарда с умеренно сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) 36–50%, имплантировался портативный кардиологический монитор (Medtronic Reveal LINQ). Это позволило выявить жизнеугрожающие и прогностически значимые аритмические события у пациентов с высоким риском дисфункции проводящей системы сердца – повышенной восприимчивости к злокачественным бради- и тахиаритмиям, которые в конечном итоге приводят к внезапной сердечной смерти. Исследование SMART-MI являлось проспективным, в него были включены 400 пациентов с высоким риском сердечно-сосудистой смерти. Затем данные пациенты были рандомизированы для удаленного кардиологического мониторинга и обычного амбулаторного наблюдения. За период наблюдения в течение 21 мес. у 201 пациента среди рандомизированных для имплантируемого кардиологического мониторинга было обнаружено 60 серьезных аритмических событий, включающих в себя фибрилляцию предсердий, неустойчивую желудочковую тахикардию, атриовентрикулярную блокаду II степени и фибрилляцию желудочков. Данное исследование продемонстрировало, что удаленный кардиомониторинг может быть одним из способов своевременной диагностики жизнеугрожающих аритмий у пациентов с умеренно сниженной ФВ ЛЖ [13].

Дистанционная поддержка – это еще один способ удаленного мониторинга состояния здоровья пациентов, получающих амбулаторное лечение. Осуществляется телефонная поддержка посредством использования классической телефонной связи и может быть представлена телефонным контактом со средним медицинским персоналом – так называемый дистанционный патронаж, либо контактом с врачом. Дистанционный патронаж нашел широкое применение в развитых странах. Кроме телефонной поддержки пациенты могут получать текстовые сообщения по электронной почте / SMS / телефону с советами по ведению здорового образа жизни и мотивационными напоминаниями [15–18].

В качестве яркого примера дистанционной телефонной поддержки у пациентов после перенесенного острого инфаркта миокарда можно привести исследование NAILED ACS. Это исследование представляло собой дистанционное наблюдение и консультирование пациентов по телефону под руководством среднего медицинского персонала. В случае недостижения целевых показателей уровня холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) медсестра организовывала пациенту дистанционную консультацию с кардиологом с целью коррекции гиполипидемической терапии. Исследование проводилось в Швеции в 2017 г. и включало 768 пациентов. Согласно результатам данного исследования, вторичная профилактика по телефону под руководством медсестры была более эффективной в достижении целевых показателей ХС ЛПНП и АД в сравнении с обычным динамическим наблюдением врачом общей практики [19].

Исследование Tobacco, Exercise and Diet Messages включало 710 пациентов с доказанной ишемической болезнью сердца и проводилось в период с сентября 2011 по ноябрь 2013 гг. в Сиднее (Австралия). Пациенты основной группы после выписки из стационара получали 4 текстовых сообщения в неделю в течение 6 мес. в дополнение к обычному наблюдению. Текстовые сообщения содержали советы, мотивационные напоминания и поддержку по изменению образа жизни. Пациенты контрольной группы проходили обычное наблюдение у врача. Через 6 мес. уровень ЛПНП был значительно ниже у участников основной группы, с одновременным снижением систолического АД и индекса массы тела (ИМТ), значительным увеличением физической активности и снижением частоты курения. Большинство пациентов сообщили, что текстовые

сообщения полезны (91%), просты для понимания (97%) и уместны по частоте (86%) [20].

Телереабилитация представляет собой реабилитацию на расстоянии с использованием одного или нескольких устройств мониторинга физиологических функций (ЭКГ, АД, веса, пульсоксиметрии, частоты дыхания и др.) с возможностью передачи информации. Это новое направление восстановительной медицины. Основан такой метод на использовании домашнего компьютера, видеокамеры и реабилитационной программы, которую назначил врач пациенту. Телереабилитация сопровождается дистанционным руководством процесса и позволяет восстанавливать утраченные функции и навыки, продолжая процесс лечения пациентов на дому после выписки из стационара. Такая модель восстановительного лечения позволяет пациенту и врачу поддерживать контакт и координировать процесс восстановления, что также улучшает эмоциональный фон процесса реабилитации.

Таким образом, понятие телереабилитации включает в себя как телеобучение при проведении реабилитационных занятий в онлайн-формате, поддержку по электронной почте / SMS / телефону, социальное взаимодействие для достижения определенных целей реабилитации, так и телемониторинг.

В США на базе клиники Мэйо в 2013–2015 гг. проводилось исследование цифровых вмешательств в области кардиореабилитации, где оценивались две параллельные группы пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда. Пациенты основной группы исследования в дополнение к стандартной кардиореабилитации использовали онлайн-платформу на базе смартфонов, в которой анализировалась информация о привычках питания, физических упражнениях на протяжении всего периода реабилитации, а также предоставлялась образовательная информация, касающаяся здорового образа жизни.

По результатам исследования у пациентов основной группы было выявлено значимо большее снижение веса, что нашло отражение в результатах конечного ИМТ и окружности талии по истечении 3 мес. наблюдения [15].

Мобильные приложения для здоровья представляют собой автономное программное обеспечение, которое работает на смартфоне, планшете или другом мобильном устройстве и используется для измерения и контроля пульса, АД, пульсоксиметрии, ЭКГ. Также в настоящее время существует множество мобильных приложений и полезных программ для смартфонов, осуществляющих расчет калорий, подбор режима питания и оптимальный рацион. Кроме того, пользователи могут отслеживать физическую активность с помощью шагомера, синхронизировать приложение на телефоне с другим фитнес-сервисом, сконцентрированном на физических упражнениях.

В 2016 г. в Швеции проводилось рандомизированное исследование: оценивалось влияние интерактивного приложения для смартфонов на приверженность к лекарственной терапии и изменению образа жизни у пациентов после перенесенного острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. Согласно результатам данного исследования, использование интерактивного инструмента поддержки пациентов улучшило приверженность к приему лекарственных препаратов. Таким образом, данный инструмент может быть простым и многообещающим дополнением к стандартной вторичной профилактике [21].

Телеконсультации – это дистанционные консультации с помощью удаленных телекоммуникаций, как правило, с целью диагностики и лечения пациента в месте, удаленном от врача. Это наиболее известный и распространенный телемедицинский сервис. Также выделяют телеконсультации формата «врач – врач», которые чаще всего проводятся со специалистом узкого профиля.

Программа дистанционных консультаций «Телемедицина SHL», основанная в Израиле в 1987 г., является ярким примером преимущества дистанционных консультаций. Пациенты, которые были включены в данную программу, имели возможность в любое время связаться и получить консультацию специалиста по поводу состояния здоровья через медицинский колл-центр по телефону.

В 2004 г. в Израиле в течение 6 мес. проводилось расширенное исследование (ACSIS), которое включало 3 899 пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда. Сравнивалась однолетняя выживаемость пациентов, которые были абонентами телемедицинской программы консультирования «SHL» после перенесенного острого инфаркта миокарда, и участников исследования, которые также перенесли острый инфаркт миокарда и были выписаны на амбулаторное лечение без применения телефонной поддержки [22].

Данные исследования показали, что возможность обращения в медицинский колл-центр в случае возникновения соответствующих симптомов значительно снизила ежегодный уровень смертности по сравнению с таковым в контрольной группе, а наличие медицинских колл-центров для пациентов с подозрением на ОКС повысило их мотивацию к своевременному медицинскому обращению.

Зачастую телемедицинские технологии комбинируются. Например, телемедицинские консультации с применением телемониторинга физиологических показателей дистанционно (ЭКГ, контроль ЧСС, сатурации и др.) или динамической оценкой параклинических данных (контроль глюкометрии, кислотно-щелочного состояния, международного нормализованного отношения (МНО), липидограммы). Также встречается сочетание телереабилитации после выписки пациента из стационара и телефонной поддержки. Телереабилитация сама по себе многокомпонентна, так как включает элементы реабилитации – индивидуальные программы, обучение и поддержку пациента, а также мониторирование физиологических показателей в процессе реабилитации.

Согласно многочисленным исследованиям, комбинирование телемедицинских методик в наблюдении пациентов улучшает выживаемость, качество жизни, функциональное состояние и снижает профиль сердечно-сосудистого риска, а также сокращает повторные госпитализации и психические расстройства [23].

Направления развития телемедицинских технологий в наблюдении пациентов, перенесших острый коронарный синдром

В реестре клинических исследований clinicaltrials.gov мы нашли 14 актуальных исследований, посвященных использованию телемедицинских технологий в наблюдении пациентов после острого инфаркта миокарда, подвергшихся ЧКВ. В таблице представлены наиболее интересные из них. Следует отметить, что 6 (42,3%) из 14 актуальных исследований посвящены дистанционному телемониторингу, 4 и 3 исследования соответственно роли телереабилитации и дистанционным телеконсультациям, 1 дистанционной телефонной поддержке.

Таблица. Современные исследования, посвященные оценке эффективности и безопасности телемедицинских технологий у пациентов после перенесенного острого инфаркта миокарда
Table. Current studies on the evaluation of the effectiveness and safety of telemedicine technologies in patients who have suffered an acute myocardial infarction

Название и номер исследования Research title and number NCT	Тип исследования, размер выборки Type of research, sample size	Краткое описание исследования Research brief	Конечные точки Endpoints	Направление телемедицинской технологии Direction of telemedicine technology
Kardia – программа кардиореабилитации на базе мобильного приложения в амбулаторной клинической практике Kardia – a smartphone-based care model for outpatient cardiac rehabilitation. NCT03415841	Рандомизированное, 1 : 1, *n* = 100 Randomized, 1 : 1, *n* = 100	Пациенты, рандомизированные в группу мобильной кардиореабилитации с использованием мобильного приложения Kardia, через 2 нед. после ИМ выполняют комплекс рекомендованных физических упражнений. Это проводится под контролем дистанционного телемониторинга: АД, ЭКГ и физической активности, которая оценивалась с использованием мобильного устройства (Biovotion) Амбулаторное наблюдение проводится в интервалы 3–4 мес. и 9–12 мес. после индексного события. Пациенты в контрольной группе получают стандартное амбулаторное наблюдение в вышеуказанные временные интервалы. Patients, randomized to the mobile cardiorehabilitation group, using the Kardia mobile application, perform a set of recommended physical exercises 2 weeks after a myocardial infarction. This is carried out under the control of remote telemonitoring: blood pressure (BP), electrocardiogram (ECG) and physical activity, which was assessed using a mobile device (Biovotion). Outpatient monitoring is carried out at intervals of 3–4 months and 9–12 months after the index event. Patients in the control group receive standard outpatient follow-up at the above time intervals	Первичная конечная точка: приверженность к программе телереабилитации с использованием мобильного приложения. Приверженность определяется как использование дистанционного мониторинга измерения АД (не менее 1 раза в день), использование устройства для мониторинга физической активности (не менее 10 ч в сут), ежедневная загрузка полученных физиологических данных на веб-сайт. Вторичные конечные точки: – дистанция 6-минутной ходьбы; – основные неблагоприятные кардиальные события (MACE); – улучшение качества жизни Primary endpoint: Commitment to a tele-rehabilitation program using a mobile app. Adherence is defined as the use of remote monitoring of blood pressure measurement (at least 1 time per day), the use of a device for monitoring physical activity (at least 10 hours per day), daily uploading of the obtained physiological data to the website. Secondary endpoints: – distance of 6-minute walk; – major adverse cardiac events (MACE); – improving the quality of life	Телереабилитация Telerehabilitation
Телемедицинские технологии у пациентов высокого риска после ОКС Telemedicine in high-Risk cardiovascular patients post-ACS (TELE-ACS). NCT05015634	Рандомизированное, 1 : 1, *n* = 338 Randomized, 1 : 1, *n* = 338	Пациенты группы наблюдения будут использовать устройства дистанционного телемониторинга ЭКГ, АД, сатурации. В случае появления кардиологических жалоб физиологические показатели будут передаваться дистанционно. Пациенты проконсультированы кардиологом по телефону с рекомендациями по дальнейшему лечению. Амбулаторное дистанционное наблюдение будет проводиться по телефону через 3, 6 и 9 мес. после индексного события. Пациенты в контрольной группе получают стандартную медицинскую помощь с дистанционным наблюдением по телефону через 3, 6 и 9 мес. Patients of the observation group will use remote telemonitoring devices for ECG, blood pressure, saturation. In case of cardiac complaints, physiological indicators will be transmitted remotely. Patients are consulted by a cardiologist by phone with recommendations for further treatment. Outpatient remote monitoring will be conducted by phone 3, 6 and 9 months after the index event. Patients in the control group receive standard medical care with remote monitoring by phone after 3, 6 and 9 months	Первичная конечная точка: повторная госпитализация в течение 6 мес. после выписки из стационара. Вторичные конечные точки: – сердечно-сосудистая смертность; – заболеваемость; – смертность от всех причин; – основные неблагоприятные кардиальные события (MACE); – повторное медицинское вмешательство: инфузионная терапия, кислородотерапия, повторная диагностическая коронарная ангиография, стентирование коронарных артерий; – поступление в отделение неотложной терапии; – улучшение качества жизни Primary endpoint: repeated hospitalization within 6 months after discharge from the hospital. Secondary endpoints: – cardiovascular mortality; – morbidity; – mortality from all causes; – major adverse cardiac events (MACE); – repeated medical intervention: infusion therapy, oxygen therapy, repeated diagnostic coronary angiography, coronary artery stenting; – admission to the emergency department; – improving the quality of life	Телемониторинг Telemonitoring

Оценка эффективности системы mHealth на основе искусственного интеллекта для снижения частоты кровотечений у пациентов с ОКС после ЧКВ Effectiveness of artificial intelligent based mHealth system to reduce ACS patients bleeding events after PCI. NCT03738930	Рандомизированное, 1 : 1, *n* = 420 Randomized, 1 : 1, *n* = 420	Настоящее исследование разработано для наблюдения за эффективностью системы mHealth на основе искусственного интеллекта для уменьшения кровотечений у пациентов с ОКС после ЧКВ. Пациенты основной группы проходят стандартное амбулаторное наблюдение после ЧКВ, а также в течение 3 мес. дополнительно будут получать текстовые сообщения для контроля возможных геморрагических событий. Пациенты контрольной группы получают стандартное амбулаторное наблюдение без телемедицинской поддержки This study was developed to monitor the effectiveness of the mHealth system based on artificial intelligence to reduce bleeding in patients with ACS after PCI. Patients of the main group undergo standard outpatient follow-up after PCI, as well as for 3 months. Additionally, they will receive text messages to monitor possible hemorrhagic events. Patients in the control group receive standard outpatient follow-up without telemedicine support	Первичная конечная точка: определение частоты больших кровотечений в группе наблюдения и контрольной группе в течение 3 мес. Primary endpoint: determination of the frequency of major bleeding in the observation group and the control group for 3 months	Дистанционная поддержка Remote support
Телемониторинг у пациентов с ОКС Telemonitoring of patients with acute coronary syndrome (TeleCor). NCT04862026	Рандомизированное, 1 : 1, *n* = 950 Randomized, 1 : 1, *n* = 950	Пациенты с ОКС, прошедшие стационарный этап лечения, включаются в исследование после выписки. Группа телемониторинга будет подключена к электронным медицинским системам, с помощью которых медицинские работники будут удаленно оценивать клинический и эмоциональный статус, приверженность к медикаментозной терапии, осуществлять корректировку питания. Пациенты контрольной группы будут получать стандартную медицинскую помощь Patients with acute coronary syndrome who have undergone inpatient treatment are included in the study after discharge. The telemonitoring group will be connected to electronic medical systems, with the help of which medical workers will remotely assess clinical and emotional status, adherence to drug therapy, and make nutritional adjustments. Patients of the control group will receive standard medical care	Первичная конечная точка: – смертность от ССЗ; – количество повторных госпитализаций по поводу сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ОКС; – количество эпизодов, требующих неотложной помощи без госпитализации (обращение в скорую медицинскую помощь при жалобах со стороны сердечно-сосудистой системы); Вторичные конечные точки исследования: – улучшение качества жизни, измеренное с помощью вопросника HeartQol; – приверженность к амбулаторному мониторингу; – увеличение толерантности к физическим нагрузкам; – снижение массы тела, ИМТ, окружности талии Primary endpoint: – mortality from cardiovascular diseases (CVD); – the number of repeated hospitalizations for cardiovascular pathology in patients with ACS; – the number of episodes requiring urgent care without hospitalization (contacting an ambulance for complaints from the cardiovascular system); Secondary endpoints of the study: – Improvement in the quality of life measured using the HeartQol questionnaire; – commitment to outpatient monitoring; – increased exercise tolerance; – decrease in body weight, body mass index (BMI), waist circumference	Телемониторинг Telemonitoring
Модель телемедицинской помощи пациентам после ОКС и выполненного ЧКВ с использованием неинвазивного носимого устройства и облака искусственного интеллекта Establish a telecare model of acute coronary syndrome Patient with heart stent implantation by a non-invasive wearable device and artificial intelligence cloud to reducing medical adverse events. NCT04455568	Рандомизированное, 1 : 1, *n* = 400 Randomized, 1 : 1, *n* = 400	В исследование включены 400 пациентов с ОКС и выполненными ЧКВ. Пациенты, рандомизированные в основную группу наблюдения, будут ежедневно носить «умный» браслет для регистрации ЭКГ и фотоплетизмографии в течение всего дня. У всех испытуемых будут отслеживаться побочные эффекты лечения в течение 1 года после выписки The study included 400 patients with ACS and performed PCI. Patients randomized to the main observation group will wear a “smart” bracelet daily for recording ECG and photoplethysmography throughout the day. All subjects will be monitored for side effects of treatment for 1 year after discharge	Первичные конечные точки: – смерть; – рестеноз в стенте; – повторный инфаркт миокарда; – сердечная недостаточность. Вторичные конечные точки: – повторная госпитализация с ССЗ; – повторная госпитализация после инсульта; – повторная госпитализация с аритмией; – потребность в коррекции терапии; – потребность в дообследовании на ранней стадии; – приверженность к терапии и соблюдению медицинских требований	Телемониторинг Telemonitoring

Продолжениее табл.
End of table 4

Название и номер исследования Research title and number NCT	Тип исследования, размер выборки Type of research, sample size	Краткое описание исследования Research brief	Конечные точки Endpoints	Направление телемедицинской технологии Direction of telemedicine technology
			– сумма медицинских расходов Primary endpoints: – death; – restenosis in the stent; – repeated myocardial infarction; – heart failure. Secondary endpoints: – repeated hospitalization with CVD; – repeated hospitalization after a stroke; – repeated hospitalization with arrhythmia; – the need for correction therapy; – the need for further examination at an early stage; – commitment to therapy and compliance with medical requirements; – the amount of medical expenses	
Назначение антикоагулянтной терапии по данным имплантируемого устройства мониторинга впервые возникшей ФП у пациентов с ОКС Management of anticoagulant therapy monitored by an implantable device with telecardiology in patients with acute coronary syndrome associated with de novo atrial fibrillation arrhythmia (SCA FA). NCT04276155	Рандомизированное, 1 : 1, *n* = 500 Randomized, 1 : 1, *n* = 500	В исследование будут включены пациенты с ОКС и развитием на его фоне ФП. Пациенты основной группы будут получать ДААТ, также им будет имплантироваться устройство дистанционного мониторинга ФП. При определении ФП пациентам дополнительно будет назначаться антикоагулянтная терапия. Пациенты контрольной группы будут сразу получать ДАТТ в сочетании с антикоагулянтом The study will include patients with ACS and the development of AF against its background. Patients of the main group will receive double antiplatelet therapy (DAAT), and they will also be implanted with a remote monitoring device for AF. When determining AF, patients will additionally be prescribed anticoagulant therapy. Patients in the control group will immediately receive DATT in combination with an anticoagulant	Первичная конечная точка: – возникновение геморрагических осложнений Primary endpoint: – occurrence of hemorrhagic complications	Телемониторинг Telemonitoring
Укрепление здоровья в сельской местности с помощью внедрения телемедицинской кардиологической помощи Enhancing rural health via cardiovascular telehealth for rural patients implementation (E-VICTORS). NCT04617834	Проспективное, когортное наблюдение, *n* = 24 000 Prospective cohort observation, *n* = 24,000	Программа направлена на улучшение кардиологической помощи пациентам, проживающим в сельской местности. Программа включает разделы: помощь парамедикам с ранней стратификацией риска (интерпретация ЭКГ, жизненно важных показателей и оценки риска, помощь с решением в лечении и назначениях, транспортировкой пациентов с острой болью в груди или одышкой); поддержка врачей первичного звена отделения неотложной помощи в оценке состояния и лечении пациентов с острыми сердечно-сосудистыми симптомами; предоставление телемедицинских консультаций Центрам первичной медико-санитарной помощи The program is aimed at improving cardiological care for patients living in rural areas. The program includes sections: – assistance to paramedics with early risk stratification (interpretation of ECG, vital signs and risk assessment, assistance with treatment decisions and prescriptions, transportation of patients with acute chest pain or shortness of breath);	Первичная конечная точка: – количество задействованных отделений неотложной помощи; Вторичные конечные точки: – количество госпитализаций с ССЗ; – количество переводов между учреждениями с ССЗ; – количество повторных госпитализаций в отделение неотложной сердечно-сосудистой помощи в течение 30 дней от индексного события; – количество повторных госпитализаций в отделение сердечно-сосудистой помощи в течение 30 дней от индексного события; – сокращение количества нежелательных явлений (оценивается на 30-й день и через 12 мес.); – измерение затрат на здравоохранение (оценивается на 30-й день и через 12 мес.); – экономическая эффективность (оценивается через 12 и 48 мес.); – частота телемедицинских консультаций в области сердечно-сосудистой системы;	Телеконсультации Teleconsultations

		– support of primary care doctors of the emergency department in the assessment and treatment of patients with acute cardiovascular symptoms; – provision of telemedicine consultations to Primary health Care Centers	– коэффициент внедрения телемедицинских консультаций в области лечения ССЗ (оценивается через 12 мес.); – показатель устойчивости телемедицинских консультаций в области ССЗ (оценивается через 24–48 мес. после телемедицинского вмешательства); – продолжительность пребывания в отделении неотложной помощи; – время перевода пациентов; – оценка удовлетворенности пациентов Primary endpoint: – number of emergency departments involved; Secondary endpoints: – the number of hospitalizations with CVD; – the number of transfers between institutions with cardiovascular diseases; – the number of repeated hospitalizations to the emergency department of cardiovascular care within 30 days of the index event; – the number of repeated hospitalizations to the department of cardiovascular care within 30 days of the index event; – reduction of the number of adverse events (estimated on the 30th day and after 12 months).; – measurement of health care costs (estimated on the 30th day and after 12 months); – economic efficiency (estimated after 12 and 48 months); – frequency of telemedicine consultations in the field of the cardiovascular system; – coefficient of introduction of telemedicine consultations in the field of treatment of cardiovascular diseases (estimated after 12 months); – indicator of the stability of telemedicine consultations in the field of cardiovascular diseases (estimated 24–48 months after telemedicine intervention); – duration of stay in the emergency department; – time of transfer of patients; – assessment of patient satisfaction	
Улучшение показателей ремоделирования сердца с использованием телемедицинских технологий Improving remodeling in acute myocardial infarction using live and asynchronous telemedicine. (IMMACULAT). NCT02468349	Рандомизированное, 1 : 1, *n* = 300 Randomized, 1 : 1, *n* = 300	В исследование будут включены пациенты с повышенным содержанием натрийуретического пептида типа NT-pro-B. Пациенты основной и контрольной групп будут получать очные консультации кардиолога через 1, 6 и 12 мес. Всем пациентам для оценки ремоделирования сердца будет выполняться МРТ исходно и через 6 мес. У пациентов основной группы дополнительно два раза в день на протяжении 2 мес. будут определяться показатели АД и ЧСС. В зависимости от этого один раз в неделю у них будет корректироваться дозировка таких групп препаратов, как β-блокаторы и ИАПФ / БРА. После 2 мес. наблюдения пациенты основной группы будут продолжать телемедицинское наблюдение в течение 4 мес. В этот период они будут получать рекомендации по соблюдению режима приема лекарств, оценке побочных эффектов и мониторингу симптомов. Кроме того, всем пациентам будет установлено приложение PEACH Intellihealth, которое обеспечит напоминания о своевременном приеме лекарственных препаратов и обмен текстовыми сообщениями в режиме реального времени с врачом The study will include patients with an increased content of natriuretic peptide type NT-pro-B. Patients of the main and control groups will receive face-to-face consultations with a cardiologist after 1.6 and 12 months. Magnetic resonance	Первичная конечная точка: – увеличение физической активности; – увеличение физической подготовки (пиковое потребление кислорода) после начального периода реабилитации (через 12 нед. и через 1 год); Вторичные конечные точки: – приверженность к тренировкам; – оценка качества жизни, связанная со здоровьем, оценивается с помощью опросника MacNew; – удовлетворенность пациента Primary endpoint: – increased physical activity; – increased physical fitness (peak oxygen consumption) after the initial rehabilitation period (after 12 weeks. and after 1 year); Secondary endpoints: – commitment to training; – Health-related quality of life assessment is assessed using the Mac New questionnaire; – patient satisfaction	Телереабилитация Tele rehabilitation

Окончание табл.
End of table 4

Название и номер исследования Research title and number NCT	Тип исследования, размер выборки Type of research, sample size	Краткое описание исследования Research brief	Конечные точки Endpoints	Направление телемедицинской технологии Direction of telemedicine technology
		imaging (MRI) will be performed in all patients initially and after 6 months to assess the remodeling of the heart. In patients of the main group, blood pressure and heart rate (HR) will be determined additionally twice a day for 2 months. Depending on this, once a week. they will adjust the dosage of such groups of drugs as beta-blockers and ACE inhibitors / ARBs. After two months of follow-up, patients of the main group will continue telemedicine monitoring for 4 months. During this period, they will receive recommendations on compliance with the medication regimen, assessment of side effects and monitoring of symptoms. In addition, all patients will have the PEACH Intellihealth app installed, which will provide reminders about timely medication intake and real-time text messaging with the doctor		
Амбулаторная кардиореабилитация в общественном спортивном центре Outpatient cardiac tele-rehabilitation in a public sports center. NCT04121702	Рандомизированное, 1 : 1, *n* = 90 Randomized, 1 : 1, *n* = 90	Исследователи намерены оценить новую модель кардиореабилитации после ОКС у пациентов низкого и умеренного кардиологического риска, основанную на реализации программы физических упражнений в общественном спортивном центре. Пациенты основной группы будут оснащены портативным кардиомонитором S-PATCH3-Cardio. Пациенты контрольной группы будут получать традиционную кардиореабилитацию в условиях стационара The researchers intend to evaluate a new model of cardiac rehabilitation after ACS in patients with low and moderate cardiac risk, based on the implementation of a physical exercise program in a public sports center. Patients of the main group will be equipped with a portable heart monitor S-PATCH 3-Cardio. Patients of the control group will receive traditional cardiac rehabilitation in a hospital setting	Первичная конечная точка: – разница в конечном систолическом объеме ЛЖ (мл), по данным МРТ сердца. Вторичные конечные точки: – результаты стресс-теста (через 6 мес.); – размер инфаркта (грамм и % от общей массы ЛЖ, измеренный по данным МРТ сердца (через 6 мес.); – реактивность тромбоцитов, индуцированная аденозиндифосфатом (AU*мин); – повторная госпитализация (в течение 2 лет); – разница в частоте смерти, ИМ, инсульта, повторной госпитализации по поводу рецидивирующей ишемии, требующей незапланированной реваскуляризации, и повторной госпитализации по поводу сердечной недостаточности; – оценка качества жизни; – соблюдение режима приема лекарств; – разница в показателях приверженности к приему лекарств и количестве таблеток Primary endpoint: – the difference in the final systolic volume of the left ventricle (LV) (ml) according to MRI of the heart. Secondary endpoints: – stress test results (after 6 months); – infarction size (grams and % of total LV mass measured according to cardiac MRI (after 6 months); – platelet reactivity induced by adenosine diphosphate (AU*min); – repeated hospitalization (within 2 years); – the difference in the frequency of death, myocardial infarction (MI), stroke, re-hospitalization for recurrent ischemia requiring unplanned revascularization, and re-hospitalization for heart failure; – assessment of the quality of life; – compliance with the medication regimen; – the difference in the indicators of adherence to medication and the number of pills	Телереабилитация Tele rehabilitation

Телемедицинское наблюдение за пациентами после ОКС Telemedicine follow-up for post-ACS patients. NCT04485754	Рандомизированное, 1 : 1, *n* = 88 Randomized, 1 : 1, *n* = 88	Исследование имеет дизайн non-inferiority. Пациенты будут рандомизированы 1 : 1 на две группы по 44 человека в каждую. Больные, рандомизированные в основную группу, будут проходить телемедицинское наблюдение 2 раза (через 1, 6 мес.) либо 3 раза (1, 3, 6 мес.) в год после ЧКВ через телемедицинское консультирование в онлайн-режиме. Больные, рандомизированные в группу сравнения, будут в аналогичные сроки проходить диспансерное наблюдение при очном визите у кардиолога. Разделение группы по частоте визитов будет проводиться дополнительной рандомизацией 1 : 1 The study has a non-inferiority design. Patients will be randomized 1:1 into two groups of 44 people each. Patients randomized to the main group will undergo telemedicine observation 2 times (after 1, 6 months), or 3 times (1, 3, 6 months) a year after PCI through telemedicine counseling online. Patients randomized to the comparison group will undergo follow-up at the same time during an in-person visit with a cardiologist. The division of the group by the frequency of visits will be carried out by additional randomization 1 : 1	Первичная конечная точка: – комбинированная конечная точка MACCE (ИМ, инсульт, повторная реваскуляризация, смерть от сердечно-сосудистой причины) через 12 мес. наблюдения. Вторичные конечные точки: – комбинированная конечная точка: высокий уровень оптимизации медикаментозной терапии (целевой уровень ЛПНП < 1,4 ммоль/л, систолическое АД < 140/90 мм рт. ст. (для пациентов с сахарным диабетом < 130/85 мм рт. ст.), прием аспирина (либо альтернативных аспирину препаратов), отказ от курения); – достижение целевых уровней АД < 140/90 мм рт. ст. (для пациентов с сахарным диабетом < 130/85 мм рт. ст.); – достижение целевых уровней ХС ЛПНП < 1,4 ммоль/л; – отказ от курения; – снижение избыточной массы тела; – приверженность к приему аспирина (либо альтернативных аспирину препаратов); – приверженность к приему медикаментозных препаратов; – динамика в терапии стабильной стенокардии напряжения и хронической сердечной недостаточности в виде перехода заболевания из одного функционального класса в другой; – количество госпитализаций в кардиологическое отделение Primary endpoint: – combined endpoint of MASS (MI, stroke, repeated revascularization, death from cardiovascular causes) after 12 months of observation. Secondary endpoints: – combined endpoint: a high level of optimization of drug therapy (target LDL level < 1.4 mmol /L, systolic blood pressure < 140/90 mmHg (for patients with diabetes mellitus < 130/85 mmHg), taking aspirin (or alternative aspirin drugs), quitting smoking); – achievement of target blood pressure levels < 140/90 mmHg (for patients with diabetes mellitus < 130/85 mmHg); – achievement of target LDL cholesterol levels < 1.4 mmol/l; – quitting smoking; – reduction of excess body weight; – adherence to aspirin (or alternative aspirin drugs); – adherence to taking medications; – dynamics in the treatment of stable angina pectoris and chronic heart failure in the form of the transition of the disease from one functional class to another; – the number of hospitalizations to the cardiology department	Телеконсультации Teleconsultations

Примечание: АД – артериальное давление, ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия, ИМ – инфаркт миокарда, ИМТ – индекс массы тела, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛЖ – левый желудочек, МРТ – магнитно-резонансная томография, ОКС – острый коронарный синдром, ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание, ФП – фибрилляция предсердий, ХС – холестерин, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЭКГ – электрокардиограмма.

Note: BP – blood pressure, DATT – double antiplatelet therapy, MI – myocardial infarction, BMI – body mass index, LDL – low density lipoproteins, LV – left ventricle, MRI – magnetic resonance imaging, ACS – acute coronary syndrome, CVD – cardiovascular disease, AF – atrial fibrillation, HC – cholesterol, PCI – percutaneous coronary intervention, heart rate – heart rate, ECG – electrocardiogram.

Заключение

Большинство телемедицинских технологии в наблюдении пациентов после перенесенного острого инфаркта миокарда демонстрируют свою эффективность и безопасность. Это выражается в увеличении выживаемости пациентов и повышении их качества жизни. При этом внедрение в широкую клиническую практику любой телемедицинской технологии, особенно у такой тяжелой категории пациентов, требует надежного подтверждения безопасности и эффективности в хорошо спланированных клинических исследованиях.

Литература / References

1. Самощенкова И.Ф., Хромова Е.А., Омельченко А.А. Сердечно-сосудистые заболевания – как проблема, достигшая масштабов пандемии. Европейская научная конференция: сборник статей XXV Международной научно-практической конференции. Пенза: Наука и просвещение; 2021:130–133.
[Samoshchenkova I.F., Khromova E.A., Omelchenko A.A. Cardiovascular diseases – as a problem that has reached the scale of a pandemic. European Scientific Conference: collection of articles of the XXV International Scientific and Practical Conference. Penza: Science and Education; 2021:130–133. URL: https://naukaip.ru/wp-content/uploads/2021/04/MK-1057.pdf (08.08.2023).
2. Кузнецов В.А., Ярославская В.И., Пушкарев Г.С., Зырянов И.П., Бессонов И.С., Горбатенко Е.А. и др. Взаимосвязь чрескожных коронарных вмешательств при острых формах ишемической болезни сердца и показателей смертности населения Тюменской области. *Российский кардиологический журнал.* 2014;(6):42–46.
[Kuznetsov V.A., Yaroslavskaya V.I., Pushkarev G.S., Zyryanov I.P., Bessonov I.S., Gorbatenko E.A. et al. The relationship of percutaneous coronary interventions in acute forms of coronary heart disease and mortality rates of the population of the Tyumen region. *Russian Journal of Cardiology.* 2014;(6):42–46. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-6-42-46.
3. Алекян Б.Г., Григорьян А.М., Стаферов А.В., Карапетян Н.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации – 2017 год. Эндоваскулярная хирургия. 2018;5(2):93–240.
[Alekyan B.G., Grigoryan A.M., Staferov A.V., Karapetyan N.G. X-ray endovascular diagnosis and treatment of heart and vascular diseases in the Russian Federation – 2017. *Endovascular surgery.* 2018;5(2):93–240. (In Russ.)].
4. Neumann F.-J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U. et al. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда; 2018. *Российский кардиологический журнал.* 2019;24(8):151–226.
[Neumann F.-J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U. et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;24(8):151–226. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-8-151-226.
5. Collet J., Thiele H., Barbato E., Barthélémy O., Bauersachs J., Bhatt D.L. et al. Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST; 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(3):4418.
[Collet J., Thiele H., Barbato E., Barthélémy O., Bauersachs J., Bhatt D.L. et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(3):4418. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4418.
6. Piotrowicz R., Krzesiński P., Balsam P., Piotrowicz E., Kempa M., Lewicka E. et al. Reviewers. Telemedicine solutions in cardiology: a joint expert opinion by the Information Technology and Telemedicine Committee of the Polish Cardiac Society, the Section of Noninvasive Electrocardiology and Telemedicine of the Polish Cardiac Society, and the Clinical Research Committee of the Polish Academy of Sciences (short version, 2021). *Kardiol. Pol.* 2021;79(2):227–241. DOI: 10.33963/KP.15824.
7. Овчинникова Р.Ю., Смирнов А.Н. Современное состояние и перспективы развития сервисов телемедицины. Сборник материалов V международной научно-практической конференции «Современные вопросы устойчивого развития общества в эпоху трансформационных процессов». М.: Издательство АЛЕФ (Махачкала); 2023:86–90.
[Ovchinnikova R.Yu., Smirnov A.N. Current state and prospects of development of telemedicine services. Collection of materials of the V International Scientific and Practical Conference “Modern issues of sustainable development of society in the era of transformational processes”. Moscow: Publishing house ALEF (Makhachkala); 2023:86–90. (In Russ.)]. DOI: 10.34755/IROK.2023.93.29.080.
8. Лагутин М.Д., Чигирина В.П., Самофалов Д.А., Тюфилин Д.С., Кильник А.И., Кобякова О.С. и др. Анализ применения телемедицинских технологий в Российской Федерации в 2019–2022 годах. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2023;31(2):264–269.
[Lagutin M.D., Chigirina V.P., Samofalov D.A., Tyufilin D.S., Kilnik A.I., Koyakova O.S. et al. Analysis of the application of telemedicine technologies in the Russian Federation in 2019–2022. *Problems of social hygiene, health care and the history of medicine.* 2023;31(2):264–269. (In Russ.)]. DOI: 10.32687/0869-866X-2023-31-2-264-269.
9. Кобринский Б.А. Телемедицина в системе практического здравоохранения. М., Берлин: Директ-Медиа; 2016:239.
[Kobrinsky BA. Telemedicine in the system of practical healthcare. Moscow, Berlin: DirectMedia Publishing House; 2016:239. (In Russ.)].
10. Владзимирский А.В., Морозов С.П., Урванцева И.А., Коваленко Л.В., Воробьев А.С. Применение телемедицинских технологий в кардиологии: учебное пособие. Сургут: Изд-во Сургут. гос. ун-та; 2019:115.
[Vladzimirsky A.V., Morozov S.P., Urvantseva I.A. Kovalenko L.V., Vorobyev A.S. Application of telemedicine technologies in cardiology: a textbook. Surgut: Publishing house of Surgut state university; 2019:115. (In Russ.)]. URL: https://cardioc.ru/specialistam/101220191.pdf (08.08.2023).
11. Frederix I., Caiani E.G., Dendale P., Anker S., Bax J., Böhm A. et al. ESC e-Cardiology Working Group Position Paper: Overcoming challenges in digital health implementation in cardiovascular medicine. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2019;26(11):1166–1177. DOI: 10.1177/2047487319832394.
12. Frederix I., Vandenberk T., Janssen L., Geurden A., Vandervoort P., Dendale P. eEduHeart I: A multicenter, randomized, controlled trial investigating the effectiveness of a Cardiac Web-Based eLearning Platform – rationale and study design. *Cardiology.* 2016;136(3):157–163. DOI: 10.1159/000448393.
13. Hamm W., Rizas K.D., Stülpnagel L.V., Vdovin N., Massberg S., Kääb S., Bauer A. Implantable cardiac monitors in high-risk post-infarction patients with cardiac autonomic dysfunction and moderately reduced left ventricular ejection fraction: Design and rationale of the SMART-MI trial. *Am. Heart J.* 2017;190:34–39. DOI: 10.1016/j.ahj.2017.05.006.
14. Wolf A., Fors A., Ulin K., Thorn J., Swedberg K., Ekman I. An e-Health diary and symptom-tracking tool combined with person-centered care for improving self-efficacy after a diagnosis of acute coronary syndrome: a substudy of a randomized controlled trial. *J. Med. Internet Res.* 2016;18(2):e40. DOI: 10.2196/jmir.4890.
15. Klimis H., Marschner S., Von Huben A., Thiagalingam A., Chow C.K. Predictors of smoking cessation in a lifestyle-focused text-message support programme delivered to people with coronary heart disease: an analysis from the Tobacco Exercise and Diet Messages (TEXTME); Randomised clinical trial. *Tob. Use Insights.* 2020;13:1179173X20901486. DOI: 10.1177/1179173X20901486.
16. Neubeck L., Cartledge S., Dawkes S., Gallagher R. Is there an app for that? Mobile phones and secondary prevention of cardiovascular disease. *Curr. Opin. Cardiol.* 2017;32(5):567–571. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000428.
17. Frederix I., Hansen D., Coninx K., Vandervoort P., Vandijck D., Hens N. et al. Medium-term effectiveness of a comprehensive internet-based and patient-specific telerehabilitation program with text messaging support for cardiac patients: randomized controlled trial. *J. Med. Internet Res.* 2015;17(7):e185. DOI: 10.2196/jmir.4799.
18. Inglis S.C., Clark R.A., Dierckx R., Prieto-Merino D., Cleland J.G. Structured telephone support or non-invasive telemonitoring for patients with heart failure. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015;2015(10):CD007228. DOI: 10.1002/14651858.CD007228.pub3.
19. Huber D., Henriksson R., Jakobsson S., Mooe T. Nurse-led telephone-based follow-up of secondary prevention after acute coronary syndrome: One year results from the randomized controlled NAILED-ACS trial. *PLoS One.* 2017;12(9):e0183963. DOI: 10.1371/journal.pone.0183963.
20. Widmer R.J., Allison T.G., Lennon R., Lopez-Jimenez F., Lerman L.O., Lerman A. Digital health intervention during cardiac rehabilitation: a randomized controlled trial. *Am. Heart J.* 2017;188:65–72. DOI: 10.1016/j.ahj.2017.02.016.

21. Johnston N., Bodegard J., Jerstrom S., Åkesson J., Brorsson H., Alfredsson J. et al. Effects of interactive patient smartphone support app on drug adherence and lifestyle changes in myocardial infarction patients: A randomized study. *Am. Heart J.* 2016;178:85–94. DOI: 10.1016/j.ahj.2016.05.005.
22. Roth A., Malov N., Steinberg D.M., Yanay Y., Elizur M., Tamari M. et al. Telemedicine for post-myocardial infarction patients: an observational study. *Telemed. J. E. Health.* 2009;15(1):24–30. DOI: 10.1089/tmj.2008.0068.
23. Kavradim S.T., Ozer Z., Boz I. Effectiveness of tele health interventions as a part of secondary preventionin coronary artery disease: a systematic reviewand meta-analysis. *Scand. J. Caring Sci.* 2020;34(3):585–603. DOI: 10.1111/scs.12785.

Информация о вкладе авторов

Дьякова А.О., Бессонов И.С. – концепция и дизайн, сбор данных, написание статьи, исправление статьи, утверждение окончательного варианта статьи. Авторы ответственны за все аспекты работы.

Information on author contributions

Dyakova A.O., Bessonov I.S. – concept and design, data collection, writing and correction of the article, approval of the final version of the article. The authors are responsible for all aspects of the work.

Сведения об авторах

Дьякова Анастасия Олеговна, младший научный сотрудник, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-2226-6785.
E-mail: anastasia-cardiolog@yandex.ru.

Бессонов Иван Сергеевич, канд. мед. наук, заведующий лабораторией рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-0578-5962.
E-mail: ivanbessnv@gmail.com.

Дьякова Анастасия Олеговна, e-mail: anastasia-cardiolog@yandex.ru.

Поступила 22.07.2023

Information about the authors

Anastasia O. Dyakova, Junior Research Scientist, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-2226-6785.
E-mail: anastasia-cardiolog@yandex.ru.

Ivan S. Bessonov, Cand. Sci. (Med.), Head, Interventional Cardiology Laboratory, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-0578-5962.
E-mail: ivanbessnv@gmail.com.

Anastasia O. Dyakova, e-mail: anastasia-cardiolog@yandex.ru.

Received July 22, 2023

CC BY 4.0

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-49-57
УДК 616.127-073.86

Нативное Т1- и Т2-картирование времен релаксации миокарда при магнитно-резонансной томографии сердца: области применения

Е.А. Мершина[1], Е.В. Рыжкова[1, 2], М.В. Лисицкая[1], М.С. Харлап[2], В.Е. Синицын[1]

[1] Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Медицинский научно-образовательный центр, 119192, Российская Федерация, Москва, Ломоносовский пр., 27, корп. 10

[2] Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации,
101990, Российская Федерация, Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3

Аннотация

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца широко применяется в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний, так как позволяет неинвазивно оценить характер поражения тканей сердца. В последние годы в рутинную практику активно внедряются методы нативного картирования Т1- и Т2-времен релаксации миокарда. Нативное Т1- и Т2-картирование дает возможность количественного анализа состояния миокарда. Данная методика может быть использована для выявления и оценки широкого спектра поражений миокарда на различных этапах патологического процесса без необходимости контрастирования гадолиний-содержащими препаратами. В настоящем обзоре мы рассмотрим применение нативного Т1- и Т2-картрирования миокарда при различных заболеваниях сердца.

Ключевые слова:	магнитно-резонансная томография сердца, картирование миокарда, заболевания сердца, ишемическая болезнь сердца, кардиомиопатия, амилоидоз, болезни накопления, миокардит.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование выполнено в рамках Государственного задания Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.
Для цитирования:	Мершина Е.А., Рыжкова Е.В., Лисицкая М.В., Харлап М.С., Синицын В.Е. Нативное Т1- и Т2-картирование времен релаксации миокарда при магнитно-резонансной томографии сердца: области применения. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2023;39(3):49–57. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-49-57.

Native T1- and T2-mapping of myocardial relaxation times in cardiovascular magnetic resonance: clinical applications

Elena A. Mershina[1], Evgeniya V. Ryzhkova[1, 2], Maria V. Lisitskaya[1], Maria S. Kharlap[2], Valentin E. Sinitsyn[1]

[1] Medical Research and Education Center of Lomonosov Moscow State University,
27, corp. 1, Lomonosovsky pr., Moscow, 119991, Russian Federation

[2] Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
10, build. 3, Petroverigsky per., Moscow, 101990, Russian Federation

Рыжкова Евгения Викторовна, e-mail: evgenia_ryzhkova@list.ru.

Abstract

Cardiovascular magnetic resonance is widely used due to its possibilities for noninvasive cardiac tissue characterization. In recent years native myocardial T1- and T2-mapping techniques have been implemented in routine practice. These techniques provide quantitative analysis of myocardium and allow detection and evaluation of myocardial damage without the need for gadolinium-based contrast agents. In this review we would like to discuss application of native T1- and T2-mapping in different types of heart disease.

Keywords:	cardiovascular magnetic resonance, mapping, heart disease, coronary artery disease, cardiomyopathy, amyloidosis, storage disease, myocarditis.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	this study was supported by research project of the Moscow State University by M.V. Lomonosov.
For citation:	Mershina E.A., Ryzhkova E.V., Lisitskaya M.V., Kharlap M.S., Sinitsyn V.E. Native T1- and T2-mapping of myocardial relaxation times in cardiovascular magnetic resonance: clinical applications. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2023;38(3):49–57. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-3-49-57.

Введение

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца в настоящее время широко применяется в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний, так как позволяет неинвазивно оценить характер поражения тканей сердца. Например, отличить воспалительное поражение от рубцовых изменений миокарда. Рутинно используемые качественные методы оценки состояния миокарда, такие как Т2-последовательности при диагностике отека миокарда или отсроченное контрастирование гадолиний-содержащими препаратами для выявления фиброза, имеют свои ограничения. Данные методы основываются на выявлении «нездоровых» участков на фоне «здорового» миокарда. Если имеет место диффузное поражение, особенно на ранних, потенциально обратимых стадиях патологического процесса, миокард может выглядеть одинаково «здоровым» во всех сегментах, как в случае отложения гликосфинголипидов в миокарде при болезни Андерсона–Фабри (БАФ), диффузного поражения миокарда при амилоидозе или миокардите [1].

Главным преимуществом Т1- и Т2-картирования является возможность количественного анализа состояния миокарда. Учитывая, что патологические процессы в миокарде приводят к изменению молекулярного состава миокарда, а следовательно, могут изменить продольное (Т1) и поперечное (Т2) время релаксации, методики Т1- и Т2-картирования позволяют сравнить полученные количественные параметры миокарда с референсными значениями и определить наличие или отсутствие поражения миокарда. Диапазон референсных значений определяется для каждого конкретного МР-томографа и МР-протокола с учетом применяемой последовательности нативного картирования, времени сканирования и т. д. Сравнение параметров картирования с референсным диапазоном возможно только в том случае, если исследование выполнено при одинаковых условиях сканирования [2–4].

Другим преимуществом Т1- и Т2-картирования является простота выполнения и обработки данных. Для проведения картирования могут использоваться последовательности, выполненные на одной задержке дыхания [5–7].

В основе большинства используемых последовательностей для Т1- картирования применяется техника инверсии-восстановления Look-Locker inversion recovery (MOLLI) [8]. Также была разработана и адаптирована для этих целей последовательность Saturation recovery single-shot acquisition (SASHA), позволяющая преодолеть недооценку Т1-времени при MOLLI и уменьшающая влияние на результат таких факторов, как перенос намагниченности, частота сердечных сокращений. Недавно были предложены гибридные схемы, которые включали оба метода: инверсию-восстановление и сатурацию-восстановление (saturation pulse prepared heart rate independent inversion-recovery [SAPPHIRE]) [9].

Для Т2-картирования разработаны различные методики, каждая из которых имеет свои преимущества и лучше всего подходит для тех или иных клинических и исследовательских целей. В настоящее время чаще всего используются следующие последовательности: однократного считывания сбалансированного установившегося состояния свободной прецессии, мульти-эхо быстрый спин-эхо, градиентное спин-эхо [10].

Рассмотрим применение нативного Т1- и Т2-картирования при различных поражениях миокарда.

Ишемическая болезнь сердца

В ходе ранних исследований ишемии миокарда вследствие прекращения кровотока по коронарным артериям у собак было выявлено, что окклюзия артерии приводит к перераспределению жидкости из интерстиция во внутриклеточное пространство, наиболее вероятно, из-за нарушения АТФ-зависимого трансмембранного транспорта ионов. Ишемия с реперфузией в дальнейшем еще более изменяет баланс жидкости между интерстицием и внутриклеточным пространством, так как при реперфузии увеличивается количество жидкости в интерстиции. Таким образом, происходит прогрессирование отека миокарда [11, 12].

Отек миокарда сопровождается удлинением нативного Т1- и Т2-времен релаксации. Метод Т1-картирования чувствителен для выявления отека миокарда, однако Т2-картирование обладает большей специфичностью, так как удлинение Т1-времени релаксации может происходить при наличии крови или фиброзных изменений миокарда. В клинических исследованиях и в исследованиях на животных была показана достоверная корреляция результатов Т1- и Т2-картирования с выявлением зоны риска при инфаркте миокарда [13–15]. Кроме того, Т2-картирование может быть использовано для наблюдения за процессом разрешения отека миокарда. Наличие

кровоизлияния или хронических рубцовых изменений в зоне инфаркта, снижающих время Т2-релаксации, может усложнить анализ Т2-взвешенных изображений и Т2-картирования при оценке отека миокарда [16, 17].

Непосредственно в зоне острого инфаркта миокарда (вне зависимости от типа инфаркта – с подъемом сегмента ST или без подъема сегмента ST) отмечается значимое увеличение Т2-времени по сравнению с непораженными сегментами сердца. Снижение по данным картирования времени Т2-релаксации до нормальных значений продолжается в течение 6 мес. после реперфузии и позволяет отдифференцировать острый инфаркт миокарда от хронического с более высокой диагностической точностью, чем полуколичественные Т2-взвешенные методики (рис. 1). Стоит отметить, что Т2-картирование может помочь в оценке таких реперфузионных осложнений, как микрососудистая обструкция и кровоизлияние в миокард. Оба осложнения характеризуются укорочением Т2-времени в зоне инфаркта у пациентов после реперфузии и коррелируют с ремоделированием левого желудочка (ЛЖ) и снижением фракции выброса ЛЖ через 6 мес. после инфаркта миокарда [18, 19].

Новым направлением в диагностике ишемической болезни сердца является стресс-МРТ с нативным Т1-картированием. Метод основывается на возможности нативного Т1-картирования выявлять изменения в миокардиальном объеме крови. Т1-картирование, полученное до и во время вазодилататорного стресс-теста, демонстрирует изменение в Т1-времени вследствие изменения объема крови в миокарде. В нескольких исследованиях применялась стресс-МРТ с Т1-картированием для дифференциальной диагностики ишемизированного и здорового миокарда, отличия инфарктной зоны от удаленной зоны миокарда у пациентов с окклюзирующим поражением коронарных артерий. Также данная методика исследовалась для оценки нарушения вазодилататорного резерва у пациентов с неокклюзирующим поражением коронарных артерий.

Так, было продемонстрировано, что при отсутствии поражения коронарных артерий и здоровом миокарде во время вазодилататорного стресс-теста отмечался 6% прирост Т1-времени при нативном Т1-картировании. В случае рубцовых изменений после перенесенного инфаркта миокарда в покое Т1-время было значительно повышено, однако во время стресс-теста изменений Т1-времени не регистрировалось. При наличии ишемии миокарда на фоне значимого стенотического поражения коронарных артерий и при отсутствии рубцовых изменений миокарда отмечалась компенсаторная вазодилатация коронарных артерий уже в покое, что вызывало умеренное повышение нативного Т1-времени в покое без развития дальнейшей вазодилатации во время стресс-теста и, как следствие, без повышения Т1-времени. Таким образом, стресс-МРТ с нативным Т1-картированием позволяет дифференцировать здоровый миокард от ишемизированного миокарда и рубцовых изменений миокарда и может быть использован в качестве альтернативы стресс-МРТ с контрастированием гадолиний-содержащими препаратами в случае противопоказаний к введению контрастного препарата [20, 21].

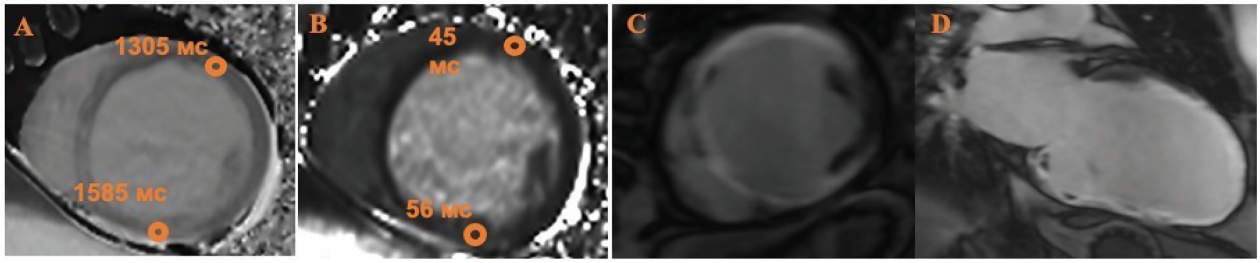


Рис. 1. Случай из клинической практики: Магнитно-резонансная томография сердца пациента, 41 года, в анамнезе постинфарктный кардиосклероз (~14 месяцев назад) и острый инфаркт миокарда 2-недельной давности. На коронароангиографии: многососудистое поражение коронарных артерий в бассейне передней межжелудочковой артерии и правой коронарной артерии. При нативном Т1-картировании отмечается повышение Т1-времени релаксации миокарда как в бассейне передней межжелудочковой артерии, так и правой коронарной артерии. Однако повышение Т2-времени релаксации миокарда выявлено только по нижней стенке левого желудочка (бассейн правой коронарной артерии). Учитывая наличие признаков отека миокарда нижней стенки левого желудочка, по данным Т2-картирования, острый инфаркт миокарда развился именно в бассейне правой коронарной артерии, а рубцовые изменения по передней и перегородочной стенкам обусловлены инфарктом миокарда 14-месячной давности. Магнитно-резонансное исследование выполнено на томографе SIEMENS Healthineers MAGNETOM VIDA с напряженностью магнитного поля 3Тл (Германия).
А – повышение времени Т1-релаксации при нативном Т1-картировании по передней стенке (бассейн передней межжелудочковой артерии) до 1305 мс и по нижней стенке (бассейн правой коронарной артерии) до 1585 мс (референсные значения для данного типа томографа, полученные на базе наших наблюдений, 1105–1287 мс). В – повышение Т2-времени релаксации при нативном Т2-картировании по нижней стенке левого желудочка до 56 мс (референсные значения для данного типа томографа, полученные на базе наших наблюдений, 38–46 мс). С, D – проекция левого желудочка по короткой оси на уровне средних сегментов и 2-камерная проекция левого желудочка, соответственно, демонстрируют трансмуральное накопление контрастного препарата в миокарде передней, перегородочной и нижней стенок левого желудочка в отсроченную фазу.

Fig. 1. Clinical case: cardiovascular magnetic resonance images of 41-year old male patient with 2 myocardial infarctions (14 months ago and 2 weeks ago) and multivessel coronary disease (left anterior descending artery and right coronary artery). Native myocardial relaxation T1-time was increased in both anterior and inferior walls of left ventricle. However, native myocardial relaxation T2-time was increased only in the inferior wall of left ventricle (perfusion territory of right coronary artery). According to native T2-mapping, edema was present in perfusion territory of right coronary artery. So right coronary artery was the culprit artery in acute myocardial infarction. Cardiovascular magnetic resonance was performed with 3T scanner (Siemens Magnetom Vida 3T, Germany)
A – Native T1-mapping showing increased T1 value in both anterior and inferior walls of left ventricle up to 1305 ms and 1585 ms, respectively (reference range for this type of scanner, according to our data, 1105-1287 ms). B – Native T2-mapping showing increased T2 value only in the inferior wall of left ventricle up to 56 ms (reference range for this type of scanner, according to our data, 38-46 ms). C, D – short-axis view and 2-chamber view of left ventricle, respectively, demonstrating transmural late-gadolinium enhancement of – interventricular septum, anterior and inferior walls.

Дилатационная кардиомиопатия

Неишемическая дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) является полиэтиологичным заболеванием и одной из распространенных причин развития сердечной недостаточности. ДКМП характеризуется расширением камер сердца и нарушением систолической функции.

Важную роль в ремоделировании миокарда и прогрессировании сердечной недостаточности при ДКМП играет развитие диффузного миокардиального фиброза. Выявление интрамиокардиального фиброза при отсроченном контрастировании гадолиний-содержащими препаратами является неблагоприятным прогностическим фактором. Часто отсроченное контрастирование при ДКМП не позволяет достоверно оценить диффузные фиброзные изменения вследствие отсутствия «здорового» миокарда для сравнения [22], поэтому у многих пациентов с ДКМП будет отсутствовать накопление контрастного препарата при контрастировании в отсроченную фазу. Проведение параметрического картирования миокарда может позволить преодолеть недостатки метода отсроченного контрастирования и обеспечить более детальную оценку состояния миокарда при ДКМП.

Например, у пациентов с ДКМП при картировании нативное Т1- и Т2- время релаксации было достоверно повышено по сравнению с группой контроля даже на начальных этапах ДКМП [23].

Повышение Т2-времени релаксации у пациентов с хроническим течением ДКМП отмечалось вне зависимости от выраженности дисфункции ЛЖ [24]. Повышение Т2-времени может быть объяснено наличием отека миокарда и являться следствием воспалительных процессов в патогенезе кардиомиопатии [25]. Удлинение Т2-времени при картировании у пациентов с ДКМП коррелировало с наличием воспалительных клеток в эндомиокардиальном биоптате [26].

Говоря о прогностическом значении нативного картирования, было отмечено, что более низкие показатели Т2-времени релаксации в начале медикаментозного лечения ДКМП могут являться одним из благоприятных прогностических факторов обратного ремоделирования ЛЖ. Кроме того, Т1-время релаксации достоверно уменьшалось в динамике у пациентов с обратным ремоделированием ЛЖ на фоне оптимальной медикаментозной терапии [27].

Миокардит

Миокардит – это острое или хроническое воспаление миокарда, вызванное инфекцией, токсинами или аутоиммунными процессами. К осложнениям миокардита относятся сердечная недостаточность и внезапная сердечная смерть. К сожалению, до сих пор диагностика миокардита представляет трудности. Золотым стандартом диагностики является эндомиокардиальная биопсия. Однако эта инвазивная процедура имеет свои ограничения. Так, в случае очагового поражения миокарда при миокардите повышается вероятность получения ложноотрицательного результата, если биоптат получен из области, не затронутой воспалением. Принимая во внимание все риски и ограничения эндомиокардиальной биопсии, МРТ сердца при диагностике миокардита стала играть ключевую роль. Применение Т1- и Т2-картирования в совокупности с общепринятыми критериями МР-диагностики миокардита позволяет повысить точность исследования [28–32].

При Т1- и Т2-картировании вследствие отека и воспаления миокарда отмечается повышение времени как Т1-, так и Т2-релаксации. По имеющимся данным, нативное Т1- и Т2-картирование при миокардите обладает более высокой диагностической точностью и предсказательной способностью, чем отсроченное контрастирование с гадолиний-содержащими препаратами (рис. 2). Кроме того, Т1- и Т2-картирование позволяет отличить острую стадию миокардита от стадии реконвалесценции. Увеличение же Т2-времени релаксации коррелирует с наличием отека и воспаления в эндомиокардиальных биоптатах [33–37]. На фоне разрешения острой фазы миокардита отмечалось снижение Т2-времени, несмотря на наличие отсроченного контрастирования гадолиний-содержащими препаратами. Сохранение удлиненного Т2-времени релаксации после острой фазы коррелировало с повышенным риском сердечно-сосудистых событий, развитием дисфункции ЛЖ и увеличением частоты госпитализаций [36].

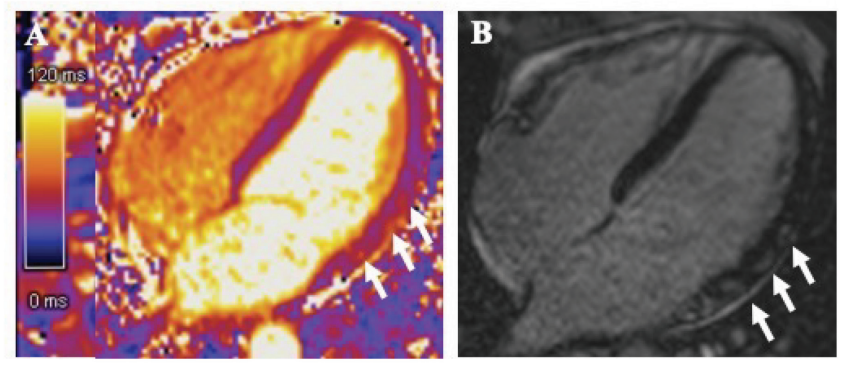


Рис. 2. Случай из клинической практики: магнитно-резонансная томография сердца пациента, 53 лет, с жалобами на дискомфорт за грудиной. Тропониновый тест положительный. За 4 дня до госпитализации перенес ротавирусную инфекцию. По данным коронароангиографии: стенотического поражения коронарных артерий не выявлено. Магнитно-резонансное исследование выполнено на томографе SIEMENS Healthineers MAGNETOM VIDA с напряженностью магнитного поля 3Тл (Германия)
А – Очаговое повышение времени Т2-релаксации при нативном Т2-картировании по боковой стенке левого желудочка (отмечено стрелками). В – Субэпикардиальное накопление контрастного препарата миокардом боковой стенки левого желудочка в отсроченную фазу (отмечено стрелками).

Fig. 2. Clinical case: cardiovascular magnetic resonance images of 53-year old male patient with chest discomfort and positive troponin test. 4 days earlier he had rotavirus infection. cardiovascular magnetic resonance was performed with 3T scanner (Siemens Magnetom Vida 3T, Germany)
A – Native T2-mapping showing locally increased T2 value in the lateral wall of left ventricle (arrows). B – Subepicardial late-gadolinium enhancement of the lateral wall of left ventricle (arrows).

Гипертрофическая кардиомиопатия

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) обусловлена развитием мутаций в генах, кодирующих белки саркомера. Опасным осложнением ГКМП является внезапная сердечная смерть. МРТ сердца играет важную роль в диагностике и стратификации риска осложнений при ГКМП [38]. Выявление фиброзных изменений в гипертрофированных сегментах при отсроченном контрастировании гадолиний-содержащими препаратами носит неблагоприятный прогноз. Как альтернатива отсроченному контрастированию в выявлении фиброзных изменений гипертрофированного миокарда может быть использовано нативное Т1-картирование [39, 40] (рис. 3). Использование параметрического картирования при ГКМП расширяет возможности оценки состояния миокарда вне зависимости от результатов отсроченного контрастирования гадолиний-содержащими препаратами. Например, при сравнении с группой контроля повышение Т1- и Т2-времен релаксации при картировании было выявлено как в гипертрофированных, так и в негипертрофированных сегментах. Кроме того, по мере прогрессирования гипертрофии при ГКМП отмечалось увеличение и Т1-, и Т2-времени релаксации. Повышение Т2-времени при ГКМП может быть обусловлено отложением коллагена, ишемией миокарда или микроваскулярной дисфункции вследствие гипертрофии миокарда и эндотелиальной дисфункции [41].

В недавнем исследовании при анализе Т2-картирования у 148 пациентов с ГКМП было выявлено, что у пациентов с повышением Т2 времени релаксации чаще регистрировались пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии. Таким образом, повышение Т2-времени может быть фактором риска нарушений ритма сердца [42].

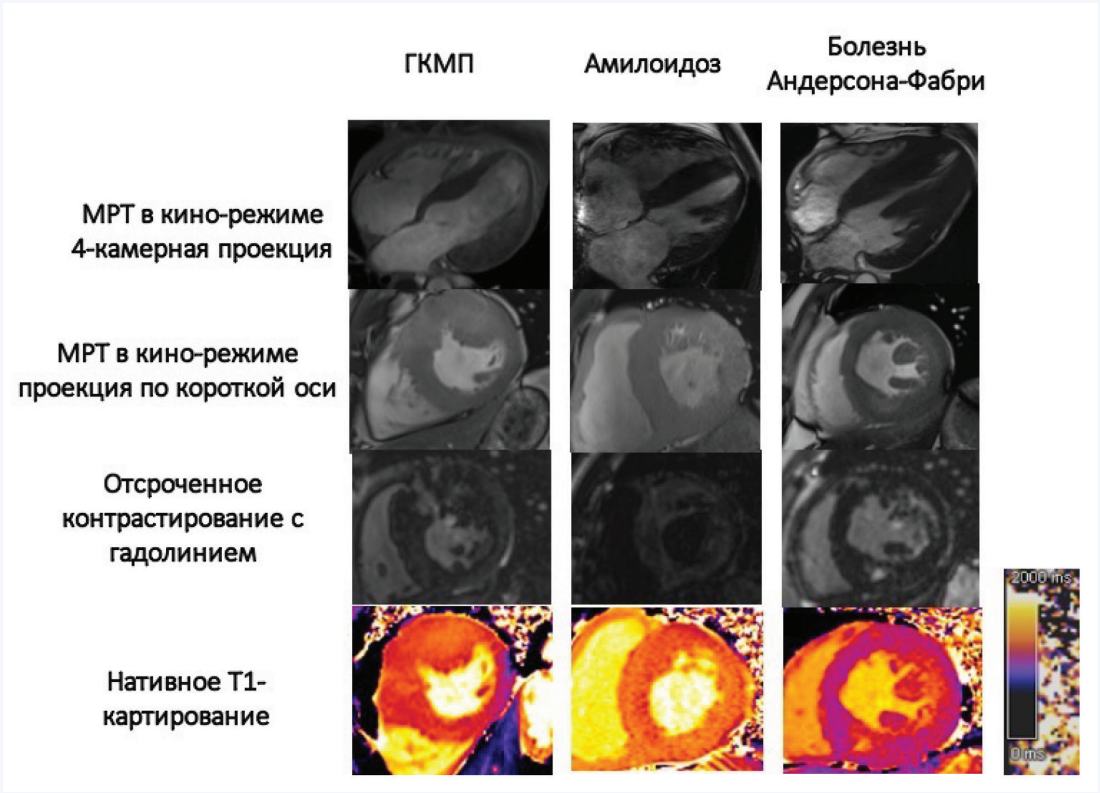


Рис. 3. Случаи из клинической практики. У представленных 3 пациентов имеет место гипертрофия миокарда левого желудочка, обусловленная различными причинами. Применение нативного Т1-картирования в ходе магнитно-резонансной томографии позволяет провести первоначальную дифференциальную диагностику поражения миокарда еще до введения контрастного препарата. Так, при амилоидозе отмечается значимое диффузное повышение Т1-времени релаксации. Для болезни Андерсона-Фабри характерно диффузное снижение Т1-времени релаксации. При гипертрофической кардиомиопатии имеет место повышение Т1-времени релаксации в наиболее гипертрофированных сегментах левого желудочка. Магнитно-резонансное исследование выполнено на томографе SIEMENS Healthineers MAGNETOM VIDA с напряженностью магнитного поля 3Тл (Германия).

Fig. 3. Clinical case: cardiovascular magnetic resonance images of 3 patients with myocardial hypertrophy of different origin. Native T1-mapping enables to perform myocardial characterization before contrast medium administration. In amyloidosis native T1-time is increased. In case of Anderson–Fabry disease native T1-time is decreased. In hypertrophic cardiomyopathy native T1-time is increased in the most thickened segments. cardiovascular magnetic resonance was performed with 3T scanner (Siemens Magnetom Vida 3T, Germany)

Амилоидоз

При амилоидозе сердца происходит отложение амилоида в тканях сердца, что приводит к прогрессирующему утолщению стенок сердца с последующим развитием диастолической дисфункции и рестриктивной кардиомиопатии. Поражение сердца при системном амилоидозе носит неблагоприятный прогноз вследствие прогрессирующей сердечной недостаточности [43].

Учитывая, что нативное Т1- и Т2-картирование осуществляется без использования контрастных препаратов, эти методики имеют важное значение в случае почечной недостаточности при амилоидозе, когда применение контрастных препаратов противопоказано.

При амилоидозе сердца отмечается повышение нативного Т1- и Т2-времени релаксации. Повышение нативного Т1-времени при картировании обладает такой же чувствительностью и специфичностью, что определение объема внеклеточного матрикса и отсроченное контрастирование гадолиний-содержащими препаратами [44] (см. рис. 3).

Повышение Т2-времени релаксации при картировании может иметь значение также в дифференциальной диагностике AL- и ATTR-амилоидоза. Так, было продемонстрировано, что Т2-время релаксации больше повышается при AL-амилоидозе, чем при ATTR-амилоидозе. Несмотря на более благоприятный прогноз, было показано, что при ATTR-амилоидозе выше масса миокарда ЛЖ, больше размер правого желудочка (ПЖ), ниже фракция выброса ЛЖ и ПЖ, более выражено отсроченное контрастирование гадолиний-содержащими препаратами, а также выше объем внеклеточного матрикса. Однако время Т2-релаксации достоверно выше при AL-амилоидозе. Была разработана модель дифференциальной диагностики этих типов амилоидоза, которая включает оценку нативного Т2-картирования, возраста пациента и функции ПЖ. Кроме того, повышение Т2-времени релаксации при AL-амилоидозе свидетельствовало о высоком риске смертности. На фоне терапии AL-амилоидоза показатели Т2-картирования снижались. Аналогичных закономерностей по Т2-картированию и ATTR-амилоидозу в отношении прогноза и лечения получено не было [43, 45–47].

Болезнь Андерсона–Фабри

БАФ – это наследственная Х-сцепленная лизосомальная болезнь накопления. Поражение сердца при БАФ отмечается у 40–60% пациентов и характеризуется развитием гипертрофии миокарда ЛЖ, миокардиальным фиброзом, брадиаритмиями или тахиаритмиями, нарушением функции клапанного аппарата и микрососудистой дисфункцией.

Частой причиной смерти пациентов с БАФ являются именно сердечно-сосудистые осложнения, такие как сердечная недостаточность и жизнеугрожающие нарушения ритма сердца [48–51].

В настоящее время разработана и применяется БАФ–специфическая терапия – энзим-заместительная терапия (ЭЗТ) альфа-галактозидазой и бета- галактозидазой, а также терапия шаперонами. При незначительной или умеренно выраженной гипертрофии ЛЖ назначение ЭЗТ позволяет уменьшить гипертрофию, а в случае выраженной гипертрофии ЛЖ дает возможность стабилизировать процесс [52–54]. Ранняя диагностика поражения сердца при БАФ со своевременным назначением ЭЗТ позволяет улучшить прогноз заболевания. Однако нередко гипертрофия миокарда ЛЖ при БАФ сперва может быть ошибочно расценена как ГКМП, что приводит к более позднему началу ЭЗТ и ухудшению прогноза.

Таким образом, дифференциальная диагностика гипертрофии при БАФ имеет важное клиническое значение. В настоящее время при диагностике поражения сердца при БАФ широко применяется МРТ. До 50% пациентов с БАФ при МРТ будут иметь признаки контрастирования миокарда базального сегмента заднебоковой стенки ЛЖ в отсроченную фазу [55]. Кроме оценки отсроченного контрастирования гадолиний-содержащими препаратами, в диагностике поражений сердца при БАФ важную роль приобретает нативное Т1-картирование. В случае БАФ отмечается значимое снижение глобального Т1-времени релаксации, что обусловлено накоплением гликосфинголипидов в кардиомиоцитах (см. рис. 3).

При Т2-картировании повышение Т2-времени релаксации отмечалось изолированно в заднебоковом сегменте ЛЖ, где чаще всего при БАФ выявлялось отсроченное накопление гадолиний-содержащего контрастного препарата [56, 57].

Перегрузка миокарда железом

Перегрузка миокарда железом может развиться вследствие гемохроматоза или частых переливаний крови. Осложнениями данного состояния являются жизнеугрожающие нарушения ритма сердца и сердечная недостаточность. МРТ с нативным картированием помогает в диагностике перегрузки миокарда железом. Наиболее специфично в этом случае Т2-картирование. Кроме того, картирование помогает в оценке эффективности терапии. При Т1- и Т2-картировании отмечается уменьшение Т1- и Т2-времени релаксации [58–60].

Выводы

Нативное Т1- и Т2-картирование миокарда в протоколе МРТ является простой и удобной техникой количественного анализа состояния миокарда, не требующей введения контрастного препарата. Диапазон референсных значений определяется для каждого конкретного МР-томографа и МР-протокола с учетом применяемой последовательности сканирования.

Нативное Т1- и Т2-картирование позволяет выявить и оценить поражение миокарда сердца на различных этапах патологического процесса, улучшить процесс дифференциальной диагностики и, как следствие, в определенных случаях дает возможность скорректировать лечение в ранние сроки.

Литература / References

1. Kim P.K., Hong Y.J., Im D.J., Suh Y.J., Park C.H., Kim J.Y. et al. Myocardial T1 and T2 mapping: techniques and clinical applications. *Korean J. Radiol.* 2017;18(1):113–131. DOI: 10.3348/kjr.2017.18.1.113.
2. Piechnik S.K., Ferreira V.M., Lewandowski A.J., Ntusi N.A., Banerjee R., Holloway C. et al. Normal variation of magnetic resonance T1 relaxation times in the human population at 1.5 T using ShMOLLI. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2013;15(1):13. DOI: 10.1186/1532-429X-15-13.
3. Mewton N., Liu C.Y., Croisille P., Bluemke D., Lima J.A. Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011;57:891–903. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.11.013.
4. Radunski U.K., Lund G.K., Stehning C., Schnackenburg B., Bohnen S., Adam G. et al. CMR in patients with severe myocarditis: diagnostic value of quantitative tissue markers including extracellular volume imaging. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2014;7(7):667–675. DOI: 10.1016/j.jcmg.2014.02.005.
5. Piechnik S.K., Ferreira V.M., Dall'Armellina E., Cochlin L.E., Greiser A., Neubauer S. et al. Shortened Modified Look-Locker Inversion recovery (ShMOLLI) for clinical myocardial T1- mapping at 1.5 and 3 T within a 9 heartbeat breathhold. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2010;12(1):69. DOI: 10.1186/1532-429X-12-69.
6. Chow K., Flewitt J.A., Green J.D., Pagano J.J., Friedrich M.G., Thompson R.B. Saturation recovery single-shot acquisition (SASHA) for myocardial T(1) mapping. *Magn. Reson. Med.* 2014;71(6):2082–2095. DOI: 10.1002/mrm.24878.
7. Messroghli D.R., Greiser A., Fröhlich M., Dietz R., Schulz-Menger J. Optimization and validation of a fully-integrated pulse sequence for

modified Look-Locker inversion-recovery (MOLLI) T1 mapping of the heart. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2007;26(4):1081–1086. DOI: 10.1002/jmri.21119.
8. Messroghli D.R., Radjenovic A., Kozerke S., Higgins D.M., Sivananthan M.U., Ridgway J.P. Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart. *Magn. Reson. Med.* 2004;52(1):141–146. DOI: 10.1002/mrm.20110.
9. Weingärtner S., Akçakaya M., Basha T., Kissinger K.V., Goddu B., Berg S. et al. Combined saturation / inversion recovery sequences for improved evaluation of scar and diffuse fibrosis in patients with arrhythmia or heart rate variability. *Magn. Reson. Med.* 2014;71(3):1024–1034. DOI: 10.1002/mrm.24761.
10. O'Brien A.T., Gil K.E., Varghese J., Simonetti O.P., Zareba K.M. T2 mapping in myocardial disease: a comprehensive review. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2022;24(1):33. DOI: 10.1186/s12968-022-00866-0.
11. Willerson J.T., Scales F., Mukherjee A., Platt M., Templeton G.H., Fink G.S. et al. Abnormal myocardial fluid retention as an early manifestation of ischemic injury. *Am. J. Pathol.* 1977;87(1):159–188.
12. Wisenberg G., Prato F.S., Carroll S.E., Turner K.L., Marshall T. Serial nuclear magnetic resonance imaging of acute myocardial infarction with and without reperfusion. *Am. Heart J.* 1988;115(3):510–518. DOI: 10.1016/0002-8703(88)90798-3.
13. Ugander M., Bagi P.S., Oki A.J., Chen B., Hsu L.Y., Aletras A., et al. Myocardial edema as detected by pre-contrast T1 and T2 CMR delineates area at risk associated with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2012;5(6):596–603. DOI: 10.1016/j.jcmg.2012.01.016.
14. Goldfarb J.W., Arnold S., Han J. Recent myocardial infarction: assessment with unenhanced T1-weighted MR imaging. *Radiology.* 2007;245(1):245–250. DOI: 10.1148/radiol.2451061590.
15. Bulluck H., White S.K., Rosmini S., Bhuva A., Treibel T.A., Fontana M. et al. T1 mapping and T2 mapping at 3T for quantifying the area-at-risk in reperfused STEMI patients. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2015;12;17(1):73. DOI: 10.1186/s12968-015-0173-6.
16. Zia M.I., Ghugre N.R., Connelly K.A., Strauss B.H., Sparkes J.D., Dick A.J. et al. Characterizing myocardial edema and hemorrhage using quantitative T2 and T2* mapping at multiple time intervals post ST-segment elevation myocardial infarction. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2012;5(5):566–572. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.112.973222.
17. Suranyi P., Elgavish G.A., Schoepf U.J., Ruzsics B., Kiss P., van Assen M. et al. Myocardial tissue characterization by combining late gadolinium enhancement imaging and percent edema mapping: a novel T2 map-based MRI method in canine myocardial infarction. *Eur. Radiol. Exp.* 2018;2(1):6. DOI: 10.1186/s41747-018-0037-6.
18. Tahir E., Sinn M., Bohnen S., Avanesov M., Säring D., Stehning C. et al. Acute versus chronic myocardial infarction: diagnostic accuracy of quantitative native T1 and T2 mapping versus assessment of edema on standard T2-weighted cardiovascular MR images for differentiation. *Radiology.* 2017;285(1):83–91. DOI: 10.1148/radiol.2017162338.
19. Carrick D., Haig C., Ahmed N., McEntegart M., Petrie M.C., Eteiba H. et al. Myocardial hemorrhage after acute reperfused ST-segment-elevation myocardial infarction: relation to microvascular obstruction and prognostic significance. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2016;9(1):e004148. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.115.004148.
20. Liu A., Wijesurendra R.S., Francis J.M., Robson M.D., Neubauer S., Piechnik S.K., Ferreira V.M. Adenosine stress and rest T1 mapping can differentiate between ischemic, infarcted, remote, and normal myocardium without the need for gadolinium contrast fgents. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2016;9(1):27–36. DOI: 10.1016/j.jcmg.2015.08.018.
21. Burrage M.K., Shanmuganathan M., Zhang, Q., Hann E., Popescu I.A., Soundarajan R. et al. Cardiac stress T1-mapping response and extracellular volume stability of MOLLI-based T1-mapping methods. *Sci. Rep.* 2021;11(1):13568. DOI: 10.1038/s41598-021-92923-4.
22. Mewton N., Liu C.Y., Croisille P., Bluemke D., Lima J.A. Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011;57(8):891–903. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.11.013.
23. Mordi I., Carrick D., Bezerra H., Tzemos N. T1 and T2 mapping for early diagnosis of dilated non-ischaemic cardiomyopathy in middle-aged patients and differentiation from normal physiological adaptation. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2016;17(7):797–803. DOI: 10.1093/ehjci/jev216.
24. Nishii T., Kono A.K., Shigeru M., Takamine S., Fujiwara S., Kyotani K. et al. Cardiovascular magnetic resonance T2 mapping can detect myocardial edema in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 2014;30 Suppl. 1:65–72. DOI: 10.1007/s10554-014-0414-z.
25. Jeserich M., Föll D., Olschewski M. Kimmel S., Friedrich M.G., Bode C. et al. Evidence of myocardial edema in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *Clin. Cardiol.* 2012;35(6):371–376. DOI: 10.1002/clc.21979.
26. Spieker M., Katsianos E., Gastl M., Behm P., Horn P., Jacoby C. et al. T2 mapping cardiovascular magnetic resonance identifies the presence of myocardial inflammation in patients with dilated cardiomyopathy as compared to endomyocardial biopsy. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2018;19(5):574–582. DOI: 10.1093/ehjci/jex230.
27. Xu Y., Li W., Wan K., Liang Y., Jiang X., Wang J. et al. Myocardial tissue reverse remodeling after guideline-directed medical therapy in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circ. Heart Fail.* 2021;14(1):e007944. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007944.
28. Caforio A.L., Pankuweit S., Arbustini E., Basso C., Gimeno-Blanes J., Felix S.B. et al.; European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur. Heart J.* 2013;34(33):2636–2648, 2648a–2648d. DOI: 10.1093/eurheartj/eht210.
29. Spieker M., Haberkorn S., Gastl M., Behm P., Katsianos S., Horn P. et al. Abnormal T2 mapping cardiovascular magnetic resonance correlates with adverse clinical outcome in patients with suspected acute myocarditis. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2017;19(1):38. DOI: 10.1186/s12968-017-0350-x.
30. Lurz P., Luecke C., Eitel I., Föhrenbach F., Frank C., Grothoff M. et al. Comprehensive cardiac magnetic resonance imaging in patients with suspected myocarditis: the myoracer-trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;67(15):1800–1811. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.02.013.
31. Tschöpe C., Ammirati E., Bozkurt B., Caforio A.L.P., Cooper L.T., Felix S.B. et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat. Rev. Cardiol.* 2021;18(3):169–193. DOI: 10.1038/s41569-020-00435-x.
32. Bönner F., Spieker M., Haberkorn S., Jacoby C., Flögel U., Schnackenburg B. et al. Myocardial T2 mapping increases noninvasive diagnostic accuracy for biopsy-proven myocarditis. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2016;9(12):1467–1469. DOI: 10.1016/j.jcmg.2015.11.014.
33. Hinojar R., Foote L., Arroyo Ucar E., Jackson T., Jabbour A., Yu C.Y. et al. Native T1 in discrimination of acute and convalescent stages in patients with clinical diagnosis of myocarditis: a proposed diagnostic algorithm using CMR. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2015;8(1):37–46. DOI: 10.1016/j.jcmg.2014.07.016.
34. Ferreira V.M., Piechnik S.K., Dall'Armellina E., Karamitsos T.D., Francis J.M., Ntusi N. et al. T(1) mapping for the diagnosis of acute myocarditis using CMR: comparison to T2-weighted and late gadolinium enhanced imaging. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2013;6(10):1048–1058. DOI: 10.1016/j.jcmg.2013.03.008.
35. Ferreira V.M., Piechnik S.K., Dall'Armellina E., Karamitsos T.D., Francis J.M., Ntusi N. et al. Native T1-mapping detects the location, extent and patterns of acute myocarditis without the need for gadolinium contrast agents. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2014;16(1):36. DOI: 10.1186/1532-429X-16-36.
36. Spieker M., Haberkorn S., Gastl M., Behm P., Katsianos S., Horn P. et al. Abnormal T2 mapping cardiovascular magnetic resonance correlates with adverse clinical outcome in patients with suspected acute myocarditis. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2017;19(1):38. DOI: 10.1186/s12968-017-0350-x.
37. Bohnen S., Radunski U.K., Lund G.K., Kandolf R., Stehning C., Schnackenburg B. et al. Performance of t1 and t2 mapping cardiovascular magnetic resonance to detect active myocarditis in patients with recent-onset heart failure. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2015;8(6):e003073. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.114.003073.
38. Мершина Е.А., Синицын В.Е., Ларина О.М. Магнитно-резонансная томография сердца в диагностике гипертрофической кардиомиопатии и стратификации риска внезапной сердечной смерти. *Клин. и эксперимент. хир. Журн. им. акад. Б.В. Петровского.* 2019;7(3):70–78.
[Mershina E.A., Sinitsyn V.E., Larina O.M. Cardiac magnetic resonance in diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death risk stratification. *Clin. Experiment. Surg. Petrovsky J.* 2019;7(3):70–78. (In Russ.)]. DOI: 10.24411/2308-1198-2019-13008.
39. Баев М.С., Рыжков А.В., Гаврилова Е.А., Труфанов Г.Е. Клиническое применение Т1-картирования миокарда: обзор литературы и первый опыт клинического применения. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2022;37(1):17–26.
[Baev M.S., Ryzhkov A.V., Gavrilova E.A., Trufanov G.E. Clinical application of T1-myocardial mapping: Review of literature and first experience of clinical application. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2022;37(1):17–26. (In Russ.)]. DOI: 10.29001/2073-8552-2022-37-1-17-26.
40. Małek Ł.A., Werys K., Kłopotowski M., S´piewak M., Miłosz-Wieczorek B., Mazurkiewicz Ł. et al. Native T1-mapping for non-contrast assessment

of myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy – comparison with late enhancement quantification. *Magn. Reson. Imaging.* 2015;33(6):718–724. DOI: 10.1016/j.mri.2015.04.001.
41. Huang L., Ran L., Zhao P., Tang D., Han R., Ai T. et al. MRI native T1 and T2 mapping of myocardial segments in hypertrophic cardiomyopathy: tissue remodeling manifested prior to structure changes. *Br. J. Radiol.* 2019;92(1104):20190634. DOI: 10.1259/bjr.20190634.
42. Baig M., Galazka P., Dakwar O., Syed S.A., Sawlani R., Shahir K. et al. Prevalence of myocardial edema with T2-mapping in hypertrophic cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021;77(18 Suppl. 1):1303. DOI: 10.1016/s0735-1097(21)02661-9.
43. Ridouani F., Damy T., Tacher V., Derbel H., Legou F., Sifaoui I. et al. Myocardial native T2 measurement to differentiate light-chain and transthyretin cardiac amyloidosis and assess prognosis. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2018;20(1):58. DOI: 10.1186/s12968-018-0478-3.
44. Pan J.A., Kerwin M.J., Salerno M. Native T1 mapping, extracellular volume mapping, and late gadolinium enhancement in cardiac amyloidosis: a meta-analysis. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2020;13(6):1299–1310. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.03.010.
45. Banypersad S.M. The evolving role of cardiovascular magnetic reso-nance imaging in the evaluation of systemic amyloidosis. *Magn. Reson. Insights.* 2019;12:1178623X19843519. DOI: 10.1177/1178623X19843519.
46. Slivnick J.A., Tong M.S., Nagaraja H.N., Elamin M.B., Wallner A., O'Brien A. et al. Novel cardiovascular magnetic resonance model to distinguish immunoglobulin light chain from transthyretin cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2021;14(1):302–304. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.07.030.
47. Kotecha T., Martinez-Naharro A., Treibel T.A, Francis R., Nordin S., Abdel-Gadir A. et al. Myocardial edema and prognosis in amyloidosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;71(25):2919–2931. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.03.536.
48. Kampmann C., Linhart A., Baehner F., Palecek T., Wiethoff C.M., Miebach E. et al. Onset and progression of the Anderson-Fabry disease related cardiomyopathy. *Int. J. Cardiol.* 2008;130(3):367–373. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.03.007.
49. Krämer J., Niemann M., Störk S., Frantz S., Beer M., Ertl G. et al. Relation of burden of myocardial fibrosis to malignant ventricular arrhythmias and outcomes in Fabry disease. *Am. J. Cardiol.* 2014;114(6):895–900. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.06.019.
50. Patel V., O'Mahony C., Hughes D., Rahman M.S., Coats C., Murphy E. et al. Clinical and genetic predictors of major cardiac events in patients with Anderson-Fabry disease. *Heart.* 2015;101(12):961–966. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-306782.
51. Germain D.P., Charrow J., Desnick R.J., Guffon N., Kempf J., Lachmann R.H. et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. *J. Med. Genet.* 2015;52(5):353–358. DOI: 10.1136/jmedgenet-2014-102797.
52. Motwani M., Banypersad S., Woolfson P., Waldek S. Enzyme replacement therapy improves cardiac features and severity of Fabry disease. *Mol. Genet. Metab.* 2012;107(1–2):197–202. DOI: 10.1016/j.ymgme.2012.05.011.
53. Beck M., Hughes D., Kampmann C., Larroque S., Mehta A., Pintos-Morell G., et al.; Fabry Outcome Survey Study Group. Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: A Fabry Outcome Survey analysis. *Mol. Genet. Metab. Rep.* 2015;3:21–27. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2015.02.002.
54. Moon J.C., Sachdev B., Elkington A.G., McKenna W.J., Mehta A., Pennell D.J. et al. Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson-Fabry disease. Evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium. *Eur. Heart J.* 2003;24(23):2151–2155. DOI: 10.1016/j.ehj.2003.09.017.
55. Militaru S., Ginghina C., Popescu B.A., Saftoiu A., Linhart A., Jurcut R. Multimodality imaging in Fabry cardiomyopathy: from early diagnosis to therapeutic targets. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2018;19(12):1313–1322. DOI: 10.1093/ehjci/jey132.
56. Nordin S., Kozor R., Bulluck H., Castelletti S., Rosmini S., Abdel-Gadir A. et al. Cardiac fabry disease with late gadolinium enhancement is a chronic inflammatory cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;68(15):1707–1708. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.07.741.
57. 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. DOI: 10.1186/s12968-017-0389-8.
58. Sado D.M., Maestrini V., Piechnik S.K., Banypersad S.M., White S.K., Flett A.S. et al. Noncontrast myocardial T1 mapping using cardiovascular magnetic resonance for iron overload. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2015;41(6):1505–1511. DOI: 10.1002/jmri.24727.
59. Torlasco C., Cassinerio E., Roghi A., Faini A., Capecchi M., Abdel-Gadir A. et al. Role of T1 mapping as a complementary tool to T2* for non-invasive cardiac iron overload assessment. *PLoS One.* 2018;13(2):e0192890. DOI: 10.1371/journal.pone.0192890.
60 Krittayaphong R., Zhang S., Saiviroonporn P., Viprakasit V., Tanapibunpon P., Komoltri C. et al. Detection of cardiac iron overload with native magnetic resonance T1 and T2 mapping in patients with thalassemia. *Int. J. Cardiol.* 2017;248:421–426. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.06.100.

Информация о вкладе авторов

Мершина Е.А. предложила концепцию обзора.

Рыжкова Е.В., Лисицкая М.В. организовали сбор литературных данных, анализировали и интерпретировали полученные данные, написали первую версию рукописи.

Харлап М.С., Синицын В.Е. внесли вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Information on author contributions

Mershina E.A. proposed the concept of review.

Ryzhkova E.V., Lisitskaya M.V. organized the collection of literary data, analyzed and interpreted the obtained data, wrote the first version of the manuscript.

Kharlap M.S., Sinitsyn V.E. contributed to the revision of the original version of the manuscript.

All authors gave their final consent to the submission of the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and integrity.

Сведения об авторах

Мершина Елена Александровна, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, отдел лучевой диагностики, заведующий отделением рентгенодиагностики с кабинетами МРТ и КТ, медицинский научно-образовательный центр, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; доцент кафедры лучевой диагностики, факультет фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова. ORCID 0000-0002-1266-4926.

E-mail: elena_mershina@mail.ru.

Рыжкова Евгения Викторовна, младший научный сотрудник, отдел клинической кардиологии, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-кардиолог, врач лучевой

Information about the authors

Elena A. Mershina, Cand. Sci. (Med.), PhD, Leading Research Scientist, Head of Radiology Department, Medical Research and Educational Center; Assistant Professor, Department of Radiology at the Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University. ORCID 0000-0002-1266-4926.

E-mail: elena_mershina@mail.ru.

Evgeniya V. Ryzhkova, Junior Research Scientist, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Medical Research and Educational Center, Lomonosov Moscow State University. ORCID 0000-0003-3629-0591.

E-mail: evgenia_ryzhkova@list.ru.

диагностики (УЗД и рентгенология), Медицинский научно-образовательный центр, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова. ORCID 0000-0003-3629-0591.
E-mail: evgenia_ryzhkova@list.ru.

Лисицкая Мария Валерьевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отдел лучевой диагностики, врач-рентгенолог отделения рентгенодиагностики с кабинетами МРТ и КТ, Медицинский научно-образовательный центр, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова. ORCID 0000-0002-8402-7643.
E-mail: lissenok@inbox.ru.

Харлап Мария Сергеевна, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, отдел нарушений сердечного ритма и проводимости, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-6855-4857.
E-mail: kharlapmaria@yahoo.com.

Синицын Валентин Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики и терапии, факультет фундаментальной медицины, заведующий отделом лучевой диагностики, Медицинский научно-образовательный центр, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова. ORCID 0000-0002-5649-2193.
E-mail: vsini@mail.ru.

Рыжкова Евгения Викторовна, e-mail: evgenia_ryzhkova@list.ru.

Поступила 08.07.2023

Maria V. Lisitskaya, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Radiation Diagnostics, Radiologist of the Department of X-ray Diagnostics with MRI and CT, Medical Research and Educational Center, Lomonosov Moscow State University. ORCID 0000-0002-8402-7643.
E-mail: lissenok@inbox.ru.

Maria S. Kharlap, Cand. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Arrythmology Department, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-6855-4857.
E-mail: kharlapmaria@yahoo.com.

Valentin E. Sinitsyn, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Radiation Diagnostics and Therapy, Faculty of Fundamental Medicine, Head of the Department of Radiation Diagnostics, Medical Research and Educational Center, Lomonosov Moscow State University. ORCID 0000-0002-5649-2193.
E-mail: vsini@mail.ru.

Evgeniya V. Ryzhkova, e-mail: evgenia_ryzhkova@list.ru.

Received July 08, 2023

CC BY 4.0

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-58-65
УДК 616.24-006.6-085.277.3.03

Возможности совмещенной ПЭТ / КТ с 18F-ФДГ в оценке эффективности таргетной терапии у больных немелкоклеточным раком легкого

В.А. Струтынский[1], В.Е. Синицын[1], Г.Е. Ройтберг[2], О.Е Платонова[3]

[1] Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины,
119991, Российская Федерация, Москва, Ломоносовский пр., 27, корп. 1

[2] Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, факультет дополнительного профессионального образования,
117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1

[3] АО «Медицина»,
125047, Российская Федерация, Москва, 2-й Тверской-Ямской пер., 10

Аннотация

Введение. Ранняя оценка эффекта таргетной терапии у пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) и мутацией в гене EGFR имеет значение для своевременной коррекции противоопухолевой терапии.

Цель: изучить возможности совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии с ^{18}F-фтордезоксиглюкозой (ПЭТ / КТ с ^{18}F-ФДГ) с использованием критериев RECIST 1,1 и PERCIST 1.0. в сравнительной оценке эффекта различных вариантов таргетной терапии у пациентов с НМРЛ и мутацией в гене EGFR.

Материал и методы. В исследование включены 86 пациентов с НМРЛ II–IV стадии, в том числе 56 пациентов с наличием мутации в гене EGFR. Из них 32 пациента получали таргетную монотерапию ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) – гефитинибом или эрлотинибом и 24 пациента – комбинированную терапию (ИТК + бевацизумаб). Контрольную группу составили 30 пациентов, которые получали платиносодержащие химиотерапевтические препараты в сочетании с бевацизумабом. Эффект противоопухолевой терапии оценивали с помощью метода совмещенной ПЭТ / КТ с ^{18}F-ФДГ с использованием критериев RECIST 1.1 и PERCIST 1.0. Сопоставляли результаты исследования до начала лечения и через 4–6 нед. лечения.

Результаты. При повторном исследовании ПЭТ / КТ с ^{18}F-ФДГ частичный положительной ответ на лечение как опухолевых очагов, так и пораженных регионарных лимфатических узлов по метаболическим критериям PERCIST 1.0. отмечался в 1,3–1,8 раза чаще, чем при использовании анатомических критериев RECIST 1.1 (p = 0,049). Частота положительного ответа на лечение у пациентов, получавших таргетную монотерапию, оказалась вполне сопоставимой с таковой у пациентов контрольной группы (43,7 и 40,0% соответственно). По данным повторной ПЭТ / КТ ^{18}F-ФДГ и метаболическим критериям PERCIST 1.0, у пациентов, получавших комбинированную таргетную терапию, частичный положительный эффект лечения (58,3%) наблюдался в 1,4 раза чаще, а прогрессирование заболевания в 4 раза реже, чем в подгруппе таргетной монотерапии и в группе контроля (p = 0,043).

Выводы. Возможности ранней оценки эффекта противоопухолевой терапии с помощью ПЭТ / КТ с ^{18}F-ФДГ возрастают при использовании метаболических критериев PERCIST 1.0 – более чувствительных, чем анатомические критерии RECIST 1.1. По данным ПЭТ / КТ с ^{18}F-ФДГ, у пациентов с НМРЛ и мутацией в гене EGFR эффект комбинированной терапии ИТК в сочетании с бевацизумабом существенно превышает не только результат таргетной монотерапии, но и эффект химиотерапевтического лечения пациентов контрольной группы.

Ключевые слова:	немелкоклеточный рак легких, позитронно-эмиссионная компьютерная томография с 18F-фтордезоксиглюкозой, таргетная терапия, бевацизумаб.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	финансовая заинтересованность авторов в представленных материалах или методах отсутствует.

Струтынский Владислав Андреевич, e-mail: Magama91@gmail.com.

Соответствие принципам этики:	исследование проводилось ретроспективно, пациенты направлялись на ПЭТ / КТ по медицинским показаниям согласно текущим клиническим рекомендациям МЗ РФ. По этой причине согласие этического комитета для выполнения данного исследования не требовалось.
Для цитирования:	Струтынский В.А., Синицын В.Е., Ройтберг Г.Е., Платонова О.Е. Возможности совмещенной ПЭТ / КТ с 18F-ФДГ в оценке эффективности таргетной терапии у больных немелкоклеточным раком легкого. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2023;39(3):58–65. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-58-65.

Possibilities of combined PET/CT with 18F-FDG in evaluating the effectiveness of targeted therapy in patients with non-small cell lung cancer

Vladislav A. Strutynsky[1], Valentin E. Sinitsyn[1], Grigory E. Roytberg[2], Oksana E. Platonova[3]

[1] Medical Research and Education Center of M.V. Lomonosov Moscow State University, Faculty of Fundamental Medicine, 27, corp. 1, Lomonosovsky pr., Moscow, 119991, Russian Federation

[2] Pirogov Russian National Research Medical University, School of Continuing Medical Education, 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation

[3] Joint-stock company “Medicine”, 10, 2nd Tverskaya-Yamskaya Lane, Moscow, 125047, Russian Federation

Abstract

Introduction. Early assessment of the effect of targeted therapy in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) and a mutation in the EGFR gene is important for the timely correction of antitumor therapy.

Aim: To study the possibilities of combined positron emission and computed tomography with 18F-fluorodeoxyglucose (PET/CT with 18F-FDG) using the RECIST 1.1 and PERCIST 1.0 criteria. In a comparative assessment of the effect of various targeted therapy options in patients with NSCLC and a mutation in the EGFR gene.

Material and Methods. The study included 86 patients with stage II-IV NSCLC, including 56 patients with a mutation in the EGFR gene. Of these, 32 patients received targeted monotherapy with tyrosine kinase inhibitors (TKI) – gefitinib or erlotinib and 24 patients received combination therapy (TKI + bevacizumab). The control group consisted of 30 patients who received platinum-containing chemotherapy drugs in combination with bevacizumab. The effect of antitumor therapy was evaluated using the combined PET method/CT with 18F-FDG using RECIST 1.1 and PERCIST 1.0 criteria. The results of the study were compared before the start of treatment and after 4-6 weeks of treatment.

Results. In the repeated study of PET/CT with 18F-FDG, a partial positive response to the treatment of both tumor foci and affected regional lymph nodes according to the metabolic criteria PERCIST 1.0. was observed 1.3–1.8 times more often than when using the anatomical criteria RECIST 1.1. (p = 0,049). The frequency of a positive response to treatment in patients receiving targeted monotherapy was quite comparable to that in patients in the control group (43.7 and 40.0%, respectively). Based on 18F-FDG repeat PET/CT and PERCIST 1.0 metabolic criteria in patients receiving combined targeted therapy, a partial positive effect of treatment (58.3%) was observed 1.4 times more often, and disease progression was 4 times less common than in the subgroup of targeted monotherapy and in the control group (p = 0,043) .

Conclusions. Possibilities of early assessment of the effect of antitumor therapy using PET/CT with 18F-FDG increase when using the metabolic criteria PERCIST 1.0 – more sensitive than the anatomical criteria RECIST 1.1. According to PET/CT with 18F-FDG in patients with NSCLC and a mutation in the EGFR gene, the effect of combined therapy of TKI in combination with bevacizumab significantly exceeds not only the result of targeted monotherapy, but also the effect of chemotherapeutic treatment of patients in the control group.

Keywords:	non-small cell lung cancer (NSCLC), positron emission computed tomography with 18F-fluorodeoxyglucose (PET/CT with 18F-FDG), targeted therapy, bevacizumab.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	there is no financial interest of the authors in the submitted materials or methods.
Adherence to ethical standards:	The study was conducted retrospectively. Patients were referred for PET-CT for medical reasons, in accordance with the current clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. For this reason, consent from an ethical committee was not required for this study.

For citation: Strutynsky V.A., Sinitsyn V.E., Roytberg G.E., Platonova O.E. Possibilities of combined PET/CT with 18F-FDG in evaluating the effectiveness of targeted therapy in patients with non-small cell lung cancer. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2023;38(3):58–65. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-3-58-65.

Введение

Рак легкого является одним из наиболее распространенных видов злокачественных опухолей [1], причем на долю немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) приходится около 85% всех случаев заболевания. В России заболеваемость раком легкого составляет 63,6 на 100 тыс. населения для мужчин и 7,0 на 100 тыс. населения для женщин, а смертность от рака легкого занимает первое место среди причин смерти от других злокачественных опухолей [1]. Высокая заболеваемость и смертность подчеркивает актуальность разработки более информативных методов ранней диагностики и оценки эффекта лечения этого заболевания.

Поскольку около 70% случаев НМРЛ диагностируется на поздних III–IV стадиях заболевания [2], значительному числу этих больных показано только противоопухолевое лекарственное или лучевое лечение. Причем в последнее время большие надежды возлагаются на применение у части больных НМРЛ с наличием активирующей мутации в гене EGFR молекулярно направленной таргетной терапии, которая позволяет достоверно улучшить частоту объективного ответа и выживаемость без прогрессирования заболевания у этих больных по сравнению с химиотерапией (ХТ) [3–6].

Одним из информативных неинвазивных методов диагностики и стадирования НМРЛ и оценки эффекта противоопухолевой терапии является метод совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии с ^{18}F-фтордезоксиглюкозой (ПЭТ / КТ с ^{18}F-ФДГ) [2, 7–11]. Метод основан на измерении количественных морфологических характеристик опухоли согласно критериям RECIST 1.1 (Response evaluation criteria in solid tumors) или оценке метаболической активности солидных опухолей по критериям PERCIST 1.0 (Positron Emission tomography Response Criteria In Solid Tumors), отражающим изменение степени поглощения опухолью ^{18}F-ФДГ на фоне лечения. Использование последних критериев позволяет существенно повысить информативность ПЭТ / КТ ^{18}F-ФДГ в связи с тем, что метаболический ответ опухоли на лечение значительно опережает изменение морфологических параметров, что позволяет прогнозировать результаты лечения даже на начальных стадиях противоопухолевой терапии [2, 10–14].

В отечественной литературе результаты оценки эффективности лучевой терапии и ХТ больных НМРЛ с использованием ПЭТ / КТ ^{18}F-ФДГ и метаболических критериев PERCIST 1.0 представлены в сравнительно небольшом количестве публикаций [2, 4, 8–10], и ни в одной из них нет данных об изучении возможностей метода ПЭТ / КТ с ^{18}F-ФДГ для сравнительной оценки эффективности различных вариантов таргетной терапии у больных НМРЛ.

Цель исследования: изучить возможности совмещенной ПЭТ / КТ ^{18}F-ФДГ с использованием критериев RECIST 1,1 и PERCIST 1.0 в сравнительной оценке эффективности различных вариантов таргетной терапии у больных НМРЛ с мутацией в гене EGFR.

Материал и методы

В исследование включены 86 пациентов с верифицированным НМРЛ, преимущественно аденокарциномой. Все больные были разделены на две группы (табл. 1). В основную группу вошли 56 пациентов с НМРЛ и наличием активирующей мутации в гене EGFR (средний возраст – 60,9 ± 11,4 лет). Всем больным в качестве терапии первой линии было назначено лечение ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) первого поколения. Причем 32 пациента (1-я подгруппа) получали монотерапию гефитинибом или эрлотинибом (перорально в дозе 250 мг и 150 мг в сут соответственно), а 24 пациента (2-я подгруппа) – комбинированную терапию: гефитиниб или эрлотиниб + бевацизумаб (15 мг/кг в/в каждые 3 нед.).

В контрольную группу вошли 30 больных НМРЛ без активирующих мутаций в гене EGFR (средний возраст – 57,2 ± 2,9 лет), у которых в качестве терапии первой линии применялась ХТ на основе препаратов платины (карбоплатин, пеметрексед, паклитаксел) в сочетании с бевацизумабом (28 больных) или с пембролизумабом (2 пациента).

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных больных немелкоклеточным раком легкого ($M \pm m$)

Table 1. Clinical characteristics of the examined patients with non-small cell lung cancer ($M \pm m$)

Признаки Signs	Группы больных Patient groups		*p*
	Основная Main *n* = 56	Контрольная Control *n* = 30	
Возраст, лет Age, years	60,9 ± 11,4	57,2 ± 10,2	0,467
Мужчины Men	21 (37,5)	14 (46,7)	0,409
Женщины Women	35 (62,5)	16 (53,3)	0,088
I–II стадии НМРЛ Stages I–II NSCLC	23 (41,1)	19 (63,3)	0,081
III–IV стадии НМРЛ Stages III–IV NSCLC	33 (58,9)	11 (36,7)	0,081
Курение Smoking	3 (9,4)	10 (33,3)	0,005
Гипертоническая болезнь 2-й стадии Hypertension stage 2	7 (12,5)	6 (20,0)	0,354
Сахарный диабет Diabetes mellitus	6 (10,7)	4 (13,3)	0,718
ИБС: стенокардия I–II ФК CHD: angina pectoris I–II FC	8 (14,3)	5 (16,7)	0,768
Хронический бронхит Chronic bronchitis	7 (12,5)	6 (20,0)	0,354

Примечание: НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФК – функциональный класс по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA).

Note: NSCLC – non-small cell lung cancer, CHD – coronary heart disease, FC – functional class according to the classification of the New York Heart Association (NYHA).

Как видно из таблицы 1, существенных отличий половозрастного состава больных обеих групп, а также частоты выявления III–IV стадии рака легкого и некоторых сопутствующих заболеваний отмечено не было. В основной группе больных число курильщиков было статистически значимо меньше, чем в контрольной группе (p = 0,005). Признаки сердечной недостаточности III–IV ФК, тяжелых заболеваний печени, почек отсутствовали у пациентов обеих групп.

У всех больных ПЭТ / КТ ^{18}F-ФДГ регистрировали до начала противоопухолевой терапии, а затем через 4–6 нед. лечения. У 12 больных основной группы второе контрольное исследование было проведено через 10–12 нед. от начала лечения.

В работе использовалась стандартная методика совмещенной ПЭТ / КТ всего тела с ^{18}F-ФДГ на аппаратах Siemens Biograph mct 64 (Германия) и Philips Gemini TF TOF (Нидерланды). Каждому пациенту внутривенно вводился радиофармпрепарат ^{18}F-фтордезоксиглюкоза с объемной активностью в среднем 300–400 МБк. Лучевая нагрузка во время исследования составляла от 30 до 70 мЗв.

Анализ результатов исследования включал количественную оценку 1–2 таргетных очагов, пораженных регионарных лимфатических узлов и отдаленных метастазов. По данным совмещенной ПЭТ / КТ ^{18}F-ФДГ определяли анатомические параметры опухолевых очагов, а также максимальный и средний уровень поглощения опухолью ^{18}F-ФДГ – SUVmax и SUVmean (standardized uptake value) [2, 7].

При каждом контрольном исследовании эти параметры сравнивали с таковыми, полученными при исходном ПЭТ / КТ ^{18}F-ФДГ-исследовании. Ответ таргетных очагов и регионарных лимфатических узлов на лечение рассчитывали согласно критериям RECIST 1.1 и PERCIST 1.0 с определением частичного положительного ответа, стабилизации или прогрессирования заболевания [4, 8].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета статистических программ SPSS 21.0 (IBM, США). Возраст пациентов, нормально распределенный в группах, представлен средним значением и стандартным отклонением, $M \pm SD$. Проверку нормальности распределения проводили с помощью критерия Шапиро – Уилка. Категориальные показатели представлены абсолютными (n) и относительными (в %) частотами встречаемости. Средний возраст пациентов в группах сравнивался по критерию Стьюдента. Для попарного сравнения категориальных показателей в двух независимых группах использовали χ^2 – критерий Пирсона или точный критерий Фишера. Полученные при проверке гипотез уровни статистической значимости сравнивали с пороговым значением p = 0,05.

Ограничения исследования

Ограничением исследования является небольшой срок наблюдения за пациентами с НМРЛ, что пока не дает возможности сравнить результаты ПЭТ / КТ ^{18}F-ФДГ с классическими показателями эффективности противоопухолевой терапии (выживаемость без прогрессирования заболевания и общая выживаемость).

Результаты и обсуждение

Результаты исследования представлены в таблице 2. Как видно из таблицы 2, при повторном ПЭТ / КТ ^{18}F-ФДГ исследовании через 4–6 нед. от начала лечения ИТК по классическим критериям RECIST 1.1 частичный ответ на лечение наблюдался у 21 из 56 больных основной группы (37,5%), стабилизация опухолевого процесса – у 27 человек (48,2%), прогрессирование заболевания – у 8 (14,3%). Однако при анализе динамики метаболической активности таргетных очагов (SUVmax и SUVmean) по критериям PERCIST 1.0 частичный ответ отмечался в 1,3 раза чаще (50,0%), чем при использовании критериев RECIST 1.1 (p = 0,060). Частота прогрессирования заболевания по данным обоих критериев была практически одинаковой (p = 0,159).

Аналогичные результаты были получены при анализе результатов лечения у пациентов контрольной группы. При использовании критериев PERCIST 1.0 частичный ответ на лечение (40,0 и 43,3%) наблюдался в 1,8 раза чаще (p = 0,049), чем при оценке по критериям RECIST 1.1.

Таблица 2. Ответ на таргетную терапию опухолевых очагов у пациентов с немелкоклеточным раком легкого и наличием активирующих мутаций в гене EGFR, по данным ПЭТ / КТ ^{18}F-ФДГ (число больных, %)

Table 2. Response to targeted therapy of tumor foci in patients with non-small cell lung cancer and the presence of activating mutations in the EGFR gene according to PET/CT 18F-FDG (number of patients, %)

Ответ на лечение Response to treatment	Критерии оценки Evaluation criteria		Группы Groups				p_{2-3}
			Контрольная Control n = 30	Основная Main			
				1-я п/группа 1st subset n = 32	2-я п/группа 2nd subset n = 24	Всего Total n = 56	
Частичный ответ, % Partial response, %	RECIST 1.1		7 (23,3)	11 (34,4)	10 (41,7)	21 (37,5)	0,187
	PERCIST 1.0	SUVmax	13 (43,3)*	14 (43,7)	13 (54,2)	28 (50,0)	0,159
		SUVmean	12 (40,0)	13 (40,6)	14 (58,3)	28 (50,0)	0,092
Стабилизация, % Stabilization, %	RECIST 1.1		20(66,7)	15 (46,9)	12 (50,0)	27 (48,2)	0,207
	PERCIST 1.0	SUVmax	11 (36,7)	13 (40,6)	11 (45,8)	23 (41,1)	0,199
		SUVmean	12 (40,0)	12 (37,5)	9 (37,5)	20 (35,7)	1,00
Прогрессирование, % Progression, %	RECIST 1.1		3 (10,0)	6 (18,7)	2 (8,3)	8 (14,3)	0,176
	PERCIST 1.0	SUVmax	6 (20,0)	5 (15,6)	0	5 (8,9)	0,051
		SUVmean	6 (20,0)	7 (21,8)	1 (4,2)	8 (14,3)	0,043

Примечание: * – статистически значимые отличия от соответствующего результата по критериям RECIST 1.1 (p < 0,017).

Note: * – statistically significant differences from the corresponding result according to the RECIST 1.1 criteria (p < 0.017).

Полученные результаты косвенно подтверждают данные других авторов [2, 8, 13, 15, 16] о существенно более высокой чувствительности количественной оценки метаболического ответа таргетных очагов на лечение с использованием критериев PERCIST 1.0 по сравнению с традиционной оценкой динамики морфологических характеристик опухоли по критериям RECIST 1.1.

Еще бóльшее диагностическое значение использование критериев PERCIST 1.0 имеет для количественной оценки метаболического ответа на лечение пораженных регионарных лимфатических узлов, в том числе в связи с их относительно небольшими размерами, что во многих случаях не позволяет достоверно оценить динамику морфологических параметров лимфатических узлов по критериям RECIST 1.1.

В таблице 3 представлены результаты анализа динамики размеров и метаболической активности пораженных регионарных лимфатических узлов больных НМРЛ в ответ на лечение. Как видно из таблицы 3, частичный положительный ответ на лечение пациентов основной группы с использованием ИТК по критериям PERCIST 1.0 (42,4%) наблюдался в 2 раза чаще (p = 0,039), чем уменьшение размеров лимфатических узлов по критериям RECIST 1.1 (21,2%).

Такая же ситуация выявлялась у пациентов контрольной группы. Частота снижения максимальной метаболической активности (SUVmax) регионарных лимфатических узлов, соответствующая, согласно критериям PERCIST 1.0, частичному ответу на лечение (17,6%), в 3,0 раза превышала положительную динамику анатомических параметров лимфатических узлов по критериям RECIST 1.1 (5,9%), хотя разница оказалась статистически незначимой (p = 0,232).

Таким образом, по данным ПЭТ / КТ ^{18}F-ФДГ характер ответа опухоли на лечение ассоциирован прежде всего с изменением уровня поглощения ^{18}F ФДГ [2]. По мнению некоторых исследователей, именно такая оценка изменений метаболической активности опухоли позволяет прогнозировать результаты дальнейшего лечения больных НМРЛ [2, 9, 11, 12, 14].

Таблица 3. Ответ на таргетную терапию регионарных лимфатических узлов у пациентов с немелкоклеточным раком легкого и наличием активирующих мутаций в гене EGFR, по данным ПЭТ / КТ ^{18}F-ФДГ (число больных, %)

Table 3. Response to targeted therapy of regional lymph nodes in patients with NSCLC and the presence of activating mutations in the EGFR gene according to PET/CT 18F-FDG (number of patients, %)

Ответ на лечение Response to treatment	Критерии оценки Evaluation criteria	Группы Groups				p_{2-3}
		Контрольная Control n = 17	Основная Main			
			1-я п/группа 1st subset n = 17	2-я п/группа 2nd subset n = 16	Всего Total n = 33	
		1	2	3	4	
Частичный ответ, % Partial response, %	RECIST 1.1	1 (5,9)	3 (17,6)	4 (25,0)	7 (21,2)	0,289
	PERCIST 1.0 (SUVmax)	3 (17,6)	6 (35,3)	8 (50,0)*	14 (42,4)*	0,194
Стабилиза-ция, % Stabilizatio,n (%)	RECIST 1.1	16 (94,1)	11 (64,7)	12 (75,0)	23 (69,7)	0,243
	PERCIST 1.0 (SUVmax)	11 (64,7)	8 (47,1)	8 (50,0)	16 (48,5)	0,268
Прогресси-рование, % Progression, %	RECIST 1.1	0	3 (17,6)	0	3 (9,1)	0,124
	PERCIST 1.0 (SUVmax)	3 (17,6)	3 (17,6)	0	3 (9,1)	0,124

Note: NSCLC – non-small cell lung cancer.

В нашем исследовании это было подтверждено при повторном исследовании 9 больных основной группы, у которых при первом контрольном исследовании по данным RECIST 1.1 определялась стабилизация заболевания, но у 6 из них значения SUVmax и SUVmean соответствовали критериям частичного ответа на лечение. У 4 из этих 6 пациентов (66,7%) при втором контрольном исследовании через 10–12 нед. от начала лечения признаки частичного ответа на лечение определялись уже не только по критериям PERCIST 1.0, но и по анатомическим критериям RECIST 1.1.

На рисунке 1 показана динамика показателей ПЭТ / КТ с ^{18}F-ФДГ у пациентки П., 52 лет, с периферическим раком правого легкого IV стадии (T1c N1 M1). В связи с неоперабельностью опухоли и наличием мутации гена EGFR назначен прием гефитиниба, проведена стереотаксическая радиохирургия метастаз головного мозга. При первом контрольном исследовании через 4 нед. от начала лечения размеры опухоли практически не изменились, однако определялось уменьшение SUVmax и SUVmean на 30 и 35%, что соответствовало метаболическим критериям частичного ответа на лечение. Через 10 нед. приема гефитиниба при втором контрольном исследовании признаки частичного ответа на лечение определялись не только по критериям PERCIST 1.0, но и по классическим анатомическим критериям RECIST 1.1 в виде значительного (на 32%) уменьшения размеров опухоли. Таким образом, положительные изменения уровня поглощения ^{18}F-ФДГ существенно предшествовали аналогичным изменениям анатомических параметров опухоли.

Значительный интерес представляет сопоставление эффекта различных вариантов таргетной терапии у пациентов основной группы с соответствующими результатами у больных контрольной группы.

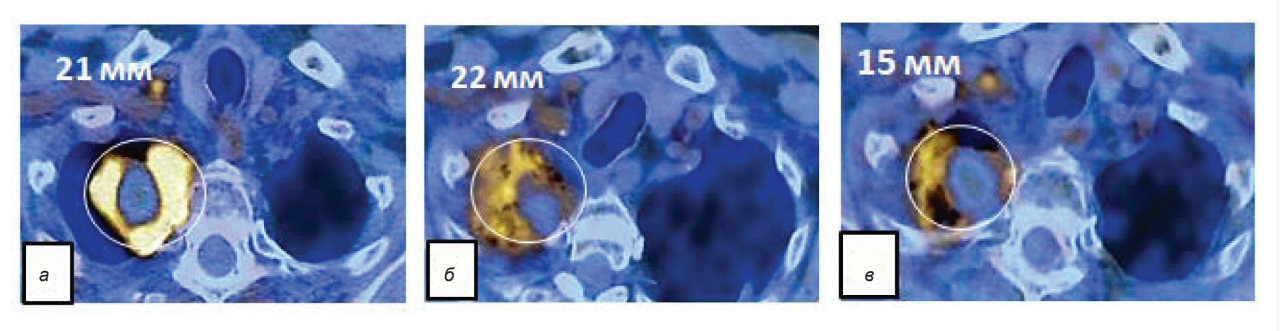


Рис. 1. Динамика показателей ПЭТ / КТ с ^{18}F-ФДГ пациентки П. с немелкоклеточным раком легкого IV стадии: *а*) исходное исследование: SUVmax – 11,8, SUVmean – 10,3; *б*) 1-е контрольное исследование (4 нед. лечения): SUVmax – 8,3, SUVmean – 6,9; *в*) 2-е контрольное исследование (10 нед.): SUVmax – 7,7, SUVmean – 5,7. На рисунке обозначена область таргетного очага и его максимальный диаметр
Fig. 1. Dynamics of PET/CT with 18F-FDG in patient P. with stage IV NSCLC: *a*) initial study: SUVmax – 11.8, SUVmean – 10.3; *b*) 1st control study (4 weeks of treatment): SUVmax – 8.3, SUVmean – 6.9; *c*) 2nd control study (10 weeks): SUVmax – 7.7, SUVmean – 5.7. The figure shows the area of the target focus and its maximum diameter
Note: NSCLC – non-small cell lung cancer.

У пациентов 1-й подгруппы основной группы, по данным ПЭТ / КТ с ^{18}F-ФДГ, частота частичного положительного эффекта таргетной монотерапии (43,7%) и прогрессирования заболевания (15,6–21,8%) практически не отличалась от аналогичных показателей в группе контроля (p = 0,980) и соответствовала результатам нескольких зарубежных исследований, посвященных изучению возможностей ПЭТ / КТ с ^{18}F-ФДГ в оценке эффективности монотерапии ИТК у больных НМРЛ [5, 11, 12].

Эффективность комбинации эрлотиниба и бевацизумаба у пациентов с НМРЛ с наличием активирующей мутации в гене EGFR изучалась в нескольких сравнительных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, в которых было продемонстрировано преимущество комбинированного лечения перед монотерапией эрлотинибом, что сопровождалось более высоким показателем выживаемости без прогрессирования заболевания, хотя достоверных различий по показателю общей выживаемости получено не было [4, 6, 17, 18, 20]. Тем не менее, ни в одной из этих публикаций не приводятся результаты контрольных ПЭТ / КТ с ^{18}F-ФДГ.

В нашем исследовании преимущества комбинированной терапии (гефитиниб или эрлотиниб + бевацизумаб) у пациентов 2-й подгруппы основной группы впервые подтверждены с помощью оценки результатов ПЭТ / КТ ^{18}F-ФДГ с использованием критериев PERCIST 1.0 Частичный положительный ответ на лечение (58,3%) наблюдался у этих больных в 1,4 раза чаще, чем у пациентов 1-й подгруппы, получавших монотерапию ИТК (40,6%), а также у больных контрольной группы (40,0%), хотя различия были статистически незначимыми (p = 0,092) в связи с относительно небольшим количеством пациентов в сравниваемых группах. В то же время частота прогрессирования заболевания при комбинированном лечении (4,2%) оказалась в 4 раза меньше, чем у пациентов 1-й подгруппы (p = 0,043). В обеих подгруппах таргетной терапии частичный положительный ответ на лечение, рассчитанный по критериям PERCIST 1.0, несколько превышал таковой при оценке изменений морфологических характеристик опухоли по критериям RECIST 1.1.

Выводы

Для более точной оценки ответа опухоли на лечение с помощью совмещенной ПЭТ / КТ с ^{18}F-ФДГ следует использовать анализ метаболической активности как таргетных очагов, так и пораженных регионарных лимфатических узлов по критериям PERCIST 1.0, информативность которых превышает результаты применения анатомических критериев RECIST 1.1.

У больных НМРЛ с наличием мутации в гене EGFR эффективность монотерапии ИТК по данным ПЭТ / КТ с ^{18}F-ФДГ мало отличается от результатов лечения больных контрольной группы бевацизумабом в сочетании с платиносодержащими цитостатиками.

Впервые по данным ПЭТ / КТ с ^{18}F-ФДГ и анализа динамики метаболической активности опухоли показано, что эффект комбинированной терапии ИТК в сочетании с бевацизумабом превышает эффект монотерапии гефитинибом или эрлотинибом, а также эффект лечения пациентов контрольной группы химиопрепаратами в сочетании с бевацизумабом.

Литература / References

1. Каприна А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.) Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020:252.
[Kaprina A.D., Starinsky V.V., Shahzadova A.O.; ed. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Moscow: PA Herzen Moscow Research Institute of Oncology – branch of National Medical Research Center for Radiology Ministry of Health of the Russian Federation; 2020:252. (In Russ.)].
2. Мещерякова Н.А. Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, в диагностике и оценке эффективности лечения немелкоклеточного рака легкого: автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук (14.01.12, 14.01.13). ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. М.; 2017:26.
[Meshcheryakova N.A. Positron emission tomography combined with computed tomography, in diagnosis and evaluation of effectiveness of treatment of non-small cell lung cancer: Autoabstract thesis for candidate of medical sciences (14.01.12, 14.01.13). National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow; 2017:26. (In Russ.)].
3. Андреев Д.А., Завьялов А.А., Кокушкин К.А., Давыдовская М.В. Современные таргетные препараты в терапии метастатического

рака прямой кишки. *Доказательная гастроэнтерология.* 2018;7(2):21–29.
[Andreev D.A., Zav'yalov A.A., Kokushkin K.A., Davydovskaya M.V. The application of the modern targeted medications for the treatment of metastatic rectal cancer. *Evidence-based Gastroenterology.* 2018;7(2):21–29. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/dokgastro20187221.

4. Борисова Е.И., Гуторов С.Л., Абрамов М.Е. Тактика лечения эрлотинибом немелкоклеточного рака легкого: обзор литературы и описание клинического случая. *Медицинский Совет*. 2019;(19):38–43.
[Borisova E.I., Gutorov S.L., Abramov M.E. Treatment tactics of non-small-cell lung cancer with erlotinib: literature review and description of a clinical case. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(19):38–43. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-19-38-43.
5. Dai D., Xu W., Wang Q., Li X., Zhu Y. [Current Status and Progress in Molecular Imaging of Non-small Cell Lung Cancer for Molecular Targeted EGFR-TKI Treatment Sensitivity and Treatment Tolerance Prediction]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* 2017;20(12):852–856. (In Chinese). DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2017.12.10.
6. Deng W., Wang K., Jiang Y., Li D., Bao C., Luo J. et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with *EGFR*-positive advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2022;12(8):e062036. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-062036.
7. Афонин Г.В., Глухарева А.Е., Смоленов Е.И., Колобаев И.В., Бекетов Е.Е., Петров Л.О. и др. Применение ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в дифференциальной диагностике очагового поражения легкого. *Research'n Practical Medicine Journal.* 2022;9(3):80–90.
[Afonin G.V., Glukhareva A.E., Smolenov E.I., Kolobaev I.V., Beketov E.E., Petrov L.O. et al. The application of PET/CT with 18F-FDG in the differential diagnosis of lung solitary lesions. *Research and Practical Medicine Journal.* 2022;9(3):80–90. (In Russ.)]. DOI: 10.17709/2410-1893-2022-9-3-6.
8. Гележе П.Б., Морозов С.П., Шавладзе Н. Сравнение точности оценки коррекции поглощения и размеров опухоли при последовательном выполнении 18F-ФДГ ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ молочных желез. *Вестник Российского Научного Центра рентгенорадиологии Минздрава России. (Вестник РНЦРР)*. 2019;19(4):48–56.
[Gelezhe P.B., Morozov S.P., Shavladze N. Comparison of the accuracy of evaluating the attenuation correction and tumor size during sequential performance of breast 18F-FDG PET CT and PET/MRI. *Bulletin of the Russian Scientific Center of Radioradiology of the Ministry of Health of Russia. (Bulletin RNCCR).* 2019;19(4):48–56. (In Russ.)].
9. Леонтьев А.В., Рубцова Н.А., Халимон А.И., Антоневская Т.Л., Хамадеева Г.Ф., Кулиев М.Т. и др. Прогностическая ценность ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в определении статуса мутации гена EFGR у пациентов с немелкоклеточным раком легкого. *Russian electronic journal of radiology.* 2020;10(1):191–205.
[Leontyev A.V., Rubtsova N.A., Khalimon A.I., Antonevskaya T.L., Khamadeeva G.F., Kuliev M.T. et al. Prognostic value of PET/CT with 18F-FDG for EGFR gene mutations status evaluation in patients with non-small cell lung cancer. *REJR.* 2020;10(1):191–205. DOI: 10.21569/2222-7415-2020-10-1-191-205.
10, Мещерякова Н.А., Долгушин М.Б., Борисова Т.Н., Давыдов М.М., Лактионов К.К. Возможности ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ и 18F-фтортимидином в оценке эффективности химиолучевой терапии у больного немелкоклеточным раком легкого (клиническое наблюдение). *Медицинская визуализация.* 2017;21(1):53–56.
[Meshcheryakova N.A., Dolgushin M.B., Borisova T.N., Davydov M.M., Laktionov K.K. Efficacy of 18F-FDG and 18F-FLT PET/CT for assessment of chemoradiotherapy in patient with non-small cell lung cancer (clinical observation). *Medical visualization.* 2017;21(1):53–56. (In Russ.)]. DOI: 10.24835/1607-0763-2017-1-53-56.
11. Ma W., Wang M., Li X., Huang H., Zhu Y., Song X. et al. Quantitative 18F-FDG PET analysis in survival rate prediction of patients with non-small-cell lung cancer. *Oncol. Lett.* 2018;16(4):4129–4136. DOI: 10.3892/ol.2018.9166.
12. Dosani M., Yang R., McLay M., Wilson D., Liu M., Yong-Hing C.J. et al. Metabolic tumour volume is prognostic in patients with non-small-cell lung cancer treated with stereotactic ablative radiotherapy. *Curr. Oncol.* 2019;26(1):e57–e63. DOI: 10.3747/co.26.4167.
13. Kwon S.J., O J.H., Yoo I.R. One Versus Up-to-5 Lesion Measurements for Response Assessment by PERCIST in Patients with Lung Cancer. *Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2021;55(3):123–129. DOI: 10.1007/s13139-021-00697-4.
14. Park S., Ha S., Lee S.H., Paeng J.C., Keam B., Kim T.M. et al. Intratumoral heterogeneity characterized by pretreatment PET in non-small cell lung cancer patients predicts progression-free survival on EGFR tyrosine kinase inhibitor. *PLoSOne.* 2018;13(1):e0189766. DOI: 10.1371/journal.pone.0189766a.
15. Ho K.C., Fang Y.D., Chung H.W., Liu Y.C., Chang J.W., Hou M.M. et al. TLG-S criteria are superior to both EORTC and PERCIST for predicting outcomes in patients with metastatic lung adenocarcinoma treated with erlotinib. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2016;43(12):2155–2165. DOI: 10.1007/s00259-016-3433-2.
16. Mercieca S., Belderbos J., van Loon J., Gilhuijs K., Julyan P., van Herk M. Comparison of SUVmax and SUVpeak based segmentation to determine primary lung tumour volume on FDG PET-CT correlated with pathology data. *Radiother. Oncol.* 2018;129(2):227–233. DOI: 10.1016/j.radonc.2018.06.028.
17. Орлов С.В., Ложкина А.М., Одинцова С.В., Свириденко М.А., Черемных А.О., Уртенова М.А. и др. Эрлотиниб в комбинированной терапии распространенной аденокарциномы легкого при наличии мутации гена EGFR. *Медицинский Совет.* 2019;(10):64–71.
[Orlov S.V., Lozhkina A.M., Odintsova S.V., Sviridenko M.A., Cheremnykh A.O., Urtenova M.A. et al. Erlotinib in combined therapy of common lung adenocarcinoma in the presence of EGFR gene mutation. *Medical Council.* 2019;(10):64–71. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-10-64-71.
18. Rosell R., Dafni U., Felip E., Curioni-Fontecedro A., Gautschi O., Peters S. et al. Erlotinib and bevacizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer and activating *EGFR* mutations (BELIEF): an international, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Respir. Med.* 2017;5(5):435–444. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30129-7.
19. Stinchcombe T.E., Jänne P.A., Wang X., Bertino E.M., Weiss J., Bazhenova L. et al. Effect of erlotinib plus bevacizumab vs erlotinib alone on progression-free survival in patients with advanced EGFR-mutant non-small cell lung cancer: a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2019;5(10):1448–1455. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.1847.
20. Сакаева Д.Д., Реутова Е.В. Таргетная терапия метастатического немелкоклеточного рака легкого. В кн: Лактионов К.К., Бредер В.В. (ред.). Рак легкого. М.: Гранат; 2020:75–88.
[Sakaeva D.D., Reutova E.V. Targeted therapy of metastatic non-small cell lung cancer. In book: Laktionov K.K., Breder V.V.; ed. Lung cancer. M.: Granate; 2020:75–88. (In Russ.)].

Информация о вкладе авторов

Струтынский В.А. – концепция исследования, разработка протокола, сбор данных, анализ и интерпретация результатов исследования, написание статьи.

Синицын В.Е. – концепция исследования, анализ и интерпретация результатов исследования, написание статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Ройтберг Г.Е. – анализ и интерпретация результатов исследования, утверждение окончательного варианта статьи.

Платонова О.Е. – сбор данных, анализ и интерпретация результатов исследования, написание статьи.

Information on author contributions

Strutynskiy V.A. – research concept, protocol development, data collection, research results analysis and interpretation, writing an article.

Sinitsyn V.E. – research concept, research results analysis and interpretation, writing an article, approval of the final version of the article.

Roytberg G.E. – research results analysis and interpretation, approval of the final version of the article.

Platonova O.E. – data collection, research results analysis and interpretation, writing an article.

Сведения об авторах

Струтынский Владислав Андреевич, аспирант кафедры лучевой диагностики, факультет фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; врач-рентгенолог, радиолог, Институт ядерной медицины, Химки. ORCID 0009-0006-4424-2599.
E-mail: Magama91@gmail.com.

Синицын Валентин Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор, президент Российского общества рентгенологов и радиологов (РОРР), заведующий кафедрой лучевой диагностики и терапии, факультет фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; заведующий отделом лучевой диагностики, Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова. ORCID 0000-0002-5649-2193.
E-mail: vsini@mail.ru.

Ройтберг Григорий Ефимович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН РФ, заведующий кафедрой терапии, общей врачебной практики и ядерной медицины, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-0514-9114.
E-mail: contact@medicina.com.

Платонова Оксана Евгеньевна, канд. мед. наук, главный врач диагностического отделения клиники АО «Медицина». ORCID 0000-0003-0093-7285.
E-mail: platonova@medicina.ru.

Струтынский Владислав Андреевич, e-mail: Magama91@gmail.com.

Поступила 08.07.2023

Information about the authors

Vladislav A. Strutynsky, Graduate Student, Department of Radiation Diagnostics, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University. ORCID 0009-0006-4424-2599.
E-mail: Magama91@gmail.com.

Valentin E. Sinitsyn, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Radiation Diagnostics and Therapy, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University; Head of the Department of Radiation Diagnostics, Moscow Research and Educational Center, Lomonosov Moscow State University; President of the Russian Society of Radiologists and Radiologists (RORR). ORCID 0000-0002-5649-2193.
E-mail: vsini@mail.ru.

Grigory E. Roytberg, Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Therapy, General Medical Practice and Nuclear Medicine, FDPO, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID 0000-0003-0514-9114.
E-mail: jdorosh@medicina.ru.

Oksana E. Platonova, Cand. Sci. (Med.), Ph.D., Chief Physician of the Diagnostic Department of the Clinic of JSC “Medicina”. ORCID 0000-0003-0093-7285.
E-mail: platonova@medicina.ru.

Vladislav A. Strutynsky, e-mail: Magama91@gmail.com.

Received July 8, 2023

CC BY 4.0

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-66-74
УДК 616.127-005.8-036.11-073.756.8-073.916

Количественная оценка миокардиального кровотока методом динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда: взаимосвязь с электрокардиографическими изменениями и биохимическими маркерами повреждения у пациентов с острым инфарктом миокарда

А.В. Мочула, О.В. Мочула, А.Н. Мальцева, А.С. Сулейманова, Н.А. Капилевич, В.В. Рябов, К.В. Завадовский

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

Аннотация

Цель и масштаб исследования: изучить взаимосвязь микроциркуляторных изменений коронарного кровоснабжения с электрокардиографическими (ЭКГ) и лабораторными признаками повреждения сердечной мышцы у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ).

Материал и методы. В наблюдательное исследование вошли пациенты с впервые возникшим ОИМ. В зависимости от ЭКГ-изменений пациенты были разделены на две группы: 1) с подъемом сегмента ST (n = 75) и 2) без подъема сегмента ST (n = 44). Всем пациентам были проведены ЭКГ, анализ биохимических маркеров повреждения миокарда, динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда (ОФЭКТ) сердца и перфузионная сцинтиграфия миокарда.

Результаты. В исследование включили 119 пациентов (возраст – 62,5 ± 10,4 лет, 63% мужчин). Пациенты с подъемом сегмента ST характеризовались более выраженными дефектами перфузии в условиях покоя – 5,00 (3,00; 9,00) и 0,00 (0,00;1,00) и на фоне фармакологического стресс-теста – 7,00 (5,00; 13,00) и 2,50 (0,00;5,00), а также более сниженными стресс-индуцированным миокардиальным кровотоком (МК) – 1,09 (0,83; 1,59) и 1,67 (1,36; 2,46) мл/мин/г, абсолютным – 0,36 (0,01; 0,72) и 1,14 (0,63; 1,72) мл/мин/г и относительным – 1,78 (1,11; 2,19) и 2,57 (2,13; 3,31) миокардиальным резервом (МР) по сравнению с группой без подъема сегмента ST. При корреляционном анализе были выявлены значимые взаимосвязи между стресс-индуцированным МК и креатинфосфокиназой (КФК) через 24 ч и 4 сут: r = –0,34 и r = –0,31, Тропонином I при поступлении и через 24 ч: r = –0,4 и r = –0,3; относительным и абсолютным резервом МК с Тропонином I при поступлении: r = –0,41 и r = –0,41.

Заключение. Количественные показатели миокардиальной перфузии, определенные с помощью ранней динамической ОФЭКТ миокарда, ассоциированы с ЭКГ-изменениями и биохимическими маркерами повреждения миокарда и позволяют адекватно оценить тяжесть течения заболевания у пациентов с перенесенным ОИМ.

Ключевые слова:	острый инфаркт миокарда, динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография, перфузионная сцинтиграфия миокарда, миокардиальный кровоток, миокардиальный резерв, повреждение миокарда, коронарная микрососудистая дисфункция, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Мочула Андрей Викторович, e-mail: mochula.andrew@gmail.com.

Прозрачность финансовой деятельности:	авторы подтверждают отсутствие стороннего источника финансирования. Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	исследование выполнено в соответствии с положением Хельсинкской декларации; научный протокол одобрен локальным комитетом по биомедицинской этике. Все пациенты дали письменное информированное согласие для участия в исследовании.
Для цитирования:	Мочула А.В., Мочула О.В., Мальцева А.Н., Сулейманова А.С., Капилевич Н.А., Рябов В.В., Завадовский К.В. Количественная оценка миокардиального кровотока методом динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда: взаимосвязь с электрокардиографическими изменениями и биохимическими маркерами повреждения у пациентов с острым инфарктом миокарда. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2023;39(3):66–74. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-66-74.

Quantitative assessment of myocardial blood flow by dynamic single photon emission computed tomography: relationship with ECG changes and biochemical markers of damage in patients with acute myocardial infarction

Andrew V. Mochula, Olga V. Mochula, Alina N. Maltseva, Akmaral S. Suleymanova, Natalia A. Kapilevich, Vyacheslav V. Ryabov, Konstantin V. Zavadovsky

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Aim: To study the relationship of microcirculatory changes in coronary bed and electrocardiographic and laboratory signs of damage to myocardium in patients with acute myocardial infarction (AMI).

Methods. The observational study included patients with newly emerged AMI. Depending on the ECG changes, the patients were divided into two groups: 1) with ST segment elevation (n = 75) (STEMI) and 2) without ST segment elevation (n = 44) (NSTEMI). All patients underwent electrocardiography, analysis of biochemical markers of myocardial damage, dynamic single photon emission computed tomography (SPECT) and myocardial perfusion imaging.

Results. The study included 119 patients (age 62.5 ± 10.4 years, 63% men). STEMI patients had heavier perfusion defects at rest, 5.00 (3.00;9.00) and 0.00 (0.00;1.00), and after pharmacological stress test, 7.00 (5.00;13.00) and 2.50 (0.00;5.00), also they had more reduced stress myocardial blood flow (MBF), 1.09 (0.83;1.59) and 1.67 (1.36;2.46) ml/min/g, flow difference (FD), 0.36 (0.01;0.72) and 1.14 (0.63;1.72) ml/min/g, and myocardial flow reserve (MFR), 1.78 (1.11;2.19) and 2.57 (2.13;3.31), according to compared to NSTEMI patients. Correlation analysis revealed significant relationships between stress MBF and CPK after 24 hours and 4 days: r = –0.34 and r = = –0.31, troponin I upon admission and after 24 hours – r = –0.4 and r = –0.3; MFR and FD and troponin I upon admission – r = –0.41 and r = –0.41.

Conclusion. Quantitative parameters of myocardial perfusion determined by early dynamic myocardial SPECT are associated with electrocardiographic changes and biochemical markers of myocardial damage and allow an adequate assessment of the severity of the disease in patients with AMI.

Keywords:	acute myocardial infarction, dynamic single-photon emission computed tomography, myocardial perfusion imaging, myocardial blood flow, myocardial flow reserve, myocardial damage, coronary microvascular dysfunction, ST-elevation myocardial infarction, non-ST-elevation myocardial infarction.
Conflict of interest:	the authors declare no conflict of interest.
Financial disclosure:	the study was done without the involvement of grants and financial support from public, non-profit and commercial organizations.

Adherence to ethical standards:	the study was done in accordance with the provisions of the Declaration of Helsinki; the study was approved by The Local ethics committee. The Informed consent was obtained from all patients.
For citation:	Mochula A.V., Mochula O.V., Maltseva A.N., Suleymanova A.S., Kapilevich N.A., Ryabov V.V., Zavadovsky K.V. Quantitative assessment of myocardial blood flow by dynamic single photon emission computed tomography: relationship with ECG changes and biochemical markers of damage in patients with acute myocardial infarction. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2023;38(3):66–74. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-3-66-74.

Введение

Методы визуализации являются на настоящий момент неотъемлемой частью алгоритма обследования пациентов с кардиологической патологией [1–3]. Это обусловлено их высокой диагностической точностью и широкими возможностями, позволяющими локализовать и идентифицировать происходящие изменения, а в ряде случаев выявить этиологическую причину патологического процесса [4, 5].

Ургентные кардиологические состояния, такие как острый коронарный синдром и острый инфаркт миокарда (ОИМ), не являются исключением. Необходимо отметить, что использование визуализирующих методов исследования в этой группе больных на данный момент не носит широкий, рутинный характер и в большинстве случаев сводится к выполнению инвазивной коронарной ангиографии (КАГ) [4, 5]. Это позволяет поставить окончательный диагноз и выбрать адекватную лечебную тактику [4, 5]. Точка приложения других визуализирующих методик может лежать несколько дальше постановки диагноза ОИМ и заключаться в оценке масштабов уже случившейся сердечно-сосудистой катастрофы, а также оценке прогноза течения заболевания в среднесрочном и отдаленном периодах [4]. Эти методы позволяют оценить размер инфаркта миокарда (ИМ), наличие микроваскулярной обструкции и остаточной ишемии, определить размер участка миокарда в зоне риска, а также подтвердить предшествующий ИМ, выявить жизнеспособный миокард и фиброзные изменения, провести анализ симпатической иннервации и метаболизма миокарда и т. д. В ряде работ было показано прогностическое значение этих показателей у данной группы пациентов [6, 7].

На сегодняшний день появились технологии, позволяющие более точно идентифицировать распространенность паттерна повреждения. При этом оценка распространенности данного патологического паттерна может быть одним из наиболее информативных подходов к оценке тяжести стратификации таких больных. Одним из таких подходов является количественная оценка кровоснабжения сердца, выполняемая на основе данных динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда (ОФЭКТ). В предыдущих исследованиях была показана взаимосвязь величины миокардиального кровотока (МК), по данным динамической ОФЭКТ, с уровнем Тропонина I [8] и размером повреждения миокарда по результатам магнитно-резонансного исследования [9]. В то же время остается неясным взаимосвязь МК и миокардиального резерва (МР), оцененных с помощью динамической ОФЭКТ, с ЭКГ-изменениями и другими биохимическими маркерами повреждения.

Цель исследования: изучение взаимосвязи микроциркуляторных изменений коронарного кровоснабжения, по данным динамической ОФЭКТ, с электрокардиографическими (ЭКГ) и лабораторными признаками повреждения сердечной мышцы у пациентов с ОИМ.

Материал и методы

Пациенты и дизайн исследования

В данное наблюдательное исследование были включены пациенты обоего пола в возрасте 18–70 лет с впервые возникшим ОИМ с и без подъема сегмента ST, поступившие в отделение неотложной кардиологии в 2021–2022 гг. Диагноз ОИМ был подтвержден, согласно данным клиники, электрокардиограммы и изменениям специфических кардиологических биомаркеров.

В исследование не включались пациенты, имеющие: 1) известный, перенесенный ИМ; 2) постинфарктный кардиосклероз; 3) нестабильную гемодинамику в течение 7 дней после госпитализации; 4) тромбоэмболию легочной артерии; 5) патологии клапанного аппарата; 6) жизнеугрожающие нарушения ритма; 7) различные формы кардиомиопатий 8) противопоказания к динамической ОФЭКТ с использованием фармакологического стресс-теста. В исследование также не вошли пациенты, отказавшиеся от участия в нем.

Алгоритм обследования и лечения соответствовал стандартам оказания медицинской помощи и был выполнен в полном объеме. Дополнительно на 7–10-е сут после госпитализации при условии стабильной клинической картины всем пациентам была проведена динамическая ОФЭКТ. В зависимости от ЭКГ-изменений пациенты были разделены на две группы: 1) с подъемом сегмента ST (n = 75) и 2) без подъема сегмента ST (n = 44).

Исследование было проведено в соответствии с положением Хельсинкской декларации и одобрено локальным этическим комитетом. Информированное письменное согласие было получено от всех пациентов до включения в исследование.

Динамическая ОФЭКТ сердца и перфузионная сцинтиграфия миокарда. Протокол проведения радионуклидного исследования

Динамическая ОФЭКТ сердца проводилась по двухдневному протоколу покой – нагрузка, который был описан в более ранних работах [10, 11]. Так, ^{99m}Tc-МИБИ в дозе 3 МБк/кг был использован в качестве радиофармацевтического препарата (РФП). Каждый этап состоял из следующих подэтапов: 1. Запись динамических томосцинтиграмм прохождения болюса РФП. 2. ЭКГ-синхронизированная перфузионная сцинтиграфия, выполненная

через 60 мин после инъекции индикатора. Был использован стандартизованный протокол проведения стресс-теста, доза стресс-агента – аденозинтрифосфата (АТФ) составляла 160 мкг/кг/мин [12].

Анализ результатов радионуклидных исследований

Постпроцессинг результатов динамической ОФЭКТ включал формирование двух серий динамических томосцинтиграмм – 12 кадров по 10 с и 8 кадров по 30 с с последующим их реформатированием и построением кривых «активность – время». В дальнейшем на основе полученных кривых рассчитывались показатели базисного и стресс-индуцированного МК, а также абсолютного и относительного МР. Данные количественные показатели миокардиальной перфузии был получены с использованием модели Net Retention с коррекцией аттенуации.

Анализ результатов перфузионной сцинтиграфии миокарда включал оценку таких стандартных показателей, как дефект перфузии в условиях покоя (summed rest score, SRS) и на фоне стресс-теста (summed stress score, SSS), а также разница этих показателей (summed difference score, SDS).

Электрокардиография

ЭКГ проводилась по стандартному протоколу. Запись ЭКГ осуществлялась в 12 отведениях, при необходимости уточнения локализации инфаркта использовались дополнительные отведения по Небу и Слопаку.

Биохимические маркеры

Концентрация и динамика изменения величины креатинфосфокиназы (КФК), креатинфосфокиназы-МВ (КФК-МВ) и Тропонина I в 4 временных точках: при поступлении, через 24 ч, через 4 и 7 дней были оценены и выступали в качестве маркеров повреждения миокарда.

Методы статистической обработки

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ STATISTICA (Stat Soft, Inc.), MedCalc 12.1.14.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium), Jamovi 2.3.13.

Проверка распределения количественных показателей на соответствие нормальному распределению выполнялась по критерию Шапиро – Уилка. Возраст пациентов представлен средним значением и стандартным отклонением, $M \pm SD$. Остальные количественные показатели описывались медианой и межквартильным интервалом, Me (Q_1; Q_3). Категориальные показатели представлялись абсолютными и относительными частотами встречаемости, *n* (%). Для межгруппового сравнения категориальных показателей использовался точный критерий Фишера. Сравнение количественных показателей в двух независимых группах проводилось с помощью критерия Манна – Уитни. Сила и статистическая значимость взаимосвязи между количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Спирмена (r). Пороговый уровень статистической значимости при проверке гипотез составлял $p = 0,05$.

Результаты

Характеристика исследуемой популяции

В исследование были включены 119 пациентов (63% мужчин), соответствующих критериям включения и исключения (табл. 1).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Table 1. Clinical characteristics of patients

Показатели Parameters	Все пациенты, *n* = 119 All patients, *n* = 119	Без подъема сегмента ST, *n* = 44 NSTEMI *n* = 44	С подъемом сегмента ST, *n* = 75 STEMI *n* = 75	*M-U p-value*
Пол Sex Ж, *n*/% F, *n*/% М, *n*/% M, *n*/%	44/37 75/63	19/43 25/57	25/34 50/66	0,41
Возраст, лет Age, years	62,5 ± 10,4	63 ± 10,5	61,6 ± 10,7	0,26
Курение, *n*/% Smoking, *n*/%	68/57	10/23	58/77	0,011
Стенокардия в анамнезе, *n*/% History of angina pectoris, *n*/%	59/49,6	22/50	37/49	0,1
ГБ в анамнезе, *n*/% Hypertension, *n*/%	93/78	35/79,5	58/77	0,55
Дислипидемия, *n*/% Dyslipidemia, *n*/%	89/74,8	41/38,6	47/62,7	0,54
СД2, *n*/% Diabetes mellitus, *n*/%	21/17,6	10/22,7	11/14,7	0,43
ОНМК в анамнезе, *n*/% Acute cerebrovascular accident, *n*/%	6/5	4/9	2/2,7	0,21
Covid-19 в анамнезе, *n*/% Covid-19, *n*/%	7/6	5/11	2/2,7	0,21
Наличие стенозирующего атеросклеротического поражения КА, *n*/% Obstructive CAD, *n*/%	71/59,7	15/34	56/74,7	< 0,0001
Однососудистое, *n*/% One-vessel CAD, *n*/%	36/30	4/9	32/42,7	0,0003
Двухсосудистое, *n*/% Two-vessel CAD, *n*/%	17/14	7/16	10/13	0,77

Окончание табл. 1
End of table 1

Показатели Parameters	Все пациенты, *n* = 119 All patients, *n* = 119	Без подъема сегмента ST, *n* = 44 NSTEMI *n* = 44	С подъемом сегмента ST, *n* = 75 STEMI *n* = 75	*M-U p-value*
Трехсосудистое, *n*/% Three-vessel CAD, *n*/%	18/15	4/9	14/18,7	0,24
Риск Grace, % Grace risk, %	2 (1; 4)	2 (0,8; 3,0)	2 (2,0; 5,0)	0,0009
ТЛТ на ДГЭ, *n*/% Thrombolytic therapy at the prehospital stage, *n*/%	29/24	0/0	29/38,7	< 0,0001
САД при поступлении, мм рт. ст. Systolic arterial pressure on admission, mm Hg	134 (120; 154)	138 (127; 154)	130(120; 152)	0,298
ДАД при поступлении, мм рт. ст. Diastolic arterial pressure (on admission), mm Hg	78 (71; 90)	78 (70; 90)	78 (72; 90)	0,815
ИМТ, кг/м^2 BMI, kg/m^2	28 (25,5; 32,2)	28,4 (25,5; 33,9)	27,8(25,6;31,3)	0,8
ЧСС Heart beat rate	70 (64; 75)	68 (62; 74)	70 (64,5; 75,5)	0,33
ЧДД RRM	16 (16; 17)	16 (16; 17)	16 (16; 17)	0,52
Время поступления в стационар Time to admission до 3 ч, *n*/% to 3 h, *n*/% от 3 до 6 ч, *n*/% from 3 h to 6 h, *n*/% от 6 до 24 ч, *n*/% from 6 h to 24 h, *n*/% более 24 ч, *n*/% after 24 h, *n*/%	 51/68 19/16 28/23,5 21/17,7	 14/32 6/13,6 13/29,5 11/25	 37/49 13/17 15/20 10/13	 0,17 0,48 0,42 0,22
Количество НССС (через 12 мес.), *n*/% MACE (after 12 months), *n*/%	17/14	7/16	10/13	0,57

Примечание: *n* – количество пациентов, *M-U p*-value – уровень статистической значимости по критерию Манна – Уитни, ГБ – гипертоническая болезнь, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, Ж – женский пол, ИМТ – индекс массы тела, М – мужской пол, НССС – неблагоприятные сердечно-сосудистые события, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, САД – систолическое артериальное давление, СД2 – сахарный диабет второго типа, ТЛТ на ДГЭ – тромболитическая терапия на догоспитальном этапе, ЧДД – частота дыхательных движений, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Note: *n* – number of patients, *M-U* ***p***-value – level of statistical significance to Mann – Whitney criteria, BMI – body mass index, CAD – coronary artery disease, F –female, M – male, MACE – major adverse cardiovascular events, NSTEMI – non-ST-elevation myocardial infarction, RRM – respiratory rate of movements, STEMI – ST-elevation myocardial infarction.

Средний возраст больных составил 62,5 ± 10,4 лет и не отличался статистически значимо в исследуемых группах. Стенокардия в анамнезе была выявлена почти в половине случаев, гипертоническая болезнь и дислипидемия были диагностированы у 78 и 75% больных соответственно. Сахарный диабет 2-го типа наблюдался лишь у 17,6% пациентов, включенных в исследование. Две трети больных были госпитализированы в течение 3 ч от момента появления симптомов острого коронарного синдрома. Тромболитическая терапия на догоспитальном этапе проводилась у 24% больных – во всех случаях был выявлен подъем сегмента ST на ЭКГ. Стенозирующий коронарный атеросклероз чаще (74% случаев) выявлялся в группе пациентов с подъемом сегмента ST. При этом данная группа больных характеризовалась преимущественно одососудистым поражением коронарного русла. Рассчитанный по шкале Grace риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий был низкий в обеих исследуемых группах. Однако в структуре подгруппы пациентов с ЭКГ-признаками ишемии миокарда отмечалось достоверно большее количество индивидов с более высокими значениями этого показателя.

В биохимическом профиле пациентов с подъемом сегмента ST отмечались более значимые увеличение и динамика практически всех определяемых биомаркеров острого повреждения миокарда по сравнению с группой больных без ЭКГ-изменений (табл. 2).

Состояние миокардиальной перфузии в зависимости от ЭКГ-изменений

Результаты стандартной и динамической ОФЭКТ представлены в таблице 3.

Таблица 2. Биохимические показатели у пациентов с подъемом и без подъема сегмента ST

Table 2. Biochemical parameters in patients with and without ST segment elevation

Показатели Parameters	Все пациенты, *n* = 119 All patients, *n* = 119	Без подъема сегмента ST, *n* = 44 NSTEMI, *n* = 44	С подъемом сегмента ST, *n* = 75 STEMI, *n* = 75	*M-U p-value*
КФК при поступлении CPK on admission	212,00 (109,00; 424,00)	154,00 (79,00; 223,00)	312,00 (125,00; 603,00)	0,0001

Окончание табл. 2
End of table 2

Показатели Parameters	Все пациенты, *n* = 119 All patients, *n* = 119	Без подъема сегмента ST, *n* = 44 NSTEMI, *n* = 44	С подъемом сегмента ST, *n* = 75 STEMI, *n* = 75	*M-U p-value*
КФК ч/з 24 ч CPK 24 h	271,50 (114,00; 952,00)	116,00 (67,00; 215,50)	715,00 (334,50; 1697,00)	< 0,0001
КФК 4 сут CPK 4 d	164,00 (91,00; 299,00)	91,00 (50,00; 158,00)	214,00 (121,00; 428,00)	< 0,0001
КФК 7 сут CPK 7 d	92,50 (68,00; 147,00)	90,00 (53,00; 179,00)	94,00 (70,00; 126,00)	0,72
КФК-МВ при поступлении CK-MB on admission	28,00 (20,00; 54,00)	24,00 (18,00; 31,20)	36,10 (22,75; 83,60)	0,0001
КФК-МВ ч/з 24 ч CK-MB 24 h	32,40 (15,20; 101,35)	18,00 (11,20; 23,20)	69,30 (31,40; 182,00)	< 0,0001
КФК-МВ 4 сут CK-MB 4 d	20,60 (13,90; 29,60)	15,65 (10,80; 23,50)	22,75 (16,00; 39,20)	0,0006
КФК-МВ 7 сут CK-MB 7 d	17,50 (13,50; 24,40)	18,00 (13,00; 24,40)	17,25 (13,50; 31,70)	0,995
Тропонин I при поступлении, нг/мл Troponin I on admission, ng/ml	0,06 (0,01; 1,20)	0,02 (0,01; 0,07)	0,38 (0,06; 2,16)	< 0,0001
Тропонин I ч/з 24 ч, нг/мл Troponin I 24 h, ng/ml	0,90 (0,11; 7,20)	0,17 (0,01; 1,10)	2,92 (0,50; 12,89)	< 0,0001
Тропонин I 4 сут, нг/мл Troponin I 4 d, ng/ml	0,60 (0,20; 2,40)	0,30 (0,06; 0,80)	0,87 (0,43; 3,24)	0,007
Тропонин I 7 сут, нг/мл Troponin I 7d, ng/ml	0,19 (0,02; 0,50)	0,03 (0,01; 0,30)	0,20 (0,09; 0,60)	0,01

Примечание: *n* – количество пациентов, *M-U p-value* – уровень статистической значимости по критерию Манна – Уитни, КФК – креатинфосфокиназа, КФК-МВ – креатинфосфокиназа-МВ.

Note: *n* – number of patients, *M-U p-value* – level of statistical significance to Mann – Whitney criteria, CPK – creatine phosphokinase, CK-MB – creatine phosphokinase-MB; NSTEMI – non-ST-elevation myocardial infarction, STEMI – ST-elevation myocardial infarction.

Таблица 3. Данные перфузионной сцинтиграфии миокарда и динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии сердца у пациентов с подъемом и без подъема сегмента ST

Table 3. Myocardial perfusion imaging and dynamic single-photon emission computed tomography of myocardium in patients with and without ST segment elevation

Показатели Parameters	Все пациенты, *n* = 119 All patients, *n* = 119	Без подъема сегмента ST, *n* = 44 NSTEMI, *n* = 44	С подъемом сегмента ST, *n* = 75 STEMI, *n* = 75	*M-U p-value*
Полуколичественные показатели перфузии миокарда Semi-quantitative parameters of MPI				
SSS, баллы SSS,	5,00 (3,00; 10,00)	2,50 (0,00; 5,00)	7,00 (5,00; 13,00)	0,0000
SRS, баллы SRS	3,00 (0,00; 6,50)	0,00 (0,00; 1,00)	5,00 (3,00; 9,00)	0,0000
SDS, баллы SDS	2,00 (0,00; 5,00)	0,50 (0,00; 4,00)	2,00 (0,00; 5,00)	0,1511
Количественные показатели перфузии миокарда Quantitative parameters of dynamic SPECT				
МК нагрузка, мл/мин/г Stress-MBF, ml/min/g	1,18 (0,89; 1,77)	1,67 (1,36; 2,46)	1,09 (0,83; 1,59)	0,0002
МК покой, мл/мин/г Rest-MBF, ml/min/g	0,62 (0,38; 0,91)	0,64 (0,38; 0,85)	0,64 (0,45; 1,10)	0,57
РМК относ. MFR	2,03 (1,28; 2,57)	2,57 (2,13; 3,31)	1,78 (1,11; 2,19)	< 0,0001
РМК абс., мл/мин/г FD, ml/min/g	0,62 (0,16; 0,83)	1,14 (0,63; 1,72)	0,36 (0,01; 0,72)	< 0,0001

Примечание: *n* – количество пациентов, *M-U p-value* – уровень статистической значимости по критерию Манна – Уитни, SDS – summed difference score, SRS – summed rest score, SSS – summed stress score, МК – миокардиальный кровоток, ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПСМ – перфузионная сцинтиграфия миокарда, РМК – резерв миокардиального кровотока.

Note: *n* – number of patients, *M-U p-value* – level of statistical significance to Mann – Whitney criteria, FD – flow difference, MFR – myocardial flow reserve, MPI – myocardial perfusion imaging, NSTEMI – non-ST-elevation myocardial infarction, Rest-MBF – rest myocardial blood flow, SDS – summed difference score, SPECT – single-photon emission computed tomography, SRS – summed rest score, SSS – summed stress score, STEMI – ST-elevation myocardial infarction, Stress-MBF – stress myocardial blood flow.

Согласно данным стандартной перфузионной сцинтиграфии миокарда, пациенты с подъемом сегмента ST по сравнению с таковыми без подъема ST характеризовались более выраженными дефектами перфузии в условиях покоя и на фоне фармакологического стресс-теста. При этом преходящий компонент дефекта перфузии не был выраженным и не отличался в исследуемых группах.

Количественные показатели перфузии, такие как стресс-индуцированные МК абсолютный и относительные МР, были снижены у пациентов с подъемом сегмента ST, тогда как величина резерва МК у пациентов без подъема сегмента ST была в пределах нормальных значений (см. табл. 3).

Важно отметить, что медианы как размера дефекта перфузии (SSS), так и МК на нагрузке (МК нагрузка) различались в исследуемых группах более чем в 2 раза. Также обращает на себя внимание тот факт, что значения показателя SDS, отражающего ишемию миокарда, не различалась между группами пациентов, в то время как показатели CFR и FD имели статистически значимые различия.

При выполнении корреляционного анализа была выявлена слабая статистически значимая взаимосвязь между SSS и МК: нагрузка $r = –0,25$; SRS и МК покой $r = –0,31$. При этом достоверной корреляции между SDS и значениями относительного и абсолютного МР выявлено не было.

Взаимосвязь сцинтиграфических показателей перфузии и биохимических маркеров повреждения миокарда

Полуколичественные сцинтиграфические перфузионные индексы продемонстрировали наличие прямой корреляционной взаимосвязи с основными биохимическими маркерами повреждения миокарда левого желудочка. Размер дефектов перфузии на фоне стресс-теста (SSS) и в условиях покоя (SRS) коррелировал с величиной КФК, измеренной через 24 ч: $r = 0,59$ и $r = 0,51$ и через 4 сут: $r = 0,48$ и $r = 0,58$; КФК-МВ при поступлении: $r = 0,41$ и $r = 0,52$, через 24 ч: $r = 0,54$ и $r = 0,49$ и через 4 сут: $r = 0,60$ и $r = 0,61$; Тропонином I через 24 ч: $r = 0,52$ и $r = 0,54$, через 4 сут: $r = 0,52$ и $r = 0,54$ соответственно.

При анализе количественных показателей миокардиальной перфузии была выявлена статистически значимая корреляция между стресс-индуцированным МК и КФК через 24 ч и 4 сут: $r = –0,34$ и $r = –0,31$, Тропонином I при поступлении и через 24 ч: $r = –0,4$ и $r = –0,3$. Также относительный и абсолютный резервы МК были взаимосвязаны с Тропонином I при поступлении: $r = –0,41$ и $r = –0,41$ соответственно.

Обсуждение

В данной работе впервые была продемонстрирована взаимосвязь показателей МК и ЭКГ-паттернами, а также биохимическими маркерами повреждения миокарда у пациентов с ОИМ. В частности пациенты с подъемом сегмента ST, составляющие более тяжелую группу по сравнению с остальной когортой ургентных больных кардиологического профиля, характеризовались более низкими значениями стресс-индуцированного МК, относительного и абсолютного МР. Также была выявлена корреляция между показателями динамической ОФЭКТ и биохимическими маркерами, отражающими повреждение миокарда левого желудочка.

Поиск показателей, адекватно отражающих тяжесть состояния пациента после перенесенного ИМ, на данный момент является одним из актуальных направлений развития кардиологической науки [13, 14]. Однако исследований, использующих показатели визуализирующих методов диагностики в качестве маркеров тяжести течения ОИМ, представлено в разы меньше. В большинстве проведенных работ авторы указывают на значительные возможности этих методов в оценке тяжести состояния пациентов данного профиля [6, 7].

ЭКГ-изменения, выявляемые у пациентов с ОИМ, являются одними из ключевых паттернов для оценки тяжести и стратификации риска неблагоприятного течения заболевания [5]. Больные с ОИМ и подъемом сегмента ST характеризуются более тяжелым течением заболевания [15, 16]. Это согласуется с результатами проведенного нами исследования. Пациенты с подъемом сегмента ST имели более выраженное снижение визуальных (полуколичественных) показателей нарушения перфузии на фоне нагрузки и в условиях покоя, стресс-индуцированного МК, а также абсолютного и относительного МР. Обращает на себя внимание тот факт, что преходящий дефект перфузии, характеризующий ишемию миокарда левого желудочка, в группе пациентов с подъемом сегмента ST и без таковых ЭКГ-изменений не отличался, что согласуется с результатами ранее проведенных исследований [17, 18]. Однако в нашем исследовании величина резерва МК была значимо ниже у пациентов с подъемом сегмента ST. С другой стороны, базисный МК в исследуемых группах не различался, а SRS был достоверно выше в группе с подъемом сегмента ST. Такое несоответствие визуальных и количественных показателей (переменных) может быть обусловлено различием в фундаментальных физиологических аспектах, которые отражают эти показатели. Классические перфузионные показатели характеризуют перфузию миокарда через призму функционирования кардиомиоцита (а именно работы мембранного насоса – при использовании РФП на основе Tl или митохондрии – в случае с ^{99m}Тс-МИБИ), тогда как МК и МР связаны преимущественно с процессами, происходящими на уровне микроваскулярного русла [19]. На основании этого можно предположить, что при проведении перфузионной сцинтиграфии миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом на 7–10-е сут SRS отражает не только рубцовые изменения, но и миокардиальный станнинг [20].

Наличие взаимосвязи между количественными показателями миокардиальной перфузии и величиной Тропонина-I было показано в ряде исследований [8, 9]. Полученные в настоящей работе результаты дополняют имеющиеся данные и согласуются с ними в отношении других, широко использующихся биохимических маркеров КФК и КФК-МВ. Важно отметить, что как в указанных выше исследованиях, так и в проведенной работе отмечается наличие умеренной силы взаимосвязи между визуализирующими и биохимическими методами. Это может быть связано с широким диапазоном значений и вариативной динамикой биохимических показателей в отличие от показателей МК и МР. Величина Тропонина I пациентов, включенных в данное исследование, варьировала от 0,01 до 46 нг/мл. При этом динамика этого показателя у одних пациентов характеризовалась планомерным уменьшением значений от поступления до 7 сут, а у других имело место увеличение концентрации

данного биохимического маркера через 24 ч после поступления.

Таким образом, можно судить о том, что количественные данные миокардиальной перфузии, полученные с помощью ранней динамической ОФЭКТ, адекватно отражают тяжесть течения заболевания у пациентов, перенесших ОИМ. Однако они указывают на состояние различных звеньев патогенетической цепи тех изменений, которые происходят у пациентов после недавно перенесенного ИМ.

Ограничения проведенного исследования

Одним из основных ограничений является небольшой объем выборки. В качестве количественных параметров миокардиальной перфузии в данной работе выступали глобальные показатели МК и МР. Это было обусловлено тем, что ЭКГ-изменения и биохимические маркеры также отражают совокупную информацию о состоянии сердечной мышцы.

Выводы

Количественные показатели миокардиальной перфузии, определенные с помощью ранней динамической ОФЭКТ миокарда, ассоциированы с ЭКГ-изменениями и биохимическими маркерами повреждения миокарда и позволяют адекватно оценить тяжесть течения заболевания у пациентов с перенесенным ОИМ. Однако они отражают состояние различных звеньев патогенетической цепи тех изменений, которые происходят у пациентов после недавно перенесенного ИМ.

Необходимо проведение дальнейших исследований с целью изучения диагностических и прогностических возможностей динамической ОФЭКТ миокарда.

Литература / References

1. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C. et al. ESC Scientific Document Group. ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2020;41(3):407–477. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425.
2. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S. et al; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2016;37(27):2129–2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
3. Elliott P.M., Anastasakis A., Borger M.A., Borggrefe M., Cecchi F., Charron P. et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2014;35(39):2733–2779. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu284.
4. Collet J.P., Thiele H., Barbato E., Barthélémy O., Bauersachs J., Bhatt D.L. et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 2021;42(14):1289–1367. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
5. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H. et al; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2018;39(2):119–177. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393.
6. De Filippo M., Capasso R. Coronary computed tomography angiography (CCTA) and cardiac magnetic resonance (CMR) imaging in the assessment of patients presenting with chest pain suspected for acute coronary syndrome. *Ann. Transl. Med.* 2016;4(13):255. DOI: 10.21037/atm.2016.06.30.
7. Parvand M., Starovoytov A., Sedlak T.L. Yield of cardiac magnetic resonance imaging in patients with acute coronary syndrome and no obstructive coronary artery disease. *Crit. Pathw. Cardiol.* 2017;16(2):58–61. DOI: 10.1097/HPC.0000000000000110.
8. Pan J., Yuan M., Yu M., Gao Y., Shen C., Wang Y. et al. Myocardial blood flow quantified by low-dose dynamic CT myocardial perfusion imaging is associated with peak troponin level and impaired left ventricle function in patients with ST-elevated myocardial infarction. *Korean J. Radiol.* 2019;20(5):709–718. DOI: 10.3348/kjr.2018.0729.
9. Zavadovsky K.V., Vorobyeva D.A., Mochula O.V., Mochula A.V., Maltseva A.N., Bayev A.E. et al. Myocardial blood flow and flow reserve in patients with acute myocardial infarction and obstructive and non-obstructive coronary arteries: CZT SPECT study. *Front. Nucl. Med.* 2022;2:935539. DOI: 10.3389/fnume.2022.935539.
10. Мочула А.В., Мальцева А.Н., Шипулин В.В., Завадовский К.В. Оценка миокардиального кровотока и резерва – физиологические основы и клиническое значение перфузионной сцинтиграфии в обследовании пациентов с хроническим коронарным синдромом. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(2):74–80.
    [Mochula A.V., Maltseva A.N., Shipulin V.V., Zavadovsky K.V. Evaluation of myocardial blood flow and coronary flow reserve – the physiological foundation and clinical significance of myocardial perfusion scintigraphy in the examination of patients with chronic coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(2):74–80 (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-2-3649.
11. Zavadovsky K.V., Mochula A.V., Maltseva A.N., Boshchenko A.A., Baev A.E., Andreev S.L. et al. The diagnostic value of SPECT CZT quantitative myocardial blood flow in high-risk patients. *J. Nucl. Cardiol.* 2022;29(3):1051–1063. DOI: 10.1007/s12350-020-02395-8.
12. Henzlova M.J., Duvall W.L., Einstein A.J., Travin M.I., Verberne H.J. ASNC imaging guidelines for SPECT nuclear cardiology procedures: Stress, protocols, and tracers. *J. Nucl. Cardiol.* 2016;23(3):606–639. DOI: 10.1007/s12350-015-0387-x.
13. Shumilah A.M., Othman A.M., Al-Madhagi A.K. Accuracy of neutrophil to lymphocyte and monocyte to lymphocyte ratios as new inflammatory markers in acute coronary syndrome. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2021;21(1):422. DOI: 10.1186/s12872-021-02236-7.
14. Bahekar A., George V., Jacob K., Salih S.R., Joseph A.T., Koshy C. et al. V-FAT study – A correlation between novel markers of obesity and coronary artery disease severity assessed by Syntax score in patients presenting with acute coronary syndrome. *Indian Heart J.* 2020;72(5):448–450. DOI: 10.1016/j.ihj.2020.07.007.
15. Birnbaum Y., Drew B.J. The electrocardiogram in ST elevation acute myocardial infarction: correlation with coronary anatomy and prognosis. *Postgrad. Med. J.* 2003;79(935):490–504. DOI: 10.1136/pmj.79.935.490.
16. Bhatt D.L., Lopes R.D., Harrington R.A. Diagnosis and treatment of acute coronary syndromes: a review. *JAMA.* 2022;327(7):662–675. DOI: 10.1001/jama.2022.0358.
17. Motoyama S., Sarai M., Inoue K., Kawai H., Ito H., Harigaya H. et al. Morphologic and functional assessment of coronary artery disease – potential application of computed tomography angiography and myocardial perfusion imaging. *Circ. J.* 2013;77(2):411–417. DOI: 10.1253/circj.cj-12-0688.
18. Мочула О.В., Сулейманова А.С., Сухарева А.Е., Рябов В.В., Завадовский К.В. Взаимосвязь степени повреждения миокарда по данным магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием и лабораторных данных у пациентов с острым инфарктом миокарда. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(11):5226.
    [Mochula O.V., Sulejmanova A.S., Sukhareva A.E., Ryabov V.V., Zavadovsky K.V. Relationship between the degree of myocardial damage according to contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging and laboratory data in patients with acute myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(11):5226. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5226.
19. Carli M.F., Lipton M.J. Cardiac PET and PET/CT Imaging. Springer Science + Business Media, LLC; 2007.
20. Битчук Н.Д. Миокардиальный станнинг в медицине неотложных и критических состояний, ассоциированных с системной гипоксией. *Медицина невідкладних станів.* 2019;7(102):42–51.
    [Bitchuk N.D. Myocardial stunning in urgent and critical conditions associated with systemic hypoxia. *Emergency medicine.* 2019;7(102):42–51. (In Russ.)]. DOI: 10.22141/2224-0586.7.102.2019.180357.

Информация о вкладе авторов

Мочула А.В. – анализ литературы, разработка концепции и дизайна, запись и обработка сцинтиграфических и томографических данных, статистическая обработка результатов, написание рукописи.

Мочула О.В. – анализ литературы, набор клинического материала, статистическая обработка результатов, написание рукописи.

Мальцева А.Н. – запись и обработка сцинтиграфических и томографических данных, написание рукописи.

Сулейманова А.С. – набор клинического материала.

Капилевич Н.А. – лабораторный анализ биохимических маркеров повреждения миокарда.

Рябов В.В. – клиническое обоснование исследования, формирование дизайна, редактирование рукописи.

Завадовский К.В. – разработка концепции и дизайна, редактирование рукописи, окончательное утверждение рукописи для печати.

Information on author contributions

Mochula A.V. – literature review, the development of study concept and design, recording and processing of scintigraphic and tomographic data, statistical analysis of results, writing of the manuscript.

Mochula O.V. – literature review, data clinical collection, statistical analysis of results, writing of the manuscript.

Maltseva A.N. – recording and processing of scintigraphic and tomographic data, writing of the manuscript.

Suleymanova A.S. – data clinical collection.

Kapilevich N.A. – laboratory analysis of biochemical markers of myocardial damage.

Ryabov V.V. – clinical justification of the study, design formation, editing the manuscript.

Zavadovsky K.V. – the development of study concept and design, editing the manuscript, final approval of the manuscript for printing.

Сведения об авторах

Мочула Андрей Викторович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория радионуклидных методов исследования, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-0883-466X.
E-mail: mochula.andrew@gmail.com.

Мочула Ольга Витальевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение рентгеновских и томографических методов диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-7502-7502.
E-mail: mochula.olga@gmail.com.

Мальцева Алина Николаевна, младший научный сотрудник, лаборатория радионуклидных методов исследования, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-1311-0378.
E-mail: maltseva.alina.93@gmail.com.

Сулейманова Акмарал Серикжановна, врач-кардиолог, отделение неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: sul.akosh@gmail.com.

Капилевич Наталья Анатольевна, канд. мед. наук, врач клинической лабораторной диагностики, клинико-диагностическая лаборатория, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: kapilevich@cardio-tomsk.ru.

Рябов Вячеслав Валерьевич, д-р мед. наук, заместитель директора по научной и лечебной работе, исполняющий обязанности заведующего отделением неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-4358-7329.
E-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru.

Завадовский Константин Валерьевич, д-р мед. наук, заведующий отделом лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-1513-8614.
E-mail: konstz@cardio-tomsk.ru.

Мочула Андрей Викторович, e-mail: mochula.andrew@gmail.com.

Поступила 14.07.2023

Information about the authors

Andrew V. Mochula, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Nuclear Medicine, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-0883-466X.
E-mail: mochula.andrew@gmail.com.

Olga V. Mochula, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Radiology and Tomography, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-7502-7502.
E-mail: mochula.olga@gmail.com.

Alina N. Maltseva, Junior Research Scientist, Department of Nuclear Medicine, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-1311-0378.
E-mail: maltseva.alina.93@gmail.com.

Akmaral S. Suleymanova, Cardiologist, Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
E-mail: sul.akosh@gmail.com.

Natalia A. Kapilevich, Cand. Sci. (Med.), Doctor, Clinical Diagnostic Laboratory, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
E-mail: kapilevich@cardio-tomsk.ru.

Vyacheslav V. Ryabov, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific and Medical Work, Acting Head of the Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-4358-7329.
E-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru.

Konstantin V. Zavadovsky, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Radiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-1513-8614.
E-mail: konstz@cardio-tomsk.ru.

Andrew V. Mochula, E-mail: mochula.andrew@gmail.com.

Received July 14, 2023

CC BY 4.0

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-75-85
УДК 616.124.2:612.176:616.12-005.4-073.43-8

Показатели глобальной миокардиальной работы левого желудочка при стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой в диагностике стабильной ишемической болезни сердца

М.Н. Алёхин[1, 2], С.И. Иванов[1], Н.Ф. Радова[1, 2]

[1] Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, 121359, Российская Федерация, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1а

[2] Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации, 121359, Российская Федерация, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15

Аннотация

Цель: определение возможности выявления пациентов со значимым поражением коронарного русла с помощью оценки показателей глобальной миокардиальной работы левого желудочка (ЛЖ) путем построения кривых давление-деформация при стресс-эхокардиографии (стресс-ЭхоКГ) с физической нагрузкой.

Материал и методы. В исследование были включены 136 пациентов в возрасте от 36 до 84 лет, из них 97 (71%) мужчин, с предполагаемой или подтвержденной ранее ишемической болезнью сердца (ИБС), которым были выполнены стресс-ЭхоКГ с тредмилом по протоколу Bruce. С помощью методики построения кривых давление-деформация в покое и на максимуме нагрузки рассчитывали индекс глобальной миокардиальной работы ЛЖ (GWI), глобальную конструктивную работу (GCW), глобальную потерянную работу (GWW), эффективность глобальной миокардиальной работы (GWE). Пациентам проводилась селективная коронароангиография (КАГ), по результатам которой они были разделены на 3 группы: 51 пациент без значимого поражения коронарных артерий (КА) – контрольная группа, 57 пациентов с одососудистым и 28 пациентов с многососудистым поражением КА. Различия признавались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. При сравнении с контрольной группой у пациентов с одососудистым поражением КА в покое были достоверно меньше GWE и больше GWW. На максимуме нагрузки у этих пациентов GWI, GCW и GWE были достоверно ниже, а GWW достоверно больше. У пациентов с многососудистым поражением КА все показатели значимо отличались от контрольной группы как в покое, так и на максимуме нагрузки. Значения GWI на максимуме нагрузки ≤ 2553 мм рт. ст.% позволяли заподозрить наличие значимого поражения КА с чувствительностью 62% и специфичностью 95% (площадь под кривой AUC 0,79 ± 0,05; $p < 0,001$).

Заключение. Оценка показателей глобальной миокардиальной работы ЛЖ с помощью построения кривых давление-деформация может быть использована при стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой для совершенствования отбора пациентов, нуждающихся в проведении коронарного вмешательства.

Ключевые слова:	миокардиальная работа, кривая давление-деформация, ишемическая болезнь сердца, стресс-эхокардиография.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	бюджетное финансирование, никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных результатах или методах.
Соответствие принципам этики:	перед выполнением исследования у всех пациентов было получено информированное добровольное согласие. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента Российской Федерации (протокол № 12/2019 от 17.09.2019 г.).
Для цитирования:	Алёхин М.Н., Иванов С.И., Радова Н.Ф. Показатели глобальной миокардиальной работы левого желудочка при стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой в диагностике стабильной ишемической болезни сердца. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2023;39(3):75–85. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-75-85.

Иванов Сергей Игоревич, e-mail: 1539ivanov@mail.ru.

Indicators of global myocardial work of the left ventricle during exercise stress echocardiography in the diagnosis of stable coronary heart disease

Mikhail N. Alekhin [1, 2], Sergey I. Ivanov [1], Natalya F. Radova [1, 2]

[1] Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Central State Medical Academy of the Office of the President of the Russian Federation
19, stroenie 1A, Marshala Timoshenko str., Moscow, 121359, Russian Federation

[2] Central Clinical Hospital of the Presidential Administration of the Russian Federation,
15, Marshala Timoshenko str., Moscow, 121359, Russian Federation

Abstract

Aim: To determine the possibility of identifying patients with significant coronary artery disease (CAD) by evaluation of the global left ventricular (LV) myocardial work indicators by constructing pressure-strain loops during exercise stress echocardiography.
Material and Methods. The study included 136 patients aged 36 to 84 years, of which 97 (71%) men, with suspected or previously confirmed CAD, who underwent stress echocardiography on the treadmill according to the Bruce protocol. LV myocardial work index (GWI), global constructive work (GCW), global wasted work (GWW) and global myocardial work efficiency (GWE) were evaluated using the technique of constructing pressure-strain loops at rest and at peak exercise. All patients underwent selective coronary angiography, according to the results of which they were divided into 3 groups: 51 patients without coronary artery lesions – the control group, 57 patients with single-vessel CAD and 28 patients with multi-vessel CAD. Significant lesion was defined as ≥ 70% artery luminal narrowing. All tests were two-sided and P-values < 0.05 were considered statistically significant.
Results. Compared with the control group, patients with single-vessel CAD at rest had significantly less GWE and more GWW. In these patients GWI, GCW and GWE at peak exercise were significantly lower, and GWW was significantly higher. In patients with multi-vessel CAD, all global LV myocardial work indicators significantly differed from the control group both at rest and at peak exercise. The optimal cutoff value of GWI at peak exercise to predict significant CAD was 2553 mmHg% with a sensitivity of 62% and a specificity of 95% (AUC 0.79 ± 0.05, $p < 0.001$).
Conclusions. The evaluation of global LV myocardial work indicators by constructing pressure-strain loops can be used in exercise stress echocardiography to improve the selection of patients requiring coronary intervention.

Keywords:	myocardial work, pressure-strain loop, coronary artery disease, stress echocardiography.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	budget financing, none of the authors has a financial interest in the presented results or methods.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients prior to the study. The study protocol was approved by the local ethics committee of the Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs of the Russian Federation (protocol No. 12/2019 dated 17.09.2019).
For citation:	Alekhin M.N., Ivanov S.I., Radova N.F. Indicators of global myocardial work of the left ventricle during exercise stress echocardiography in the diagnosis of stable coronary heart disease. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2023;38(3):75–85. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-3-75-85.

Введение

Раннее выявление признаков ишемии при стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) продолжает оставаться активно изучаемой проблемой кардиологии. Глобальная продольная систолическая деформация (ГПСД), определяемая с помощью технологии спекл-трекинг, зарекомендовала себя как жизнеспособный альтернативный инструмент количественной оценки систолической функции левого желудочка (ЛЖ) [1]. В исследованиях было убедительно доказано, что ГПСД более чувствительна к ишемическим изменениям, чем фракция выброса (ФВ) ЛЖ и является надежным предиктором поражения коронарного русла [2, 3]. Однако, как и ФВ ЛЖ, ГПСД достоверно зависит от нагрузки стенки желудочка при сокращении миокарда, соответственно она изменяется в условиях повышенной пред- или постнагрузки [4]. Для преодоления этого недостатка было разработано дополнение к технологии спекл-трекинг – оценка показателей миокардиальной работы ЛЖ с помощью построения кривых давление-деформация [5]. Хорошо коррелирующие с ФВ ЛЖ и ГПСД показатели миокардиальной работы позволяют провести более углубленную оценку систолической функции в широком диапазоне физиологических и патологических состояний, выходящих за рамки традиционных методов эхокардиографии (ЭхоКГ), предоставляя дополнительную информацию вне зависимости от условий нагрузки [6].

Преимущества неинвазивной оценки миокардиальной работы ЛЖ были продемонстрированы в диагностике и прогнозировании как острых, так и хронических форм ИБС [7, 8]. У пациентов с нормальной ФВ ЛЖ и без нарушений локальной сократимости (НЛС) показатели глобальной и региональной миокардиальной работы в покое являлись достоверными предикторами наличия значимого поражения коронарных артерий (КА), более чувствительными, чем ГПСД [9, 10]. N.F.A. Edwards и соавт. изучали возможность приложения оценки показателей миокардиальной работы ЛЖ в покое к интерпретации результатов стресс-эхокардиографии (стресс-ЭхоКГ) с физической нагрузкой [11]. В нескольких исследованиях были описаны специфические изменения показателей в ответ на нагрузку в норме и при ишемии [12, 13], однако важность оценки миокардиальной работы ЛЖ при проведении стресс-ЭхоКГ для выявления пациентов, нуждающихся в проведении чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), заслуживает отдельного внимания.

Цель данного исследования: определение возможностей оценки показателей миокардиальной работы ЛЖ путем построения кривых давление-деформация при стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой по выявлению пациентов со значимым поражением коронарного русла.

Материал и методы

В исследование были включены 136 пациентов в возрасте от 36 до 84 лет, из них 97 (71%) мужчин, проходивших стационарное лечение в ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации в период с сентября 2019 по март 2021 гг. Критериями включения в исследование были подозрение на наличие у пациента ИБС или ранее установленный клинический диагноз ИБС; проведение стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой и инвазивной селективной коронароангиографии (КАГ) в течение одной госпитализации; отсутствие НЛС ЛЖ в покое; ФВ ЛЖ в покое ≥ 50% по данным трансторакальной ЭхоКГ; добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие врожденного порока сердца, тяжелой клапанной патологии, кардиомиопатии, нарушений внутрижелудочковой проводимости, неоптимальная визуализация сердца, нерегулярный ритм, невозможность выполнения расчета ГПСД и показателей миокардиальной работы ЛЖ в покое или на максимуме нагрузки при проведении стресс-ЭхоКГ. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации (протокол № 12/2019 от 17.09.2019 г.).

У всех пациентов оценивались данные анамнеза и медицинской документации, проводились инструментальные исследования: регистрация и оценка электрокардиограммы (ЭКГ), трансторакальная ЭхоКГ, стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой на тредмиле, инвазивная селективная КАГ по методу Judkins.

По результатам КАГ пациенты были разделены на 3 группы. В первую группу (контрольную) был включен 51 пациент без значимого стенозирования КА по данным протоколов. Во вторую группу вошли 57 пациентов со значимым стенозом в одной из трех крупных эпикардиальных КА, которым в связи с этим стенозом было выполнено или рекомендовано к выполнению ЧКВ. Под значимым стенозом подразумевалось сужение ≥ 70% просвета артерии или ее крупной ветви [14]. Третью группу составили 28 пациентов с многососудистым поражением коронарного русла. У этих пациентов были выявлены значимые стенозы или окклюзии двух или трех крупных КА, в том числе стеноз ≥ 50% ствола левой КА. Этим пациентам было рекомендовано выполнение реваскуляризации в объеме коронарного шунтирования или ЧКВ в несколько этапов.

Трансторакальная ЭхоКГ выполнялась на аппарате GE Vivid E95 с помощью секторного фазированного датчика M5S с частотой 3,5 МГц. Проводились стандартные измерения размеров и объемов камер сердца, толщины стенок ЛЖ с расчетом массы миокарда [15]. Оценивалось соотношение пиков раннего диастолического наполнения ЛЖ к систоле предсердий при допплеровском исследовании трансмитрального кровотока (E/A) и отношение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к ранней диастолической скорости движения септальной части митрального кольца (E/e'). Фракция выброса ЛЖ определялась модифицированным методом Симпсона в четырех- и двухкамерных верхушечных позициях. Клинические и эхокардиографические характеристики включенных в исследование пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика и данные трансторакальной эхокардиографии исследованных пациентов по группам
Table 1. Clinical characteristics and echocardiographic parameters of patients by groups

Показатели Parameters	Пациенты без значимых стенозов коронарных артерий (*n* = 51) Patients without significant coronary artery lesions (*n* = 51)	Пациенты с односсудистым поражением коронарных артерий (*n* = 57) Patients with single-vessel coronary artery disease (*n* = 57)	Пациенты с многососудистым поражением коронарных артерий (*n* = 28) Patients with multi-vessel coronary artery disease (*n* = 28)
Мужчины Men	32 (63)	40 (70)	25 (89)
Возраст, лет Age, years	59,5 ± 11,5	65,4 ± 9,6	66,7 ± 9,1
ИМТ, кг/м^2 BMI, kg/m^2	26,5 (24,6–31,2)	28,2 (27,4–31,9)	27,8 (25,5–30,8)
ППТ, м^2 BSA, m^2	1,95 ± 0,21	2,02 ± 0,22	2,04 ± 0,19
Курение Smoking	20 (39)	24 (42)	15 (54)
Дислипидемия Dyslipidemia	18 (35)	24 (42)	21 (75)

Окончание табл. 1
End of table 1

Показатели Parameters	Пациенты без значимых стенозов коронарных артерий (n = 51) Patients without significant coronary artery lesions (n = 51)	Пациенты с односсудистым поражением коронарных артерий (n = 57) Patients with single-vessel coronary artery disease (n = 57)	Пациенты с многососудистым поражением коронарных артерий (n = 28) Patients with multi-vessel coronary artery disease (n = 28)
Гипертоническая болезнь Arterial hypertension	38 (75)	47 (82)	23 (82)
Сахарный диабет Diabetes mellitus	15 (29)	20 (35)	14 (50)
ИБС, ранее диагностированная CAD, previously diagnosed	24 (47)	35 (61)	25 (89)
Инфаркт миокарда в анамнезе History of myocardial infarction	2 (4)	6 (11)	5 (18)
ЧКВ в анамнезе History of PCI	8 (16)	12 (21)	10 (36)
Прием лекарственных препаратов: Medications:			
– АСК Acetylsalicylic acid	18 (35)	24 (42)	20 (71)
– другие антиагреганты other antiaggregants	6 (12)	8 (14)	6 (21)
– антикоагулянты anticoagulants	7 (14)	11 (19)	4 (14)
– статины statins	25 (49)	30 (53)	21 (75)
– БАБ beta blockers	27 (53)	28 (49)	20 (71)
– иАПФ или БРА ACE inhibitors or ARBs	35 (69)	36 (63)	16 (57)
– БКК CCBs	10 (20)	9 (16)	8 (29)
– нитраты nitrates	0 (0)	2 (4)	2 (7)
КДР ЛЖ, мм LV end-diastolic dimension, mm	48,0 ± 3,9	48,9 ± 4,1	50,1 ± 4,3
МЖП, мм IVS, mm	10,0 (9,0–11,0)	10,0 (10,0–11,0)	11,0 (11,0–12,0)
ЗС ЛЖ, мм LV PW thickness, mm	10,0 (9,0–11,0)	11,0 (10,0–11,0)	11,0 (10,0–12,0)
ММ ЛЖ, г LV mass, g	175,81 ± 41,03	185,97 ± 42,12	209,49 ± 52,06
иММ ЛЖ, г/м^2 LV mass index, g/m^2	90,78 ± 15,44	93,98 ± 17,23	106,10 ± 24,35
КДО ЛЖ, мл LV EDV, ml	111,5 ± 26,0	108,0 ± 27,7	118,1 ± 30,2
E/A	0,96 ± 0,33	0,87 ± 0,28	0,78 ± 0,25
E/e'	8,0 (7,0–9,5)	10,5 (9,0–13,0)	11,0 (10,0–13,0)
Объем ЛП, мл LA volume, ml	58,2 ± 11,9	64,2 ± 13,1	70,2 ± 15,6

Примечание: данные представлены в виде абсолютного числа больных (%), при нормальном распределении в виде $M \pm SD$, при распределении, отличном от нормального в виде Me (Q_1–Q_3). ИМТ – индекс массы тела, ППТ – площадь поверхности тела, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, АСК – ацетилсалициловая кислота, БАБ – бета-адреноблокаторы, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II, БКК – блокаторы «медленных» кальциевых каналов, КДР – конечно-диастолический размер, МЖП – толщина межжелудочковой перегородки в конце диастолы, ЗС – толщина задней стенки в конце диастолы, ММ – масса миокарда, иММ – индекс массы миокарда, КДО – конечно-диастолический объем, E/A – соотношение пиков раннего диастолического наполнения ЛЖ к систоле предсердий при допплеровском исследовании трансмитрального кровотока, E/e' – отношение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к ранней диастолической скорости движения септальной части митрального кольца, ЛП – левое предсердие. Жирным выделены значения показателей со статистически значимым отличием от контрольной группы (p < 0,05).

Note: Data are presented as the absolute number of patients (%), as $M \pm SD$ for a normal distribution, as Me (Q_1–Q_3) for a non-normal distribution. BMI – body mass index, BSA – body surface area, CAD – coronary artery disease, PCI – percutaneous coronary intervention, ACE – angiotensin-converting enzyme, ARBs – angiotensin II receptor blockers, CCBs – calcium channel blockers, IVS – interventricular septum, PW – posterior wall, EDV – end-diastolic volume, E/A – the ratio of peak E-wave velocity to peak A-wave velocity in Doppler method for transmitral blood flow, E/e' – the ratio of peak E-wave velocity to Pulsed-wave tissue Doppler e' velocity, LA – left atrium. Bold font indicates the values of parameters with a statistically significant difference from the control group (p < 0.05).

Стресс-ЭхоКГ выполнялась в соответствии с общепризнанными правилами ее проведения с дозированной физической нагрузкой по протоколу Bruce на тредмиле GE Healthcare Series 2100 с регистрацией ЭКГ и частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое и во время нагрузки, артериальное давление (АД) измерялось вручную сфигмоманометром в плечевой артерии [16]. Применялся двухэтапный протокол стресс-ЭхоКГ с регистрацией данных в исходном состоянии и сразу после прекращения нагрузки на тредмиле. После прекращения нагрузки использовалась длительная регистрация цифровых данных ЭхоКГ исследования с последующим выбором наиболее качественных клипов с частотой кадров не менее 50 в с. При этом регистрировали пять позиций: из верхушечного доступа длинную ось ЛЖ, позиции на 4 и 2 камеры, из парастернального доступа длинную ось ЛЖ и короткую ось на уровне папиллярных мышц ЛЖ.

Наряду с визуальной оценкой сократимости ЛЖ при ЭхоКГ исследовании в исходном состоянии и сразу после прекращения нагрузки на тредмиле для расчета показателей миокардиальной работы ЛЖ оценивали продольную систолическую деформацию с помощью технологии спекл-трекинг с применением алгоритма программного обеспечения Automated Functional Imaging (AFI), определяли моменты открытия и закрытия митрального и аортального клапанов с помощью импульсно-волнового допплера или визуально из трехкамерной верхушечной позиции. С помощью методики построения кривых давление-деформация, входящей в программный пакет GE EchoPAC (версия 202), оффлайн рассчитывали показатели глобальной миокардиальной работы ЛЖ (рис. 1):

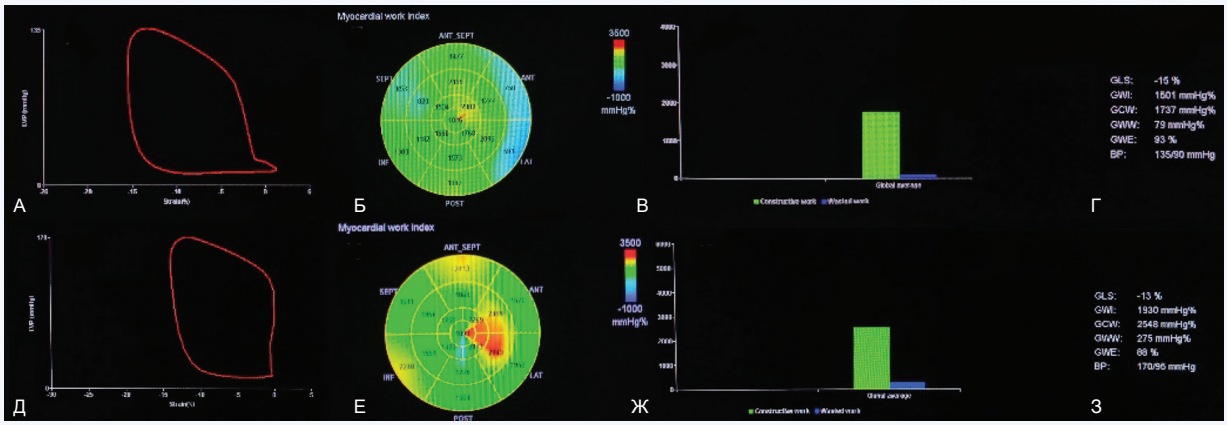


Рис. 1. Пример оценки показателей миокардиальной работы левого желудочка у пациента со стабильной ишемической болезнью сердца в покое (А, Б, В, Г) и на максимуме нагрузки (Д, Е, Ж, З) при проведении стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой. Проба не доведена до диагностических критериев, по данным коронароангиографии – стенозы 99% в п/3 огибающей артерии и 70% в с/3 правой коронарной артерии
Примечание: А и Д – кривая (петля) давление-деформация, Б и Е – диаграмма вида «бычий глаз» со значениями индекса региональной (сегментарной) миокардиальной работы для 17 сегментов ЛЖ. Согласно шкале справа зеленым цветом выделены сегменты с условно нормальными значениями, желтым и красным – с повышенными значениями, голубым и синим – со сниженными. В и Ж – столбчатая диаграмма соотношения GCW и GWW, Г и З – отображение на экране значений показателей глобальной миокардиальной работы, GLS – глобальная продольная систолическая деформация, GWI – индекс глобальной миокардиальной работы, GCW – глобальная конструктивная работа, GWW – глобальная потерянная работа, GWE – эффективность глобальной миокардиальной работы, BP – артериальное давление.

Fig. 1. The example of evaluation of the global LV myocardial work indicators in patient with stable CAD at rest (АБВГ) and at peak exercise (ДЕЖЗ) during exercise stress echocardiography. The test was not brought up to diagnostic criteria, there were 99% stenosis in proximal third of the circumflex artery and 70% in middle third of the right coronary artery according to coronary angiography
Note: A and Д – pressure-strain loop, Б and E – bull's-eye diagram with regional (segmental) myocardial work index values for 17 LV segments. According to the scale on the right, segments with normal values are highlighted in green, with increased values in yellow and red, and with reduced values in blue. B and Ж – column chart of GCW vs. GWW ratio, Г and З – the values of global myocardial work indicators on the display, GLS – global longitudinal strain, GWI – global myocardial work index, GCW – global constructive work, GWW – global wasted work, GWE – global myocardial work efficiency, BP – blood pressure.

1) индекс глобальной миокардиальной работы (GWI) – вся работа, совершаемая ЛЖ за период времени от закрытия до открытия митрального клапана, определяемая как площадь петли давление-деформация (измеряется в мм рт. ст. × %);

2) глобальная конструктивная работа (GCW) – выполненная миокардом ЛЖ работа, способствующая изгнанию крови во время систолы (мм рт. ст. × %), отражает укорочение кардиомиоцитов во время систолы и их удлинение в фазу изоволюмического расслабления;

3) глобальная потерянная работа (GWW) – выполненная миокардом работа, которая не способствует изгнанию крови из полости ЛЖ (мм рт. ст. × %), отражает удлинение кардиомиоцитов во время систолы и их укорочение в фазу изоволюмического расслабления;

4) эффективность глобальной миокардиальной работы (GWE) – отношение конструктивной работы к сумме конструктивной и потерянной работ (GCW/[GCW + GWW]) (измеряется в %) [9].

Для показателей стресс-ЭхоКГ и глобальной миокардиальной работы ЛЖ рассчитывали изменения (Δ) значений показателей в ответ на нагрузку, выраженные в процентах.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакетов статистических программ SPSS 23.0 и MedCalc. Нормальность распределения количественных показателей проверялась с помощью критерия Шапиро – Уилка. При нормальном распределении показателей их представляли в виде среднего значения и стандартного отклонения, и сравнение показателей в группах проводилось с помощью *t*-критерия Стьюдента, при отсутствии нормального распределения – в виде медианы и межквартильного диапазона, и сравнивались показатели в группах с помощью критерия Манна – Уитни. Категориальные показатели описывались абсолютными

и относительными (в %) частотами и сравнивались в группах с помощью χ^2 – критерия Пирсона. Был проведен ROC-анализ диагностических тестов сосудистого поражения КА на основе значений GWI и GCW в покое и на максимуме нагрузки. Критический уровень статистической значимости при проверке гипотез о различиях показателей в группах составлял $p = 0,05$.

Результаты

Как представлено в таблице 1, пациенты с односсудистым поражением коронарного русла были статистически значимо старше. По всем остальным показателям, кроме объема левого предсердия и показателей диастолической функции, эта группа не отличалась от контрольной. Пациенты исследования с многососудистым поражением КА тоже были значимо старше, чаще страдали дислипидемией, сахарным диабетом, по данным ЭхоКГ у них были достоверно больше камеры сердца, чаще выявлялась гипертрофия миокарда ЛЖ, что могло отрицательно повлиять на значения показателей деформации и миокардиальной работы ЛЖ в этой группе.

В таблице 2 приведены результаты стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой на тредмиле, а в таблице 3 – значения показателей глобальной миокардиальной работы ЛЖ в покое и на максимуме нагрузки и их изменения в ответ на нагрузку, выраженные в процентах.

Пациенты с многососудистым поражением коронарного русла продемонстрировали статистически значимо меньший уровень пройденной нагрузки и соответственно меньшее время проведения исследования. У трети пациентов этой группы был получен положительный результат пробы как по ЭКГ-критериям, так и по оценке локальной сократимости ЛЖ. В этой группе были отмечены достоверно сниженные значения ГПСД, GWI, GCW и GWE и высокие значения GWW в покое при сравнении с пациентами без значимого стенозирования КА. На максимуме нагрузки также оказались значимо снижены значения ФВ ЛЖ. При оценке динамики изменения показателей в этой группе был отмечен достоверно меньший прирост значений GWI, GCW и GWW и снижение ГПСД в ответ на нагрузку.

Таблица 2. Данные стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой на тредмиле по группам

Table 2. Exercise stress echocardiography on the treadmill by groups

Показатели Parameters	Пациенты без значимых стенозов коронарных артерий ($n = 51$) Patients without significant coronary artery lesions ($n = 51$)	Пациенты с односсудистым поражением коронарных артерий ($n = 57$) Patients with single-vessel coronary artery disease ($n = 57$)	Пациенты с многососудистым поражением коронарных артерий ($n = 28$) Patients with multi-vessel coronary artery disease ($n = 28$)
САД в покое, мм рт. ст. SBP at rest, mmHg	125,0 (120,0–130,0)	130,0 (120,0–140,0)	130,0 (120,0–134,0)
САД на максимуме нагрузки, мм рт. ст. SBP at peak exercise, mmHg	180,0 (165,0–200,0)	180,0 (165,0–190,0)	180,0 (166,0–180,0)
ΔСАД, % ΔSBP, %	+44% (+36% … +52%)	+36% (+29% … +50%)	+38% (+26% … +42%)
ЧСС в покое, уд. в мин Heart rate at rest, bpm	66,0 (60,0–73,0)	66,0 (61,0–72,0)	67,0 (60,0–71,0)
ЧСС на максимуме нагрузки, уд. в мин Heart rate at peak exercise, bpm	139,0 (128,0–150,0)	133,0 (121,0–139,0)	126,0 (112,0–135,0)
ФВ ЛЖ в покое, % LV EF at rest, %	61,0 (57,3–67,8)	62,0 (56,0–70,0)	63,5 (56,0–72,0)
ФВ ЛЖ на максимуме нагрузки, % LV EF at peak exercise, %	68,0 (64,0–74,0)	65,0 (60,0–72,0)	62,0 (56,3–71,3)
ΔФВ ЛЖ, % ΔLV EF, %	+7% (+0% … +19%)	+4% (-8% … +12%)	+4% (-6% … +9%)
Боль в грудной клетке при нагрузке, % Chest pain on exertion, %	3 (6)	7 (12)	5 (18)
Возникновение одышки, % Dyspnoea, %	23 (45)	26 (46)	12 (43)
Нарушения ритма сердца при нагрузке, % Arrhythmias during exercise, %	30 (59)	38 (67)	12 (43)
Достижение субмаксимальной ЧСС, % Achievement of submaximal heart rate, %	38 (75)	35 (61)	13 (46)
Средний уровень нагрузки, METS Functional capacity, METS	7,0 (7,0–10,0)	7,0 (6,8–7,0)	4,6 (4,6–7,0)
Время нагрузки, мин Exercise time, min	6,2 (5,0–8,5)	5,7 (4,7–6,7)	4,5 (3,6–5,1)
Положительный результат тредмил-теста, % Positive result of stress ECG, %	5 (10)	9 (16)	10 (36)
Положительный результат стресс-ЭхоКГ, % Positive result of stress Echo, %	3 (6)	9 (16)	10 (36)

Примечание: данные представлены в виде абсолютного числа больных (%), при распределении, отличном от нормального в виде *Me* (Q_1–Q_3). САД – систолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений в момент проведения ЭхоКГ, ФВ – фракция выброса. Жирным шрифтом выделены значения показателей со статистически значимым отличием от контрольной группы ($p < 0,05$).

Note: Data are presented as the absolute number of patients (%), as $M \pm SD$ for a normal distribution, as *Me* (Q_1–Q_3) for a non-normal distribution. SBP – systolic blood pressure, EF – ejection fraction, ECG – electrocardiogram. Bold font indicates the values of parameters with a statistically significant difference from the control group ($p < 0.05$).

Таблица 3. Показатели глобальной миокардиальной работы левого желудочка в покое и на максимуме нагрузки и их изменения при проведении стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой по группам

Table 3. Global left ventricular myocardial work indicators at rest and at peak exercise and their changes during exercise stress echocardiography by groups

Показатели Parameters	Пациенты без значимых стенозов коронарных артерий (*n* = 51) Patients without significant coronary artery lesions (*n* = 51)	Пациенты с односсудистым поражением коронарных артерий (*n* = 57) Patients with single-vessel coronary artery disease (*n* = 57)	Пациенты с многососудистым поражением коронарных артерий (*n* = 28) Patients with multi-vessel coronary artery disease (*n* = 28)
ГПСД в покое, % GLS at rest, %	-20,0 (-19,0… -22,5)	-20,3 (-18,7 … -22,3)	-18,5 (-16,9 … -21,3)
ГПСД на максимуме нагрузки, % GLS at peak exercise, %	-22,6 (-21,4 … -23,8)	-19,3 (-18,0 … -21,5)	-17,8 (-15,2 … -19,2)
ΔГПСД, % ΔGLS, %	+5% (-2% … +16%)	-2% (-11% … +8%)	-1% (-16% … +1%)
GWI в покое, мм рт. ст. × % GWI at rest, mmHg%	2083,8 ± 293,4	2026,1 ± 326,5	1755,3 ± 238,0
GWI на максимуме нагрузки, мм рт. ст. × % GWI at peak exercise, mmHg%	3117,8 ± 487,7	2663,7 ± 667,1	2148,2 ± 599,2
ΔGWI, %	+49% (+33% … +67%)	+26% (+11% … +44%)	+24% (+1% … +53%)
GCW в покое, мм рт. ст. × % GCW at rest, mmHg%	2322,9 ± 282,6	2326,7 ± 399,2	2049,2 ± 245,9
GCW на максимуме нагрузки, мм рт. ст. × % GCW at peak exercise, mmHg%	3690,8 ± 579,4	3213,4 ± 640,9	2659,9 ± 556,7
ΔGCW, %	+60% (+46% … +79%)	+35% (+26% … +50%)	+25% (+18% … +56%)
GWW в покое, мм рт. ст. × % GWW at rest, mmHg%	67,0 (46,0 … 92,7)	73,5 (52,5 … 165,0)	97,0 (66,0 … 127,0)
GWW на максимуме нагрузки, мм рт. ст. × % GWW at peak exercise, mmHg%	173,5 (99,0 … 275,0)	250,0 (133,0 … 388,5)	194,0 (113,7 … 336,0)
ΔGWW, %	+155% (+83% … +265%)	+143% (+23% … +261%)	+63% (-18% … +200%)
GWE в покое, % GWE at rest, %	96,0 (95,0 … 97,0)	95,0 (92,5 … 97,0)	95,0 (92,0 … 96,0)
GWE на максимуме нагрузки, % GWE at peak exercise, %	94,0 (93,0 … 97,0)	91,0 (89,0 … 95,0)	92,0 (84,5 … 95,5)
ΔGWE, %	–1% (-3% … +0%)	–2% (-6% … +0%)	–2% (-5% … +1%)

Примечание: данные представлены при нормальном распределении в виде *M* ± *SD*, при распределении, отличном от нормального в виде Me (Q_1–Q_3). ГПСД – глобальная продольная систолическая деформация, GWI – индекс глобальной миокардиальной работы ЛЖ, GCW – глобальная конструктивная работа, GWW – глобальная потерянная работа, GWE – эффективность глобальной миокардиальной работы ЛЖ. Жирным шрифтом выделены значения показателей со статистически значимым отличием от контрольной группы ($p < 0,05$).

Note: data are presented as *M* ± *SD* for a normal distribution, as *Me* (Q_1–Q_3) for a non-normal distribution. GLS – global longitudinal strain, GWI – global myocardial work index, GCW – global constructive work, GWW – global wasted work, GWE – global myocardial work efficiency. Bold font indicates the values of parameters with a statistically significant difference from the control group ($p < 0.05$).

Особенный интерес представляют результаты, полученные в группе пациентов с односсудистым поражением коронарного русла, так как эта группа была максимально сопоставима с контрольной. Значения ГПСД, ФВ ЛЖ, GWI, GCW не отличались в покое от значений показателей у пациентов без значимых стенозов, в то время как медиана GWW была достоверно больше, а медиана рассчитываемого на основе GWW показателя GWE – меньше. На максимуме нагрузки при схожем артериальном давлении (АД) также были достоверно снижены медианы значений исследуемых показателей миокардиальной работы, ФВ ЛЖ, ГПСД. В этой группе пациентов в ответ на нагрузку медиана ГПСД статистически значимо снижалась, а средние значения GWI и GCW возрастали в меньшей степени, чем в контрольной группе.

Для оценки качества диагностических тестов, выявляющих пациентов со значимым поражением КА на основе значений показателей миокардиальной работы ЛЖ, был выполнен ROC-анализ соответствующих моделей парной логистической регрессии. На рисунке 2 приведены ROC-кривые моделей тестирования многососудистого поражения КА на основе показателей GWI и GCW в покое (А и Б соответственно): для GWI – AUC 0,69 ± 0,07, предельное значение – 1919 мм рт. ст. × %, чувствительность теста – 64%, специфичность – 69%, предсказательная ценность отрицательного результата теста 82%; для GCW – AUC 0,66 ± 0,07, предельное значение – 2099 мм рт. ст. × %, чувствительность теста – 55%, специфичность – 81%, предсказательная ценность отрицательного результата теста – 81%. Для диагностических тестов любого значимого стенозирования КА (односсудистого или многососудистого) по значениям показателей GWI и GCW на максимуме нагрузки на рис. 2 (В и Г) приведены ROC-кривые соответствующих моделей: для GWI – AUC 0,79 ± 0,05, предельное значение – 2553 мм рт. ст. × %, чувствительность теста – 62%, специфичность – 95%, предсказательная ценность положительного результата теста – 94%; для GCW – AUC 0,77 ± 0,05, предельное значение – 3405 мм рт. ст. × %, чувствительность теста – 78%, специфичность – 68%.

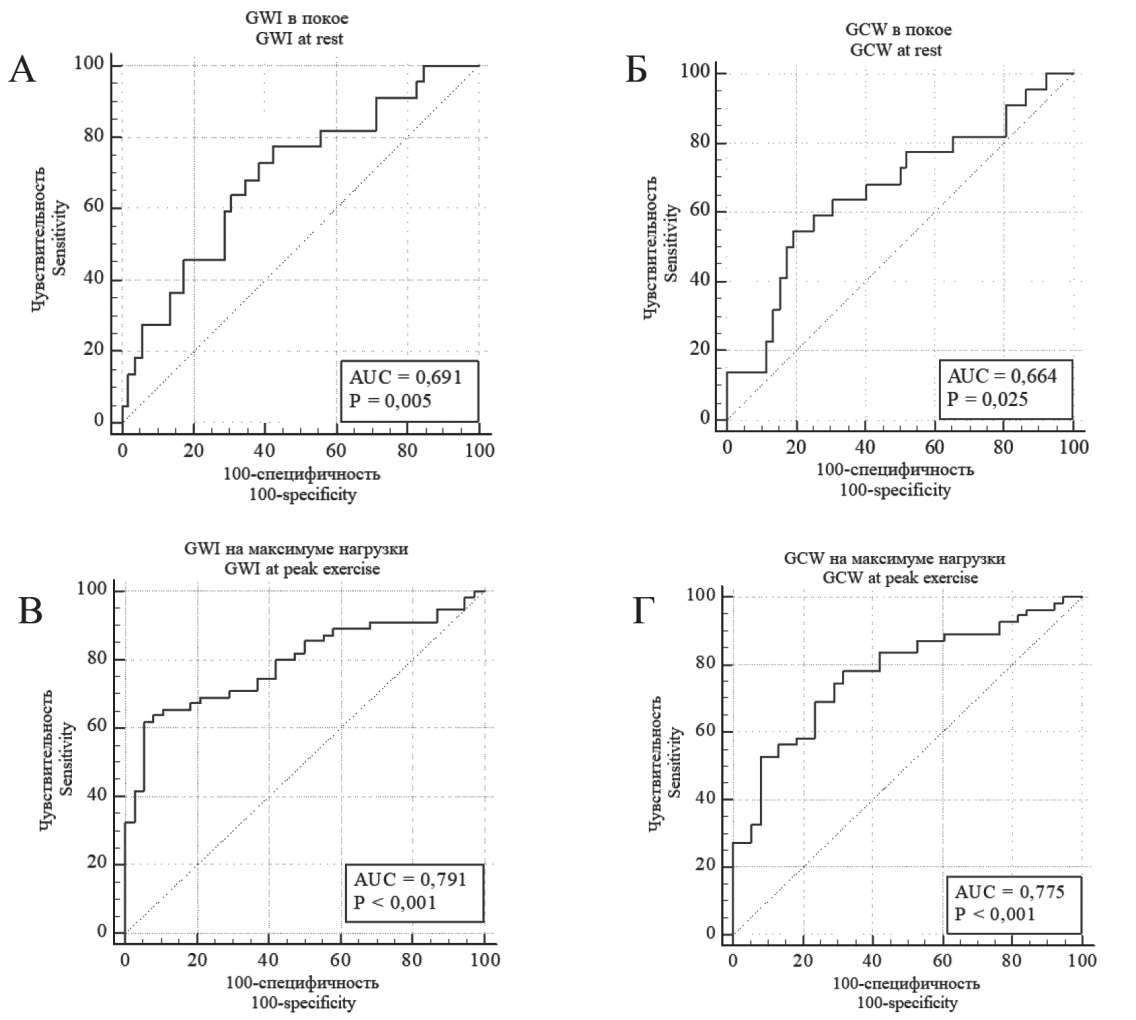


Рис. 2. ROC-кривые, демонстрирующие диагностические возможности показателей глобальной миокардиальной работы левого желудочка при стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой по выявлению пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий (А, Б) и с любым значимым поражением коронарного русла (В, Г)
Примечание: GWI – индекс глобальной миокардиальной работы, GCW – глобальная конструктивная работа, AUC – площадь под кривой.
Fig. 2. ROC-curves demonstrating the diagnostic capabilities of global LV myocardial work indicators during exercise stress echocardiography to identify patients with multi-vessel CAD (A, Б) and any significant CAD (B, Г)
Note: GWI – global myocardial work index, GCW – global constructive work, AUC – area under curve.

Обсуждение

К настоящему моменту было представлено несколько исследований по оценке показателей миокардиальной работы ЛЖ путем построения кривых давление-деформация при стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой. M.J. Mansour и соавт. описали изменения показателей при физической нагрузке у 81 пациента без структурных нарушений сердца или ИБС: увеличение GWI с 1832 ± 267 до 2402 ± 415 мм рт. ст. × %, GCW с 2097 ± 321 до 3047 ± 520 мм рт. ст. × %, GWW с 49 ± 35 до 120 ± 90 мм рт. ст. × %, при неизменности GWE – 97% ± 1,9% до и 95% ± 2,7% на максимуме нагрузки [17]. Авторы уделили особое внимание пациентам с гипертонической реакцией АД на нагрузку (систолическое АД САД > 180 мм рт. ст.) – у них было выявлено статистически значимо большее увеличение GWI, GCW и GWW по сравнению с остальными пациентами без изменений ГПСД и GWE и сильная ассоциация с пиковым GWW > 96,5 мм рт. ст. × %. Следует отметить, что в нашем исследовании значения показателей глобальной миокардиальной работы ЛЖ у контрольной группы оказались в целом несколько выше, что может быть обусловлено в среднем более высоким уровнем АД и большим количеством пациентов с гипертонической реакцией АД на нагрузку.

В ранее приведенном исследовании A. Borrie и соавт. продемонстрировали характерные изменения показателей миокардиальной работы ЛЖ у 40 пациентов с отрицательными и у 20 пациентов с положительными пробами по ЭхоКГ-критериям [12]. При отрицательной пробе GWI увеличивался на 54% ± 25% с 2296 ± 315 до 3523 ± 651 мм рт. ст. × %, GWE практически не изменялся с 96 ± 2,2% до 95 ± 2,35%. Эти данные хорошо соотносятся с полученными нами результатами для контрольной группы.

N.F.A. Edwards с соавт. посвятили целую серию работ изучению показателей миокардиальной работы ЛЖ у пациентов со стабильной ИБС с нормальной ФВ и без НЛС в покое. В первом исследовании у 31 пациента с од-

нососудистым поражением КА GWI и GCW в покое были достоверно меньше, чем в контрольной группе и имели значения 1810 ± 351 и 2151 ± 432 мм рт. ст. × % соответственно [9]. У 50 пациентов с многососудистым поражением были значимо меньше GWI, GCW и ГПСД в покое – 1823 ± 365 мм рт. ст. × %, 2152 ± 427 мм рт. ст. × % и 16,9 ± 2,7% соответственно. При этом в отличие от наших результатов GWE и GWW не были значимо изменены в обеих группах. При ROC-анализе GWI в покое являлся наиболее сильным предиктором наличия значимого стенозирования коронарного русла (AUC 0,79 ± 0,05), превосходя в этом ГПСД, с чувствительностью 92% и специфичностью 51% для порогового значения 1810 мм рт. ст. × % [9]. Для GWE в покое было получено пороговое значение 93,5% с чувствительностью 89% и специфичностью 68% (AUC 0,65 ± 0,06). Лучшая предсказательная ценность показателей глобальной миокардиальной работы при сравнении с нашими данными, возможно, связана с большим количеством пациентов в группе многососудистого поражения КА и, соответственно, более низкими полученными значениями показателей.

Прилагая оценку показателей миокардиальной работы ЛЖ к интерпретации результатов стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой, N.F.A. Edwards и соавт. выявили статистически значимо низкие значения GWI (1544 ± 354 мм рт. ст. × %), GCW (1881 ± 390 мм рт. ст. × %) и GWE (94 ± 3%) и высокие значения GWW (113 ± 87 мм рт. ст. × %) в покое у 40 пациентов с истинно-положительным (подтвержденным наличием стенозов КА по данным КАГ) результатом ЭхоКГ-пробы в отличие от 193 пациентов с отрицательной и 39 с ложно-положительной пробами [11]. Эти результаты согласуются с полученными в нашем исследовании у пациентов с многососудистым поражением КА. Значения GWI ≤ 1391 мм рт. ст. × % предсказывали истинно-положительную пробу с чувствительностью 94% и специфичностью 73% (AUC 0,73). Существенным ограничением данного исследования и отличием от нашего было выполнение КАГ только пациентам с положительной нагрузочной пробой. Продолжив изучение применения показателей миокардиальной работы ЛЖ при стресс-ЭхоКГ, те же авторы продемонстрировали различия в изменениях показателей в ответ на нагрузку у пациентов со значимым поражением коронарного русла и у пациентов с отрицательной нагрузочной пробой: ΔGWI составило –8,6 ± 511 мм рт. ст. × % против 398 ± 404 мм рт. ст. × %; ΔGCW 208 ± 550 мм рт. ст. × % против 818 ± 457 мм рт. ст. × %; ΔGWE –7,6 ± 6,6% против -4,8 ± 4,5% [18].

Нами были получены аналогичные результаты (см. табл. 3) за исключением того, что значения GWI в ответ на нагрузку в обеих группах с поражением КА возрастали. Очевидно, что различия обусловлены разным принципом распределения пациентов по группам – в зависимости от данных КАГ или результатов стресс-ЭхоКГ. Трудность в сопоставлении данных заключается еще в том, что в исследовании N.F.A. Edwards и соавт. изменения показателей в ответ на нагрузку выражены в абсолютных значениях, в то время как в нашем – в процентах.

J. Zhang и соавт. представили схожие с нашими результаты в исследовании по оценке диагностической значимости показателей миокардиальной работы ЛЖ в выявлении пациентов со стабильной ИБС высокого риска (иными словами, многососудистым поражением коронарного русла) [19]. У 30 пациентов с однососудистым и 57 с многососудистым поражением КА в покое были достоверно ниже значения ГПСД, GWI и GCW (–20,1 ± 2,37%, 2070 ± 314 мм рт. ст. × %, 2385 ± 309 мм рт. ст. × % и –18,35 ± 2,51%, 1752 ± 341 мм рт. ст. × %, 2038 ± 370 мм рт. ст. × % соответственно) при сравнении с контрольной группой (–20,65 ± 2,43%, 2142 ± 303 мм рт. ст. × %, 2447 ± 352 мм рт. ст. × %), но GWW и GWE достоверно не различались.

При ROC-анализе также были получены подобные нашим результаты: для прогнозирования наличия многососудистого поражения КА найдены пороговые значения в покое у GWI 1808 мм рт. ст. × % (AUC 0,77 ± 0,04) с чувствительностью 53% и специфичностью 88% с предсказательной ценностью положительного результата 76% и у GCW 2308 мм рт. ст. × % (AUC 0,78 ± 0,04) с чувствительностью 81% и специфичностью 65% с предсказательной ценностью отрицательного результата 80%.

К ограничениям настоящего исследования относятся малая выборка пациентов, особенно в группе с многососудистым поражением коронарного русла. Также у трети пациентов этой группы и нескольких пациентов с однососудистым поражением был получен положительный результат нагрузочной пробы по ЭхоКГ-критериям ишемии, то есть были зарегистрированы НЛС при нагрузке. Известно, что НЛС сопровождаются снижением ГПСД и, соответственно, показателей глобальной миокардиальной работы ЛЖ (GWI, GCW, GWE) [7, 11], что могло отразиться на результатах исследования.

Не учитывались различия в изменениях показателей миокардиальной работы ЛЖ у пациентов с нормальной и гипертонической реакцией АД на нагрузку. Также не проводилось сравнения диагностической ценности показателей миокардиальной работы и продольной систолической деформации ЛЖ в выявлении пациентов со значимым поражением КА.

Заключение

Оценка показателей глобальной миокардиальной работы ЛЖ с помощью построения кривых давление-деформация может быть использована в диагностике стабильной ИБС для более точного выявления пациентов, нуждающихся в проведении коронарного вмешательства. Оценка миокардиальной работы ЛЖ на максимуме нагрузки при проведении стресс-ЭхоКГ более чувствительна к ишемическим изменениям миокарда и позволяет заподозрить наличие у пациента поражения даже одной крупной КА. В качестве надежных дополнительных инструментов для использования в клинической практике с целью диагностики ранних ишемических проявлений при стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой могут служить индекс глобальной миокардиальной работы ЛЖ и глобальная конструктивная работа.

Литература / References

1. Cameli M., Mandoli G.E., Sciaccaluga C., Mondillo S. More than 10 years of speckle tracking echocardiography: Still a novel technique or a definite tool for clinical practice? *Echocardiography*. 2019;36(5):958–970. DOI: 10.1111/echo.14339.
2. Choi J.O., Cho S.W., Song Y.B., Cho S.J., Song B.G., Lee S.C. et al. Longitudinal 2D strain at rest predicts the presence of left main and three vessel coronary artery disease in patients without regional wall motion abnormality. *Eur. J. Echocardiogr*. 2009;10(5):695–701. DOI: 10.1093/ejechocard/jep041.
3. Smiseth O.A., Torp H., Opdahl A., Haugaa K.H., Urheim S. Myocardial

strain imaging: how useful is it in clinical decision making? *Eur. Heart J*. 2016;37(15):1196–1207. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv529.
4. Yingchoncharoen T., Agarwal S., Popović Z.B., Marwick T.H. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2013;26(2):185–191. DOI: 10.1016/j.echo.2012.10.008.
5. Russell K., Eriksen M., Aaberge L., Wilhelmsen N., Skulstad H., Remme E.W. et al. A novel clinical method for quantification of regional left ventricular pressure-strain loop area: a non-invasive index of myocardial work. *Eu.r Heart J*. 2012;33(6):724–733. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs016.
6. Ilardi F., D'Andrea A., D'Ascenzi F., Bandera F., Benfari G., Esposito R. et al. Myocardial work by echocardiography: principles and applications in clinical practice. *J. Clin. Med*. 2021;10(19):4521. DOI: 10.3390/jcm10194521.
7. Boe E., Russell K., Eek C., Eriksen M., Remme E.W., Smiseth O.A. et al. Non-invasive myocardial work index identifies acute coronary occlusion in patients with non-ST-segment elevation-acute coronary syndrome. *Eur. Heart J. Cardiovasc.Imaging*. 2015;16(11):1247–1255. DOI: 10.1093/ehjci/jev078.
8. Butcher S.C., Lustosa R.P., Abou R., Marsan N.A., Bax J.J., Delgado V. Prognostic implications of left ventricular myocardial work index in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and reduced left ventricular ejection fraction. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2022;23(5):699–707. DOI: 10.1093/ehjci/jeab096.
9. Edwards N.F.A., Scalia G.M., Shiino K., Sabapathy S., Anderson B., Chamberlain R. et al. Global myocardial work is superior to global longitudinal strain to predict significant coronary artery disease in patients with normal left ventricular function and wall motion. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2019;32(8):947–957. DOI: 10.1016/j.echo.2019.02.014.
10. Sabatino J., De Rosa S., Leo I., Strangio A., Spaccarotella C., Polimeni A. et al. Prediction of significant coronary artery disease through advanced echocardiography: Role of non-invasive myocardial work. *Front. Cardiovasc. Med*. 2021;8:719603. DOI: 10.3389/fcvm.2021.719603.
11. Edwards N.F.A., Scalia G.M., Sabapathy S., Anderson B., Chamberlain R., Khandheria B.K. et al. Resting global myocardial work can improve interpretation of exercise stress echocardiography. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. 2021;37(8):2409–2417. DOI: 10.1007/s10554-021-02216-0.
12. Borrie A., Goggin C., Ershad S., Robinson W., Sasse A. Noninvasive myocardial work index: Characterizing the normal and ischemic response to exercise. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2020;33(10):1191–1200. DOI: 10.1016/j.echo.2020.05.003.
13. Sabatino J., De Rosa S., Leo I., Spaccarotella C., Mongiardo A., Polimeni A. et al. Non-invasive myocardial work is reduced during transient acute coronary occlusion. *PLoS One*. 2020;15(12):e0244397. DOI: 10.1371/journal.pone.0244397.
14. Patel M.R., Calhoon J.H., Dehmer G.J., Grantham J.A., Maddox T.M., Maron D.J. et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 Appropriate use criteria for coronary revascularization in patients with stable ischemic heart disease: A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society of Thoracic Surgeons. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2017;69(17):2212–2241. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.02.001.
15. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2015;28(1):1–39.e14. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
16. Pellikka P.A., Arruda-Olson A., Chaudhry F.A., Chen M.H., Marshall J.E., Porter T.R. et al. Guidelines for performance, interpretation, and application of stress echocardiography in ischemic heart disease: From the American Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2020;33(1):1–41.e8. DOI: 10.1016/j.echo.2019.07.001.
17. Mansour M.J., Al Jaroudi W., Mansour L., Nehme A., Hamoui O., Ayoub W. et al. Value of myocardial work for assessment of myocardial adaptation to increased afterload in patients with high blood pressure at peak exercise. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. 2020;36(9):1647–1656. DOI: 10.1007/s10554-020-01867-9.
18. Edwards N.F.A., Scalia G.M., Putrino A., Appadurai V., Sabapathy S., Anderson B. et al. Myocardial work and left ventricular contractile reserve during stress echocardiography: An angiographic validation. *Echocardiography.* 2021;38(10):1711–1721. DOI: 10.1111/echo.15194.
19. Zhang J., Liu Y., Deng Y., Zhu Y., Sun R., Lu S. Non-invasive global and regional myocardial work predicts high-risk stable coronary artery disease patients with normal segmental wall motion and left ventricular function. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021;8:711547. DOI: 10.3389/fcvm.2021.711547.

Информация о вкладе авторов

Алёхин М.Н. участвовал в разработке концепции и структуры статьи, редактировании текста, участвовал в проведении инструментальных исследований (трансторакальной эхокардиографии и стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой), утвердил окончательную версию статьи для публикации, несет полную ответственность за содержание.

Иванов С.И. производил отбор пациентов для включения в исследование, анализ клинико-анамнестических данных, участвовал в проведении инструментальных исследований (трансторакальной эхокардиографии и стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой), оценивал показатели миокардиальной работы ЛЖ с помощью методики построения кривых давление-деформация, проводил статистическую обработку полученных данных, участвовал в разработке структуры статьи, написании и редактировании текста, подготовке окончательной версии текста, предложил и скомпоновал иллюстративный материал, несет полную ответственность за содержание.

Радова Н.Ф. участвовала в разработке структуры статьи, редактировании текста, участвовала в проведении инструментальных исследований (трансторакальной эхокардиографии и стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой), подготовке окончательной версии текста, несет полную ответственность за содержание.

Information on author contributions

Alekhin M.N. participated in the development of the concept and structure of the article, edited the text, participated in instrumental studies (transthoracic echocardiography and exercise stress echocardiography), approved the final version of the article for publication, takes full responsibility for the content.

Ivanov S.I. selected patients for the study, analyzed clinical and anamnestic data, participated in instrumental studies (transthoracic echocardiography and exercise stress echocardiography), evaluated LV myocardial work indicators using the technique of constructing pressure-strain loops, performed statistical analysis of the obtained results, participated in the development of the structure of the article, wrote and edited the text, prepared the final version of the text, proposed and created figures, takes full responsibility for the content.

Radova N.F. participated in the development of the article structure, edited the text, participated in instrumental studies (transthoracic echocardiography and exercise stress echocardiography), prepared the final version of the text, takes full responsibility for the content.

Сведения об авторах

Алёхин Михаил Николаевич, д-р мед. наук, заслуженный врач Российской Федерации, профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; заведующий отделением функциональной диагностики, Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации. ORCID 0000-0002-9725-7528.

E-mail: amn@mail.ru.

Information about authors

Mikhail N. Alekhin, Dr. Sci. (Med.), Honored Doctor of the Russian Federation, Professor, Department of Therapy, Cardiology and Functional Diagnostics with Nephrology Course, Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs of the Russian Federation; Head of Functional Diagnostics Department, Central Clinical Hospital of the Management Affair of the President of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-9725-7528.

E-mail: amn@mail.ru.

Иванов Сергей Игоревич, аспирант, кафедра терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации. ORCID 0000-0002-6768-1045.
E-mail: 1539ivanov@mail.ru.

Радова Наталья Федоровна, канд. мед. наук, доцент кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; врач отделения функциональной диагностики, Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации. ORCID 0000-0001-8085-3166.
E-mail: radova.natalia@yandex.ru.

Иванов Сергей Игоревич, e-mail: 1539ivanov@mail.ru.

Поступила 09.11.2022

Sergey I. Ivanov, Graduate Student, Department of Therapy, Cardiology and Functional Diagnostics with Nephrology Course, Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-6768-1045.
E-mail: 1539ivanov@mail.ru.

Natalya F. Radova, Associate Professor, Department of Therapy, Cardiology and Functional Diagnostics with Nephrology Course, Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs of the Russian Federation; Doctor, Functional Diagnostics Department, Central Clinical Hospital of the Management Affair of the President of the Russian Federation. ORCID 0000-0001-8085-3166
E-mail: radova.natalia@yandex.ru.

Sergey I. Ivanov, e-mail: 1539ivanov@mail.ru.

Received November 9, 2022

CC BY 4.0

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-86-94
УДК 616.133.33-004.6-073.432.1:616.379-008.64-06

Визуализирующие методы в оценке влияния сахарного диабета 2-го типа на цереброваскулярный резерв и структуру головного мозга у пациентов с гемодинамически значимым стенозом каротидных артерий

И.Л. Буховец, А.С. Максимова, М.С. Кузнецов, Б.Н. Козлов, И.Н. Ворожцова, В.Ю. Усов

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия,
634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Актуальность. Среди многообразия эндокринных заболеваний сахарный диабет 2-го типа (СД 2-го типа) занимает одно из лидирующих мест. Инсульт у пациентов с СД 2-го типа развивается в 10 раз чаще, чем в популяции. Основным методом предотвращения серьезного осложнения в виде инсульта у пациентов с хирургическим стенозом сонных артерий является каротидная эндартерэктомия (КЭЭ). Следовательно, изучение влияния СД 2-го типа на цереброваскулярный резерв и структуру головного мозга на этапах хирургической реконструкции каротидных артерий является актуальной проблемой ангиохирургии.

Цель: по данным ультразвукового (УЗИ) и магнитно-резонансного (МР) методов диагностики у пациентов с односторонним гемодинамически значимым стенозом каротидных артерий оценить влияние СД 2-го типа на цереброваскулярный резерв и структуру головного мозга.

Материал и методы. Изучены результаты предоперационного обследования 44 пациентов с гемодинамически значимым стенозом внутренних сонных артерий (ВСА), проходивших ультразвуковое и магнитно-резонансное исследования каротидных артерий на до- и послеоперационном этапах. Были выделены две группы: группа I (n = 15) – с верифицированным диагнозом СД 2-го типа, группа II (n = 29) – без СД. Для оценки цереброваскулярного резерва в процессе ультразвукового исследования были проведены функциональные тесты: гиперкапнический и гипероксический.

Результаты. Анализ результатов показал статистически значимые различия скоростных показателей кровотока по ВСА в обеих группах. При межгрупповом сравнении до операции в средней мозговой артерии на стороне гемодинамически значимого стеноза определена статистически значимая разница в пульсационном и индексе периферического сопротивления; после операции каротидной эндартерэктомии (КЭЭ) в общих сонных артериях (ОСА) с обеих сторон найдены значимые межгрупповые различия скоростных показателей кровотока. У пациентов с хирургически корригируемым стенозом в сочетании с СД 2-го типа при гипероксическом тесте индекс реактивности (ИР) статистически значимо отличался на стороне стеноза в сравнении с аналогичным показателем в группе без СД, при этом значение ИР указывает на отрицательную либо парадоксальную реакции мозгового кровотока. При гиперкапническом тесте статистически значимых отличий между группами не было.

Заключение. Применение простых и доступных функциональных тестов для оценки цереброваскулярного резерва, структуры бляшки и изменений структуры головного мозга у пациентов с СД 2-го типа на этапе предоперационной подготовки, по данным ультразвукового и магнитно-резонансного исследования, позволяет провести коррекцию лечения и последующей защиты головного мозга на этапе хирургического вмешательства для предотвращения возможных осложнений.

Ключевые слова:	стенозирующий атеросклероз сонных артерий, сахарный диабет, ультразвуковая диагностика, функциональные пробы, каротидная эндартерэктомия, каротидный атеросклероз.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Буховец Ирина Львовна, e-mail: bil@cardio-tomsk.ru.

Соответствие принципам этики:	все пациенты, включенные в исследование, подписали информированное согласие на участие в данном исследовании. Работа одобрена комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ.
Для цитирования:	Буховец И.Л., Максимова А.С., Кузнецов М.С., Козлов Б.Н., Ворожцова И.Н., Усов В.Ю. Визуализирующие методы в оценке влияния сахарного диабета 2-го типа на цереброваскулярный резерв и структуру головного мозга у пациентов с гемодинамически значимым стенозом каротидных артерий. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2023;39(3):86–94. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-86-94.

Imaging methods in assessing the surveillance of type 2 diabetes mellitus for cerebrovascular reserve and brain disease in patients with hemodynamically significant carotid stenosis

Irina L. Bukhovets, Aleksandra S. Maksimova, Boris N. Kozlov, Mikhail S. Kuznetsov, Irina N. Vorozhtsova, Wladimir Yu. Ussov

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Introduction. Type 2 diabetes is the most common form of endocrine disease. Diabetes is a well-established risk factor for stroke. Carotid endarterectomy (CEE) is the main method of preventing a serious complication of stroke in patients with carotid stenosis. Consequently, the assess of type 2 diabetes on the results of CEE is an urgent problem of angiosurgery.

Aim: To assess effect of type 2 diabetes on cerebrovascular reserve capacity and brain structure in patients with carotid atherosclerosis by ultrasound and magnetic resonance diagnostic.

Material and Methods. 44 patients with hemodynamically significant stenosis of the internal carotid arteries (ICA), who underwent ultrasound and magnetic resonance examinations of the carotid arteries at the pre- and postoperative stages were included in this study. Two groups were formed: group I (n =15) – with a verified diagnosis of type 2 diabetes, group II (n = 29) – without diabetes. To assess the cerebrovascular reserve, functional hypercapnic and hyperoxic tests were performed.

Results. The analysis of the results showed statistically significant differences in the ICA blood flow in both groups. Intergroup comparison before surgery in the middle cerebral artery on the side of hemodynamically significant stenosis revealed a statistically significant difference in pulsation and peripheral resistance index. In the common carotid arteries on both sides, significant intergroup differences were found in the velocity parameters of blood flow after the CEE operation. The reactivity index in patients with surgical stenosis with type 2 diabetes in the hyperoxic test was statistically significantly different on the side of the stenosis compared to the same indicator in the group without diabetes. There were no statistically significant differences in the hypercapnic test. The value of reactivity index indicates a negative or paradoxical reaction.

Conclusion. The use of simple and accessible functional tests to assess cerebrovascular reserve, plaque structure and changes in the brain in patients with type 2 diabetes at the stage of preoperative preparation according to ultrasound and MRI studies allows us to correct the treatment and subsequent protection of the brain at the stage of surgery to prevent possible complications.

Keywords:	carotid atherosclerosis, ultrasound diagnostics, functional tests, diabetes mellitus, carotid endarterectomy.
Conflict of interest:	the authors declare no conflict of interest.
Financial disclosure:	none of the authors has a financial interest in the presented materials or method.
Adherence to ethical standards:	all patients included signed an informed consent to participate in this study. The study was approved by the Biomedical Ethics Committee of the Research Institute of Cardiology, Tomsk NRMC.

For citation: Bukhovets I.L., Maksimova A.S., Kozlov B.N., Kuznetsov M.S., Vorozhtsova I.N., Ussov W.Yu. Imaging methods in assessing the surveillance of type 2 diabetes mellitus for cerebrovascular reserve and brain disease in patients with hemodynamically significant carotid stenosis. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2023;38(3):86–94. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-3-86-94.

Введение

Среди многообразия эндокринных заболеваний сахарный диабет 2-го типа (СД 2-го типа) занимает одно из лидирующих мест. По данным M. No и соавт. и M. Basevski, в настоящее время СД 2-го типа страдают от 2 до 4% населения нашей планеты [1, 2]. И.И. Дедов и соавт. в своем исследовании отмечают, что в России, по данным регистра СД, на СД 2-го типа приходится 92,5%, это составляет 4,43 млн человек, и пока число заболевших с каждым годом увеличивается [3]. В.Ю. Калашников и соавт. подтверждают, что СД 2-го типа является независимым фактором риска развития и более тяжелого течения сердечно-сосудистых заболеваний [4]. Данные последних лет определяют среди причин смерти пациентов с СД 2-го типа преобладающие позиции сердечно-сосудистой патологии, то есть те случаи, когда непосредственной причиной смерти пациентов стали такие болезни, как инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения, хроническая сердечно-сосудистая недостаточность и острые сердечно-сосудистые события [3, 4].

Патология магистральных артерий головы (МАГ), которые при СД 2-го типа часто поражаются атеросклерозом, играет существенную роль в развитии цереброваскулярных нарушений [4, 5]. Следует отметить, что инсульт у пациентов с СД 2-го типа развивается в 10 раз чаще, чем в популяции [2, 8, 11]. Основным методом предотвращения серьезного осложнения в виде инсульта у данных пациентов является хирургическая реконструкция сонных артерий [6–9]. Каротидная эндартерэктомия (КЭЭ) – ангиохирургическое реконструктивное лечение с удалением атеросклеротической бляшки из сонной артерии, приводящее к восстановлению или улучшению кровоснабжения головного мозга.

В связи с этим изучение влияния СД 2-го типа на результаты хирургического лечения атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий является актуальной проблемой сердечно-сосудистой хирургии [6, 8–10]. Общеизвестный факт, что ауторегуляция церебрального кровообращения обеспечивается сбалансированным сочетанием миогенных, метаболических и нейрогенных механизмов. Существующая годами гипергликемия приводит к развитию патологических процессов, вызывающих хронические нарушения церебральной гемодинамики [2, 9, 11–13]. Развивающиеся на этом фоне микро- и макроангиопатии влияют на интенсивность метаболизма нейронов, что вызывает еще большее снижение уровня мозгового кровотока и тканевой гипоксии [2, 5].

Однако, несмотря на такую широкую распространенность СД 2-го типа среди населения, в современной литературе, касающейся открытой хирургической реконструкции сонных артерий, существует недостаточное количество информации о влиянии СД 2-го типа на изменение показателей мозговой гемодинамики на этапе предоперационной подготовки.

Цель исследования: по данным ультразвукового и магнитно-резонансного методов диагностики у пациентов с односторонним гемодинамически значимым стенозом каротидных артерий оценить влияние СД 2-го типа на цереброваскулярный резерв и структуру головного мозга.

Материал и методы

Изучены результаты предоперационного обследования 44 пациентов со стенозом внутренних сонных артерий (ВСА), которым в качестве предоперационной подготовки и постоперационного контроля КЭЭ были проведены ультразвуковое и магнитно-резонансное исследования. Всех пациентов разделили на две группы: группа I (n = 15) – с верифицированным диагнозом СД 2-го типа как сопутствующей патологии, группа II (n = 29) – без СД. В обеих группах преобладали пациенты мужского пола (группа I – 10 мужчин и 5 женщин; группа II – 22 мужчины и 7 женщин), пациенты были сопоставимы по возрасту независимо от пола и наличия СД 2-го типа. Из коморбидной патологии наиболее часто встречались: гипертоническая болезнь (группа I – 60%, группа II – 57%) и ишемическая болезнь сердца (группа I – 67%. группа II – 58%).

На этапе предоперационной подготовки всем пациентам был проведен комплекс инструментальных, лучевых и лабораторных исследований: электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), велоэргометрия, рентгеноконтрастная селективная ангиография с вентрикулографией левого желудочка, общий и биохимический анализы крови.

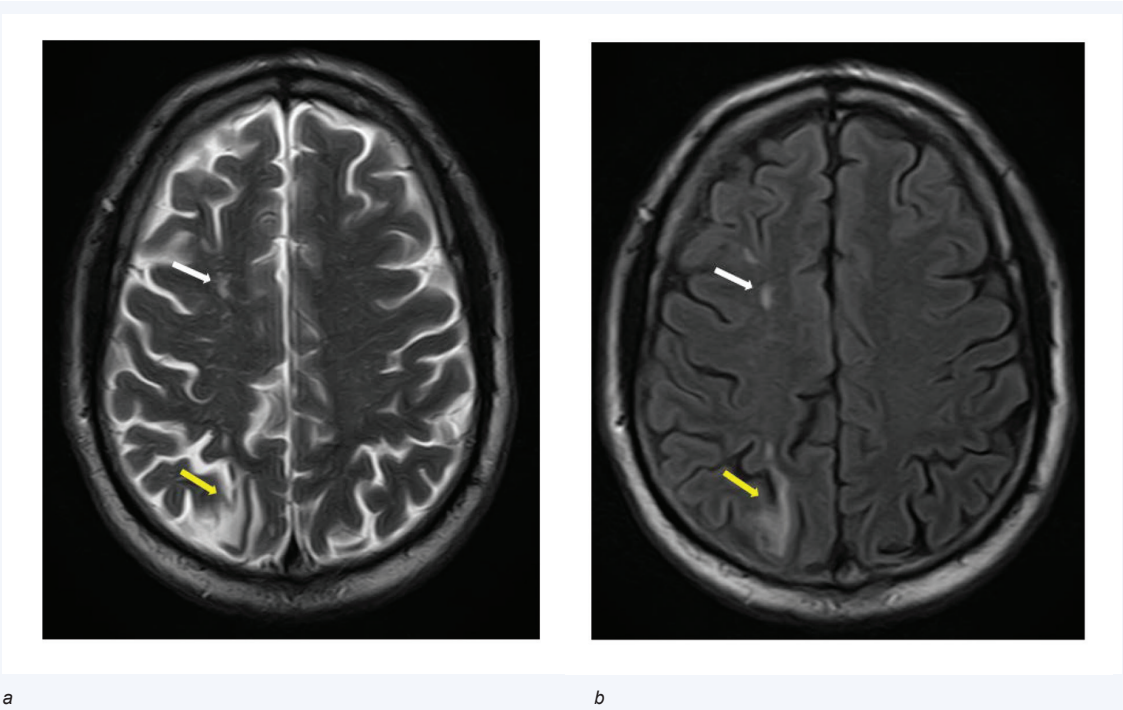
Неоднократные преходящие нарушения мозгового кровообращения в стеноз-зависимой гемисфере или малые инсульты зарегистрированы в анамнезе у всех пациентов с СД 2-го типа. Пациенты отмечали периодически возникающие головные боли, головокружения, нарушение координации, онемение в конечностях, нарушение слуха, зрения или другие преходящие эпизоды неврологической дисфункции. У большинства из них на предоперационных магнитно-резонансных исследованиях были выявлены очаги перенесенного нарушения мозгового кровообращения (рис. 1).

В нашем исследовании ни у одного из пациентов не отмечались крупноочаговые инсульты головного мозга. Из 15 пациентов с СД 2-го типа у 5 имелась клиника диабетической полинейропатии: снижение рефлексов, нарушения чувствительности.

Для оценки изменения параметров кровотока в церебральных артериях до и после операции сравнение проводилось в каждой из двух групп. С целью уточнения влияния СД 2-го типа на гемодинамические результаты хирургической реконструкции ВСА исследовались межгрупповые различия. Сохранность гемодинамического цереброваскулярного резерва определялась по параметрам кровотока в средней мозговой артерии (СМА) в исходном состоянии и в условиях функциональных проб на этапе предоперационного обследования.

Для оценки состояния мозговой и сердечной гемодинамики использовалась ультразвуковая диагностическая система GE Vivid E9. Ультрасонография сосудов прово-

дилась по стандартному протоколу. Исследовали кровоток в общих сонных артериях (ОСА), в ВСА, СМА, в позвоночных артериях (ПА) (сегмент V2), синхронизируя с ЭКГ [16, 17]. У всех пациентов в обязательном порядке измеряли систолическое и диастолическое артериальное давление, частоту сердечных сокращений.



a *b*

Рис. 1. Магнитно-резонансная томография головного мозга: *a* – Т2-ВИ, *b* – режим FLAIR, аксиальные срезы. Пациент Б., 63 года, с верифицированным диагнозом сахарного диабета из группы I, жалобы на периодические головные боли, головокружение, поступил с правосторонним стенозом внутренней сонной артерии – 85% для проведения плановой операции каротидной эндартерэктомии. Представлено предоперационное магнитно-резонансное исследование головного мозга с признаками перенесенного нарушения мозгового кровообращения и кистозно-глиозной трансформацией в его исходе справа в бассейне терминальных ветвей задней (желтые стрелки) и передней (белые стрелки) мозговой артерий
Fig. 1. Brain MRI: *a* – T2-WI, *b* – FLAIR mode, axial slices. Patient B., 63 years old, with verified diagnosis of group I diabetes mellitus, complaints of recurrent headaches, dizziness, was admitted with right-sided internal carotid stenosis – 85% for elective surgery of carotid endarterectomy. A preoperative MRI study of the brain with the signs of a suffered cerebral circulation disorder and cystic-glial transformation in its outcome on the right side in the basin of the terminal branches of the posterior (yellow arrows) and anterior (white arrows) cerebral arteries was presented
Note: MRI – magnetic resonance imaging

Ультразвуковое исследование проводили по стандартной методике, включающей определение следующих показателей: диаметр сосуда, основные скоростные показатели, объемная скорость кровотока (ОСК); для оценки функционального состояния – пульсационный индекс и индекс периферического сопротивления.

Для оценки цереброваскулярного резерва проводили гиперкапническую пробу с задержкой дыхания на 22 ± 3 с и гипероксический тест с форсированной гипервентиляцией в течение 60 с с расчетом индекса реактивности (ИР). Согласно данным литературы, были выделены три типа реакции мозгового кровотока на проводимые функциональные пробы: положительная реакция (ИР = 1,1–1,4), отрицательная реакция (ИР = 0,9–1,1), парадоксальная реакция (ИР < 0,9) [14, 15].

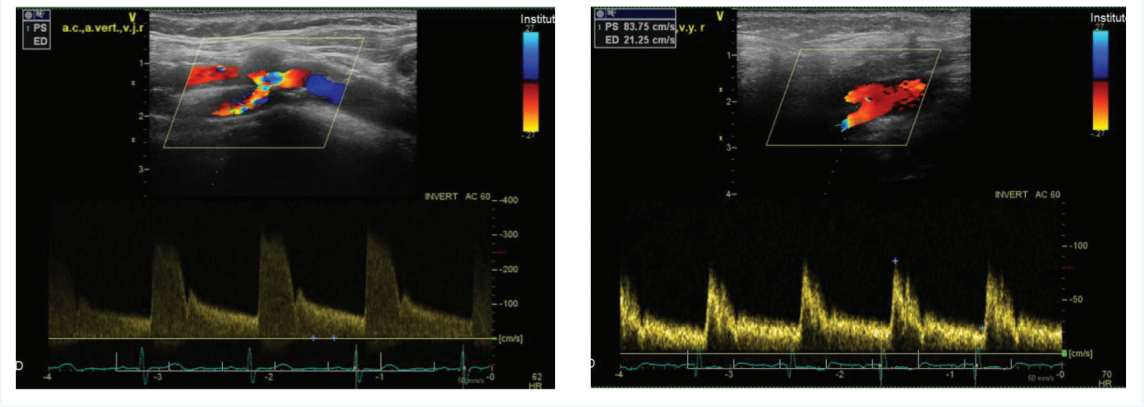
С применением магнитно-резонансной томографии (МРТ) оценивали состояние структуры головного мозга. Использовался томограф Toshiba Titan Vantage (1,5 Т), изображения получали в Т1-, Т2-взвешенных режимах, а также в режиме Т1-FLAIR с получением аксиальных, фронтальных и сагиттальных срезов. Протокол магнитно-резонансного исследования головного мозга включал аксиальные томосрезы в Т1-ВИ (ТЕ = 15 мс, TR = 400–600 мс), Т2-ВИ (ТЕ = 100–110 мс, TR = 4000–7000 мс), Flair в аксиальной, корональной и сагиттальной плоскостях, а также срезы в режиме диффузионно-взвешенного изображения.

Все пациенты, включенные в исследование, подписали информированное согласие на участие в данном исследовании. Работа одобрена комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

Выполнен анализ результатов клинического обследования 44 пациентов. Статистический анализ полученных результатов проведен в программе STATISTICA 10.0. Оценку нормальности распределения количественных данных проводили с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для зависимых выборок (до и после операции) в случае нормального распределения, использовали *t*-критерий Стьюдента для парных выборок, при отсутствии нормального распределения – тест Вилкоксона. В случае нормального распределении для сравнения двух независимых выборок (группа I и группа II), использовали *t*-критерий Стьюдента и *U*-тест Манна – Уитни при отсутствии нормального распределения. Результаты представлены как среднее и стандартное отклонение (*M* ± *SD*). Величину уровня значимости *p* принимали равной 0,05.

Результаты

При анализе до- и послеоперационных результатов исследования получены статистически значимые различия скоростных показателей кровотока в ВСА в обеих группах. В группе I с СД 2-го типа получено статистически значимое снижение кровотока ВСА на стороне операции и на контралатеральной стороне. В группе II без СД значимые изменения зарегистрированы в ВСА только на ипсилатеральной стороне гемодинамически значимого стеноза (рис. 2). Остальные исследуемые показатели двух групп различались незначимо.



a *b*

Рис. 2. Ультразвуковое исследование. Пациент Г., цветное допплеровское картирование внутренних сонных артерий с импульсно-волновым допплером. Выделенное изображение с желтым контуром показывает бифуркацию сонной артерии: *a* – до операции, Vps = 320 см/с; *b* – после операции КЭЭ, Vps = 85 см/с

Fig. 2. Ultrasonography. Patient G., color Doppler mapping of the internal carotid arteries with pulsed wave Doppler. Highlighted image with yellow outline shows carotid bifurcation: *a* – preoperative, Vps = 320 cm/s; *b* – postoperative CEE, Vps = 85 cm/s

До операции в СМА на гомолатеральной стороне гемодинамически значимого стеноза обнаружена статистически значимая разница в пульсационном и индексе периферического сопротивления: RI = 0,57 ± 0,11, PI = 0,90 ± 0,32 – в группе I с СД; RI = 0,65 ± 0,09; PI = 1,14 ± 0,36 – в группе II без СД.

В группе пациентов с СД 2-го типа в СМА с обеих сторон были найдены статистически значимые различия между скоростными показателями в исходном состоянии и на пике проводимой гиперкапнической пробы – отличались пиковая систолическая и максимальная конечная диастолическая скорости кровотока: на стороне стеноза Vps снизались, Ved, напротив, увеличилась. На контралатеральной стенозу стороне получено статистически значимое увеличение данных показателей. В условиях гипероксической пробы (с гипервентиляцией) значимых различий в исследуемых показателях СМА найдено не было.

В группе II на стороне более выраженной редукцией просвета ВСА при проведении пробы с задержкой дыхания в СМА статистически значимо увеличилась: Ved и снизился RI. На контралатеральной хирургическому стенозу стороне также значимо увеличилась Ved, снизились пульсационный индекс и индекс периферического сопротивления. При проведении пробы с форсированным дыханием было получено статистически значимое снижение следующих показателей: Vps, TAMX, RI, PI. На контралатеральной более выраженному стенозу стороне значимых различий при проведении пробы с гипервентиляцией найдено не было.

ИР у пациентов с хирургически корригируемым стенозом в сочетании с СД 2-го типа при гипероксическом тесте статистически значимо отличался на стороне стеноза в сравнении с аналогичным показателем в группе без СД, при этом значение ИР указывает на отрицательную либо парадоксальную реакцию мозгового кровотока. При гиперкапническом тесте статистически значимых отличий между группами не было (таблица). Очевидно, что у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа риск возможных осложнений во время проведения и в ранние сроки после КЭЭ увеличивается.

Таблица. Показатели индекса реактивности средней мозговой артерии в условиях гипероксической и гиперкапнической проб

Table. Middle cerebral artery reactivity index in hyperoxic and hypercapnic conditions

Группа Group	Тестируемая сторона Tested side	Проба с задержкой дыхания Test with breath hold	Проба с гипервентиляцией Test with hyperventilation
Группа I, СД+ Group I DM+ (*n* = 15)	Сторона стеноза Stenosis side	1,05 ± 0,19	0,73 ± 0,08; *p < 0,05*
Контралатеральная сторона Contralateral side		0,91 ± 0,21	0,96 ± 0,19
Группа II, СД– Group II DM– (*n* = 29)	Сторона стеноза Stenosis side	1,04 ± 0,16	0,92 ± 0,12
	Контралатеральная сторона Contralateral side	0,90 ± 0,14	0,91 ± 0,28

Примечание: СД – сахарный диабет.

Note: DM – diabetes mellitus.

Значимые межгрупповые различия после операции КЭЭ при сравнении скоростных показателей кровотока между двумя исследуемыми группами найдены в ОСА

с обеих сторон: произошло снижение пиковой систолической, максимальной конечной диастолической, усредненных по времени максимальной, средней, объемной скорости кровотока, а также увеличились индексы периферического сопротивления и пульсационные индексы с обеих сторон. В остальных сосудах (ВСА, ПА, СМА) до и после операции статистически значимых различий найдено не было.

По данным МРТ головного мозга, у пациентов с СД в отличие от пациентов без СД 2-го типа чаще выявлялись признаки церебральной микроангиопатии. Дисциркуляторные нарушения на уровне микроциркуляции были установлены в 1,3 раза чаще, перивентрикулярная отечность и лейкоареоз – в 1,7, расширение периваскулярных пространств Вирхова – Робина – в 1,2, магнитно-резонансные признаки смешанной заместительной гидроцефалии – в 1,9 раза чаще.

Обсуждение

Атеросклероз магистральных артерий головы является проявлением системного сосудистого повреждения, а наличие СД 2-го типа, приводящего к развитию микро-, макроангиопатий, только усугубляет ситуацию [1, 5, 12, 13]. Сочетание атерогенного действия гипергликемии с артериальной гипертензией и дислипидемией сопровождается нарушениями системы гемостаза и гемореологии, что существенно увеличивает риск прогрессирования атеросклеротического процесса и способствует развитию цереброваскулярных осложнений, приводящих к необходимости хирургических вмешательств [7, 9, 10]. Адекватная адренергическая иннервация сосудов головного мозга регулирует их тонус в ответ на воздействие различных раздражителей. У пациентов с наличием СД 2-го типа имеется бета-адреномиметическая симпатическая дисфункция, развиваются дегенеративные процессы в парасимпатических нитрозэргических нервах, окружающих крупные сосуды головного мозга и участвующих в их дилатации путем высвобождения оксида азота. Все это приводит к снижению вазодилатирующего ответа артерий головного мозга, особенно в случае наличия выраженной патологии МАГ [16, 17].

При анализе до- и послеоперационных результатов исследования в обеих группах определены статистически значимые различия скоростных показателей кровотока в ВСА. В группе I с СД 2-го типа получено снижение кровотока ВСА на стороне операции и на контралатеральной стороне, что указывает на нарушение ауторегуляции у этих пациентов. В группе II без СД 2-го типа статистически значимые изменения зарегистрированы во ВСА только на стороне хирургического стеноза, что является логичным результатом данной операции и согласуется с данными других авторов [9, 10].

Остальные исследуемые показатели двух групп различались незначимо. До операции в СМА на стороне хирургического стеноза обнаружена значимая разница в пульсационном индексе и индексе периферического сопротивления между группами: у пациентов с СД 2-го типа показатели периферического сопротивления были статистически значимо выше, что вполне объясняется более выраженным нарушением упруго-эластических свойств сосудистой стенки. Следовательно, в основе повышения индексов периферического сопротивления в сочетании с вторичным снижением скоростных показателей лежит структурная перестройка сосудистой стенки, являющаяся следствием диабетической микроангиопатии.

Кроме этого, в ОСА с обеих сторон найдены значимые межгрупповые различия скоростных показателей кровотока после операции КЭЭ: произошло снижение пиковой систолической скорости, максимальной конечной диастолической, усредненной по времени максимальной и усредненной по времени средней скоростей, а главное, объемной скорости кровотока [18]. Как следствие реконструктивного вмешательства, увеличились пульсационные индексы и индексы периферического сопротивления с обеих сторон. В остальных сосудах до и после операции значимых различий найдено не было.

У больных СД 2-го типа в отличие от лиц с нормогликемией реже развиваются внутримозговые кровоизлияния, однако значимо чаще возникают лакунарные инфаркты, обусловленные липогиалинозом мелких артерий и их атеротромбозом. Согласно данным МРТ, отмечается повышенная частота лейкоареоза (диффузного двустороннего изменения белого вещества головного мозга) у больных СД, но при этом сведений, подтверждающих взаимосвязь лейкоареоза с атеросклеротическим поражением цереброваскулярных сосудов, в литературе не обнаружено.

Также отмечается положительная корреляционная связь между длительностью течения СД и степенью поражения белого вещества головного мозга [5, 12]. У всех наших пациентов с СД 2-го типа в отличие от пациентов без диабета по результатам МРТ головного мозга были выявлены признаки церебральной микроангиопатии. Дисциркуляторные нарушения на уровне микроциркуляции были обнаружены в 86% случаев, перивентрикулярная отечность и лейкоареоз – в 71%, расширение периваскулярных пространств Вирхова – Робина – в 92%, магнитно-резонансные признаки смешанной заместительной гидроцефалии – в 92% случаев.

Как известно, ауторегуляция мозгового кровообращения – это процесс регуляции и поддержания постоянного церебрального кровотока в достаточно широком диапазоне артериального давления за счет изменения резистивных сосудов пиально-капиллярной системы и, таким образом, сохранения стабильности мозгового перфузионного давления. При этом если у пациента гемодинамически значимый стеноз ВСА, церебральное перфузионное давление уменьшается выше места стеноза, что приводит к максимально возможной активации системы ауторегуляции церебральных артериол с целью поддержать мозговой кровоток на уровне, достаточном для сохранения жизненно важных функций. Если перфузионное давление продолжает снижаться, то это приводит к максимальному расширению артериол, мозговой кровоток в таком случае значительно уменьшается, а риск инсульта потенциально увеличивается [13, 17].

Поэтому для прогноза возможного развития ишемических инсультов и профилактической коррекции важно точное определение степени гемодинамических нарушений. Установлено, что у пациентов с СД 2-го типа в нашем исследовании при использовании пробы с гипероксией – гипокапнией (методически нетрудно применимой у всех групп больных) определяется значимая связь с состоянием реактивности сосудистого русла головного мозга, тогда как гиперкапническая проба с задержкой дыхания у пациентов обеих групп не дает достаточной информации.

Такие нарушения цереброваскулярной реактивности при проведении функциональной гипероксической пробы отмечались у всех пациентов группы I. Нарушение цереброваскулярного сосудистого резерва, определяемое в условиях теста с гипероксией, убедительно доказывает гемодинамическую значимость бляшки и, как следствие этого, необходимость проведения КЭЭ [19].

На этапе планирования операции КЭЭ особенно важным для пациентов с СД 2-го типа, необходимым и обязательным является определение не только очевидных параметров: степени стеноза, оценки характера поверхности, структуры атеросклеротической бляшки, но и оценка реактивности сосудов головного мозга, что поможет в определении тактики открытой хирургической реконструкции ВСА и предотвращении интра- и послеоперационных осложнений [14]. Пациентам с сопутствующей патологией в виде СД 2-го типа должно уделяться максимальное внимание в период предоперационной подготовки. Проведение несложных для пациента тестов с оценкой способности артериол головного мозга адекватно реагировать на изменение концентрации CO_2 в крови, на наш взгляд, должно быть включено в протокол предоперационного ультразвукового исследования.

Данные реакции детерминированы способностью эндотелия сосудов в условиях гипоксии выделять оксид азота, индуцирующий расслабление, и лежат в основе эндотелий-зависимой вазодилатации. Наличие СД 2-го типа приводит к нарушению функции эндотелия и снижению выработки местного оксида азота [16–18, 20]. Дополнительное воздействие факторов риска способствует дальнейшим изменениям структуры сосудистой стенки и еще большему ухудшению эндотелиальной функции, что определяет развитие церебральной ангиопатии у пациентов с СД 2-го типа.

Таким образом, открытые хирургические реконструкции, выполняемые у пациентов при сочетании гемодинамически значимого стеноза ВСА и СД 2-го типа на сосудах головного мозга, как правило, влекут за собой значительные колебания перфузионного давления, что нередко приводит к возникновению нарушений кровообращения головного мозга. Для профилактики таких осложнений необходима адекватная оценка состояния ауторегуляции мозгового кровотока в условиях дооперационного обследования пациента, особенно важной у пациентов с такой серьезной патологией, как СД 2-го типа, что позволит вовремя провести терапию, направленную на нормализацию измененного мозгового кровотока, значительно уменьшив шанс возникновения осложнений, и оптимизировать результаты ангиохирургического лечения.

Заключение

Применение простых и доступных функциональных тестов с целью определения состояния цереброваскулярного резерва, структуры бляшки и изменений головного мозга у пациентов с СД 2-го типа в период предоперационной подготовки, по данным ультразвуковых и магнитно-резонансных исследований, позволяет провести коррекцию лечения и последующей защиты головного мозга на всех этапах хирургического вмешательства для предотвращения возможных осложнений.

Литература / References

1. Noh M., Kwon H., Jung C.H., Kwon S.U., Kim M.S., Lee W.J. et al. Impact of diabetes duration and degree of carotid artery stenosis on major adverse cardiovascular events: a single-center, retrospective, observational cohort study. *Cardiovasc. Diabetol*. 2017;16(1):74. DOI: 10.1186/s12933-017-0556-0.
2. Bosevski M. Carotid artery disease in diabetic patients. *Pril. (Makedon. Akad. Nauk. Umet. Odd. Med. Nauki)*. 2014;35(3):149–161.
3. Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет.* 2021;24(3):204–221.
[Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes mellitus*. 2021;24(3):204–221. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/DM12759.
4. Калашников В.Ю., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Бондаренко И.З., Шестакова М.В. и др. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом, по данным Федерального регистра Российской Федерации (2013–2016 гг.). *Сахарный диабет.* 2019; 22(2):105–114.
[Kalashnikov V.Yu., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Bondarenko I.Z., Shestakova M.V. et al. Epidemiology of cardiovascular diseases among patients with diabetes mellitus according to the Federal diabetes register of the Russian Federation (2013–2016). *Diabetes mellitus.* 2019;22(2):105–114. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/DM10167.
5. Туманский В.А., Авраменко Ю.Н. Некоторые аспекты морфогенеза диабетической энцефалопатии. *Запорожский медицинский журнал.* 2013;17(4):39–42.
[Tumansky V.A., Avramenko Yu.N. Some aspects of morphogenesis of diabetic encephalopathy. *Zaporozhye Medical Journal*. 2013;17(4):39–42. (In Russ.)]. DOI: 10.14739/2310-1210.2013.4.16832.
6. Zabala A., Gottsäter A., Lind M., Svensson A.M., Eliasson B., Bertilsson R. et al. Early and long-term prognosis in patients with and without type 2 diabetes after carotid intervention: a Swedish nationwide propensity score matched cohort study. *Cardiovasc. Diabetol*. 2021;20(1):85. DOI: 10.1186/s12933-021-01282-x.
7. Hussain M.A., Bin-Ayeed S.A., Saeed O.Q., Verma S., Al-Omran M. Impact of diabetes on carotid artery revascularization. *J. Vasc. Surg*. 2016;63(4):1099–1107.e4. DOI: 10.1016/j.jvs.2015.12.041.
8. Чернявский М.А., Иртюга О.Б., Янишевский С.Н., Алиева А.С., Самочерных К.А., Абрамов К.Б. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению пациентов со стенозом сонных артерий. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(11):5284.
[Chernyavsky M.A., Irtyuga O.B., Yanishevsky S.N., Alieva A.S., Samochernykh K.A., Abramov K.B. et al. Russian consensus statement on the diagnosis and treatment of patients with carotid stenosis. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(11):5284. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5284.
9. Танашян М.М, Скрылев С.И., Антонова К.В., Медведев Р.Б. Каротидная реваскуляризация у больных сахарным диабетом 2 типа. Значение хронической гипергликемии. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2017;23(4):99–105.
[Tanashyan M.M., Skrylev S.I., Antonova K.V., Medvedev R.B. Carotid revascularization in type 2 diabetes mellitus. Significance of chronic hyperglycaemia. *Angiology and vascular surgery.* 2017;23(4):99–105. (In Russ.)]. URL: https://www.angiolsurgery.org/magazine/2017/4/14.htm (25.04.2023).
10. Фокин АА., Борсук Д.А. Отдаленные исходы каротидной хирургии с позиции мультифокальности атеросклеротического процесса у больных метаболическим синдромом. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2013;(17)1:55–60.
[Fokin A.A., Borsyk D.A. Long-term outcomes of carotid surgery in patients with metabolic disorders and multifocal atherosclerosis. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya*. 2013;(17)1:55–60. (In Russ.)]. DOI: 10.21688/1681-3472-2013-1-55-60.
11. Safri L.S., Lip H.T.Ch., Saripan M.I., Huei T.J., Krishna K., Md Idris M.A. et al. Older age and duration of exposure to type 2 diabetes in selective screening of asymptomatic carotid artery stenosis for primary stroke prevention – A single institution experience. *Prim. Care Diabetes*. 2020;14(4):364–369. DOI: 10.1016/j.pcd.2019.10.001.
12. Ануфриев П.Л., Танашян М.М., Гулевская Т.С., Аблякимов Р.Э., Гнедовская Е.В. Особенности атеросклероза церебральных артерий и

патоморфологии инфарктов головного мозга при сахарном диабете 2-го типа. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2015;9(3):4–9.
[Anufriev P.L., Tanashyan M.M., Gulevskaya T.S., Ablyakimov R.E., Gnedovskaya E.V. et al. Features of atherosclerosis of the cerebral arteries and pathomorphology of cerebral infarctions in patients with type 2 diabetes mellitus. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2015;9(3):4–9. (In Russ.)].
13. Katakami N. Mechanism of development of atherosclerosis and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *J. Atheroscler. Thromb.* 2018;25(1):27–39. DOI: 10.5551/jat.RV17014.
14. Буховец И. Л., Максимова А. С., Плотников М. П., Кузнецов М.С., Козлов Б.Н., Ворожцова И.Н. и др. Комплексная ультразвуковая оценка параметров артериального и венозного кровотока у пациентов со стенозом брахиоцефальных артерий до и после операции каротидной эндартерэктомии. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2016;31(3):44–49.
[Bukhovets I.L., Maksimova A.S., Plotnikov M.P., Kuznetsov M.S., Kozlov B.N., Vorozhtsova I.N. et al. Quantification of arterial and venous blood flow parameters in patients with carotid atherosclerosis before and after carotid endarterectomy. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2016;31(3):44–49. (In Russ.)]. DOI: 10.29001/2073-8552-2016-31-3-44-49.
15. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. М.: Реальное время; 2003:324.
[Lelyuk V.G., Lelyuk S.E. Ultrasound angiology. M.: Real'noe vremya; 2003:324. (In Russ.)].
16. Pirri D., Fragiadaki M., Evans P.C. Diabetic atherosclerosis: is there a role for the hypoxia-inducible factors? *Biosci. Rep*. 2020;40(8):BSR20200026. DOI: 10.1042/BSR20200026.
17. Guo Z.N., Shao A., Tong L.S., Sun W., Liu J., Yang Y. The Role of nitric oxide and sympathetic control in cerebral autoregulation in the setting of subarachnoid hemorrhage and traumatic brain injury. *Mol. Neurobiol.* 2016;53(6):3606–3615. DOI: 10.1007/s12035-015-9308-x.
18. Holmgren M., Støverud K.H., Zarrinkoob L., Wåhlin A., Malm J., Eklund A. Middle cerebral artery pressure laterality in patients with symptomatic ICA stenosis. *PLoS One*. 2021;16(1):e0245337. DOI: 10.1371/journal.pone.0245337.
19. Максимова А.С., Бобрикова Е.Э., Буховец И.Л., Плотников М.П., Усов В.Ю. Структура атеросклеротической бляшки как определяющий фактор цереброваскулярной реактивности при стенозирующем атеросклерозе сонных артерий. *Сибирский медицинский журнал.* 2016;31(2):38–43.
[Maximova A.S., Bobrikova E.E., Bukhovets I.L., Plotnikov M.P., Ussov W.Yu. The structure of atherosclerotic plaque as a defining factor of cerebrovascular reactivity in patients with carotid atherosclerosis. *The Siberian Medical Journal.* 2016;31(2):38–43. (In Russ.)]. DOI: 10.29001/2073-8552-2016-31-2-38-43.
20. Головин Д.А., Лелюк С.Э., Лелюк В.Г. Ультразвуковая оценка выраженности диабетической макро- и микроангиопатии у больных сахарным диабетом 2 типа. *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2016;3:72–81.
[Golovin D.A., Lelyuk S.Eh., Lelyuk V.G. Ultrasound in assessment of diabetic macroangiopathy and microangiopathy in patients with type 2 Diabetes Mellitus. *Ultrasound and Functional Diagnostics.* 2016;3:72–81. (In Russ.)].

Информация о вкладе авторов

Буховец И.Л. – концепция и дизайн исследования.
Буховец И.Л., Кузнецов М.С., Максимова А.С. – сбор и обработка материала.
Максимова А.С. – статистическая обработка данных.
Буховец И.Л., Усов В.Ю., Максимова А.С. – написание текста.
Буховец И.Л., Ворожцова И.Н., Козлов Б.Н., Усов В.Ю. – редактирование.

Information on author contributions

Bukhovets I.L. – study concept and design.
Bukhovets I.L., Kuznetsov M.S., Maksimova A.S. – material collection and processing.
Maksimova A.S. – statistical data processing.
Bukhovets I.L., Ussov V.Yu., Maksimova A.S. – writing the text.
Bukhovets I.L., Vorozhtsova I.N., Kozlov B.N., Ussov V.Yu. – manuscript editing.

Сведения об авторах

Буховец Ирина Львовна, д-р мед. наук, старший научный сотрудник, отделение рентгеновских и томографических методов диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID: 0000-0001-9466-6097.
E-mail: bil@cardio-tomsk.ru.

Максимова Александра Сергеевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение рентгеновских и томографических методов диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-4871-3283.
E-mail: asmaximova@yandex.ru.

Козлов Борис Николаевич, д-р мед. наук, заведующий отделением сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-0217-7737.
E-mail: bnkozlov@yandex.ru.

Кузнецов Михаил Сергеевич, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-1975-043X.
E-mail: kms@cardio-tomsk.ru.

Ворожцова Ирина Николаевна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория ультразвуковых и функциональных методов исследования, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский

Information about the authors

Irina L. Bukhovets, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Radiology and Tomography, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0001-9466-6097.
Email: bil@cardio-tomsk.ru.

Aleksandra S. Maksimova, M.D., Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Radiology and Tomography, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-4871-3283.
E-mail: asmaximova@yandex.ru.

Boris N. Kozlov, Dr. Sci. (Med.), Head of Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-0217-7737.
E-mail: bnkozlov@yandex.ru.

Mikhail S. Kuznetsov, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-1975-043X.
E-mail: kms@cardio-tomsk.ru.

Irina N. Vorozhtsova, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Laboratory of Ultrasound and Functional Methods of Examination, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-4706-893X.
Email: vin@cardio-tomsk.ru.

национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-4706-893X.
Email: vin@cardio-tomsk.ru.

Усов Владимир Юрьевич, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, отделение рентгеновских и томографических методов диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-7352-6068.
Email: ussov1962@yandex.ru.

Буховец Ирина Львовна, e-mail: bil@cardio-tomsk.ru. Тел.: 8 (960) 970-09-51.

Поступила 22.03.2023

Wladimir Yu. Ussov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Research Scientist, Department of Radiology and Tomography, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-7352-6068.
Email: ussov1962@yandex.ru.

Irina L. Bukhovets, e-mail: bil@cardio-tomsk.ru.

Received March 22, 2023

CC BY 4.0

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-95-102
УДК 616.379-008.64-02:616.23/.24-002.2-07

Лучевые фенотипы хронической обструктивной болезни легких у пациентов с сахарным диабетом второго типа

А.С. Павлова, О.В. Лукина

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации,
197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Аннотация

Актуальность работы обусловлена отсутствием систематизированных данных об особенностях поражения легких у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и сахарным диабетом второго типа (СД2).

Цель работы: выявление основных лучевых фенотипов поражения легочной ткани у пациентов с ХОБЛ и СД2.

Материал и методы. Было проведено одномоментное обсервационное исследование с анализом клинических данных, результатов лабораторных и инструментальных исследований (исследование функции внешнего дыхания, компьютерная томография органов грудной полости), у пациентов с ХОБЛ в сочетании с СД2 (57 человек).

Результаты. У пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 было выявлено преобладание преимущественно бронхитического типа ХОБЛ над эмфизематозным, с наличием статистически достоверных связей между рядом компьютерно-томографических признаков (наличие воздушных ловушек, бронхиолита) и результатами лабораторных исследований (количество эозинофилов в крови, количество лейкоцитов в крови и мокроте, количество макрофагов в мокроте, уровни IL-33, TNF-α, С-реактивный белок (СРБ), соотношение IFN-γ/IL-4), что может отображать влияние разных патогенетических аспектов воспаления на формирование структурных изменений в легочной ткани.

Выводы. Для пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 более характерно наличие бронхитического фенотипа ХОБЛ с отсутствием сливающихся и деструктивных форм эмфиземы легких. Широкая распространенность бронхитического фенотипа ХОБЛ у пациентов с сопутствующим СД2 может быть обусловлена преимущественными изменениями в мелких дыхательных путях, развитием микроангиопатии, а также инфекционным фактором, поскольку пациенты с СД2 в целом более восприимчивы к инфекциям, включая респираторные.

Ключевые слова:	компьютерная томография, сахарный диабет второго типа, фенотипы хронической обструктивной болезни легких.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента.
Для цитирования:	Павлова А.С., Лукина О.В. Лучевые фенотипы хронической обструктивной болезни легких у пациентов с сахарным диабетом второго типа. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2023;39(3):95–102. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-95-102.

Radiation phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease in patients with type 2 diabetes mellitus

Anastasia S. Pavlova, Olga V. Lukina

Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russian Federation,
6-8, Lva Tolstogo str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

Abstract

The relevance of the work is due to the lack of systematic data on the features of lung damage in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and type II diabetes mellitus (DM2).

Павлова Анастасия Сергеевна, e-mail: pavast02@gmail.com.

Aim: To identify the main radiation phenotypes of lung tissue damage in patients with chronic obstructive pulmonary disease and type II diabetes mellitus.
Material and Methods. We conducted a one-stage observational study, with the analysis of clinical data, laboratory and instrumental studies (pulmonary function tests, computed tomography), in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with type II diabetes mellitus (57 people).
Results. In patients with a combination of COPD and type II diabetes mellitus, the predominance of predominantly bronchitic type of COPD over emphysematous was revealed, with the presence of statistically significant links between a number of patterns (the presence of air trapping, bronchiolitis) and laboratory results (the number of eosinophils in the blood, the number of leukocytes in the blood and sputum, the number of macrophages in sputum, levels of IL-33, TNF-α, CRP, IFN-γ/IL-4 ratio), which may reflect the influence of different pathogenetic aspects of inflammation on the formation of structural changes in the lung tissue).
Conclusion. For patients with a combination of chronic obstructive pulmonary disease and type II diabetes mellitus, the presence of a bronchitic COPD phenotype with the absence of confluent and destructive forms of pulmonary emphysema is more characteristic. The wide prevalence of the bronchitic COPD phenotype in patients with concomitant type 2 diabetes mellitus may be due to predominant changes in the small airways, the development of microangiopathy, as well as an infectious factor, since patients with type 2 diabetes mellitus, in general, are more susceptible to infections, including respiratory.

Keywords:	computed tomography, type 2 diabetes mellitus, phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease.
Conflict of interest:	the authors declare no conflict of interest.
Financial disclosure:	none of the authors has a financial interest in the submitted materials or methods.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from each patient.
For citation:	Pavlova A.S., Lukina O.V. Radiation phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2023;39(3):95–102. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-95-102.

Введение

Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной полости имеет значительные преимущества перед рентгенографией в диагностике патологических изменений в легких у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ): возможность проведения инспираторно-экспираторных маневров для выявления бронхиальной обструкции, дифференциальной диагностики с другими заболеваниями, выявления бронхоэктазов, а также позволяет визуализировать изменения на уровне ацинусов и бронхиол [1]. В настоящее время особое значение, помимо описания морфологических изменений в паренхиме легких и бронхах, придается выделению лучевых фенотипов ХОБЛ (бронхитического и эмфизематозного), поскольку они связаны с различным течением заболевания [2], для них характерны различные осложнения [3], имеются отличия в ответе на терапию [4, 5], различные коморбидные состояния [6]. Оценка преобладания того или иного фенотипа ХОБЛ проводится одномоментно с анализом показателей функции внешнего дыхания; как предложено в работе J.-H. Lee и соавт. [4], выделяются возможные функционально-лучевые субтипы.

В свою очередь, компьютерная томография органов грудной полости у больных сахарным диабетом второго типа (СД2) практически не используется в клинической практике. Несмотря на имеющиеся литературные сведения о морфологических изменениях в легочной ткани у пациентов с СД2 [7] и рассмотрении легких в качестве органа-мишени при диабете, единой методики исследования легких у данной группы пациентов не разработано [8].

В современной литературе имеются сведения о преобладании бронхитического фенотипа ХОБЛ у пациентов с диабетом по сравнению с пациентами без диабета [9]. Согласно другим авторам, у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 по данным компьютерной томографии выявлялись расширенные сосуды паренхимы легких субсегментарного уровня, что свидетельствовало о наличии нарушений микроциркуляции, с развитием микроангиопатии и нарушением перфузии периферических отделов легких [10] и формированием парасептальной эмфиземы.

Таким образом, изучение особенностей компьютерно-томографической картины органов грудной полости у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 представляет интерес с позиций фенотипирования выявленных изменений [11], что в дальнейшем будет иметь значение для выбора тактики лечения данной группы пациентов.

Материал и методы

Проведено одномоментное обсервационное исследование, включавшее анализ клинических данных (частота и выраженность обострений, тяжесть течения заболевания), результатов лабораторных (показатели клинического и биохимического анализов крови, уровней цитокинов (IL-1β, IL-4, IL-6, IL-17, IL-33, TNF-α, IFN-γ) в сыворотке крови) и инструментальных исследований (исследование функции внешнего дыхания (ФВД), компьютерная томография органов грудной полости) у пациентов с ХОБЛ в сочетании с СД2 (57 человек). Группу обследованных составляли 34 (59,6%) мужчины и 23 женщины (40,4%), средний возраст больных – 63,6 ± 8,8 лет.

Критериями включения в исследование являлись: а) возраст от 48 до 75 лет; б) подписанное информированное добровольное согласие, одобренное локальным этическим комитетом; в) диагнозы ХОБЛ и СД2, установленные в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [12].

Критерии исключения составляли: 1) сопутствующее заболевание органов дыхания (бронхиальная астма, пневмония, пневмоторакс, идиопатический легочный фи-

броз и др.), в том числе наличие острой респираторной инфекции; 2) наличие или планирование беременности, необходимость лактации; 3) наличие значимой декомпенсированной сопутствующей патологии, онкологических и иммуновоспалительных заболеваний. При этом в группе обследованных определялись различные варианты течения ХОБЛ, различная встречаемость и тяжесть дыхательной недостаточности (табл. 1).

Таблица 1. Характеристики течения хронической обструктивной болезни легких

Table 1. Characteristics of severity of chronic obstructive pulmonary disease

Тяжесть течения ХОБЛ Severity of COPD	ХОБЛ + СД2, *n* (%) COPD + DM2, *n* (%)
Легкая Mild	14 (24,6%)
Средняя Moderate	20 (35,1%)
Тяжелая Severe	17 (29,8%)
Крайне тяжелая Very severe	6 (10,5%)

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Note: COPD – chronic obstructive pulmonary disease.

Как показано в таблице 1, среди обследованных преобладали пациенты со средней тяжестью течения заболевания.

Компьютерная томография органов грудной полости выполнялась на аппаратах Optima 660 GE, Optima 540 производство General Electric Hangwei Medical Systems Co. Ltd (США). После выполнения нативного сканирования в положении пациента лежа с руками за головой, без наклона гентри, а также применения функциональной методики (сканирование в моменты задержки дыхания при завершенном вдохе и выдохе) у всех пациентов оценивались изменения в легочной ткани и бронхах. В процесс анализа последовательно входили: 1) оценка распространенности эмфизематозной перестройки легких согласно методическим рекомендациям Флейшнеровского общества [13] с определением преобладающего типа центриацинарной эмфиземы, наличия парасептальной эмфиземы, буллезной эмфиземы; 2) оценка проявлений болезни мелких бронхов (формирование синдрома дерева в почках, воздушных ловушек в момент завершенного выдоха, визуализация бронхиолоэктазов в субплевральных отделах обоих легких; 3) оценка лучевых проявлений заболеваний крупных бронхов (утолщение и деформация стенок долевых, сегментарных и субсегментарных бронхов).

Оценка распределения протяженности эмфизематозной перестройки проводилась с помощью программ обработки изображения на рабочих станциях AW SERVER 2.0, AW SERVER 3.4 (GE, США) с выделением синим цветом и количественной оценкой объема легочной ткани с плотностью меньше −930 HU. Согласно классификации ХОБЛ по J.-H. Lee и соавт. [4], проводилось разделение пациентов на клинико-функциональные субтипы ХОБЛ: преимущественно бронхитический (КТ-индекс эмфиземы ≤ 20%, объем форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) ≤ 45%), преимущественно эмфизематозный (КТ-индекс эмфиземы > 20%, $ОФВ_1$ > 45%), легкий смешанный (КТ-индекс эмфиземы ≤ 20%, $ОФВ_1$ > 45%) и тяжелый смешанный (КТ-индекс эмфиземы > 20%, ОФВ1 ≤ 45%) варианты.

Результаты

Одной из особенностей поражения легких у данной группы пациентов оказалось наличие различной протяженности эмфизематозной перестройки легочной ткани при достоверно незначимых отличиях скоростных показателей проходимости дыхательных путей, что позволило нам использовать классификацию, предложенную J.-H. Lee и соавт. [4], для определения преобладающего клинико-функционального субтипа среди пациентов с ХОБЛ и СД2. Результаты анализа представлены в таблице 2.

Таблица 2. Встречаемость клинико-функциональных субтипов хронической обструктивной болезни легких у пациентов с сочетанием хронической обструктивной болезни легких и сахарным диабетом второго типа

Table 2. The occurrence of clinical and functional subtypes of chronic obstructive pulmonary disease in patients with a combination of chronic obstructive pulmonary disease and type 2 diabetes mellitus

Клинико-функциональный субтип Sybtype	ХОБЛ + СД2, *n* (%) COPD + DM2, *n* (%)
Преимущественно эмфизематозный вариант Emphysema-dominant sybtype	0 (0%)
Легкий смешанный вариант Mild-mixe sybtype	43 (78,2%)
Тяжелый смешанный вариант Severe-mixed sybtype	5 (9,1%)
Преимущественно бронхитический вариант Obstruction-dominant sybtype	7 (12,7%)

Примечание: ХОБЛ – обструктивной болезнью легких.

Note: COPD – chronic obstructive pulmonary disease.

Как показано в таблице 2, эмфизематозный субтип без выраженной бронхиальной обструкции не определялся ни у одного из пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 в обследованной группе. Наиболее частым функционально-лучевым субтипом являлся легкий смешанный вариант, при котором по данным исследования ФВД $ОФВ_1$ составлял больше 45% от должного, а протяженность эмфизематозной перестройки, количественно оцененная с помощью программного обеспечения, не превышала 20%.

При визуальной оценке паренхимы легких было выявлено преобладание эмфизематозной перестройки легочной ткани за счет центриацинарной эмфиземы, что потребовало ее дальнейшей детальной оценки. Согласно классификации Флейшнеровского общества [13], выделяют 5 типов центриацинарной эмфиземы легких: 1) тип a – единичные участки повышения прозрачности легочной ткани на уровне ацинуса, занимающие менее 0,5% от площади легочной зоны; 2) тип b – множественные участки повышения прозрачности легочной ткани, занимающие часть ацинуса, занимающие не более 0,5–5% площади легочной зоны; 3) тип c – множественные, четко очерченные участки повышения прозрачности легочной ткани на уровне ацинуса, занимающие более 5% от площади любой легочной зоны; 4) тип d – сливающиеся центрилобулярные и панлобулярные участки эмфиземы, с формированием полностью измененных вторичных легочных долек; 5) тип e – панлобулярные участки вздутия легочной ткани с увеличением объема легочной дольки и нарушением архитектоники легочной ткани. Также у

обследованных пациентов встречались и другие типы эмфизематозной перестройки легочной ткани – панлобулярная, парасептальная, перицикатрическая эмфизема.

Распределение типов эмфиземы легких, согласно консенсусу Флейшнеровского общества у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2, представлено в таблице 3.

Таблица 3. Распределение видов эмфизематозной перестройки легочной ткани у пациентов с сочетанием хронической обструктивной болезни легких и сахарного диабета второго типа

Table 3. Distribution of types of emphysema lung tissue in patients with a combination of COPD and type 2 diabetes mellitus

Тип эмфиземы Type of emphysema	ХОБЛ + СД2, *n* = 57 COPD + DM2, *n* = 57
Тип a Type a	4 (12,5%)
Тип b Type b	10 (32,3%)
Тип c Type c	13 (41,9%)
Тип d Type d	0 (0%)
Тип e Type e	0 (0%)
Панлобулярная эмфизема Panlobular emphysema	13 (37,1%)
Парасептальная эмфизема Paraseptal emphysema	18 (52,9%)
Перицикатрическая эмфизема Paracicatricial emphysema	2 (6,3%)

Примечание: ХОБЛ - обструктивной болезнью легких.

Note: COPD - chronic obstructive pulmonary disease.

Как показано в таблице 3, среди пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 не встречались типы d и e эмфиземы легких, которые характеризуются сливающимися и деструктивными панлобулярными эмфизематозными изменениями, занимающими большую площадь легочной ткани. Данные результаты в целом согласуются с имеющимися литературными данными о значимости поражения бронхов у пациентов с ХОБЛ и СД2 [5] и преобладании у этих пациентов участков центриацинарной эмфиземы. Частота выявления парасептальной эмфиземы в обследованной группе пациентов также была достаточно высокой, что поддерживает гипотезу о сочетанном складе сосудистых изменений, вызванных системным воспалением и эндотелиальной дисфункцией, и изменений в дистальных генерациях бронхов в развитии эмфизематозной перестройки легочной ткани у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2.

На основании полученных компьютерно-томографических данных с помощью программ цифровой обработки изображения (построение «маски плотности») нами проводился количественный анализ распространенности участков повышенной воздушности с оценкой преимущественной локализации эмфизематозных изменений, при этом верхнедолевая локализация эмфизематозной перестройки легочной ткани преобладала в обследованной группе пациентов (27,3%).

Легкий смешанный субтип ХОБЛ, являясь крайне характерным для этой группы пациентов, характеризуется сочетанием паттернов повышения воздушности легочной ткани и признаков поражения мелких и мельчайших бронхов, таких как формирование синдрома «дерева в почках» и / или множественных мелких центрилобулярных очагов, отражающих заполнение вязким секретом терминальных отделов бронхиального дерева. Протяженность эмфизематозной перестройки у этих пациентов может быть незначительной, однако поражение бронхиального дерева имеет тяжелый характер и приводит к выраженному снижению функциональных показателей внешнего дыхания (рис. 1).

Клиническое наблюдение

Пациент Ш., 47 лет, с наличием метаболического синдрома и сочетанием впервые выявленной ХОБЛ и СД2, хорошо контролируемого диетой (см. рис. 1).

При развитии у пациентов с ХОБЛ тяжелого течения морфологические изменения в легочной ткани нарастали, при этом им также сопутствовали паттерны поражения крупных и мелких бронхов. В качестве примера компьютерно-томографических характеристик больного с коморбидной патологией рассмотрим случай пациента Б., 73 лет, страдающего ХОБЛ крайне тяжелого течения, GOLD IV ст., клинической группой D, в сочетании с СД2. Страдает ХОБЛ в течение 19 лет, СД2 – в течение 20 лет.

Данные компьютерно-томографического исследования приведены на рисунке 2, продемонстрировано наличие мозаичной пневматизации легких и центрилобулярных очагов, которые свидетельствуют о поражении мелких дыхательных путей.

Учитывая значимую роль системного воспаления в патогенезе как ХОБЛ, так и СД2, нами также было проанализировано влияние уровня цитокинов на развитие так называемых деструктивных форм эмфиземы. Результаты анализа уровней цитокинов при различных видах эмфизематозной перестройки представлены в таблице 4.

Таблица 4. Уровни цитокинов при разных типах эмфизематозной перестройки легочной ткани

Table 4. Cytokine levels in different types of emphysema

Показатели Indicators	ХОБЛ + СД2 COPD + DM2
IL-33, пг/мл IL-33, pg/ml	
Нет панлобулярной эмфиземы, *n* = 18 Absence of panlobular emphysema, *n* = 18	3,10 (0,01–16,32)
Есть панлобулярная эмфизема, *n* = 9 Presence of panlobular emphysema, *n* = 9	0,01 (0,01–1,39)
Уровень значимости p *p*-value	0,050
IL-6, пг/мл Il-6, pg/ml	
Нет парасептальной эмфиземы, *n* = 12 Absence of paraseptal emphysema, *n* = 12	2,77 (0,01–8,52)
Есть парасептальная эмфизема, *n* = 15 Presence of paraseptal emphysema, *n* = 15	0,01 (0,01–0,48)
Уровень значимости p *p*-value	0,050

Примечание: ХОБЛ – обструктивной болезнью легких, указаны *Me* (Q_1–Q_3), применен критерий Манна – Уитни.

Note: COPD – chronic obstructive pulmonary disease, *Me* (Q_1–Q_3) are given, the Mann – Whitney test is applied.

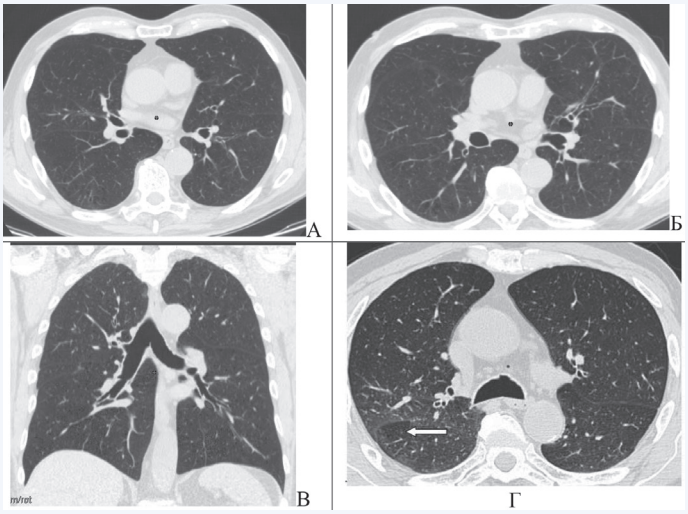


Рис. 1. КТ-картина легкого смешанного субтипа хронической обструктивной болезни легких у пациента с сочетанием обструктивной болезни легких и сахарного диабета второго типа. По результатам компьютерной томографии органов грудной полости визуализируется КТ-картина участков центриацинарной эмфиземы легких (А) в сочетании с изменениями в крупных бронхах (Б), мелких бронхах (Б), с формированием воздушных ловушек (стрелка) в момент завершенного выдоха (Г). При цифровой оценке объема пораженной ткани (В) определяется диффузное распределение выявленных изменений с 2,4% эмфизематозно измененной ткани в правом легком, 2,3% – эмфизематозно измененной ткани в левом легком
Примечание: КТ – компьютерная томография.
Fig. 1. CT scan of a mild mixed subtype of COPD in a patient with a combination of COPD and DM2. According to the results of computed tomography of the thoracic cavity organs, a CT picture of the areas of centriacinar emphysema of the lungs (A) is visualized in combination with changes in large bronchi (Б), small bronchi (Б), with the formation of air traps (arrow) at the time of completed exhalation (Г). When digitally assessing the volume of the affected tissue (B), the diffuse distribution of the detected changes is determined with 2.4% of emphysematous tissue in the right lung, 2.3% of emphysematous altered tissue in the left lung
Note: CT – computed tomography, DM2 - diabetes mellitus, COPD - chronic obstructive pulmonary disease.

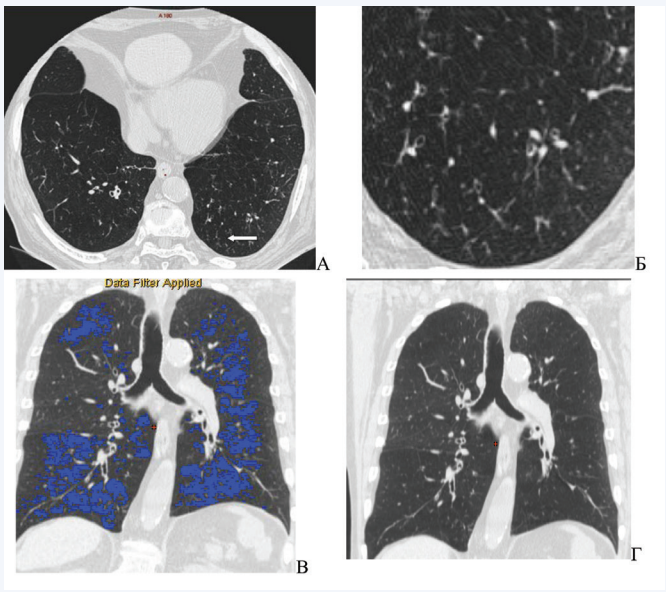


Рис. 2. КТ-картина преимущественно тяжелого смешанного субтипа хронической обструктивной болезни легких у пациента с сочетанием хронической обструктивной болезни легких и сахарным диабетом второго типа. Визуализируется компьютерно-томографическая картина участков панлобулярной и центриацинарной эмфиземы легких в сочетании с изменениями в крупных бронхах (Г), мелких бронхах (Б), с формированием картины дерева в почках (стрелка) у пациента (А). При цифровой оценке объема пораженной ткани определяется диффузное распределение выявленных изменений с 14% эмфизематозно измененной ткани в правом легком, 16,8% эмфизематозно измененной ткани в левом легком (В). Обращает на себя внимание увеличение объема жировой клетчатки в переднем средостении
Примечание: КТ – компьютерная томография.
Fig. 2. CT-scans of severe mixed subtype of COPD in a patient with a combination of COPD and DM2. A computed tomographic picture of areas of panlobular and centriacinar emphysema of the lungs is visualized in combination with changes in large bronchi (Г), small bronchi (Б), with the formation of a picture of a tree in the kidneys (arrow) in the patient (A). When digitally assessing the volume of the affected tissue, the diffuse distribution of the detected changes is determined with 14% of emphysematous altered tissue in the right lung, 16.8% of emphysematous altered tissue in the left lung (B). Increase in the volume of fatty tissue in the anterior mediastinum
Note: CT – computed tomography, DM2 - diabetes mellitus, COPD - chronic obstructive pulmonary disease.

Как показано в таблице 4, уровень IL-33 у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 при наличии признаков панлобулярной эмфиземы был ниже по сравнению с подгруппой с присутствием панлобулярной эмфиземы. Уровень IL-6 у пациентов в группе с сочетанием ХОБЛ и СД2 был выше у пациентов без признаков парасептальной эмфиземы, что может являться отражением малой продолжительности ХОБЛ и преимущественным поражением элементов бронхиального дерева.

При проведении корреляционного анализа показателей ФВД и протяженности эмфизематозной перестройки легочной ткани у данной группы пациентов отмечаются значимые отрицательные корреляционные связи между скоростными показателями ($ОФВ_1$, пиковой объемной скоростью выдоха ($ПОС_{выд}$), средней объемной скоростью форсированного выдоха ($СОС_{25–75}$)) и достоверные положительные – с объемными показателями (общей емкостью легких (ОЕЛ), остаточным объемом легких (ООЛ), функциональной остаточной емкостью (ФОЕ)), что характеризует нарастание обструктивных изменений и гипервентиляции у пациентов с распространенной эмфиземой легких.

Рассмотрим теперь особенности данных клинического и лабораторного обследования пациентов с лучевым бронхитическим фенотипом. В соответствии с ранее описанной методикой лучевого обследования пациентов после оценки распространенности эмфизематозной перестройки легочной ткани проводилась оценка патологии мелких бронхов, а также оценивались клинические и лабораторные показатели. В группе пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 и наличием КТ-признаков бронхиолита отмечались достоверно более низкие уровни лейкоцитов сыворотки крови, но значимо более высокое содержание лейкоцитов и альвеолярных макрофагов в мокроте, что отображало выраженность местного воспалительного ответа у пациентов с коморбидной патологией. При исследовании ФВД отмечалось достоверное повышение сопротивления дыхательных путей и снижение резервного объема выдоха, что может отражать большую выраженность обструктивных нарушений у пациентов

с выраженным поражением элементов бронхиального дерева ($p < 0,05$).

Относительно такого лучевого признака, как воздушные ловушки с данными лабораторных исследований при анализе нами были получены статистически значимые результаты, отображенные в таблице 5.

Таблица 5. Частота появления лучевых признаков воздушных ловушек и результаты межгруппового сравнения данных лабораторных исследований

Table 5. Frequency of air trapping with laboratory data comparing

Показатели Indicators	ХОБЛ + СД2 COPD + DM2
Эозинофилы, 10^9/л Eosinophils, 10^9/l	
Нет воздушных ловушек, *n* = 33 Absence of air-trapping, *n* = 33	0,17 (0,02–0,25)
Есть воздушные ловушки, *n* = 14 Presence of air-trapping, *n* = 14	0,01 (0,00–0,15)
Уровень значимости *p* *p*-value	*p* = 0,045*
IL-33 (lg)	
Нет воздушных ловушек, *n* = 11 Absence of air-trapping, *n* = 11	2,02 (0,51–3,34)
Есть воздушные ловушки, *n* = 4 Presence of air-trapping, *n* = 4	2,22 (1,55–3,77)
Уровень значимости *p* *p*-value	*p* = 0,412
HbA1c, %	
Нет воздушных ловушек, *n* = 31 Absence of air-trapping, *n* = 31	6,2 (5,7–6,7)
Есть воздушные ловушки, *n* = 14 Presence of air-trapping, *n* = 14	6,7 (6,3–7,2)
Уровень значимости *p* *p*-value	*p* = 0,020*
С-реактивный белок, мг/л C-reactive protein, mg/l	
Нет воздушных ловушек, *n* = 32 Absence of air-trapping, *n* = 32	3,0 (1,5–6,5)
Есть воздушные ловушки, *n* = 14 Presence of air-trapping, *n* = 14	10,0 (3,4–21,9)
Уровень значимости *p* *p*-value	*p* = 0,027*

Примечание: ХОБЛ – обструктивной болезнью легких, указаны *Me* (Q_1–Q_3), применен критерий Манна – Уитни. Статистически значимые различия отмечены знаком *.

Note: COPD – chronic obstructive pulmonary disease, *Me* (Q_1–Q_3) are given, the Mann – Whitney test is applied. Statistically significant differences are marked with *.

Как следует из таблицы 5, у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 и наличием воздушных ловушек по данным компьютерной томографии органов грудной полости отмечаются достоверно более низкие уровни эозинофилов по сравнению с пациентами этой же группы, но без КТ-признаков воздушных ловушек. Данные результаты могут отражать меньшую роль эозинофилов в развитии гиперинфляции и эмфиземы легких. Кроме того, в группе с сочетанием ХОБЛ и СД2 различий в подгруппах с наличием и без воздушных ловушек различий по уровню IL-33 не отмечалось, что, возможно, указывает на вклад данного цитокина в развитие гиперинфляции легких у пациентов с ХОБЛ без диабета. Рассматривая взаимосвязь нарушений углеводного обмена с наличием морфологических изменений, были получены следующие результаты: пациенты с ХОБЛ и СД2 и наличием воздушных ловушек характеризовались более высокими уровнями HbA1c. Возможно, данные результаты объясняются повышенным гликированием белков паренхимы легких и мелких дыхательных путей, что может приводить к нарушению эластичности тканей и формированию воздушных ловушек. Кроме того, у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2, у которых по данным компьютерной томографии органов грудной полости выявлялись признаки воздушных ловушек, отмечались более высокие уровни С-реактивного белка (СРБ) по сравнению с пациентами без воздушных ловушек.

Таким образом, анализируя результаты, можно сделать следующие выводы:

1. У пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 не встречался преимущественно эмфизематозный субтип, согласно классификации J.-H. Lee и соавт. При этом у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 превалировал легкий смешанный вариант ХОБЛ, для которого характерна эмфизематозная перестройка легочной ткани за счет центриацинарной эмфиземы. Протяженность эмфизематозной перестройки легочной ткани коррелировала с IFN-γ.

2. Среди пациентов с лучевым бронхитическим фенотипом ХОБЛ уровни IL-33 были выше, а также определялось достоверное повышение сопротивления дыхательных путей и снижение резервного объема выдоха, что является отражением обструктивных нарушений у пациентов с выраженным поражением элементов бронхиального дерева ($p < 0,05$).

3. У пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 было выявлено наличие значимых связей между рядом КТ-признаков (наличие воздушных ловушек, бронхиолита) и результатами лабораторных исследований (количество эозинофилов в крови, количество лейкоцитов в крови и мокроте, количество макрофагов в мокроте, уровни IL-33, TNF-α, СРБ, соотношение IFN-γ/IL-4), что может отображать влияние разных патогенетических факторов воспаления на формирование структурных изменений в легочной ткани).

Заключение

Исходя из полученных данных, можно заключить, что для пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 более характерно наличие бронхитического фенотипа ХОБЛ с отсутствием сливающихся и деструктивных форм эмфиземы легких. Широкая распространенность бронхитического фенотипа ХОБЛ у пациентов с сопутствующим СД2 может быть обусловлена преимущественными изменениями в мелких дыхательных путях, развитием микроангиопатии [15], а также инфекционным фактором, поскольку пациенты с СД2 в целом более восприимчивы к инфекциям, включая респираторные. Также у пациентов с выраженными лучевыми проявлениями бронхиальной обструкции [13, 14], у которых по данным компьютерной томографии органов грудной полости выявлялись признаки воздушных ловушек, отмечались более высокие уровни СРБ по сравнению с пациентами без воздушных ловушек, что также подтверждается литературными данными [16].

Для этой группы пациентов характерно достоверное повышение сопротивления дыхательных путей и снижение резервного объема выдоха, отражающее выраженность обструктивных нарушений у пациентов с протяженным

поражением элементов бронхиального дерева (p < 0,05). Имеются сведения о нарушении хемотаксической, фагоцитирующей, бактерицидной активности полиморфноядерных лейкоцитов при диабете [17], что способствует бактериальной инвазии и колонизации дистальных отделов дыхательных путей, что наиболее актуально для пациентов с преимущественно бронхитическим субтипом ХОБЛ.

Лучевые методы позволяют выявлять основной фенотип поражения легочной ткани у пациентов с СД2, что, в свою очередь, имеет значение для определения вариантов терапии коморбидных состояний, обусловленных системной воспалительной реакцией и присоединением воспалительных изменений, вызванных инфекцией дыхательных путей.

Литература / References

1. Тюрин И.Е. Визуализация хронической обструктивной болезни легких. *Практическая пульмонология.* 2014;2:40–46.
[Tjurin I.E. Visualization of chronic obstructive pulmonary disease. *Practical pulmonology.* 2014;2:40–46. (In Russ.)]. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/vizualizatsiya-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih-1 (18.08.2023).
2. Куколь Л.В., Арчакова Л.И., Молокова Е.Р. Основные фенотипы хронической обструктивной болезни легких. *Медицинский альянс*. 2019;1:38–45.
[Kukol L.V., Archakova L.I., Molokova E.R. The main phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. *Medical alliance*. 2019;1:38–45. (In Russ.)]. URL: https://med-alyans.ru/index.php/Hahn/article/view/563/666 (18.08.2023).
3. Лукина О.В., Амосов В.И., Золотницкая В.П., Бугаев С.С., Горбунков С.Д. Лучевая диагностика нарушений кровообращения у больных хронической обструктивной болезнью легких различных фенотипов. *Лучевая диагностика и терапия.* 2013;4(4):88–94.
[Lukina O.V. Amosov V.I., Zolotnickaja V.P., Bugaev S.S., Gorbunkov S.D. Radiation diagnosis of circulatory disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease of various phenotypes. *Diagnostic radiology and radiotherapy.* 2013;4(4):88–94. (In Russ.)].
4. Lee J.-H., Lee Y.K., Kim E.-K., Kim T.-H., Huh J.W., Kim W.J. et al. Responses to inhaled long-acting beta-agonist and corticosteroid according to COPD subtype. *Respiratory medicine*. 2010;104(4):542–549. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.10.024.
5. Kauczor H.U., Wielpütz M.O., Owsijewitsch M., Ley-Zaporozhan J. Computed tomographic imaging of the airways in COPD and asthma. *J. Thorac. Imaging*. 2011;26(4):290–300. DOI: 10.1097/RTI.0b013e3182277113.
6. Camiciottoli G., Bigazzi F., Magni C., Bonti V., Diciotti S., Bartolucci M. et al. Prevalence of comorbidities according to predominant phenotype and severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016;11:2229–2236. DOI: 10.2147/COPD.S111724.
7. Katsiki N., Steiropoulos P., Papanas N., Mikhailidis D.P. Diabetes mellitus and chronic obstructive pulmonary disease: an overview. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2021;129(10):699–704. DOI: 10.1055/a-1038-3883.
8. Gläser S., Krüger S., Merkel M., Bramlage P., Herth F.J. Chronic obstructive pulmonary disease and diabetes mellitus: a systematic review of the literature. *Respiration*. 2015;89(3):253–264. DOI: 10.1159/000369863.
9. Pitocco D., Fuso L., Conte E.G., Zaccardi F., Condoluci C., Scavone G. et al. The diabetic lung – A new target organ? *Rev. Diabet Stud.* 2012;9(1):23–35. DOI: 10.1900/RDS.2012.9.23.
10. Peng Y., Zhong G.-C., Wang L., Guan L., Wang A., Hu K. et al. Chronic obstructive pulmonary disease, lung function and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMC Pulm. Med*. 2020;20(1):137. DOI: 10.1186/s12890-020-1178-y.
11. Hersh C.P. Make B.J., Lynch D.A., Barr R.G., Bowler R.P., Calverley P.M.A. et al. Non-emphysematous chronic obstructive pulmonary disease is associated with diabetes mellitus. *BMC Pulmonary Medicine*. 2014;14:164. DOI: 10.1186/1471-2466-14-164.
12. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022;32(3):356–392.
[Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I. et al. Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonology*. 2022;32(3):356–392. (In Russ.)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392.
13. Lynch D.A., Austin J.H., Hogg J.C., Grenier P.A., Kauczor H.U., Bankier A.A. et al. CT-definable subtypes of chronic obstructive pulmonary disease: A statement of the Fleischner Society. *Radiology*. 2015;277(1):192–205. DOI: 10.1148/radiol.2015141579.
14. Rogliani P., Lucà G., Lauro D. Chronic obstructive pulmonary disease and diabetes. *COPD Res. Pract*. 2015;1:3. DOI: 10.1186/s40749-015-0005-y.
15. Шойхет Я.Н., Коновалов В.К., Савельев С.Г., Титова Е.А., Дуков Л.Г., Гервальт В.Я. и др. Компьютернотомографические и гистологические изменения в легких при сахарном диабете. *Бюллетень СО РАМН*. 2008;130(2):63–67.
[Shoikchet Y.N., Konovalov V.K., Saveljev S.G., Titova E.A., Dukov L.G., Gervalt V.Y. et al. Computed tomographic and histologic changes in lung in diabetes mellitus. *Bjulleten SO RAMN*. 2008;130(2):63–67. (In Russ.)]. URL: https://radiomed.ru/sites/default/files/59248635.pdf (18.08.2023).
16. Katsogiannos P., Kamble P.G., Pereira M.J., Sundbom M., Carlsson P.-O., Eriksson J.W. et al. Changes in circulating cytokines and adipokines after RYGB in patients with and without type 2 diabetes. *Obesity (Silver Spring)*. 2021;29(3):535–542. DOI: 10.1002/oby.23093.
17. Suganami T., Tanimoto-Koyama K., Nishida J., Itoh M., Yuan X., Mizuarai S. et al. Role of the Toll-like receptor 4/NF-kappaB pathway in saturated fatty acid-induced inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2007:27(1):84–91. DOI: 10.1161/01.ATV.0000251608.09329.9a.

Информация о вкладе авторов

Павлова А.С. участвовала в разработке дизайна исследования, сборе материла, самостоятельно проводила статистический анализ полученных результатов.

Лукина О.В. разработала дизайн исследования, участвовала в обсуждении результатов, осуществляла редактирование рукописи.

Information on author contributions

Pavlova A.S. participated in study design, selection of material, performed statistical analysis of the results.

Lukina O.V. developed study design, participated in the discussions of the results, edited the article.

Сведения об авторах

Павлова Анастасия Сергеевна, аспирант кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В. Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Ми-

Information about the authors

Anastasia S. Pavlova, Graduate Student, Department of Hospital Therapy with the course of Allergology and Immunology named after Akad. M.V. Chernorutsky with the clinic, First St. Petersburg State Medical University

нистерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-7934-0718.
E-mail: pavast02@gmail.com.

Лукина Ольга Васильевна, д-р мед. наук, доцент кафедры рентгенологии и радиационной медицины с рентгенологическим и радиологическим отделениями, руководитель научно-клинического центра лучевой диагностики, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-0882-2936.
E-mail: griluk@yandex.ru.

Павлова Анастасия Сергеевна, e-mail: pavast02@gmail.com.

Поступила 06.07.2023

named after Academician I.P. Pavlov of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0001-7934-0718.
E-mail: pavast02@gmail.com.

Olga V. Lukina, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Radiology and Radiation Medicine with Radiological and Radiological Departments, Head of the Scientific and Clinical Center for Radiation Diagnostics, First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-0882-2936.
E-mail: griluk@yandex.ru.

Anastasia S. Pavlova, e-mail: pavast02@gmail.com.

Received July 06, 2023

CC BY 4.0

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-103-109
УДК 616.98:578.834.1-036.21]-06:616.36-061.2-073.756.8

Влияние COVID-19 на плотность печени, по данным компьютерной томографии: ретроспективное когортное исследование

А.П. Гончар[1], Ю.Ф. Шумская[1], М.Г. Мнацаканян[2], И.А. Блохин[1], Д.К. Захарова[2], Р.В. Решетников[1], В.А. Гомболевский[3], Ю.А. Васильев[1]

[1] Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения г. Москвы,
127051, Российская Федерация, Москва, ул. Петровка, 24, стр. 1

[2] Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет),
119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

[3] Институт искусственного интеллекта (AIRI),
105064, Российская Федерация, Москва, пер. Нижний Сусальный, 5, стр. 19

Аннотация

Введение. Плотность печени часто снижена среди пациентов с COVID-19, однако как новая коронавирусная инфекция влияет на денситометрические показатели органа, по данным компьютерной томографии (КТ), не ясно. Оценка состояния печени до и после поражения легких при COVID-19 не проводилась.

Цель исследования: изучить влияние COVID-19 на плотность печени, по данным КТ, до и после развития поражения легких.

Материал и методы. Проведено ретроспективное когортное исследование. Проанализированы данные амбулаторных пациентов, обследованных по поводу COVID-19. Критерии включения: наличие в медицинской документации пациента полных сведений о двух КТ органов грудной клетки (ОГК), показателях аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) крови, результатов теста на РНК SARS-CoV-2 в отделяемом из ротоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Положительный результат ПЦР являлся критерием наличия COVID-19 у пациента, критериями отсутствия являлись: отрицательный результат ПЦР мазка из ротоглотки на SARS-CoV-2, а также отсутствие поражения легких на обеих КТ ОГК. Конечной точкой принято снижение плотности печени на более чем 10 HU. По достижении конечной точки выделены две группы сравнения. Анализ плотности печени проводился с помощью автоматической сегментации, сниженными считались показатели менее 40 HU.

Результаты. Отобраны данные 499 пациентов, сформированы две группы сравнения: группа 1 – плотность печени в динамике снизилась более чем на 10 HU, группа 2 – группа контроля. Плотность печени на первичной КТ в группе 1 (плотность снизилась в динамике) по сравнению с группой 2 (группа контроля) выше на 8,4 HU (95% доверительный интервал (ДИ) 5,5–11,2; $p < 0,001$). При выполнении регрессионного анализа выявлена связь между снижением плотности печени на 10 и более HU в динамике и низкой плотностью печени на первичной КТ (ОШ 0,26 (95% ДИ 0,1–0,69), $p = 0,002$). Остальные факторы значимо не влияли на изменение плотности печени.

Заключение. Наличие COVID-19, а также степень поражения легких не является фактором риска снижения плотности печени, по данным КТ.

Ключевые слова:	COVID-19, SARS-CoV-2, плотность печени, компьютерная томография, автоматическая сегментация.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	Данная статья подготовлена авторским коллективом в рамках НИР «Оппортунистический скрининг социально значимых и иных распространённых заболеваний», (№ ЕГИСУ: № 123031400009-1) 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 и 2025 годов» Департамента здравоохранения города Москвы.

Шумская Юлия Федоровна, shumskayayf@zdrav.mos.ru.

Соответствие принципам этики:	в соответствии с ретроспективным форматом исследования информированное согласие пациентов не требовалось. Проведение исследования согласовано с независимым этическим комитетом Московского регионального отделения Российского общества рентгенологов и радиологов (МРО РОРР).
Для цитирования:	Гончар А.П., Шумская Ю.Ф., Мнацаканян М.Г., Блохин И.А., Захарова Д.К., Решетников Р.В., Гомболевский В.А., Васильев Ю.А. Влияние COVID-19 на плотность печени, по данным компьютерной томографии: ретроспективное когортное исследование. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2023;39(3):103–109. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-103-109.

COVID-19 impact on liver attenuation by computed tomography: a retrospective cohort study

Anna P. Gonchar[1], Yuliya F.Shumskaya[1], Marina G. Mnatsakanyan[2], Ivan A. Blokhin[1], Darya K. Zakharova[2], Roman V. Reshetnikov[1], Victor A. Gombolevskiy[3], Yuriy A. Vasilev[1]

[1] Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow Health Care Department, 24, Petrovka str., build. 1, Moscow, 127051, Russian Federation

[2] I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), 8, Trubetskaya str., build. 2, Moscow, 119991, Russian Federation

[3] Artificial Intelligence Research Institute (AIRI), 5, Nizhniy Susalnyy pereulok, build. 19, Moscow, 105064, Russian Federation

Abstract

Introduction. A high prevalence of decreased liver attenuation has been shown in patients with COVID-19, but there is no unequivocal estimate of the effect of disease severity on it. There has been no evaluation of the liver status both before and after COVID-19.

Aim: To study the impact of COVID-19 on liver attenuation by two computed tomography (CT) scans: before and after the onset of pneumonia.

Material and Methods. Retrospective cohort study was performed. Data of COVID-19 outpatients were analyzed. Inclusion criteria: two chest CT scans, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) blood values, polymerase chain reaction to verify SARS-CoV-2. A PCR positive result was a criterion for the COVID-19 presence. The criteria for absence were a negative PCR result on an oropharyngeal swab for SARS-CoV-2, and absence of a lung lesion on both CT scans. The endpoint was a decrease in liver density of more than 10 HU. Two comparison groups have been identified following the achievement of the endpoint. Liver attemuation was analyzed by automatic segmentation, with values less than 40 HU being considered pathologic.

Results. Data from 499 patients were selected and two comparison groups were formed: group 1 – liver attenuation decreased by more than 10 HU in the dynamics and group 2 – control group. Liver attenuation on baseline CT was 8.4 HU higher (95% confidence interval (CI) 5.5-11.2; *p-value* < 0.001) in group 1 versus group 2. Regression analysis showed an association between a decrease in liver attenuation 10 HU or more on follow-up and low liver attenuation on primary CT (odds ratio 0.26 (95% CI 0.1-0.69), *p-value* = 0.002). Other factors had no significant effect on the liver attenuation change.

Conclusion. COVID-19 has no effect on liver attenuation, which may indicate that there is no significant effect of the virus on liver status.

Keywords:	COVID-19, SARS-CoV-2, liver attenuation, computed tomography, automatic segmentation.
Conflict of interest:	the authors declare no conflict of interest.
Financial disclosure:	This paper was prepared by a group of authors as a part of the research and development effort titled “Opportunistic screening of high-profile and other common diseases”, No. 123031400009-1”, (USIS No. 123031400009-1) 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

Adherence to ethical standards:	in accordance with the retrospective study design, informed consent from patients was not required. The study was approved by the independent ethics committee of the Moscow Regional Branch of the Russian Society of Radiology.
For citation:	Gonchar A.P., Shumskaya Y.F, Mnatsakanyan M.G., Blokhin I.A., Zakharova D.K., Reshetnikov R.V., Gombolevskiy V.A., Vasilev Y.A. COVID-19 impact on liver attenuation by computed tomography: a retrospective cohort study. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(3):103–109. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-3-103-109.

Введение

Новая коронавирусная инфекция (coronavirus infectious disease, COVID-19), вызванная бетакоронавирусом B (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2, SARS-CoV-2), стала причиной глобальной пандемии.

Имеются данные о частой встречаемости снижения плотности печени, по данным компьютерной томографии (КТ), у пациентов с новой коронавирусной инфекцией как случайной находке, при этом однозначного мнения относительно непосредственного влияния COVID-19 на такие изменения печени нет [1, 2]. Известно, что к снижению плотности печени, по данным КТ, приводит развитие жирового гепатоза (ЖГ): так, жировое перерождение > 30% от всего объема печени приводит к снижению показателей КТ-плотности органа до < 40–42 HU со 100% специфичностью [3, 4]. Наиболее частыми причинами развития ЖГ являются неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), алкогольная болезнь печени (АБП) и лекарственное поражение печени [5].

На данный момент в доступной литературе не удалось обнаружить исследований, оценивающих состояние печени больных с COVID-19 как до развития SARS-CoV-2-ассоциированного поражения легких, так и во время самого заболевания, что представляет особый интерес для изучения.

Цель исследования: изучение влияния COVID-19 на плотность печени, по данным двух последовательных КТ – в дебюте болезни до поражения легких и после его развития.

Материал и методы

Тип исследования: ретроспективное когортное, выполнено в соответствии с «Standards for reporting original research for observational studies: STROBE». В соответствии с ретроспективным форматом исследования информированное согласие пациентов не требовалось. Проведение исследования согласовано с независимым этическим комитетом Московского регионального отделения Российского общества рентгенологов и радиологов (МРО РОРР).

Для данного исследования были проанализированы данные пациентов амбулаторного звена, прошедших КТ органов грудной клетки (ОГК) в рамках обследования на предмет поражения легких, ассоциированного с COVID-19, за период с января по июль 2020 г. Всего в базе данных 139 590 пациентов.

Критерии включения: наличие двух КТ ОГК в динамике, данных показателей аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) в крови, проведение полимеразной цепной реакции (ПЦР) мазка из ротоглотки на предмет верификации SARS-CoV-2.

Критерии исключения: возраст до 18 лет, беременность, наличие доступа к результату описания только одного исследования КТ ОГК, отсутствие информации одного из результатов анализа АЛТ или АСТ, результатов ПЦР мазка из ротоглотки на предмет верификации SARS-CoV-2, наличие изменений в легких, характерных для SARS-CoV-2-ассоциированного поражения легких при первичном исследовании, патологических образований в печени, связанных с изменением ее плотности, металлических включений на уровне печени, некорректной сегментации печени, ошибок в работе метода автоматического анализа плотности печени.

Конечной точкой принято снижение плотности печени на повторной КТ более чем на 10 HU. В соответствии с этим выделены две группы сравнения, достигшие (группа 1) и не достигшие (группа 2) конечной точки исследования.

Сниженной плотностью печени считались показатели менее 40 HU. Повышением значений печеночных трансаминаз приняты показатели АЛТ и АСТ > 30 Ед/л. Подтверждением наличия новой коронавирусной инфекции являлся положительный результат ПЦР мазка из ротоглотки на SARS-CoV-2. Пациенты без COVID-19 отвечали следующим требованиям: отрицательный результат ПЦР мазка из ротоглотки на SARS-CoV-2, а также отсутствие поражения легких на обеих КТ ОГК.

Все исследования были выполнены на компьютерных томографах моделей Toshiba Aquilion 64, Toshiba Aquilion CXL, General Electric HiSpeed. Исследования ОГК проводили по стандартному протоколу: напряжение 120 кВ, сила тока настраивается автоматически в зависимости от топограммы, направление сканирования – от диафрагмы к верхушкам легких, поле обзора – 350 мм, толщина срезов ≤ 1 мм, фильтр реконструкции (ядро свертки, англ. kernel) – мягкотканный. Сканирование выполняли при задержке дыхания на глубине вдоха.

Первичную оценку КТ ОГК осуществляли в едином радиологическом информационном сервисе (ЕРИС) врачи-рентгенологи амбулаторных КТ-центров с опытом работы от 8 до 22 лет, согласно эмпирической визуальной шкале КТ 0–4.

Автоматический анализ плотности печени на КТ-изображениях отобранных исследований пациентов проводили с помощью разработанного метода, который включал в себя автоматическую сегментацию печени, основанную на корреляции исходной формы органа с заложенными шаблонами, с последующим определением средней плотности паренхимы в выделенной области [6]. При проведении КТ ОГК в зону сканирования попадает более 50% объема печени, что позволяет проводить оценку состояния этого органа, не прибегая к дополнительному исследованию.

В анализ данных были включены все пациенты, для которых имелись достоверные данные по плотности печени, полученные при помощи автоматической сегментации органа на КТ. Анализ данных был проведен с помощью R (версия 4.2.0). Были проанализированы следующие показатели: плотность печени в двух временных точках; уровни АЛТ, АСТ; тяжесть поражения легких. Проверка нормальности распределения данных выполнялась с помощью критерия Шапиро – Уилка. Показатели с распределением, отличным от нормального, были представлены в виде медианы и межквартильного промежутка. Сравнение количественных показателей в группах 1 и 2 проводилось с помощью теста Манна – Уитни. Категориальные показатели в группах 1 и 2 сравнивались по χ^2 – критерию Пирсона.

Для исследования связи между фактором снижения плотности печени на повторной КТ более чем на 10 HU и независимыми показателями: возраст более 60 лет, пол, сниженная плотность печени, по данным первичной КТ, повышенные показатели АЛТ и/или АСТ, наличие COVID-19 и тяжесть ассоциированного с ним поражения легких по шкале КТ 0–4 была построена модель множественной логистической регрессии.

Результаты

Для данного исследования из 139 590 пациентов были отобраны результаты обследования 515 пациентов, из которых 16 выбыли по причине ошибок алгоритма сегментации. 499 пациентов, среди которых 186 (37,3%) мужчин и 313 (62,7%) женщин, медиана возраста – 47 лет [36, 58], распределены в группы сравнения (группа 1 – пациенты со снижением плотности печени в динамике, *n* = 53, группа 2 – пациенты без ее снижения, *n* = 246). Характеристика групп представлена в таблице.

Таблица. Характеристика исследуемых групп и результаты межгруппового сравнения

Table. Characteristics of the study groups and results of between-group comparison

Параметр Parameter	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	*p*
Количество пациентов Number of patients	53	446	–
Возраст, лет Age, years	46,35 ± 15	47 [36, 58]	0,96
Женщины, *n* (%) Female, *n* (%)	35 (66)	278 (62,3)	0,6
АЛТ, Ед/л ALT, u/l	22,8 [15,6; 36]	21,2 [15,05; 33,23]	0,52
АСТ, Ед/л AST, u/l	24,4 [19,2; 33,8]	23,4 [19,6; 30,2]	0,69
Плотность печени при первичной КТ, HU Liver CT-attenuation on baseline CT, HU	57,68 [51,6; 61,77]	48,2 [40,1; 55,6]	< 0,001
Количество дней между первичной и повторной КТ Days between baseline and follow-up CT scans	9 [6; 16]	11 [7; 18]	0,23
Количество пациентов с COVID-19, *n* (%) Number of patients with COVID-19, *n* (%)	32 (60,4)	273 (61,2)	0,8
С поражением легких до 25%, *n* (%) Lung lesion < 25%, *n* (%)	23 (43,4)	223 (50)	0,74
С поражением легких 25–50%, *n* (%) Lung lesion 25–50%, *n* (%)	8 (15,1)	36 (8,1)	0,68
С поражением легких 50–75%, *n* (%) Lung lesion 25–50%, *n* (%)	1 (1,9)	14 (3,1)	0,75

Примечание: АЛТ – аланинаминотрансферазы, АСТ – аспартатаминотрансферазы, КТ – компьютерная томография.

Note: ALT – alanin aminotransferase, AST – aspartate aminotransferase, CT – computed tomography.

При сравнении групп статистически значимая разница отмечена только у показателя плотности печени на первичной и повторной КТ ОГК (см. табл.). Медиана плотности печени на первичной КТ в группе 1 по сравнению с группой 2 выше на 8,4 HU (95% доверительный интервал (ДИ) 5,5–11,2; $p < 0,001$), на повторной КТ ниже на 7,6 HU (95% ДИ 4,74–10,5; $p < 0,001$).

Согласно данным многофакторного логистического регрессионного анализа, выявлена связь между снижением плотности печени на 10 и более HU в динамике и низкой плотностью печени на первичной КТ (ОШ 0,26 (95% ДИ 0,1–0,69), $p = 0,002$). Риск снижения плотности печени в динамике достоверно снижен у пациентов с исходно низкой плотностью печени. Остальные факторы значимо не влияли на изменение плотности печени (рис. 1). Ни наличие, ни тяжесть поражения легких в рамках COVID-19 не явились факторами риска снижения плотности печени в динамике.

Дискуссия

В результате проведенного исследования определено, что наличие у пациентов COVID-19 с развитием поражения легких не влияет на плотность печени, по данным КТ, что может говорить об отсутствии непосредственного значимого воздействия новой коронавирусной инфекции на состояние печени. Единственным фактором, ассоциированным со значимым снижением плотности печени в динамике, явилась изначальная плотность печени более 40 HU.

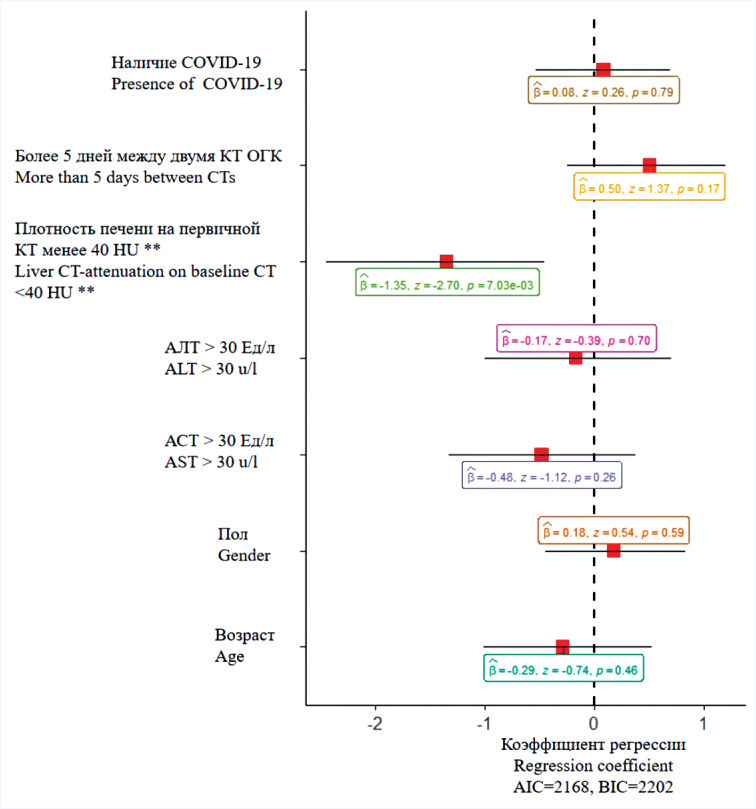


Рис. 1. Взаимосвязь между факторами риска и снижением плотности печени в динамике более чем на 10 HU
Примечание: КТ – компьютерная томография, АЛТ – аланинаминотрансферазы, АСТ – аспартатаминотрансферазы.
Fig. 1. Multivariate analysis of the relationship between risk factors and a decrease in liver attenuation of more than 10 HU on follow-up CT
Note: CT – computed tomography, ALT – alanin aminotransferase, AST – aspartate aminotransferase.

В ранее опубликованных исследованиях снижение плотности печени во время COVID-19 объяснялось ее поражением такими факторами, как непосредственно вирус, прием лекарственных препаратов и т. д. [7, 8]. Исходя из этого, мы предполагали, что изменения показателя плотности печени будут коррелировать как с наличием у пациента новой коронавирусной инфекции, так и со степенью поражения легких, а также со сроком выполнения повторной КТ. Тем не менее полученные нами данные не подтверждают наличия таких связей.

P. Lei и соавт. в своем исследовании определили, что при анализе КТ верхнего этажа брюшной полости у больных с COVID-19 снижение плотности печени встречается более чем в четверти случаев [9]. Однако в отличие от нашего исследования в их работе не было группы контроля без COVID-19. В приведенном исследовании также отсутствует информации о наличии предшествующих изменений печени.

Нами отмечено отсутствие влияния повышения АЛТ и АСТ на показатели плотности печени в динамике. Исследователи показывают, что повышение значений трансаминаз ассоциировано с повышением риска тяжелого течения и повышением смертности от COVID-19 [10]. С другой стороны, Y. Zhang и соавт. в своем исследовании не выявили связи между увеличением трансаминаз и наличием SARS-CoV-2, что подтверждается полученными нами данными [11]. Также некоторые авторы ставят под сомнение важность клинического значения изменения уровня трансаминаз [12]. Однако при контроле показателей печеночных ферментов в двух точках возможны совершенно иные результаты.

Обращает на себя внимание тот факт, что для пациентов с нормальной плотностью печени в нашем исследовании было более характерно ее снижение. Одной из возможных причин является увеличение потребления алкоголя населением на фоне ограничительных мер в начале пандемии [13]. Известно, что социальная изоляция ведет к значительному увеличению стресса, приводящему к увеличению потребления алкоголя. В пользу данной теории говорит то, что плотность печени снижалась как у пациентов с COVID-19, так и у пациентов без нее, а также то, что изначально плотность печени была нормальной и резко снижалась в среднем через 9 дней после первичной КТ. Однако невозможно дать однозначное заключение без показателей АЛТ и АСТ в динамике, а также без клинических данных.

По результатам проведенного исследования можно сделать вывод, что COVID-19 с поражением легких не играет роли в изменении плотности печени пациентов, по данным КТ. Требуются дальнейшие исследования с включением в анализ данных о предсуществующих заболеваниях печени, таких как АБП и НАЖБП, а также более полных анамнестических и клинических данных.

Ограничения

В проведенном нами исследовании имеется ряд ограничений. Использование региональной шкалы КТ-0 – КТ-4 с визуальной полуколичественной оценкой степени поражения легочной паренхимы ограничивает обобщаемость полученных результатов на международном уровне. Наличие строгого порога сниженной плотности печени в 40 HU также вносит свои ограничения в представленные результаты. Вероятно, более гибкие пороговые значения привели бы к некоторым изменениям в полученных данных в виде увеличения количества пациентов со сниженной плотностью печени.

Ограничением исследования является отсутствие анамнестических данных о наличии у пациентов предсуществующих заболеваний, способных оказать влияние на плотность печени, данных печеночных ферментов в динамике, а также фактов употребления алкоголя/лекарственных средств во время проведения исследования.

Литература / References

1. Su Y.J., Chang C.W., Chen M.J., Lai Y.C. Impact of COVID-19 on liver. *WJCC*. 2021;9(27):7998–8007. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i27.7998.
2. Karacan A., Aksoy Y.E., Öztürk M.H. The radiological findings of COVID-19. *Turk. J. Med. Sci*. 2021;51(SI–1):3328–3339. DOI: 10.3906/sag-2106-203.
3. Park S.H., Kim P.N., Kim K.W., Lee S.W., Yoon S.E., Park S.W. et al. Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: use of CT for quantitative and qualitative assessment. *Radiology*. 2006;239(1):105–112. DOI: 10.1148/radiol.2391050361.
4. Kodama Y., Ng C.S., Wu T.T., Ayers G.D., Curley S.A., Abdalla E.K. et al. Comparison of CT methods for determining the fat content of the liver. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2007;188(5):1307–1312. DOI: 10.2214/AJR.06.0992.
5. Idilman I.S., Ozdeniz I., Karcaaltincaba M. Hepatic steatosis: etiology, patterns, and quantification. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. 2016;37(6):501–510. DOI: 10.1053/j.sult.2016.08.003.
6. Кульберг Н.С., Елизаров А.Б., Новик В.П., Гомболевский В.А., Гончар А.П., Босин В.Ю. и др. Автоматическое пакетное определение рентгеновской плотности печени для выявления субклинических заболеваний печени. *Радиология – практика*. 2020;(3):50–61.
[Kulberg N.S., Elizarov A.B., Novic V.P., Gombolevskiy V.A., Gonchar A.P., Bosin V.Yu. et al. Automatic batch determining radioattenuation of the liver to detect subclinical liver cases. *Radiology – Practice*. 2020;(3):50–61. (In Russ.)].
7. Yang R.X., Zheng R.D., Fan J.G. Etiology and management of liver injury in patients with COVID-19. *World J. Gastroenterol*. 2020;26(32):4753–4762. DOI: 10.3748/wjg.v26.i32.4753.
8. Morozov S.P., Chernina V.Yu., Blokhin A.I., Gombolevskiy V.A. Chest computed tomography for outcome prediction in laboratory-confirmed COVID-19: A retrospective analysis of 38,051 cases. *Digital Diagnostics*. 2020;1(1):27–36. DOI: 10.17816/DD46791.
9. Мнацаканян М.Г., Погромов А.П., Лишута А.С., Фомин В.В., Волкова О.С., Тащян О.В. и др. Механизмы повреждения печени при COVID-19. *Терапевтический архив*. 2021;93(4):427–430.
[Mnatsakanyan M.G., Pogromov A.P., Lishuta A.S., Fomin V.V., Volkova O.S., Tashchyan O.V. et al. Liver and COVID-19: possible mechanisms of damage. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(4):427–430. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200733.
10. Lei P., Zhang L., Han P., Zheng C., Tong Q., Shang H. et al. Liver injury in patients with COVID-19: clinical profiles, CT findings, the correlation of the severity with liver injury. *Hepatol. Int.* 2020;14(5):733–742. DOI: 10.1007/s12072-020-10087-1.
11. Zhang Y., Zheng L., Liu L., Zhao M., Xiao J., Zhao Q. Liver impairment in COVID-19 patients: A retrospective analysis of 115 cases from a single centre in Wuhan city, China. *Liver Int.* 2020;40(9):2095–2103. DOI: 10.1111/liv.14455.
12. Bangash M.N., Patel J., Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020;5(6):529–530. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30084-4.
13. Marano G., Traversi G., Gaetani E., Pola R., Claro A.E., Mazza M. Alcohol use disorder and liver injury related to the COVID-19 pandemic. *World J. Hepatol*. 2022;14(10):1875–1883. DOI: 10.4254/wjh.v14.i10.1875

Информация о вкладе авторов

Гончар А.П. – разработка концепции, сбор материала, редактирование.

Шумская Ю.Ф. – разработка концепции, сбор материала, анализ полученных данных, подготовка текста, редактирование.

Мнацаканян М.Г. – разработка концепции, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Блохин И.А. – анализ полученных данных, подготовка текста, редактирование.

Захарова Д.К. – подготовка текста, редактирование.

Решетников Р.В. – анализ данных, утверждение окончательного варианта статьи.

Гомболевский В.А. – разработка концепции, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Васильев Ю.А. – разработка концепции, утверждение окончательного варианта статьи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Information on author contributions

Gonchar A.P. – concept development, data collection, editing.

Shumskaya Yu.F. – concept development, data collection and analysis, text preparation, editing.

Mnatsakanyan M.G. – concept development, editing, approval of the final version of the article.

Blokhin I.A. – data analysis, text preparation, editing.

Zakharova D.K. – text preparation, editing.

Reshetnikov R.V. – concept development, editing, approval of the final version of the article.

Gombolevskiy V.A. – concept development, editing, approval of the final version of the article.

Vasilev Yu. A. – concept development, approval of the final version of the article.

All authors gave their final consent to the submission of the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and impeccability.

Сведения об авторах

Гончар Анна Павловна, младший научный сотрудник, сектор исследований в лучевой диагностике, Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения г. Москвы. ORCID 0000-0001-5161-6540.

E-mail: a.gonchar@npcmr.ru.

Шумская Юлия Федоровна, младший научный сотрудник, отдел научных медицинских исследований, Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения г. Москвы; ассистент кафедры госпитальной терапии № 1, ИКМ имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здраво-

Information about the authors

Anna P. Gonchar, Junior Research Scientist, Medical Research Department, Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow Health Care Department. ORCID 0000-0001-5161-6540.

E-mail: a.gonchar@npcmr.ru.

Yuliya F. Shumskaya, Junior Research Scientist, Medical Research Department, Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow Health Care Department; Assistant Professor, Chair of Hospital Therapy No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID 0000-0002-8521-4045.

E-mail: shumskayayf@zdrav.mos.ru.

охранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). ORCID 0000-0002-8521-4045.
E-mail: shumskayayf@zdrav.mos.ru.

Мнацаканян Марина Генриковна, д-р мед. наук, заведующий отделением гастроэнтерологии Университетской клинической больницы № 1 ИКМ имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); профессор кафедры госпитальной терапии № 1, ИКМ имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). ORCID 0000-0001-9337-7453.
E -mail: mnatsakanyan08@mail.ru.

Блохин Иван Андреевич, начальник сектора исследований в лучевой диагностике, Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения г. Москвы. ORCID 0000-0002-2681-9378.
E-mail: i.blokhin@npcmr.ru.

Захарова Дарья Константиновна, студент 6-го курса, ИКМ имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). ORCID 0000-0002-0640-2874.
E-mail: zdk176608@gmail.com.

Решетников Роман Владимирович, канд. физ.-мат. наук, начальник отдела научных медицинских исследований, Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения г. Москвы. ORCID 0000-0002-9661-0254.
E-mail: r.reshetnikov@npcmr.ru.

Гомболевский Виктор Александрович, канд. мед. наук, директор ключевых исследовательских программ, Институт искусственного интеллекта (AIRI), Москва. ORCID 0000-0003-1816-1315.
E-mail: g_victor@mail.ru.

Васильев Юрий Александрович, канд. мед. наук, директор Научно-практического клинического центра диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения г. Москвы. ORCID 0000-0002-5283-5961.
E-mail: y.vasilev@npcmr.ru.

Шумская Юлия Федоровна, e-mail: shumskayayf@zdrav.mos.ru.

Поступила 05.12.2022

Marina G. Mnatsakanyan, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Gastroenterology; Professor, Chair of Hospital Therapy No. 1, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University). ORCID 0000-0001-9337-7453.
E-mail: mnatsakanyan08@mail.ru.

Ivan A. Blokhin, Head of Diagnostic Imaging Research Subdivision, Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow Health Care Department. ORCID 0000-0002-2681-9378.
E-mail: i.blokhin@npcmr.ru.

Darya K. Zakharova, Sixth-Year Student, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University). ORCID 0000-0002-0640-2874.
E-mail: Zdk176608@gmail.com.

Roman V. Reshetnikov, Cand. Sci. (Phys. and Math.), Department Head of Medical Research, Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow Health Care Department, Moscow. ORCID 0000-0002-9661-0254.
E-mail: r.reshetnikov@npcmr.ru.

Victor A. Gombolevskiy, MD, MPH, Cand. Sci (Med.), Head of Key Research Programs, Artificial Intelligence Research Institute (AIRI). ORCID 0000-0003-1816-1315.
E-mail: g_victor@mail.ru.

Yuriy A. Vasilev, MD, MPH, Cand. Sci (Med.), CEO of Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow Health Care Department, Moscow. ORCID 0000-0002-5283-5961.
E-mail: y.vasilev@npcmr.ru.

Yuliya F. Shumskaya, e-mail: shumskayayf@zdrav.mos.ru.

Received December 5, 2022

CC BY 4.0

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-110-120
УДК 616.124.2-089.168-053.32-053.7/4

Становление контрактильности левого желудочка у рожденных преждевременно детей в возрасте от 1 года до 5 лет, получивших лечение в отделениях реанимации, интенсивной терапии новорожденных и патологии новорожденных

М.В. Колосова[1], Е.Н. Павлюкова[2], Г.В. Неклюдова[2], Е.О. Алексеева[2], К.С. Лихоманов[2], Р.С. Карпов[2]

[1] Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634002, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

[2] Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Цель: изучить контрактильность левого желудочка (ЛЖ) у рожденных преждевременно детей раннего и дошкольного возраста, получивших лечение в отделениях реанимации, интенсивной терапии новорожденных и патологии новорожденных в неонатальный период.

Материал и методы. В исследование были включены 155 детей, из них 108 детей возрасте от 1 года до 5 лет, рожденных с очень низкой массой тела (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), и 47 здоровых детей того же возраста, рожденных доношенными. Дизайн выполненного исследования: пилотное, одномоментное, ретроспективное, «случай – контроль» исследование. Эхокардиография (ЭхоКГ) выполнена на ультразвуковой системе Vivid E9 (GE, Healthcare) с использованием матричного датчика M5S (1,5–4,6 MHz). Проведена оценка глобальной циркумференциальной (GCS MV, GCSPM, GCSApex) и продольной деформации ЛЖ, глобальной деформации эндокардиального, среднего и эпикардиального слоев ЛЖ.

Результаты и обсуждение. Четвертый («реверсивный») тип скручивания ЛЖ (движение апикальных отделов ЛЖ в систолу «по часовой стрелке») обнаружен у 33,33% детей, имевших в анамнезе признаки бронхолегочной дисплазии (БЛД), и у 28,13% детей, получавших искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) в неонатальный период. У 25 (69,44%) из 36 детей с признаками анемии в неонатальный период отмечено снижение деформации по окружности эпикардиального слоя ЛЖ. В 13 (86,67%) из 15 клинических наблюдений с признаками транзиторного гипотиреоза в анамнезе также выявлено снижение деформации по окружности эпикардиального слоя.

Заключение. Факторы «масса тела при рождении», «задержка внутриутробного развития (ЗВУР) плода», «анемия, применение ИВЛ в неонатальный период», «транзиторный гипотиреоз», «развитие БЛД» у детей раннего и дошкольного возрастов, рожденных недоношенными с ОНМТ и ЭНМТ, неблагоприятно влияют на становление контрактильности и вращательной механики ЛЖ в постнатальный период, усугубляя нарушения, вызванные незрелостью ткани детского сердца и реализацией иных патогенетических механизмов при недоношенности, что требует врачебного наблюдения за данной клинической группой в амбулаторных условиях.

Ключевые слова:	недоношенность, детское сердце, механика левого желудочка, задержка внутриутробного развития, искусственная вентиляция легких, анемия.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	представленная публикация выполнена в соответствии с планом НИИ кардиологии Томского НИМЦ по фундаментальной теме «Фундаментальные аспекты формирования структурно-функциональных изменений сердца и сосудов в разных возрастных группах на доклинической, клинической стадиях и после гемодинамической коррекции сердечно-сосудистых заболеваний». Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Павлюкова Елена Николаевна, e-mail: pavluk@cardio-tomsk.ru.

Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от законных представителей каждого родителя ребенка. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 210 от 18.02.2021 г.).
Для цитирования:	Колосова М.В., Павлюкова Е.Н., Неклюдова Г.В, Алексеева Е.О., Лихоманов К.С., Карпов Р.С. Становление контрактильности левого желудочка у рожденных преждевременно детей в возрасте от 1 года до 5 лет, получивших лечение в отделениях реанимации, интенсивной терапии новорожденных и патологии новорожденных. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2023;39(3):110–120. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-110-120.

Formation of contractility of the left ventricle in prematurely born children treated in neonatal intensive care and intensive care units, pathology of newborns

Marina V. Kolosova[1], Elena N. Pavlyukova[2] , Galina V. Neklyudova[2], Evgeniya O. Alekseeva[2], Konstantin S. Lihomanov[2], Rostislav S. Karpov[2]

[1] Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2, Moskovsky Tract, Tomsk, 634002, Russian Federation

[2] Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, 111 a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Aim: To study contractility of the left ventricle (LV) in prematurely born children of early and preschool age who received treatment in intensive care units, neonatal intensive care units and pathology of newborns in the neonatal period.

Material and Methods. The study included 155 children, of which 108 children aged from one to five years old, born with very low body weight and extremely low body weight; and 47 children of the same age, born full-term and healthy. Study design: pilot, cross-sectional, retrospective, case-control study. EchoCG was performed using the Vivid E9 ultrasound system (GE, Healthcare) with M5S matrix probe (1.5–4.6 MHz). The LV global circumferential (GCSMV, GCSPM, GCSApex), and longitudinal strain, as well as the global strain of the endocardial, middle and epicardial layers of the LV were assessed. in the systole “clockwise”) was found in 33.33% of children with a history of bronchopulmonary dysplasia, and in 28.13% of children who received mechanical ventilation during the neonatal period. In 25 (69.44%) of 36 children with signs of anemia in the neonatal period, there was a decrease in deformation along the circumference of the LV epicardial layer. In 13 (86.67%) of 15 clinical observations with signs of transient hypothyroidism in the anamnesis, a decrease in deformation along the circumference of the epicardial layer was revealed.

Conclusion. Factors “body weight at birth”, “fetal growth retardation”, “anemia, use of mechanical ventilation in the neonatal period”, “transient hypothyroidism”, “development of bronchopulmonary dysplasia” in children of early and preschool age born prematurely with very low and extremely low body weight, adversely affect the formation of LV contractility and rotational mechanics in the postnatal period, exacerbating the disorders caused by the immaturity of the child’s heart tissue and the implementation of other pathogenetic mechanisms in prematurity, which requires medical supervision of this clinical group in polyclinic conditions.

Keywords:	prematurity, children’s heart, left ventricular mechanics, intrauterine growth restriction, mechanical ventilation, anemia.
Conflict of interest:	the authors declare no conflict of interest.
Financial disclosure:	the work was carried out in accordance with the plan of the Research Institute of Cardiology of the Tomsk NIMC on the fundamental topic “Fundamental aspects of the formation of structural and functional changes of the heart and blood vessels in different age groups at preclinical, clinical stages and after hemodynamic correction of cardiovascular diseases”. None of the authors has financial interest in the submitted materials or methods.

Adherence to ethical standards:	an informed consent was obtained from the legal representatives of each parent of the child. The study was approved by the Ethical Committee of the Research Institute of Cardiology (Protocol No. 210 of 02/18/2021).
For citation:	Kolosova M.V., Pavlyukova E.N., Neklyudova G.V., Alekseeva E.O, Lihomanov K.S., Karpov R.S. Formation of contractility of the left ventricle in prematurely born children treated in neonatal intensive care and intensive care units, pathology of newborns. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2023;39(3):110–120. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-110-120.

Введение

Значительные успехи в уходе и комплексной терапии новорожденных позволили повысить предел жизнеспособности с 32 нед. беременности примерно до 22 нед. [1]. Рождение и выхаживание недоношенных детей увеличивается в последние годы, неуклонно увеличивается и число взрослых, рожденных преждевременно [2, 3]. Однако, несмотря на улучшение медицинского обслуживания, рожденные недоношенными подвергаются более высокому риску заболеваний легких, сердечно-сосудистых заболеваний и дисметаболическим нарушениям, что послужило причиной считать преждевременные роды хроническим заболеванием [1, 3]. Известно, что в норме кардиомиоциты (функциональные единицы сердца) дифференцируются и созревают на поздних сроках беременности, готовясь к гемодинамическому переходу при рождении, в результате которого наблюдается заметное увеличение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), повышение системного артериального давления и частоты сердечных сокращений. При преждевременных родах мышца сердца ребенка незрелая, плохо подготовлена к требованиям послеродовой гемодинамики, что приводит к сердечно-сосудистым нарушениям при рождении, изменению развития сердца в постнатальном периоде [3].

Серией проведенных исследований зафиксирован уникальный фенотип детского сердца у рожденных с низкой, очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), формирующийся постнатально – установлена шаровидная форма сердца, более низкий индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ [4, 5], значительно меньшие размеры ЛЖ, более жесткая стенка [4]. Сердца молодых людей, родившихся недоношенными, также демонстрируют уникальный кардиальный фенотип – уменьшенные бивентрикулярный объем, уменьшенный длинник ЛЖ, снижение систолической и диастолической функции, непропорциональное увеличение мышечной массы [5]. У лиц, родившихся недоношенными, с возрастом снижается диастолическая функция ЛЖ, увеличивается скорость роста ЛЖ, отмечается гипертрофия от периода детства до зрелого возраста [2–4].

В группе рожденных преждевременно детей выявляются изменения и в правых отделах сердца – меньший объем правого предсердия, меньшая ширина полости, более высокая относительная толщина стенки правого желудочка (ПЖ) и более высокое сопротивление легочных сосудов. ПЖ также изменен у взрослых, родившихся недоношенными, – установлены меньшие размеры, меньшая ФВ [2, 3]. Показатели систолической функции ЛЖ и ПЖ, включая ФВ, ниже у рожденных недоношенными по сравнению с доношенными сверстниками. Продольная систолическая деформация ЛЖ и ПЖ в данной клинической группе снижена [2, 3, 6]. Механика сердца при преждевременных родах в анамнезе также претерпевает трансформацию в постнатальный период – недоношенность сопровождается изменением вращательной функции ЛЖ [7].

Понимание развития сократительной способности ЛЖ (деформационных процессов (деформации продольной, по окружности), показателей торсионной механики) у детей в возрасте от 1 года до 5 лет, рожденных преждевременно, в контексте реализации отдаленных последствий драматических внутриутробных, интра- и неонатальных событий, с точки зрения наличия в анамнезе факторов задержки внутриутробного развития (ЗВУР), анемии недоношенных, применения искусственной вентиляции легких (ИВЛ), сурфактантной терапии, терапии глюкокортикостероидами в неонатальный период и бронхолегочной дисплазии (БЛД) в постнатальный период является весьма важным. Изучение обозначенной проблемы представляет очевидный интерес и имеет бесспорную значимость не только для научных работников, занимающихся вопросами становления механики детского сердца в процессе онтогенеза, но и главным образом для практикующих врачей различных специальностей (неонатологов, педиатров, кардиологов, акушеров-гинекологов, детских хирургов, семейных врачей и терапевтов). В связи с изложенными выше фактами особо актуальным вопросом в современных условиях считается выяснение деталей становления контрактильности ЛЖ у рожденных преждевременно детей раннего и дошкольного возраста, получивших в неонатальный период лечение в отделениях реанимации, интенсивной терапии новорожденных и патологии новорожденных [4, 5].

Цель исследования: изучить контрактильность ЛЖ у рожденных преждевременно детей раннего и дошкольного возраста, получивших лечение в отделениях реанимации, интенсивной терапии новорожденных и патологии новорожденных в неонатальный период.

Материал и методы

В исследование были включены 155 детей, из них 108 детей в возрасте от 1 года до 5 лет, рожденных с ОНМТ от 1000 до 1499 г и ЭНМТ (менее 1000 г), и 47 здоровых детей того же возраста, рожденных доношенными. Дети наблюдались по месту жительства в детских поликлиниках г. Томска в период с 2017 по 2021 гг. В неонатальный период дети, рожденные с ОНМТ и ЭНМТ, получили комплексное лечение в отделениях реанимации, интенсивной терапии новорожденных и патологии новорожденных. Анамнез жизни детей, принявших участие в настоящем исследовании, представлен в таблице 1.

Таблица 1. Анамнез жизни детей, рожденных недоношенными, принявших участие в исследовании

Table 1. Anamnesis of the life of children born prematurely and those who took part in the study

Данные анамнеза History data	*n*	%
Угроза прерывания беременности Threat of abortion	54	61,36
Проведение операции большое кесарево сечение Performing a large caesarean section	64	72,73
Рождение ребенка от беременности по счету The birth of a child from pregnancy on a count		
первой first	39	44,32
второй second	16	18,18
третьей third	11	12,5
четвертой и более fourth or more	22	25,0
Рождение ребенка от родов по счету Birth of a child from childbirth on a bill		
первые first	51	57,96
вторые second	28	31,82
третьи third	7	7,95
четвертые fourth	2	2,27
от многоплодной беременности from multiple pregnancy	21	27,6
Оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минутах жизни новорожденных Apgar score at 1 and 5 minutes of life of newborns		
ниже 4 баллов below 4 points	6	6,82
5–7 баллов 5–7 points	17	19,32
7–10 баллов 7–10 points	65	73,86
Комплексная терапия и фоновые состояния в неонатальный период Complex therapy and background conditions in the neonatal period		
Искусственная вентиляция легких Mechanical ventilation	37	42,1
Респираторная терапия Respiratory therapy	83	94,3
Респираторный дистресс-синдром Respiratory distress syndrome	77	87,5
Сурфактантная терапия Surfactant therapy	62	70,4
Антибактериальная терапия Antibacterial therapy	59	67,1
Анемия недоношенных Anemia of prematurity	78	88,6
Гемотрансфузия Blood transfusion	27	30,7
Конъюгационная желтуха Conjugative jaundice	38	43,2
Задержка внутриутробного развития Intrauterine growth restriction	15	17,1

К I группе здоровья среди детей в возрасте от 1 года до 5 лет, рожденных с ОНМТ и ЭНМТ, на момент проведения настоящего исследования относился 31 ребенок, ко II группе – 77 детей. На «Д»-учете у пульмонолога с диагнозом БЛД наблюдался каждый пятый ребенок, у всех детей заболевание имело легкое течение, при достижении возраста 3 лет все дети были сняты с диспансерного учета по данному заболеванию.

Критериями исключения из основной группы служили: отказ родителей от обследования, внутриутробные инфекции, врожденные пороки сердца, III–IV группа здоровья, рождение с использованием вспомогательных репродуктивных технологий, период реконвалесценции после острых респираторных заболеваний менее 6 мес., отягощенный семейный анамнез по гипертрофической и дилатационной кардиомиопатии, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, патологические изменения на электрокардиограмме (ЭКГ).

Здоровые дети, составляющие контрольную группу, были рождены доношенными (средний срок гестации – 39,500 ± 2,500 нед.), средняя масса детей при рождении составила 3585 ± 354 г при среднем росте 54,465 ± 1,864 см. Оценка по шкале Апгар при рождении детей находилась в диапазоне от 8 до 10 баллов. Дети, рожденные от беременностей и родов, протекавших без патологии, относились к I группе здоровья, для них характерно среднее, гармоничное физическое развитие.

Дизайн выполненного исследования: пилотное, одномоментное, ретроспективное, «случай – контроль» исследование.

Эхокардиография (ЭхоКГ) выполнена на ультразвуковой системе Vivid E9 (GE, Healthcare) с использованием матричного датчика M5S (1,5–4,6 MHz) в двухмерном режиме из парастернальной позиции по короткой оси ЛЖ на уровне митрального клапана, папиллярных мышц, верхушки сердца и апикальных позиций (по длинной оси ЛЖ, на уровне 2 и 4 камер). Конечный систолический (КСО), конечный диастолический объем (КДО) и ФВ ЛЖ оценивали по Simpson [8]. В парастернальной позиции по длинной оси ЛЖ проводили расчет толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки (ЗС) ЛЖ на уровне зубца $Q_{ЭКГ}$, определяли конечный диастолический и систолический размер ЛЖ с последующим расчетом массы миокарда (ММ) ЛЖ и индекса ММЛЖ (ИММ) ЛЖ [8]. Из апикальной позиции на уровне 4 камер в диастолу оценивали поперечник и длинник ЛЖ с определением индекса сферичности ЛЖ. В последующем вышеуказанные параметры индексировали на площадь поверхности тела (ППТ) ребенка.

В импульсно-волновом допплерографическом режиме по спектру трансмитрального потока определяли значения максимальных скоростей E_{mitr} и A_{mitr} и их отношение (E/A_{mitr}). Период изоволюмического расслабления (IVRT) ЛЖ рассчитывали по времени между окончанием кровотока в выносящем тракте ЛЖ и началом трансмитрального потока. Используя технологию тканевого допплеровского изображения миокарда в импульсном режиме, оценивали скорость движения фиброзного кольца (ФК) митрального клапана на стороне боковой стенки ЛЖ в период ранней диастолы (E_m) и определяли показатель E_{mitr}/E_m [8]. Показатели стандартной ЭхоКГ у детей раннего и дошкольного возраста, рожденных с ОНМТ и ЭНМТ, свидетельствующие о ремоделировании ЛЖ у некоторых детей, были опубликованы нами ранее [7].

Для постпроцессингового анализа деформации ЛЖ в продольном направлении регистрировали апикальные изображения ЛЖ в количестве 3 сердечных циклов при частоте кадров (Frame Rate) не менее 40/с на уровне 2, 4 камер и по длинной оси. По кривым, полученным из апикальной позиции на уровне 4, 2 камер и по длинной оси ЛЖ, рассчитывали глобальную деформацию ЛЖ в про-

дольном направлении (Global Longitudinal Strain – GLS), а также деформацию каждого из 18 визуализируемых сегментов ЛЖ.

Аналогично были получены кривые глобальной деформации эндокардиального, среднего и эпикардиального слоев ЛЖ в продольном направлении. Значения GLSAvg эндокардиального и эпикардиального слоев получали автоматически или рассчитывали по формуле:

для эндокардиального слоя – Global Longitudinal StrainendoAVG –

$$GLSendoAVG = \frac{GLSendo5C + GLSendo4C + GLSendo2C}{5};$$

для эпикардиального слоя – Global Longitudinal StrainepiAVG –

$$GLSepiAVG = \frac{GLSepi5C + GLSepi2C + GLSepi4C}{3}$$

соответственно.

Из парастернальной позиции по короткой оси ЛЖ на уровне митрального клапана, папиллярных мышц и верхушечных сегментов оценивали глобальную циркумференциальную деформацию ЛЖ (Global Circumferential Strain – GCS) на вышеуказанных уровнях (GCSMV, GCSPM, GCSApex), а также глобальную деформацию эндокардиального, среднего и эпикардиального слоев ЛЖ.

Для проверки согласия с нормальным законом распределения использовали критерии Лиллиефорса (Lilliefors) и Шапиро – Уилка (Shapiro – Wilk), по результатам гипотеза о гауссовском распределении была отвергнута. Количественные показатели описывали средними значениями и стандартными отклонениями, M ± SD. Категориальные показатели представляли абсолютными (*n*) и относительными (в %) частотами встречаемости. Для сравнения количественных показателей в двух независимых группах использовали критерий Манна – Уитни (Mann – Whitney *U*-test), для сравнения трех и более групп – критерий Краскела – Уоллиса (Kruskal – Wallis). Сравнение частоты встречаемости категориальных факторов в независимых группах пациентов проводили с использованием χ2 – критерия Пирсона. Пороговый уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял $p = 0,05$.

Результаты и обсуждение

Ранее нами были опубликованы собственные данные, свидетельствующие о ремоделировании ЛЖ в группе детей раннего и дошкольного возраста, рожденных недоношенными с низкой массой тела, ОНМТ и ЭНМТ [7]. Сделанные выводы по вопросу ремоделирования ЛЖ у некоторых детей, рожденных недоношенными [7], полностью согласуются с заключениями других научных коллективов, работающих в обозначенном направлении [4, 5], и результатами настоящего исследования (рис. 1).

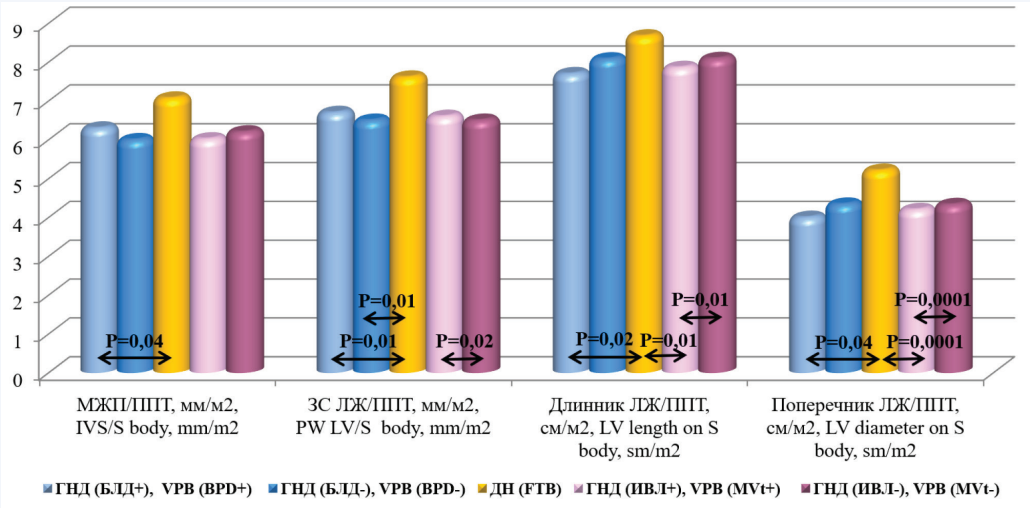


Рис. 1. Показатели стандартной эхокардиографии у детей в возрасте от 1 года до 5 лет, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела, в зависимости от наличия в анамнезе признаков бронхолегочной дисплазии и факта получения респираторной терапии (искусственной вентиляции легких) в неонатальный период
Примечание: здесь и далее на рис. 2, 3: ГНД – глубоконедоношенные дети, ДН – доношенные дети.
Fig. 1. Indicators of standard EchoCG in children aged 1 to 5 years, born with very low and extremely low body weight, depending on the presence of signs in the anamnesis of bronchopulmonary dysplasia and the fact of receiving mechanical ventilation (MVt) in the neonatal period
Note: here and further in Fig. 2, 3: VPB – born very prematurely, FTB – born full-term.

Распределение типов скручивания ЛЖ в систолу у детей в возрасте от 1 года до 5 лет, рожденных глубоконедоношенными, с признаками и без признаков БЛД в анамнезе, а также получавших и не получавших ИВЛ в неонатальный период, при сравнении со значениями у доношенных сверстников представлены в таблице 2.

Весьма логичным выглядит установленное увеличение количества клинических случаев с «реверсивным» типом скручивания ЛЖ в систолу у детей, имевших в анамнезе признаки БЛД (до 33,33%), и у детей, получавших ИВЛ в неонатальный период (до 28,13%), превышающее аналогичные показатели в группе здоровых доношенных детей и подгруппах детей, рожденных с ОНМТ и ЭНМТ, не имевших в анамнезе признаков БЛД и не получавших ИВЛ в неонатальный период.

В настоящем исследовании установлено значимое снижение показателей продольной деформации ЛЖ у

детей в возрасте от 1 года до 5 лет, рожденных глубоконедоношенными, с признаками БЛД, ЗВУР в анамнезе, получавших ИВЛ в неонатальный период, при сравнении со значениями у здоровых доношенных сверстников (рис. 2). Параметры продольной деформации имели также существенные различия между клиническими подгруппами детей, рожденных с ОНМТ и ЭНМТ, получавших и не получавших ИВЛ по показаниям в неонатальный период (GLS endo; GLSepi, %), имевших и не имевших признаки БЛД (GLS mid; GLSepi, %) (см. рис. 2).

Таблица 2. Распределение типов скручивания левого желудочка у детей в возрасте от 1 года до 5 лет, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела, в зависимости от наличия / отсутствия в анамнезе признаков бронхолегочной дисплазии и факта получения искусственной вентиляции легких в неонатальный период

Table 2. Distribution of types of LV twist in children aged 1 to 5 years, born with very low and extremely low body weight, depending on the presence or absence of signs in the anamnesis of bronchopulmonary dysplasia and the fact of mechanical ventilation in the neonatal period

Типы скручивания ЛЖ Types of LV Twist	Дети, рожденные глубоконедоношенными, признаки БЛД не установлены; ИВЛ не проводилась, n (%) Children born VPB without signs of BPD; MVt did not receive, n (%)	Дети, рожденные глубоконедоношенными, признаки БЛД диагностировались; ИВЛ проводилась в неонатальный период, n (%) Children born VPB; signs of BPD were diagnosed; MVt was performed in the neonatal period, n (%)	Дети, рожденные доношенными и здоровыми, n (%) Children born full-term and healthy, n (%)
	Признаки БЛД Signs of BPD		
1	50 (53,76)	8 (53,33)	28 (59,57)
2	18 (19,35)	0 (0,00)	7 (14,89)
3	9 (9,68)	2 (13,33)	9 (19,15)
4	16 (17,20)	5 (33,33)	3 (6,38)
	Применение ИВЛ в неонатальный период The use of mechanical ventilation in the neonatal period		
1	41 (53,95)	17 (53,13)	28 (59,57)
2	14 (18,42)	4 (12,50)	7 (14,89)
3	9 (11,84)	2 (6,25)	9 (19,15)
4	12 (15,79)	9 (28,13)	3 (6,38)

Примечание: ЛЖ – левый желудочек, БЛД – бронхолегочная дисплазия, ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

Note: LV – left ventricle, BPD – bronchopulmonary dysplasia, VPB – born very prematurely, MVt – mechanical ventilation.

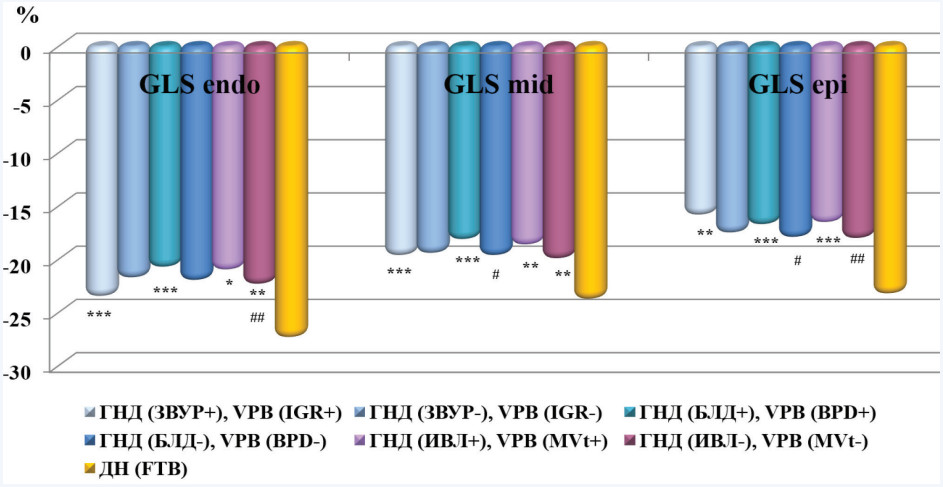


Рис. 2. Значения глобальной деформации левого желудочка в продольном направлении у здоровых детей в возрасте от 1 года до 5 лет, рожденных доношенными, и у детей-ровесников, рожденных глубоконедоношенными (с очень низкой и экстремально низкой массой тела), в зависимости от наличия или отсутствия в анамнезе признаков задержки внутриутробного развития, бронхолегочной дисплазии, факта применения искусственной вентиляции легких в неонатальный период

Примечание: GLSendo – глобальная деформация эндокардиального слоя ЛЖ в продольном направлении, GLSmid – глобальная деформация среднего слоя ЛЖ в продольном направлении, GLSepi – глобальная деформация эпикардиального слоя ЛЖ в продольном направлении.

* – значимость различий в группах детей, имевших и не имевших в анамнезе признаки ЗВУР, БЛД, получавших и не получавших ИВЛ в неонатальный период, и детей, рожденных ДН, ***p <0,0001; **p <0,01; *p <0,05.

$^{\#}$ – значимость различий между подгруппами детей, имевших и не имевших в анамнезе признаки ЗВУР, БЛД, получавших и не получавших ИВЛ в неонатальный период, $^{\#\#\#}p$<0,0001; $^{\#\#}p$<0,01, $^{\#}p$ <0,05.

Fig. 2. Values of the LV global longitudinal strain in healthy children aged one to five years, born full-term, and in children of the same age, born very premature (VPB) (with very low and extremely low body weight), depending on the presence or absence in the anamnesis of signs of IGR, BPD, the fact of use MVt (mechanical ventilation) in the neonatal period

Note: GLSendo – longitudinal deformation of the endocardial layer, GLSmid – longitudinal deformation of the middle layer, GLSepi – longitudinal deformation of the LV epicardial layer.

*– significance of differences in the groups of children who had and did not have signs of IGR, BPD, who received and did not receive MVt in the neonatal period, and children born with FTB, ***p <0,0001; **p <0,01; *p < 0,05.

$^{\#}$ – significance of differences in the subgroups of children who had and did not have signs of IGR, BPD, who received and did not receive MVt in the neonatal period; $^{\#\#\#}p$<0,0001; $^{\#\#}p$<0,01; #p <0,05.

В группе детей в возрасте от 1 года до 5 лет, рожденных с ОНМТ и ЭНМТ, которым проводились ИВЛ и респираторная терапия в неонатальный период по показаниям, не выявлено существенных различий значений циркумференциальной деформации ЛЖ по сравнению с данными в группе здоровых сверстников, рожденных доношенными, и рожденных недоношенными и не получавших комплексной респираторной поддержки в неонатальный период (рис. 3), что, с нашей точки зрения, обусловлено принципами формирования данной подгруппы исследования (I–II группа здоровья), с одной стороны, а с другой стороны, – эффективностью проведенных комплексных терапевтических мероприятий, вскармливания и ухода. Однако существенные отклонения показателей циркумференциальной деформации ЛЖ зафиксированы нами в группах детей раннего и дошкольного возраста, рожденных с ОНМТ и ЭНМТ, имевших в анамнезе признаки ЗВУР (GCSRApex,c–1; –0,961 ± 0,096 vs –1,208 ± 0,536 в группе детей без признаков БЛД в анамнезе; p = 0,03) и проявления БЛД (GCS endo Apex,%; –36,875 ± 12,18 vs – 23,844 ± 9,295 в группе детей, рожденных доношенными; p = 0,01) (см. рис. 3).

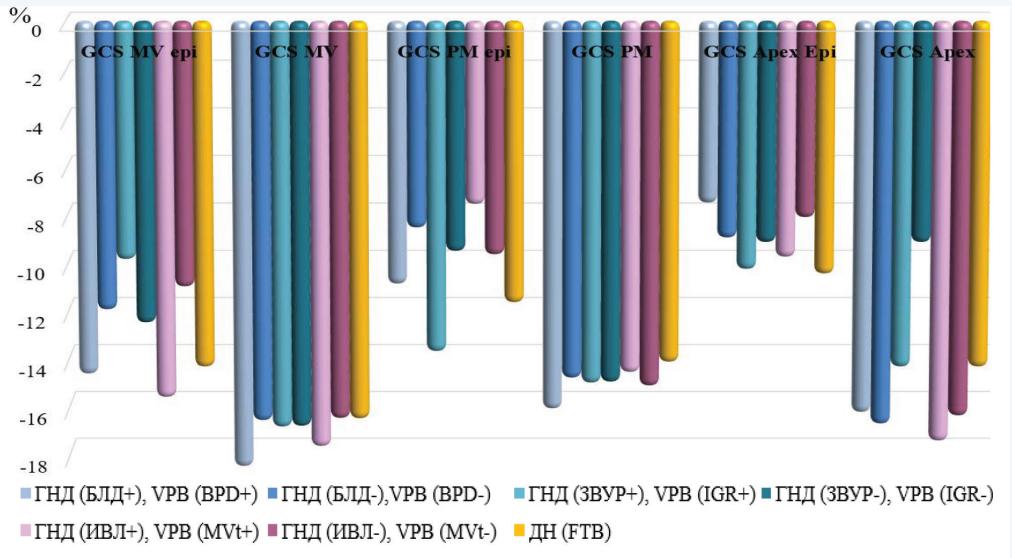


Рис. 3. Значения глобальной циркумференциальной деформации левого желудочка на уровне базальных и апикальных сегментов, папиллярных мышц у детей в возрасте от 1 года до 5 лет, рожденных преждевременно с очень низкой и экстремально низкой массой тела, имевших и не имевших в анамнезе признаки бронхолегочной дисплазии, задержки внутриутробного развития, факт применения искусственной вентиляции легких в неонатальный период, и у детей, рожденных здоровыми и доношенными
Fig. 3. Values of the LV global circumferential strain at the level of basal and apical segments, papillary muscles in children aged from one to five years old, born prematurely with very low and extremely low body weight, with and without in the anamnesis of signs of BPD, IGR, the fact of using MVt (mechanical ventilation) in the neonatal period, and in children born full term (FTB)

Анализ деформации ЛЖ по окружности по окружности ЛЖ в систолу в группе детей от 1 года до 5 лет, рожденных с ОНМТ и ЭНМТ (n = 50), позволил нам установить факт снижения деформации отдельных сегментов эпикардиального слоя ЛЖ в 68% клинических случаев (n = 34) (рис. 4).

Нарушения значений циркумференциальной деформации в сегментах эпикардиального слоя ЛЖ у детей, рожденных с ОНМТ, обнаружены нами в клинических подгруппах в случаях применения ИВЛ в неонатальный период, при наличии в анамнезе ЗВУР. Чаще отмечаются нарушения значений циркумференциальной деформации в сегментах эпикардиального слоя ЛЖ у детей, рожденных с ЭНМТ; детей, имевших анемический синдром в неонатальный период; детей, имевших признаки изменений трансмурального градиента продольной деформации на момент проведения исследования; детей, имевших признаки транзиторного гипотиреоза в анамнезе. Зафиксированные нами факты согласуются с выводами, опубликованными в исследовании D.J. Cox и соавт. [5].

Известно, что примитивное сердце впервые развивается и формируется на ранних сроках беременности. В этот период сердце очень чувствительно к пространственно-временной передаче сигналов для индукции, спецификации, пролиферации и дифференцировки клеток-предшественников сердца. По мере развития плода рост сердца в основном достигается за счет пролиферации кардиомиоцитов [3].

Весьма специфичны морфофункциональные характеристики сердца при недоношенности: в ткани сердца младенцев, рожденных на 23–36-й нед. беременности, отмечено заметное снижение пролиферации кардиомиоцитов [3]; гипертрофия, аномальное созревание кардиомиоцитов и повышенное отложение интерстициального коллагена [3, 9], что в совокупности неблагоприятно влияет на функциональный резерв сердца [9]. У новорожденных с ЭНМТ, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию, выявляются снижение экспрессии cTnT и увеличение экспрессии TGF-β1 в сочетании с деструктивными изменениями, нарушениями дифференцировки и сократительной функции кардиомиоцитов [9], определяются повреждения микроциркуляции, участки очагового венозного полнокровия и диапедезных кровоизлияний [9]. Полученные в проведенном нами исследовании результаты (см. рис. 2–4) не противоречат современным фундаментальным представлениям по вопросам кардиогенеза во внутриутробный период и постнатального развития сердца при преждевременных родах.

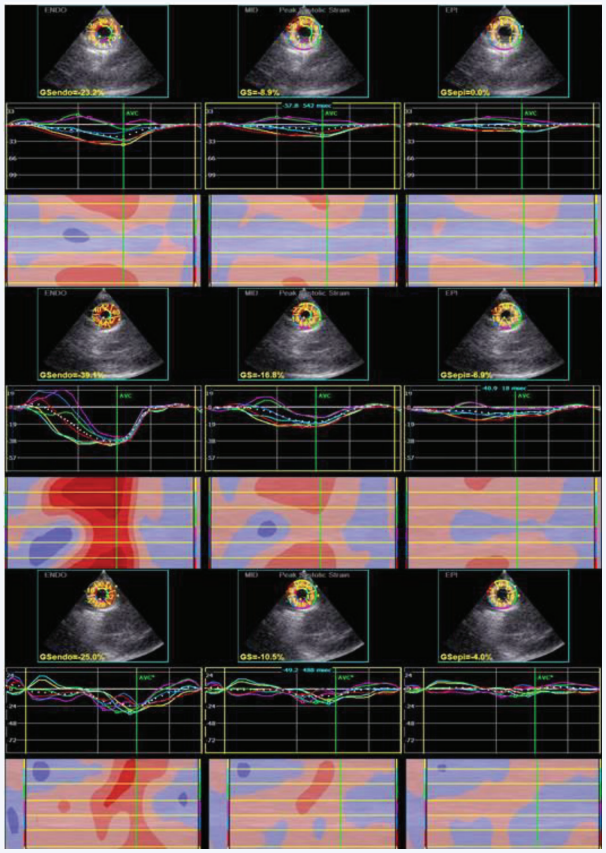


Рис. 4. Эхокардиограммы деформации по окружности левого желудочка в систолу ребенка Т.А., 4 года. Вес при рождении – 1140 г, длина тела при рождении – 35 см, срок родов – 28 нед., искусственная вентиляция легких, респираторная терапия в неонатальный период, анемия недоношенных, неонатальная желтуха, искусственное вскармливание до года. Фракция выброса – 76%, Индекс массы миокарда левого желудочка – 33,25 г/м^2. Отмечается снижение глобальной циркумференциальной деформации на уровне базальных и верхушечных сегментов левого желудочка, отсутствует циркумференциальная деформация (положительные значения в базальных сегментах боковой и задней стенок левого желудочка). Тип скручивания левого желудочка «детский» (3-й тип)
Fig. 4. Echocardiograms of deformation along the circumference of the left ventricle in the systole of the child T.A., 4 years old. Birth weight – 1140 grams, body length at birth – 35 cm, term of delivery – 28 weeks, mechanical ventilation, respiratory therapy in the neonatal period, anemia of prematurity, neonatal jaundice, artificial feeding up to a year. EF 76%, LVMI 33,25 g/m2. There is a decrease in global circumferential deformation at basal and apical segments of the LV, there is no circumferential deformation (positive values in the basal segments of the lateral and posterior walls of the LV). Type of twist of the left ventricle “children’s” (3 type)

На развитие детского сердца и программирование долгосрочных сердечно-сосудистых заболеваний могут отрицательно повлиять факторы, приводящие к преждевременным родам (хориоамнионит или факторы, связанные с лечением матери до родов и младенцев после родов, – терапия глюкокортикостероидами) [3].

Достаточно часто в группе детей, рожденных недоношенными, с проявлениями ЗВУР, выявляются ремоделирование, шаровидная форма сердца, признаки систолической и диастолической дисфункции [10]. Изменения напряжения кислорода в течение первой недели после родов влияют на выход кардиомиоцитов из клеточного цикла: зафиксировано ускорение окончательной остановки клеточного цикла при гипероксии. Активные формы кислорода способствуют гипертрофии миокарда. Механический стресс, возникающий при применении ИВЛ, усугубляет изменения миокарда [1]. Использование ИВЛ может вызвать чрезмерное «раздувание» ткани и травму развивающихся легких, приводящие к хроническому заболеванию [5]. ИВЛ-индуцированное повреждение легких у детей, рожденных недоношенными, и последствия, возникающие вследствие применения механической вентиляции легких [11], требуют, с одной стороны, сокращения времени, которое необходимо для лечения дыхательной недостаточности у недоношенных детей, с другой стороны, делают желательным применение более мягких вариантов лечения, таких как подача кислорода под непрерывным положительным давлением (nCPAP).

По данным литературы, проведение длительной респираторной поддержки у недоношенных детей, перенесших гипоксическое воздействие ранее на фоне гиперкапнии и незрелости ткани сердца, оказывает эффект усугубления морфологических нарушений тканей сердца (некроз кардиомиоцитов, формирование рубцовых изменений, микроциркуляторных нарушений, локализованных в эндокардиальной и эпикардиальной областях и т. д.), поражение коронарных артерий, развитие компенсаторной гипертрофии уцелевших кардиомиоцитов [12].

Подобные морфологические изменения на фоне доказанного ингибирования пролиферации кардиомиоцитов вследствие подавления генов, необходимых для синтеза *de novo* жирных кислот, при гипероксии у новорожденных (вследствие применения респираторной поддержки) [13], левостороннего смещения МЖП, образующегося при механической вентиляции легких, развития дисфункция ЛЖ [14], формирования гипертрофии МЖП к пятилетнему возрасту [15], формирования диффузного фиброза миокарда при недоношенности [4, 5, 9] обоснованно требуют совершенствования алгоритма наблюдения за рожденными преждевременно пациентами.

Полученные нами данные о состоянии контрактильности ЛЖ на фоне анемии недоношенных в неонатальный период согласуются с выводами, сделанными в публикации [16]: анемия во внутриутробный и неонатальный периоды влияет на состояние сердечно-сосудистой системы во взрослом возрасте (выявлены повышенный симпатический тонус, более толстые стенки сердца, признаки коронарной дисфункции, изменения архитектуры коронарных сосудов, снижение миокардиального кровотока). Именно дефицит кислорода в интранатальный период и развитие гипоксии обусловливают неблагоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему плода, перенесшего анемию, а в последующем и взрослого человека [17]. Неблагоприятные события в ранний период жизни могут не только программировать взрослых людей на конкретные заболевания в более поздние периоды, но

и влиять на возраст дебютов этих заболеваний, ускоряя старение и сокращая продолжительность жизни [16]. Выявленные изменения контрактильности ЛЖ в проведенном нами исследовании не противоречат заключениям о возможности возникновения дисфункции сердца (диастолической дисфункции) у детей, рожденных недоношенными, включая детей с проявлениями БЛД [18].

Объяснение полученных нами результатов изменения параметров деформации по окружности ЛЖ выглядит весьма логично с точки зрения фундаментальных теоретических положений, изложенных в ряде работ [7, 8, 19, 20]. Представленные выше теоретические постулаты в сочетании с установленными фактами об укорочении, апикальном смещении ЛЖ [2, 3], повышении количества «реверсивных» форм движения ЛЖ в систолу (движение верхушки ЛЖ – «по часовой стрелке») у детей, рожденных недоношенными [7], об изменении деформационных процессов и геометрии ЛЖ раскрывают новые механизмы постнатального роста и развития детского сердца, а также в отдельных случаях, вероятно, формирования кардиальной дисфункции. Важно также учитывать, что современные клинические вмешательства, используемые для лечения недоношенных новорожденных, могут еще больше усугубить ремоделирование сердца. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы полностью понять потенциальные долгосрочные патофизиологические механизмы, влияющие на детское сердце, реализующиеся в том числе при применении различных методов лечения [3, 4, 13, 16] при недоношенности.

Таким образом, выявленные нарушения контрактильности и изменения вращательной механики ЛЖ у детей раннего и дошкольного возрастов, рожденных на 22–28-й нед. беременности, требуют не только понимания на новом теоретическом уровне традиционных фундаментальных представлений о постнатальном онтогенезе детского сердца, но и безотлагательного осуществления действий практического характера – активного изучения актуальной научной информации, внедрения современных неинвазивных методов оценки структуры и функции детского сердца, совершенствования принципов и технологий оказания комплексной медицинской помощи в неонатальный период, оптимизации работы педиатрической, терапевтической и кардиологической служб при работе с пациентами, рожденными преждевременно (рис. 5).

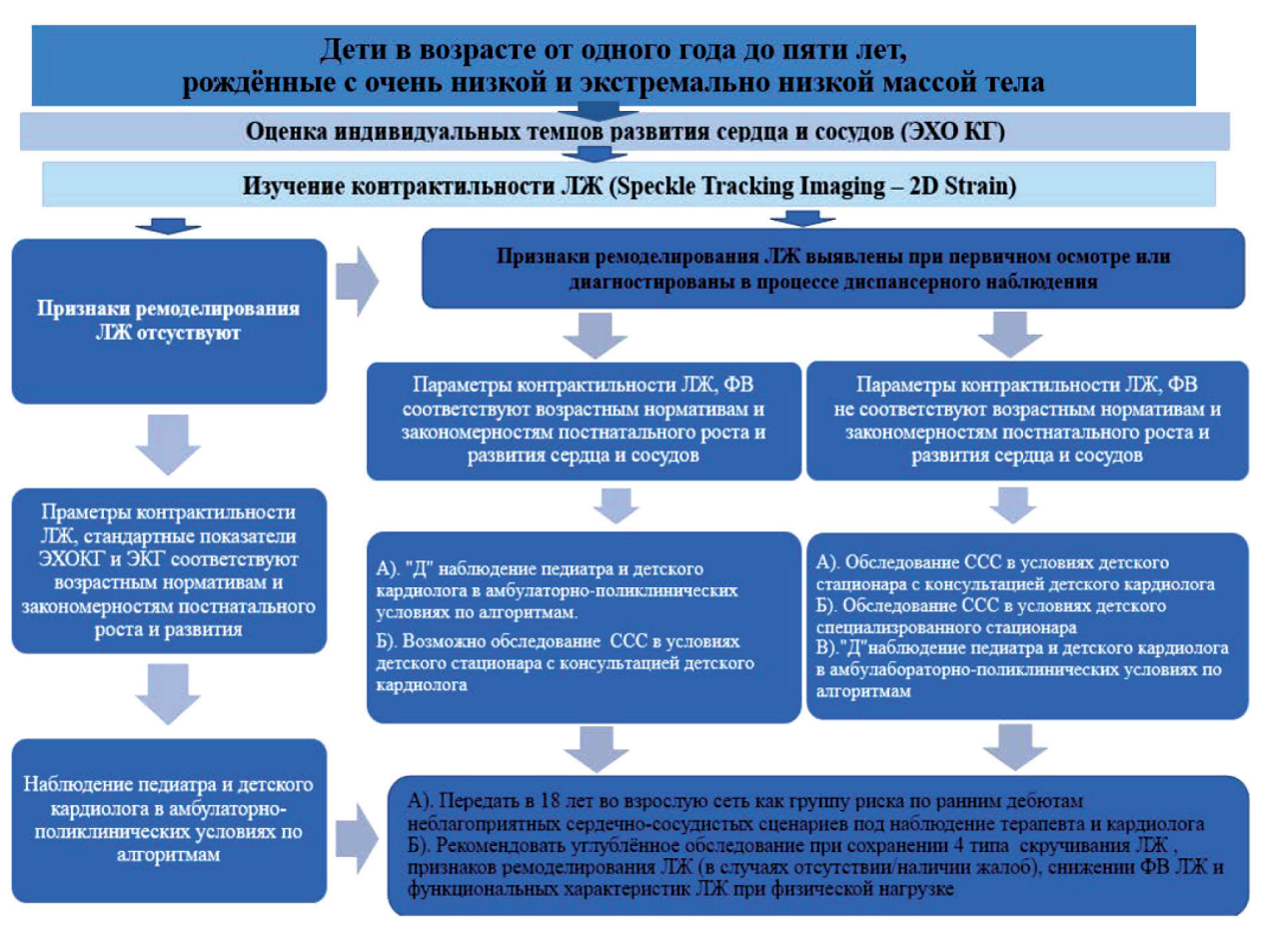


Рис. 5. Алгоритм наблюдения детей и подростков, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела (I–II группа здоровья) (предложение)
Fig. 5. Algorithm for monitoring children and adolescents born with very low and extremely low body weight (health group I–II) (offer)

Выводы

1. Факторы «масса тела при рождении», «ЗВУР», «анемия, применение ИВЛ в неонатальный период», «транзиторный гипотиреоз», «развитие БЛД» у детей раннего и дошкольного возрастов, рожденных недоношенными с ОНМТ и ЭНМТ, неблагоприятно влияют на становление контрактильности и вращательной механики ЛЖ в постнатальный период, усугубляя нарушения, вызванные незрелостью ткани детского сердца и реализацией иных патогенетических механизмов при недоношенности.

2. Использование современных методов ухода и комплекса технологий интенсивной терапии в неонатальный период несколько оптимизирует процессы становления контрактильности ЛЖ у детей, рожденных недоношенными, в период постнатального роста и развития, но полностью не нивелирует возникающие неблагоприятные изменения на тканевом и функциональном уровнях. Наиболее выраженные признаки ремоделирования ЛЖ выявлены у детей раннего и дошкольного возраста, рожденных с ОНМТ и ЭНМТ, имевших признаки БЛД и получавших в неонатальный период ИВЛ.

3. В амбулаторных условиях целесообразно индивидуальное наблюдение за состоянием сердечно-сосудистой системы (контроль стандартных показателей ЭхоКГ, изучение механики сердца) детей раннего и дошкольного возрастов, рожденных недоношенными с ОНМТ и ЭНМТ. Наблюдение за рожденным преждевременно необходимо осуществлять в детстве неонатологом, педиатром и детским кардиологом; в подростковом возрасте – педиатром, терапевтом, семейным врачом и кардиологом.

Литература / References

1. Goss K. N., Haraldsdottir K., Beshish A. G., Barton G. P., Watson A. M., Palta M. et al. Association between preterm birth and arrested cardiac growth in adolescents and young adults. *JAMA Cardiology*. 2020; 5(8):910–919. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1511.
2. Mohamed A., Lamata P., Williamson W., Alsharqi M., Tan C. M. J., Burchert H. et al. Multimodality imaging demonstrates reduced right-ventricular function independent of pulmonary physiology in moderately preterm-born adults. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2020;13(9):2046–2048. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.03.016.
3. Vrselja A., Pillow J. J., Black M. J. Effect of preterm birth on cardiac and cardiomyocyte growth and the consequences of antenatal and postnatal glucocorticoid treatment. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(17):3896. DOI: 10.3390/jcm10173896.
4. El-Khuffash A., Jain A., Lewandowski A.J., Levy P. Preventing disease in the 21st century: early breast milk exposure and later cardiovascular health in premature infants. *Pediatr. Res.* 2020;87(2):385–390. DOI: 10.1038/s41390-019-0648-5.
5. Cox D.J., Bai W., Price A.N., Edwards A.D., Rueckert D., Groves A.M. Ventricular remodeling in preterm infants: computational cardiac magnetic resonance atlasing shows significant early remodeling of the left ventricle. *Pediatric Research*. 2019;85(6):807–815. DOI: 10.1038/s41390-018-0171-0.
6. Telles F., McNamara N., Nanayakkara S., Doyle M.P., Williams M., Yaeger L. et al. Changes in the preterm heart from birth to young adulthood: A meta-analysis. *Pediatrics*. 2020;146(2):e20200146. DOI: 10.1542/peds. 2020-0146.
7. Павлюкова Е.Н., Колосова М.В., Неклюдова Г.В., Карпов Р.С. Деформация эндокардиального, эпикардиального слоев левого желудочка в продольном направлении и ремоделирование левого желудочка у детей в возрасте от одного года до пяти лет, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела. *Трансляционная медицина*. 2021;8(2):23–36.
[Pavlyukova E.N., Kolosova M.V., Neklyudova G.V., Karpov R.S. Deformation of the endocardial, epicardial layers of the left ventricle in the longitudinal direction and remodeling of the left ventricle in children aged from one to five years old, born with very low and extremely low body weight. T*ranslational medicine*. 2021;8(2):23–36. (In Russ.)]. DOI: 10.18705/2311-4495-2021-8-2-23-36.
8. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Associationof Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2015;16(3):233–271. DOI: 10.1093/ehjci/jev014.
9. Кулида Л.В., Малышева М.В., Перетятко Л.П., Сарыева О.П., Проценко Е.В. Патоморфология гипоксически-ишемических повреждений миокарда у новорожденных 22–27 недель гестации. *Архив патологии*. 2021;83(4):2934. DOI: 10.17116/patol20218304129.
[Kulida L.V., Malysheva M.V., Peretyatko L.P., Saryeva O.P., Protsenko E.V. Pathomorphology of hypoxic-ischemic myocardial damage in newborns 22–27 weeks of gestation. *Archive of pathology*. 2021;83(4):29–34. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/patol20218304129.
10. Zaharie G.C., Hasmasanu M., Blaga L., Matyas M., Muresan D., Bolboaca S.D. Cardiac left heart morphology and function in newborns with intrauterine growth restriction: relevance for long-term assessment. *Medical Ultrasonography*. 2019;21(1):62–68. DOI: 10.11152/ mu-1667.
11. Dahl M.J., Bowen S., Aoki T., Rebentisch A., Dawson E., Pettet L. et al. Former-preterm lambs have persistent alveolar simplification at 2 and 5 months corrected postnatal age. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* 2018;315(5):L816–L833. DOI: 10.1152/ajplung.00249.2018.
12. De Sa D.J. Myocardial changes in immature infants requiring prolonged ventilation. *Arch. Dis. Child.* 1977;52(2):138–147. DOI: 10.1136/adc.52.2.138.
13. Cohen E.D., Yee M., Porter G.A., McDavid A., Brookes P.S., Pryhuber G.S., O'Reilly M.A. Neonatal hyperoxia inhibits proliferation of atrial cardiomyocytes by suppressing fatty acid synthesis. *bioRxiv*. 2020. DOI: 10.1101/2020.06.01.127621.
14. Jardin F., Farcot J.C., Boisante L., Curien N., Margairaz A., Bourdarias J.P. Influence of positive end-expiratory pressure on left ventricular performance. *N. Engl. J. Med*. 1981;304(7):387–392. DOI: 10.1056/NEJM198102123040703.
15. Mikkola K., Leipälä J., Boldt T., Fellman V. Fetal growth restriction in preterm infants and cardiovascular function at five years of age. *J. Pediatr.* 2007;151:494–9.499.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2007.04.030.
16. Wallace A.H., Dalziel S.R., Cowan B.R., Young A.A., Thornburg K.L., Harding J.E. Increased cardiovascular risk in adult survivors of fetal anemia. *Arch. Dis. Child*. 2017;102(1):40. DOI: 10.1136 / archdischild-2016-310984.
17. Rodríguez-Rodríguez P., Ramiro-Cortij D., Reyes-Hernánde, C.G., de Pablo A.L.L., González M.C., Arribas S.M. Implication of oxidative stress in fetal programming of cardiovascular disease. *Front. Physiol.* 2018;9:602. DOI: 10.3389/fphys.2018.00602.
18. Levy P.T., El-Khuffash A., Patel M.D., Breatnach C.R., James A.T., Sanchez A.A. et al. Maturational patterns of systolic ventricular deformation mechanics by two-dimensional speckle-tracking echocardiography in preterm infants over the first year of age. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2017;30(7):685–698.e1. DOI: 10.1016/j.echo.2017.03.003.
19. Kim C.S., Park S., Eun L.Y. Myocardial rotation and torsion in child growth. *J. Cardiovasc. Ultrasound*. 2016;24(3):223–228. DOI: 10.4250/jcu.2016.24.3.223.
20. Trainini J., Lowenstein J., Beraudo M., Trainini A., Mora Llabata V., Carreras Costa F. et al. Cardiac Helical Function. Fulcrum and Torsion. *Online Journal of Cardiology Research & Reports*. 2023:1–15. DOI: 10.33552/OJCRR.2023.07.000653.

Информация о вкладе авторов

Колосова М.В., Павлюкова Е.Н. – концепция и дизайн исследования, получение и анализ данных, их интерпретация, активное участие в написании первого варианта статьи, утверждение окончательной версии для публикации.

Information on author contributions

Kolosova M.V., Pavlyukova E.N. – research concept and design, data acquisition, analysis and interpretation; active participation in writing the first version of the article; approval of the final version for publication.

Неклюдова Г.В. – анализ литературы, получение и анализ данных, участие в переработке и трактовке полученных результатов, участие в написании первого варианта статьи.

Алексеева Е.О., Лихоманов К.С. – анализ литературы, участие в написании первого варианта статьи.

Карпов Р.С. – концепция и дизайн исследования, утверждение окончательной версии статьи для публикации.

Neklydova G.V. – literature analysis, data acquisition and analysis, participation in the revision and interpretation of the results, participation in the writing of the first version of the article.

Alekseeva E.O., Likhomanov K.S. – literature analysis, participation in the writing of the first version of the article.

Karpov R.S. – study concept and design, approval of the final version of the article for publication.

Сведения об авторах

Колосова Марина Владимировна, д-р мед. наук, профессор кафедры педиатрии с курсом эндокринологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-5550-5925.
E-mail: kolosova_mv@inbox.ru.

Павлюкова Елена Николаевна, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-3081-9477.
E-mail: pavluk@cardio-tomsk.ru.

Неклюдова Галина Владимировна, аспирант, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-7556-9379.
E-mail: lv-gal@mail.ru.

Алексеева Евгения Олеговна, аспирант, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-0335-9126.
E-mail: alexeeva_777@mail.ru.

Лихоманов Константин Сергеевич, врач, отделение атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-2103-2437.
E-mail: lks@cardio-tomsk.ru.

Карпов Ростислав Сергеевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, научный руководитель Научно-исследовательского института кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук. ORCID 0000-0002-7011-4316.
E-mail: karpov@cardio-tomsk.ru.

Павлюкова Елена Николаевна, e-mail: pavluk@cardio-tomsk.ru.

Поступила 18.04.2023

Information about the authors

Marina V. Kolosova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pediatrics with the Course of Endocrinology, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-5550-5925.
E-mail: kolosova_mv@inbox.ru.

Elena N. Pavlyukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Atherosclerosis and Chronic Coronary Heart Disease, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-3081-9477.
E-mail: pavluk@cardio-tomsk.ru.

Galina V. Neklyudova, Graduate Student, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-7556-9379.
E-mail: lv-gal@mail.ru.

Evgeniya O. Alekseeva, Graduate Student, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0003-0335-9126.
E-mail: alexeeva_777@mail.ru.

Konstantin S. Lihomanov, Doctor of the Department of Atherosclerosis and Chronic Coronary Heart Disease, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-2103-2437.
E-mail: lks@cardio-tomsk.ru.

Rostislav S. Karpov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-7011-4316.
E-mail: karpov@cardio-tomsk.ru.

Elena N. Pavlyukova, e-mail: pavluk@cardio-tomsk.ru.

Received April 18, 2023

CC BY 4.0

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-121-127
УДК 616.132-007.271:616.126.52-089.819.1.843:616.124.2-007.24]-053.9

Показатели деформации левого желудочка у пациентов пожилого и старческого возраста с аортальным стенозом после транскатетерной имплантации аортального клапана

М.Г. Матвеева, А.В. Тер-Акопян, М.Н. Алехин

Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации, 121359, Российская Федерация, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15

Аннотация

Цель исследования: оценить показатели деформации миокарда левого желудочка (ЛЖ) (продольной, циркулярной и радиальной) у пациентов с симптоматически тяжелым аортальным стенозом (АС) с сохранной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) после транскатетерной имплантации аортального клапана (ТИАК) в раннем послеоперационном периоде.

Материал и методы. В исследование был включен 31 пациент из 69 с симптоматически тяжелым АС, которым выполнена ТИАК. Эхокардиография (ЭхоКГ) с использованием технологии двухмерной спекл-трекинг выполнялась до ТИАК и в раннем послеоперационном периоде (в течение 5 ± 1,7 дней).

Результаты. Достоверно значимых различий при анализе показателей деформации ЛЖ до ТИАК и в раннем послеоперационном периоде не было получено. Наблюдалась тенденция к увеличению продольной деформации ЛЖ, в том числе продольной деформации базальных, средних и апикальных сегментов у отдельных пациентов. Продольная деформация левого предсердия (ЛП) после ТИАК не изменилась.

Заключение. У пациентов пожилого и старческого возраста с тяжелым АС и сохранной ФВ ЛЖ, но со сниженными показателями деформации ЛЖ (продольного, циркулярного и радиального) после малоинвазивной ТИАК в раннем послеоперационном периоде достоверных изменений показателей деформации не было. Наблюдается тенденция к увеличению глобальной продольной деформации ЛЖ.

Ключевые слова:	аортальный стеноз, транскатетерная имплантация аортального клапана, деформация левого желудочка.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации (протокол № 13 от 23.12.2019 г.).
Для цитирования:	Матвеева М.Г., Тер-Акопян А.В., Алехин М.Н. Показатели деформации левого желудочка у пациентов пожилого и старческого возраста с аортальным стенозом после транскатетерной имплантации аортального клапана. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2023;39(3):121–127. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-121-127.

Матвеева Марина Георгиевна, e-mail: mgmatveevf@yandex.ru.

Parameters of left ventricular deformation in elderly and senile patients with aortic stenosis after transcatheter implantation of the aortic valve

Marina G. Matveeva, Armen V. Ter-Akopyan, Mikhail N. Alekhin

Central Clinical Hospital with Outpatient Clinic of Department of Presidential Affairs,
15, Marshala Timoshenko str., Moscow, 121359, Russian Federation

Abstract

Aim: To evaluate the parameters of left ventricle (LV) myocardial deformation (longitudinal, circular and radial) in patients with symptomatic severe aortic stenosis (AS) with preserved LV ejection fraction after transcatheter aortic implantation valve (TAVI) in the early postoperative period.

Material and Methods. The study included 31 patients after TAVI out of 69 with symptomatic severe AS. Echocardiography (EchoCG) using two-dimensional speckle tracking technology was performed before TAVI and in the early postoperative period (within 5 ± 1,7 days).

Results. There were no significant differences in the analysis of deformation parameters before TAVI and in the early postoperative period. There was a tendency to increase the longitudinal deformation of the LV, including the longitudinal deformation of the basal, middle and apical segments in individual patients. The longitudinal deformation of the left atrium did not change after TAVI.

Conclusion. There were no significant changes in deformation parameters in elderly and senile patients with severe AS and preserved LV ejection fraction and with reduced LV deformation (longitudinal, circular and radial) after minimally invasive TAVI in the early postoperative period. There is a tendency to increase the global longitudinal deformation of the LV.

Keywords:	aortic stenosis, transcatheter aortic implantation valve, left ventricular deformation.
Conflict of interest:	the authors declare that there is no conflict of interest.
Financial disclosure:	none of the authors has a financial interest in the submitted materials or methods.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of Federal state budgetary organization of Central Clinical Hospital with Outpatient Clinic of Department of Presidential Affairs (protocol № 13 from 23.12.2019).
For citation:	Matveeva M.G., Ter-Akopyan A.V., Alekhin M.N. Parameters of left ventricular deformation in elderly and senile patients with aortic stenosis after transcatheter implantation of the aortic valve. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2023;38(3):121–127. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-3-121-127.

Стеноз аортального клапана (АК) является наиболее частой клапанной патологией сердца [1]. Основной причиной возникновения аортального стеноза (АС) являются дегенеративные изменения створок АК, которые со временем могут приводить к формированию тяжелого АС. Частота встречаемости тяжелого АС составляет 12,4% у людей старше 75 лет [2]. «Золотым стандартом» в лечении пациентов с симптоматически тяжелым АС или бессимптомный тяжелым АС со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (класс I рекомендаций) является хирургическая замена АК [3]. Однако каждый год количество пациентов пожилого и старческого возраста, которым противопоказана открытая операция на сердце из-за сопутствующих заболеваний или высокого риска послеоперационных осложнений, увеличивается. Поэтому разумной альтернативой хирургической замене АК является малоинвазивная транскатетерная имплантация аортального клапана (ТИАК) [4].

Результаты исследований показывают, что малоинвазивная операция ТИАК у пациентов с тяжелым АС со сниженной и сохранной ФВ ЛЖ приводит к обратному ремоделированию левых камер сердца в среднесрочных и долгосрочных наблюдениях [5, 6]. Процесс обратного ремоделирования ЛЖ после ТИАК обусловлен снижением постнагрузки и заключается в уменьшении объема и массы миокарда ЛЖ [2]. Четких эхокардиографических (ЭхоКГ) параметров для определения раннего обратного ремоделирования ЛЖ после ТИАК не установлено. ФВ ЛЖ как основной показатель систолической функции ЛЖ, используемый в рутинной практике у пациентов с АС, обычно снижается на более поздних стадиях, когда по мере прогрессирования заболевания ремоделирование ЛЖ приводит к субэндокардиальной ишемии и фиброзу миокарда [7, 8]. Поэтому ФВ ЛЖ недостаточно информативна и не позволяет выявить ранние нарушения систолической функции ЛЖ.

Использование в практике двухмерной спекл-трекинг эхокардиографии (СТЭ) позволяет обнаружить доклиническую систолическую дисфункцию ЛЖ у пациентов с АС, а также оценить раннюю динамику восстановления миокардиальной механики у пациентов после замены клапана. Первыми у пациентов с АС снижаются показа-

тели продольной деформации ЛЖ, что объясняется уязвимостью эндокарда к повышенному напряжению стенки вследствие ишемии и перегрузки ЛЖ давлением [9]. С увеличением выраженности АС наблюдается прогрессирующее ухудшение не только продольной, но и циркулярной и радиальной деформации ЛЖ. Эти изменения объясняются прогрессирующей дисфункцией миокарда, начинающейся в субэндокардиальном слое при легкой степени АС, до трансмуральной дисфункции при тяжелом АС [10, 11].

По данным литературы, основная масса исследований посвящена изучению динамики показателей деформации миокарда в среднесрочных и долгосрочных наблюдениях после ТИАК [5, 6, 12, 13].

Исследований, демонстрирующих раннее обратное ремоделирование ЛЖ после ТИАК, на сегодняшний день не много, и результаты их не однозначны [2, 14, 15].

Цель исследования: оценить показатели деформации миокарда ЛЖ (продольной, циркулярной и радиальной) у пациентов с симптоматически тяжелым АС с сохранной ФВ ЛЖ после ТИАК в раннем послеоперационном периоде.

Материал и методы

В исследование был включен 31 пациент из 69 с симптоматически тяжелым АС, которым через бедренную артерию была выполнена ТИАК. По доставляющему катетеру проводился и имплантировался эндопротез АК («Evolute R» или «Acurate neo») с последующей, при необходимости, дилатацией баллонным катетером. Затем выполнялась контрольная ангиографии с целью оценки положения импланта.

ЭхоКГ исследование выполнялось до ТИАК и в раннем послеоперационном периоде (в течение 5 ± 1,7 дней). Пациенты со сниженной акустической доступностью сердца и нарушениями ритма сердца (мерцательная аритмия, тахикардия и значительная вариабельность частоты сердечных сокращений (ЧСС) во время исследования) не вошли в данную работу из-за невозможности анализа СТЭ. Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика пациентов
Table 1. Characteristics of patients

Возраст, лет Age, years	75,2 (68–86)
Пол (женский), *n* (%) Sex (women), *n* (%)	19 (61,2)
ИБС, *n* (%) CAD, *n* (%)	27 (87,1)
ИМ, *n* (%) MI, *n* (%)	2 (6,4)
ГБ, *n* (%) Hypertension, *n* (%)	30 (96,8)
ХОБЛ, *n* (%) COPD, *n* (%)	1 (3,2)
СД, *n* (%) Diabetes, *n* (%)	6 (19,3)
СН (NYHA) I, *n* (%) HF (NYHA) I, *n* (%)	3 (9,6)
СН (NYHA) II, *n* (%) HF (NYHA) II, *n* (%)	16 (51,6)
СН (NYHA) III, *n* (%) HF (NYHA) III, *n* (%)	12 (38,7)

Окончание табл. 1
End of table 1

Возраст, лет Age, years	75,2 (68–86)
ЭКС, *n* (%) Pacemaker, *n* (%)	1 (3,2)
Площадь АК, см^2 Area AV, sm^2.	0,7 ± 0,2

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ГБ – гипертоническая болезнь, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, СД – сахарный диабет, СН – сердечная недостаточность, СН (NYHA) I–III – классы сердечной недостаточности по системе Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), ЭКС – электрокардиостимулятор, АК – аортальный клапан.

Note: CAD – coronary artery disease, MI – myocardial infarction, COPD – chronic obstructive pulmonary disease, HF – heart failure, HF (NYHA) I–III – heart failure (New York Heart Association), AV – aortic valve.

АС расценивался как тяжелый, если средний систолический градиент давления через АК ≥ 40 мм рт. ст. и/или площадь АК < 1,0 см^2 [или индексированная площадь АК < 0,6 см^2/м^2], и/или пиковая систолическая скорость в восходящей аорте ≥ 4 м/с [4].

Трансторакальное ЭхоКГ исследование выполняли на ультразвуковом аппарате GE Vivid E9 с мультичастотным фазированным датчиком 3S-RS (1,7–4,0 МГц) с одновременной записью электрокардиограммы. Основные позиции были получены из парастернального и апикального (2-, 4- и 5-камерные позиции) доступов. Все линейные и объемные измерения, оценку систолической и диастолической функций ЛЖ проводили в соответствии со стандартным ЭхоКГ протоколом, рекомендованным Американским обществом по эхокардиографии и Европейской ассоциации по сердечно-сосудистой визуализации [16, 17]. Индексы площади АК, объемов и массы миокарда ЛЖ рассчитывали путем деления на площадь поверхности тела.

Для оценки продольной, циркулярной и радиальной деформации ЛЖ применяли технологию отслеживания пятен серой шкалы двухмерного изображения (спекл-трекинг) с использованием программного обеспечения прибора Vivid E9 или рабочей станции EchoPAC GE с применением алгоритма Automated functional imaging (AFI). Для этого использовали клипы из парастернальной позиции по короткой оси ЛЖ на уровне верхушки, папиллярных мышц и митрального клапана, а также из верхушечных позиций по длинной оси ЛЖ, на 4 и 2 камеры с частотой кадров не менее 50 в секунду.

Статистический анализ полученных данных выполняли в пакетах программ MS Excel и STATISTICA. Возраст пациентов описан медианой и межквартильным диапазоном. Остальные количественные показатели в рукописи представлены средними значениями и стандартными отклонениями (*mean* ± *SD*). Категориальные показатели представлены абсолютными и относительными (в %) частотами встречаемости. Нормальность распределения исследуемых количественных показателей установлена с помощью метода определения процентилей (84; 16) и метода определения медианы, а также определения количества значений в промежутке между средним ± одно стандартное отклонение (2/3). Это позволило использовать для сравнения показателей до и после ТИАК параметрический парный критерий Стьюдента. Гипотеза

о различиях средних значений показателей до и после ТИАК принималась при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Основные ЭхоКГ параметры приведены в таблице 2.

Таблица 2. Эхокардиографические параметры до транскатетерной имплантации аортального клапана и в раннем послеоперационном периоде

Table 2. Echocardiographic parameters before transcatheter aortic implantation valve and in the early postoperative period

Показатели Parameters	Исходно Baseline	После транскатетерной имплантации аортального клапана Follow up transcatheter aortic implantation valve	*p*
КДО ЛЖ, мл EDV LV, ml	112,9 ± 30,8	112,8 ± 29,9	0,5
КСО ЛЖ, мл ESV LV, ml	51,5 ± 25,6	50,7 ± 23,5	0,5
ФВ ЛЖ (%) EF LV (%)	56 ± 9	57 ± 10	0,5
Объем ЛП, мл Volume LA, ml	77,1 ± 21,5	71,3 ± 22,5	0,5
Объем ПП, мл Volume RV, ml	49,4 ± 14,0	46,7 ± 17,1	0,5
Максимальный градиент давления, мм рт. ст. Maximum gradient, mm Hg	73,9 ± 24,7	17,3 ± 9,9	0,001
Средний градиент давления, мм рт. ст. Mean gradient, mm Hg	46,9 ± 17,1	9,3 ± 5,7	0,001
СДЛА, мм рт. ст. SPAP, mm Hg	34,5 ± 17,8	32,7 ± 15,1	0,4
E/e’	16,6 ± 9,5	16,2 ± 7,2	0,5

Примечание: КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЛП – левое предсердие; ПП – правое предсердие; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; E/e› – отношение пика E трансмитрального кровотока к пику e›, скорости движение фиброзного кольца митрального клапана.

Note: EDV LV – left ventriculer end-diastolic volume, ESV LV – left ventricule end-sistolic volume, EF LV – left ventricular ejection fraction, LA – left atrium; RA – right atrium, SPAP – systolic pulmonary artery pressure, E/e’ – relation between early diastolic transmitral flow velocity and early diastolic mitral annular velocity.

Как представлено в таблице 2, достоверных различий в объемных показателях ЛЖ, систолической (ФВ ЛЖ) и диастолической (соотношение E/e›) функции ЛЖ до и в раннем послеоперационном периоде после ТИАК получено не было. Достоверно значимо различались максимальный (73,9 ± 24,7 против 17,3 ± 9,9 при $p < 0,001$) и средний (46,9 ± 17,1 против 9,3 ± 5,7 при $p < 0,001$) градиенты на АК. Прослеживалась тенденция к снижению систолического давления в легочной артерии ($p < 0,4$).

Данные анализа продольной, радиальной и циркулярной деформаций ЛЖ, а также скручивания ЛЖ приведены в таблице 3.

Как представлено в таблице 3, достоверно значимых различий при анализе показателей деформации до ТИАК и в раннем послеоперационном периоде не было получено. Наблюдалась тенденция к увеличению продольной деформации ЛЖ, в том числе продольной деформации базальных, средних и апикальных сегментов у отдельных пациентов (рис. 1).

Таблица 3. Показатели деформации левого желудочка при помощи спекл-трекинг эхокардиографии

Table 3. Parameters of left ventricular deformation using speckle-tracking echocardiography

Показатели Parameters	Исходно Baseline	После транскатетерной имплантации аортального клапана Follow-up transcatheter aortic implantation valve	*p*
Продольная деформация, % Global longitudinal strain, %	14,6 ± 4,3	15,9 ± 4,7	0,3
Продольная деформация базальных сегментов, % Global longitudinal strain basal segments, %	72,5 ± 21,6	77,9 ± 24,3	0,4
Продольная деформация средних сегментов, % Global longitudinal strain middle segments, %	90,5 ± 25,1	95,4 ± 27,1	0,5
Продольная деформация верхушечных сегментов, % Global longitudinal strain apical segments, %	87,5 ± 29,0	95,2 ± 34,3	0,4
Радиальная деформация, % Radial strain, %	32,4 ± 15,7	31,9 ± 17,3	0,5
Циркулярная деформация, % Circumferential strain, % эндокардиального слоя endocardial layer	21,5 ± 8,8	21,5 ± 8,1	0,5
миокардиального слоя myocardial layer	13,2 ± 5,2	13,3 ± 5,9	
эпикардиального слоя epicardial layer	8,2 ± 3,6	8,5 ± 5,5	
Скручивание, % Torsion, %	1,4 ± 0,8	1,7 ± 1,1	0,3
Продольная деформация ЛП, % LA strain, %	20,1 ± 9,9	22,1 ± 9,1	0,5

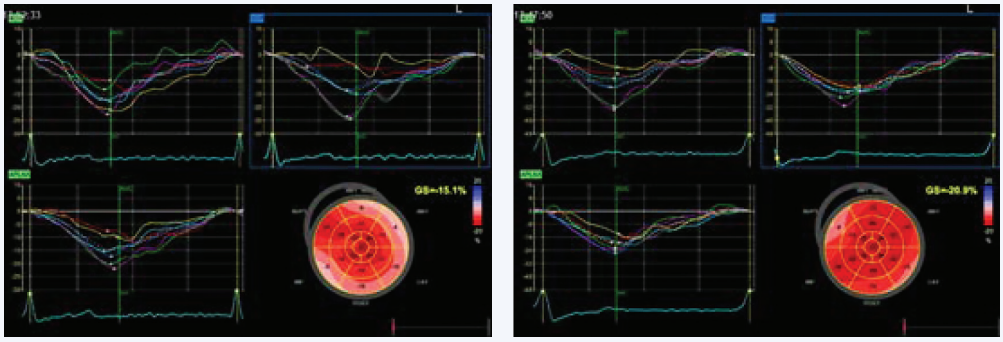
Примечание: ЛП – левое предсердие.

Note: LA – left atrium.

Продольная деформация ЛП после ТИАК не изменилась (рис. 2).

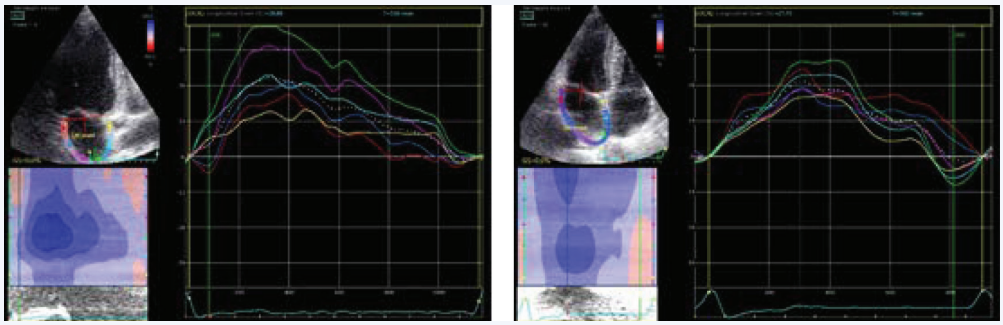
Обсуждение

Пациенты с АС имеют сниженные показатели деформации миокарда ЛЖ, по данным СТЭ, хотя ФВ ЛЖ долгое время может оставаться сохранной, что объяснятся постепенным развитием фиброза миокарда ЛЖ преимущественно в субэндокардиальном слое [9, 10]. Ремоделирование ЛЖ в виде изменения показателей деформации миокарда у пациентов после ТИАК в среднесрочной и долгосрочной перспективе на сегодняшний день изучены достаточно хорошо [5, 6, 12, 18, 19].



A B

Рис. 1. Пациент с бессимптомным тяжелым аортальным стенозом с сохранной фракцией выброса левого желудочка до операции и на 4-е сутки после транскатетерной имплантации аортального клапана. А – показатель продольной систолической деформации до операции составлял 15,1%, В – показатель продольной систолической деформации после операции составил 20,9%
Fig. 1. Patient with asymptomatic severe aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction before surgery and on the 4th day after transcatheter aortic implantation valve. A – the index of longitudinal systolic deformation before surgery was 15,1%, B – the index of longitudinal systolic deformation after surgery was 20,9%



A B

Рис. 2. Пациент с бессимптомным тяжелым аортальным стенозом с сохранной фракцией выброса левого желудочка до операции и на 4-е сутки после транскатетерной имплантации аортального клапана: А – показатель продольной деформации левого предсердия до операции составлял 28,8%, *В* – показатель продольной деформации левого предсердия после операции составил 27,75%
Fig. 2. Patient with asymptomatic severe aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction before surgery and on the 4th day after transcatheter implantation of the aortic valve: *A* – the index of longitudinal deformation of the left atrium before surgery was 28,8%, *B* – the index of longitudinal deformation of the left atrium after surgery was 27,75%

У пациентов с тяжелым АС как с сохранной, так и со сниженной ФВ ЛЖ уже через 40 дней после ТИАК отмечается увеличение глобальной продольной систолической деформации ЛЖ. При этом в группе с сохранной ФВ ЛЖ не наблюдалось значительного изменения циркулярной и радиальной деформации. Исходно адаптивно увеличенные параметры скручивания и вращения после ТИАК вернулись к физиологическому уровню. Это может указывать на компенсаторный механизм изменений циркулярной и радиальной деформации миокарда в ответ на увеличенную постнагрузку. В группе со сниженной ФВ ЛЖ отмечалась иная ситуация – исходно сниженные показатели деформации увеличились до нормальных значений [12]. Значительное раннее (в течение месяца) улучшение продольной, циркулярной и радиальной деформаций у пациентов с тяжелым АС с сохранной ФВ ЛЖ отмечалось в работе M. Delgado и соавт. [14]. Анализ механики ЛЖ с оценкой глобальной продольной деформации отдельных слоев ЛЖ в работе K. Shiino и соавт. показал увеличение продольной деформации и непропорциональное увеличение продольной деформации в разных слоях с наименьшим улучшением в эндокардиальном слое через месяц после ТИАК [13].

В то же время работ, посвященных оценке ремоделирования ЛЖ в ранние сроки после ТИАК (в течение недели), значительно меньше, и они противоречивы [2, 15]. В нашей работе мы оценивали изменения показателей деформации ЛЖ в раннем послеоперационном периоде у пациентов пожилого и старческого возраста с симптоматически тяжелым АС с сохранной ФВ ЛЖ. При ЭхоКГ исследовании у всех пациентов исходно отмечалось снижение продольной деформации миокарда ЛЖ (15,5 ± 3,4%). Показатели радиальной и циркулярной деформации ЛЖ, скручивание также были снижены.

В нашем исследовании наблюдалось увеличение глобальной продольной деформации ЛЖ, в том числе базальных, средних и апикальных сегментов. Хотя изменения и не были достоверными, наши результаты сопоставимы с данными F. Al-Rashid и соавт., которые показали, что глобальная продольная деформация ЛЖ имеет лишь восходящую тенденцию через 1 нед. после ТИАК и значительное улучшение через 3 мес. после операции [2]. В работе S. Schattke и соавт. наблюдалось достоверное увеличение глобальной и региональной (базальных и средних сегментов) деформации ЛЖ через неделю после ТИАК. Авторы объясняют увеличение продольной глобальной деформации ЛЖ в ранние сроки после ТИАК резким чрезмерным снижение постнагрузки ЛЖ и улучшением коронарного кровотока в продольно ориентированном субэндокардиальном слое миокарда [15].

В нашем исследовании не было обнаружено достоверных изменений показателей циркулярной, радиальной

деформации и скручивания ЛЖ в раннем послеоперационном периоде. Полученные нами результаты схожи с данными, представленными в ряде исследований, что подчеркивает более выраженную восприимчивость субэндокардиальных продольно ориентированных волокон к острым изменениям нагрузки давления ЛЖ [2, 15]. Тем не менее M. Delgado и соавт. продемонстрировали улучшение всех трех компонентов деформации (продольной, циркулярной и радикальной) при краткосрочном наблюдении в небольшой группе пациентов [14].

В работах S. Spethmann и соавт. и C. Sari и соавт. говорится о резком улучшении глобальной деформации ЛП в раннем послеоперационном периоде [20, 21]. Достоверное улучшение резервуарной и кондуитной функции ЛП наблюдалось в раннем послеоперационном периоде (8,2 ± 3,3 дня) в исследованиях S. Spethmann и соавт. и сопровождалось улучшением ранней диастолической функции ЛЖ, что указывает, по мнению авторов, на быстрое восстановление релаксации ЛЖ и функции ЛП в ранний сроки после ТИАК [19]. Однако в нашем исследовании таких результатов не получено.

Таким образом, исходя из полученных нами результатов, у пациентов пожилого и старческого возраста с тяжелым АС с сохранной ФВ ЛЖ после ТИАК в раннем послеоперационном периоде отмечается тенденция к улучшению показателей глобальной продольной деформации ЛЖ. Но, вероятно, малая выборка больных и короткий период восстановления эндокардиального слоя после ишемии и перегрузки ЛЖ давлением не позволяют достоверно говорить о том, что показатели деформации ЛЖ могут расцениваться как параметры раннего послеоперационного ремоделирования ЛЖ.

Ограничения

Ограничением исследования явилась небольшая выборка пациентов с тяжелым симптоматическим АС, что обусловлено сложностью анализа отслеживания спеклов в условиях сниженной акустической доступности у пациентов пожилого и старческого возраста с нарушениями ритма (мерцательная аритмия, тахикардии) или значительной вариабельностью ЧСС во время исследования.

Выводы

У пациентов пожилого и старческого возраста с тяжелым АС и сохранной ФВ ЛЖ, но со сниженными показателями деформации ЛЖ (продольного, циркулярного и радиального) после малоинвазивной ТИАК в раннем послеоперационном периоде достоверных изменений показателей деформации не было. Наблюдается тенденция к увеличению глобальной продольной деформации ЛЖ.

Литература / References

1. Baumgartner H. Aortic stenosis: medical and surgical management. *Heart (British Cardiac Society)*. 2005;91(11):1483–1488. DOI: 10.1136/hrt.2004.056176.
2. Al-Rashid F., Totzeck M., Saur N., Jánosi R.A., Lind A., Mahabadi A.A. et al. Global longitudinal strain is associated with better outcomes in transcatheter aortic valve replacement. *BMC. Cardiovasc. Disord.* 2020;20(1):267. DOI: 10.1186/s12872-020-01556-4.
3. Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O., Carabello B.A., Erwin J.P. 3rd, Guyton R.A. et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [published correction appears in Circulation. 2014;129(23):e650]. *Circulation*. 2014;129(23):2440–2492. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000029.
4. Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O., Carabello B.A., Erwin J.P. 3rd., Fleisher L.A. et al. AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017;135(25):e1159–e1195. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000503.
5. D'Ascenzi F., Cameli M., Iadanza A., Lisi M., Zacà V., Reccia R. et al. Improvement of left ventricular longitudinal systolic function after transcatheter aortic valve implantation: a speckle-tracking prospective study. *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 2013;29(5):1007–1015. DOI: 10.1007/s10554-012-0175-5.
6. D'Andrea A., Padalino R., Cocchia R., Di Palma E., Riegler L., Scarafile R. et al. Effects of transcatheter aortic valve implantation on left ventricular and left atrial morphology and function. *Echocardiography*. 2015;32(6):928–936. DOI: 10.1111/echo.12808.
7. Dusenbery S.M., Lunze F.I., Jerosch-Herold M., Geva T., Newburger J.W., Colan S.D. et al. Left ventricular strain and myocardial fibrosis in congenital aortic stenosis. *Am. J. Cardiol.* 2015;116(8):1257–1262. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.07.042.
8. Weidemann F., Herrmann S., Störk S., Niemann M., Frantz S., Lange V. et al. Impact of myocardial fibrosis in patients with symptomatic severe aortic stenosis. *Circulation*. 2009;120(7):577–584. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.847772.
9. Fung M.J., Thomas L., Leung D.Y. Alterations in layer-specific left ventricular global longitudinal and circumferential strain in patients with aortic stenosis: a comparison of aortic valve replacement versus conservative management over a 12-month period. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2019;32(1):92–101. DOI: 10.1016/j.echo.2018.07.015.
10. Ng A.C., Delgado V., Bertini M., Antoni M.L., van Bommel R.J., van Rijnsoever E.P. et al. Alterations in multidirectional myocardial functions in patients with aortic stenosis and preserved ejection fraction: a two-dimensional speckle tracking analysis. *Eur. Heart J.* 2011;32(12):1542–1550. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr084.
11. Galli E., Leguerrier A., Flecher E., Leclercq C., Donal E. Increased valvulo-arterial impedance differently impacts left ventricular longitudinal, circumferential, and radial function in patients with aortic stenosis: A speckle tracking echocardiography study. *Echocardiography.* 2017;34(1):37–43. DOI: 10.1111/echo.13407.
12. Naeim H.A., Abuelatta R., Alatawi F.O., Khedr L. Assessment of left ventricular mechanics in patients with severe aortic stenosis after transcatheter aortic valve implantation: 2-D speckle tracking imaging study. *J. Saudi Heart Assoc.* 2020;32(2):248–255. DOI: 10.37616/2212-5043.1065.
13. Shiino K., Yamada A., Scalia G.M., Putrino A., Chamberlain R., Poon K. et al. Early changes of myocardial function after transcatheter aortic valve implantation using multilayer strain speckle tracking echocardiography. *Am. J. Cardiol.* 2019;123(6):956–960. DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.12.008.
14. Delgado M., Ruiz M., Mesa D., de Lezo Cruz Conde J.S., Pan M., López J. et al. Early improvement of the regional and global ventricle function estimated by two-dimensional speckle tracking echocardiography after percutaneous aortic valve implantation speckle tracking after CoreValve implantation. *Echocardiography*. 2013;30(1):37–44. DOI: 10.1111/j.1540-8175.2012.01808.x.
15. Schattke S., Baldenhofer G., Prauka I., Zhang K., Laule M., Stangl V. et al. Acute regional improvement of myocardial function after interventional transfemoral aortic valve replacement in aortic stenosis: a speckle tracking echocardiography study. *Cardiovasc. Ultrasound.* 2012;10:15. DOI: 10.1186/1476-7120-10-15.
16. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2015;28(1):1–39.t14. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
17. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., Byrd B.F. 3rd, Dokainish H., Edvardsen T. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2016;17(12):1321–1360. DOI: 10.1093/ehjci/jew082.
18. Kempny A., Diller G.P., Kaleschke G., Orwat S., Funke A., Radke R. et al. Longitudinal left ventricular 2D strain is superior to ejection fraction

in predicting myocardial recovery and symptomatic improvement after aortic valve implantation. *Int. J. Cardiol.* 2013;167(5):2239–2243. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.06.012.
19. Osnabrugge R.L., Mylotte D., Head S.J., Van Mieghem N.M., Nkomo V.T., LeReun C.M. et al. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;62(11):1002–1012. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.015.
20. Spethmann S., Dreger H., Baldenhofer G., Stüer K., Saghabalyan D., Müller E. et al. Short-term effects of transcatheter aortic valve implantation on left atrial mechanics and left ventricular diastolic function. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2013;26(1):64–71.e2. DOI: 10.1016/j.echo.2012.10.002.
21. Sarı C., Aslan A.N., Başţuğ S., Akçay M., Akar Bayram N., Bilen E. et al. Immediate recovery of the left atrial and left ventricular diastolic function after transcatheter aortic valve implantation: A transesophageal echocardiography study. *Cardiol. J.* 2016;23(4):449–455. DOI: 10.5603/CJ.a2016.0030.

Информация о вкладе авторов

Матвеева М.Г., Алехин М.Н. – концепция и дизайн исследования.
Матвеева М.Г. – сбор и статистическая обработка материала, написание текста статьи.
Тер-Акопян А.В. – выполнение хирургического вмешательства.
Алехин М.Н., Тер-Акопян А.В. – редактирование.
Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Information on author contributions

Matveeva M.G., Alekhin M.N. – study concept and design.
Matveeva M.G. – collection and statistical processing of the material, writing the text of the article.
Ter-Akopyan A.V. – performing surgical intervention.
Alekhin M.N., Ter-Akopyan A.V. – editing.
All authors gave their final consent to the submission of the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and impeccability.

Сведения об авторах

Матвеева Марина Георгиевна, канд. мед. наук, врач функциональной диагностики, Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации. ORCID 0000-0001-6056-835X.
E-mail: mgmatveeva@yandex.ru.

Тер-Акопян Армен Вигенович, д-р мед. наук, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации. ORCID 0000-0001-6693-3944.
E-mail: terarmen@mail.ru.

Алехин Михаил Николаевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением функциональной диагностики, Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации. ORCID 0000-0002-9725-7528.
E-mail: amn@mail.ru.

Матвеева Марина Георгиевна, e-mail: mgmatveevf@yandex.ru.

Поступила 06.12.2022

Information about the authors

Marina G. Matveeva, Cand. Sci. (Med.), Doctor of Functional Diagnostics, Central Clinical Hospital with Outpatient Clinic of Department of Presidential Affairs. ORCID 0000-0001-6056-835X.
E-mail: mgmatveeva@yandex.ru.

Armen V. Ter-Akopyan, Dr. Sci. (Med), Head of the Department of X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment of the Central Clinical Hospital with Outpatient Clinic of Department of Presidential Affairs. ORCID 0000-0001-6693-3944.
E-mail: terarmen@mail.ru.

Mikhail N. Alekhin, Dr. Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Functional Diagnostics of the Central Clinical Hospital with Outpatient Clinic of Department of Presidential Affairs. ORCID 0000-0002-9725-7528.
E-mail: amn@mail.ru.

Marina G. Matveeva, e-mail: mgmatveeva@yandex.ru.

Received December 6, 2022

CC BY 4.0

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-128-134
УДК 616.124.7-089.843:577.352.522:004.923

Возможности merge-методики интраоперационной визуализации при имплантации электрода для постоянной кардиостимуляции в проводящую систему сердца: промежуточные результаты исследования

М.С. Медведь, С.Д. Рудь, Г.Е. Труфанов, Д.В. Карпова, Е.П. Подшивалова, Д.С. Лебедев

Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации,
197341, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Аннотация

Введение. Имплантация электрода в проводящую систему сердца (ПСС) на данный момент является наиболее физиологичным методом электрокардиостимуляции. Однако, несмотря на наличие специализированных электродов и систем доставок, доля нецелевых имплантаций весьма существенна. Существует потребность в методике интраоперационной визуализации (МИВ), поскольку контроль положения электрода осуществляется посредством электрофизиологического и флюороскопического методов, чего не достаточно.

Цель: оптимизация имплантации электродов в ПСС посредством применения merge-методики интраоперационной визуализации.

Материал и методы. В рамках проспективного исследования сформировано 2 группы. Участникам исследуемой группы имплантирован электрод в ПСС (в левую ножку пучка Гиса – ЛНПГ) с использованием оригинальной МИВ, участникам контрольной группы – по классической методике. Всем пациентам после имплантации проведена оценка положения электрода с использованием мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) в раннем послеоперационном периоде, электрокардиографии (ЭКГ). МСКТ до имплантации выполнена пациентам исследуемой группы.

Результаты. В рамках исследования полный протокол исследования выполнен у 10 пациентов исследуемой группы и у 10 пациентов контрольной. Всем пациентам исследуемой группы подтверждена имплантация электродов в межжелудочковую перегородку (МЖП) (ЭхоКГ, МСКТ), в ПСС (ЭКГ). Продолжительность операции составила 87,5 [70; 120] мин, время флюороскопии – 225 [125; 421] с. Осложнений, нецелевых имплантаций нет. В контрольной группе продолжительность операции – 100 [100; 110] мин, время флюороскопии – 775 [500; 1230] с; стимуляция ПСС подтверждена у 4 (40%) пациентов; зафиксированы 2 (20%) случая перфорации МЖП, 1 (10%) случай имплантации в область верхушки, 1 (10%) случай интраоперационной дислокации правожелудочкового электрода, 1 (10%) случай гемоперикарда в раннем послеоперационном периоде. Средняя погрешность измерений по данным МИВ в сравнении с КТ: расстояние от эндокарда (левый желудочек –ЛЖ) до электрода – 0,98 ± 0,51 мм; от электрода до кольца трехстворчатого клапана (ТК) – 3,1 ± 0,92 мм. По данным трансторакальной ЭхоКГ, структурно-функциональных изменений ТК, участков локального нарушения сократительной способности миокарда, значимых изменений порогов чувствительности, стимуляции, а также послеоперационных дислокаций электродов у пациентов обеих групп нет.

Выводы. Применение merge-методики интраоперационной визуализации при имплантации электрода в ПСС позволяет снизить количество нецелевых имплантаций, время флюороскопии, лучевую нагрузку на оператора, не увеличивая продолжительность операции.

Ключевые слова:	проводящая система сердца, имплантация электрода, интраоперационная система визуализации.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации: ЕГИСУ НИОКТР 122041500020-5.

Медведь Михаил Сергеевич, e-mail: medved_michail@mail.ru.

Соответствие принципам этики:	протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, протокол заседания локального этического комитета № 2-21 от 15.02.2021 г.
Для цитирования:	Медведь М.С., Рудь С.Д., Труфанов Г.Е., Карпова Д.В., Подшивалова Е.П., Лебедев Д.С. Возможности merge-методики интраоперационной визуализации при имплантации электрода для постоянной кардиостимуляции в проводящую систему сердца: промежуточные результаты исследования. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2023;39(3):128–134. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-128-134.

Possibilities of the merge technique for intraoperative imaging in a lead implantation into the cardiac conduction system for permanent cardiac pacing: interim results of the study

Mikhail S. Medved, Sergey D. Rud, Gennady E. Trufanov, Darya V. Karpova, Elizaveta P. Podshivalova, Dmitry S. Lebedev

Almazov National Medical Research Centre,
2, Akkuratova str., St. Petersburg, 197341, Russian Federation

Abstract

Introduction. A lead implantation into the cardiac conduction system (CCS) is currently the most physiological method of pacing. However, despite the availability of specialized lead and delivery systems, the proportion of non-targeted implantations is very significant. There is a need for an intraoperative visualization technique. The lead position is monitored by electrophysiological and fluoroscopic methods, which, obviously, are not enough.

Aim: To optimize the implantation of leads in the conduction system of the heart through the use of intraoperative merge visualization technique (IVT).

Material and methods. Two study groups are formed as part of the protocol of a prospective study. In the patients of the study group leads were implanted into the CCS using the IVT; in the control group - by traditional method. After implantation, in all patients the position of the lead using a transthoracic echocardiography (TTE), ECG was assessed. Computed tomography (CT) was performed in patients of study group before and after implantation. In patients of control group CT was performed after implantation.

Results. The full study protocol was completed in 10 patients of the study group and in 10 patients of the control group. All patients of the study group confirmed the lead implantation into the interventricular septum (IVS) using TTE and CT; into the CCS using ECG. The duration of the surgery was 87.5 [70; 120] min, fluoroscopy time – 225 [125; 421] sec. Complications, non-target implantations were not registered. In the control group, the duration of the surgery was 100 [100;110] min, the time of fluoroscopy was 775 [500;1230] sec.; stimulation of the CCS was confirmed in 4 (40%) patients; recorded 2 (20%) cases of perforation of the IVS, 1 (10%) case of implantation in the area of the apical part of the right ventricle, 1 (10%) intraoperative dislocation of the right ventricular lead, 1 (10%) case of hemopericardium in the early postoperative period. The average measurement error according to the intraoperative imaging technique compared with MSCT: the distance from the LV endocardium to the lead was 0.98 ± 0.51 mm, the distance from the lead to the tricuspid valve ring was 3.1 ± 0.92 mm. According to transthoracic echocardiography, there weren't structural and functional changes in the tricuspid valve, newly emerged local areas of the myocardium with impaired contractility were detected in patients of the two groups. There weren't significant changes in sensitivity thresholds, stimulation, and postoperative dislocations of the leads.

Conclusions. The use of IVT allows to reduce the number of "off-target" implantations, the time of fluoroscopy, the radiation exposure of the operator and the duration of the surgery.

Keywords:	cardiac conductive system, lead implantation, intraoperative visualization technique.
Conflict of interest:	the authors declare no conflict of interest.
Financial disclosure:	the study was supported by the state task of the Ministry of Health of the Russian Federation USAIS RDTW 122041500020-5.

Adherence to ethical standards:	the study protocol was approved by the ethics committee of the Almazov medical research centre, minutes of the meeting of the local ethical committee No. 2-21 dated February 15, 2021.
For citation:	Medved M.S., Rud S.D., Trufanov G.E., Karpova D.V., Podshivalova E.P., Lebedev D.S. Possibilities of the merge technique for intraoperative imaging in a lead implantation into the cardiac conduction system for permanent cardiac pacing: interim results of the study. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2023;39(3):128–134. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-128-134.

Введение

Электрокардиостимуляция твердо вошла в медицинскую практику как эффективный метод терапии различного рода нарушений ритма. С введением в практику в середине 50-х гг. XX в. имплантируемого трансвенозным доступом электрода продолжительное время имплантацию производили в область верхушки правого желудочка (ПЖ), что было обусловлено отсутствием механизма активной фиксации электрода [1]. Однако уже в 90-е гг. XX в. было доказано, что стимуляция области верхушки приводит к отрицательному инотропному эффекту, что обусловлено явлением диссинхронии, поскольку волна деполяризации достигает левого желудочка (ЛЖ) с неким запозданием [2]. С введением активной фиксации появилась возможность имплантировать электроды практически в любую область сердца, минимизировав риск дислокации. С учетом электрофизиологических особенностей распространения волны деполяризации на желудочки наиболее перспективным для стимуляции, как с точки зрения более физиологичной стимуляции, так и отдаленных результатов, являются базальные отделы межжелудочковой перегородки (МЖП), где проходит ПСС.

В 1992 г. P. Karpawich и соавт. описали метод постоянной стимуляции ПСС, в частности пучка Гиса, на открытом сердце собаки. В 2000 г. P. Deshmukh и соавт. показали возможность проведения постоянной селективной стимуляции ПСС (пучка Гиса) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и нормальной шириной комплекса QRS. Было доказано, что стимуляция МЖП, в частности области локализации пучка Гиса, имеет преимущество по сравнению со стимуляцией верхушки ПЖ [3, 4].

Стимуляция ПСС является перспективным методом кардиостимуляции, поскольку позволяет проводить стимуляцию наиболее физиологично. В настоящее время при данном типе стимуляции электрод должен быть имплантирован в область пучка Гиса либо в проксимальные отделы левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ). Необходимо отметить, при сохранной ПСС при имплантации электрода в область пучка Гиса распространение потенциала действия происходит по обеим ножкам пучка Гиса, что является альтернативой полноценной бивентрикулярной стимуляции [5, 6].

Успех проведения стимуляции ПСС во многом зависит от места имплантации электрода: при использовании специализированных систем доставок удается добиться стимуляции проводящей системы более чем в 90% случаев, без использования систем доставки успех имплантации не превышает 50% [7–11]. На данный момент позиционирование электрода осуществляется с использованием специализированных доставок под флюороскопическим и электрофизиологическим контролем [12].

Флюороскопический контроль заключается в контроле положения электрода в стандартных рентгенологических проекциях: прямой (AP), левой косой (LAO 30˚), правой косой (RAO 30˚). Необходимо учитывать, что изображение, получаемое ангиографом, – суммационное, проекция всех теней объемной фигуры на плоскость под различными углами. Ситуация усугубляется тем, что МЖП не образует четкой тени при флюороскопии. В результате может создаться мнимая уверенность в корректной позиции электрода, но фактически электрод может быть имплантирован в парасептальной области или на свободной стенке ПЖ.

Некоторые нефлюороскопические навигационные системы позволяют визуализировать электрод для постоянной кардиостимуляции, а также осуществить с его помощью построение анатомической и активационной карт. Однако с помощью данных систем невозможно построить левожелудочковую поверхность МЖП без использования навигационного электрода и дополнительного артериального бедренного доступа. В связи с этим даже при использовании нефлюороскопической навигации отсутствует возможность определить позицию электрода относительно МЖП: невозможно определить, когда необходимо остановить дальнейшее внедрение электрода в МЖП, что особенно важно при имплантации электрода в область ЛНПГ.

Предприняты попытки улучшения интраоперационной визуализации с помощью интраоперационной транспищеводной эхокардиографии (чреспищеводной – ЧПЭхоКГ). Использование ЧПЭхоКГ позволяет безопасно имплантировать электрод в область МЖП, оценить степень исходной и интраоперационной регургитации на трехстворчатом клапане (ТК), повреждение внутрисердечных структур (хорды, створки клапана). Однако данный метод имеет свои недостатки, к числу которых относится выраженный дискомфорт для пациента, что может с большой вероятностью потребовать седации или даже использования наркоза [13].

Альтернативной методикой в данной ситуации может стать применение «Способа интраоперационной визуализации и контроля положения электрода при имплантации электрода в проводящую систему сердца» (заявка на регистрацию объекта интеллектуальной собственности № 2022108573), основанного на интеграции трехмерной реконструкции сердца, полученной на основе данных компьютерной томографии (КТ) и флюороскопического изображения ангиографа.

Цель: усовершенствование методики имплантации электрода для постоянной электрокардиостимуляции в ПСС с использованием экспериментальной МИВ, основанной на интеграции флюороскопического изображения ангиографа с трехмерной реконструкцией сердца, полученной на основе данных КТ.

Материал и методы

Проспективное рандомизированное исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (протокол № 02-21).

Критерии включения пациентов в исследование: наличие показаний для имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС); подписанное информированное согласие; достижение возраста 18 лет. Критерии невключения пациентов в исследование: наличие внутрисердечных тромбов; повторные вмешательства; поражение коронарного русла, требующее реваскуляризации; активные воспалительные и аутоиммунные заболевания; наличие противопоказаний для использования рентгеноконтрастных веществ; наличие психических расстройств; женщины в период беременности, родов, грудного вскармливания. Критерии исключения пациентов из исследования: появление аллергических реакций на рентгеноконтрастное вещество; отказ пациента от исследования; смерть пациента. Включение пациентов в исследование проводилось после ознакомления с протоколом исследования, подписания информированного согласия на участие в клиническом исследовании.

В рамках исследования сформированы 2 группы. Минимально допустимый объем выборки, рассчитанный по формуле Лера, составил 10 пациентов. Протокол исследования выполнен у 10 пациентов исследуемой группы и у 10 пациентов контрольной группы. Рандомизация пациентов в группы проведена с помощью генератора случайных чисел. Пациентам исследуемой группы выполнена имплантация электрода в ПСС с использованием МИВ, пациентам группы контроля – по классической методике. Первичная конечная точка: стимуляция ПСС, в частности ЛНПГ. Вторичные конечные точки: нецелевые имплантации электродов, осложнения, продолжительность операции, время флюороскопии. Согласно протоколу исследования, на предоперационном этапе всем пациентам выполнена электрокардиография (ЭКГ) с целью оценки морфологии комплекса QRS, оценки наличия патологии ПСС, а также ЭхоКГ – с целью определения структурно-функциональных особенностей сердца. При выполнении ЭКГ оценены: ритм, ширина QRS, наличие патологии ПСС, при выполнении ЭхоКГ оценены параметры: фракция выброса – ФВ (по Simpson), толщина МЖП, параметры ТК (наличие и степень регургитации, наличие аномалий строения). Пациентам исследуемой группы с целью построения трехмерной реконструкции сердца выполняли КТ сердца с контрастированием на предоперационном этапе. При выполнении КТ добивались превышения степени контрастирования левых камер сердца над правыми не менее, чем 60–70 HU. Во время проведения операции пациентам исследуемой группы были выполнены построение и интеграция сегментированной трехмерной модели сердца (рис. 1) в ангиографический комплекс с созданием маски трехмерной модели на фоне флюороскопического изображения (рис. 2).

На интраоперационном этапе во всех случаях оценены: возможность стимуляции ПСС, порог стимуляции, продолжительность операции, время флюороскопии, число и спектр интраоперационных осложнений. Пациентам исследуемой группы проведена оценка позиции электрода с использованием МИВ (ПЖ, ЛЖ, МЖП).

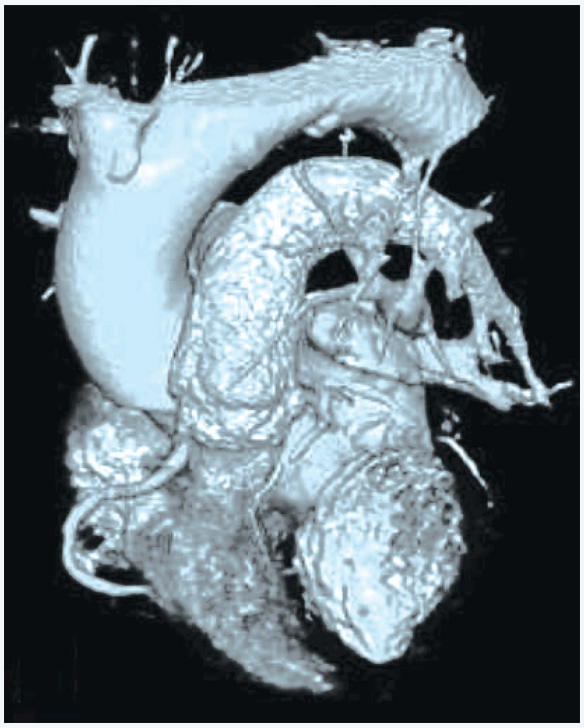


Рис. 1. Трехмерная реконструкция сердца по данным компьютерной томографии
Fig. 1. 3 D-reconstruction of the heart according to computed tomography

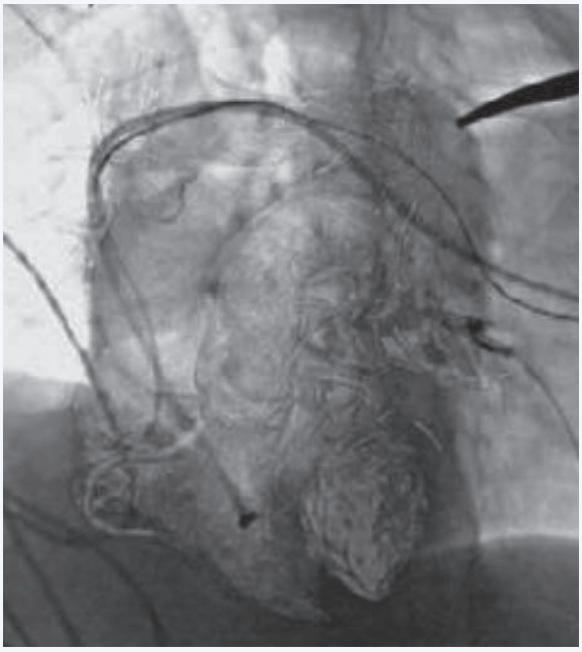


Рис. 2. Трехмерная реконструкция сердца, интегрированная в ангиограф в виде маски на фоне флюороскопии
Fig. 2. 3D-reconstruction of the heart integrated into the angiograph in the form of a mask against the background of fluoroscopy

В раннем послеоперационном периоде всем пациентам выполнены ЭхоКГ и ЭКГ. ЭхоКГ проведена с целью оценки структурно-функциональных характеристик ТК, а также диагностического поиска возможных осложнений; оценивались параметры: ФВ (по Simpson), регургитация

на ТК, структурные изменения ТК, осложнения (при наличии). Для определения погрешности МИВ принято решение провести измерения 2 расстояний во взаимно перпендикулярных плоскостях интраоперационно с помощью МИВ и в послеоперационном периоде по данным КТ: расстояние от дистального конца электрода (RVtip) до границы эндокарда ЛЖ (расстояние А) и от места вхождения электрода в МЖП (по правожелудочковому краю МЖП) до кольца ТК (расстояние Б, рис. 3). Таким образом, расстояние А отражает погрешность относительно «поперечника» сердца, расстояние Б – относительно «длинника». Помимо пациентов исследуемой группы КТ в послеоперационном периоде выполнено пациентам контрольной группы в следующих случаях: ложносептальная имплантация электрода, отсутствие возможности визуализировать на всем протяжении электрод в МЖП по данным ЭхоКГ, подозрение на перфорацию МЖП по данным ультразвукового исследования.

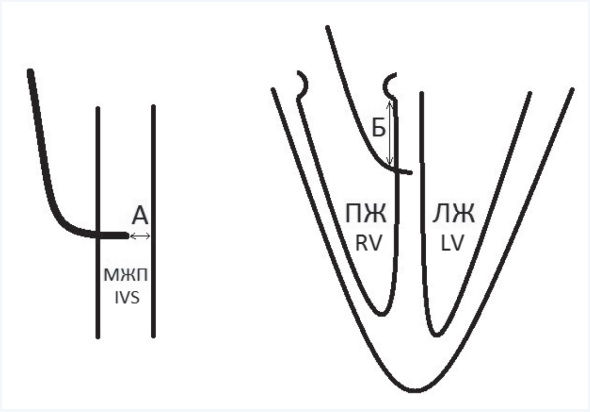


Рис. 3. Размеры, оцениваемые для определения погрешности методики интраоперационной визуализации
Pic. 3. Dimensions assessed to determine the uncertainty of the intraoperative visualization technique

Для подтверждения стимуляции ПСС, а также исключения интраоперационных повреждений ППС в послеоперационном периоде (ранний послеоперационный, 6 мес. после операции) выполнена ЭКГ на фоне программирования ЭКС, оценена морфология и ширина нативного и стимулированного комплекса QRS.

Статистический анализ полученных данных проведен с использованием программного пакета STATISTICA 10. Для проверки соответствия распределения количественных показателей нормальному распределению использован критерий Шапиро – Уилка (Shapiro – Wilk test). Нормально распределенные количественные показатели представлены средним значением и стандартным отклонением $m \pm SD$, при отсутствии нормального распределения – медианой и интерквартильным промежутком в формате Me [Q_1; Q_3]. Категориальные показатели представлены абсолютными (n) и относительными (в %) частотами встречаемости. Для оценки статистической значимости различий между количественными показателями в сравниваемых группах применялся критерий серий Вальда – Вольфовица (Wald – Wolfowitz runs test), для сравнения категориальных показателей в группах – точный критерий Фишера. Пороговый уровень статистической значимости составил $p = 0,05$.

Результаты

Протокол исследования выполнен у 10 пациентов исследуемой группы и у 10 пациентов контрольной группы. Средний возраст пациентов исследуемой группы составил 74,5 ± 8,7 лет, контрольной группы – 63,8 ± 18,23 лет, статистически значимых различий по возрастному составу между исследуемыми группами не выявлено ($p > 0,05$). Пароксизмы ФП зафиксированы у 3 пациентов исследуемой группы и 2 пациентов контрольной группы ($p > 0,05$), синдром слабости синусового узла (СССУ) и сино-атриальная блокада (СА-блокада) – у 7 пациентов исследуемой группы и 3 пациентов контрольной группы ($p > 0,05$), атриовентрикулярная блокада 2-й степени (АВБ) – у 5 пациентов исследуемой и у 5 пациентов контрольной группы ($p > 0,05$), блокада ветвей ЛНПГ – у 3 пациентов исследуемой группы и 6 контрольной ($p > 0,05$). Среднее значение нативного комплекса QRS в исследуемой группе составило 157 ± 25,18 мс, в контрольной – 130 ± 45,62 мс ($p > 0,05$).

Все имплантации осуществлены одним оператором, имеющим опыт имплантации электродов в ПСС. Модель имплантируемого электрода была идентична в обеих группах. Выбор системы доставки производился индивидуально, исходя из антропометрических данных пациента и данных МСКТ, в частности у пациентов исследуемой группы. Статистически значимых различий в используемых системах доставки у пациентов двух групп не выявлено ($p > 0,05$). Выбор системы доставки не оказывал статистически значимого влияния на исход имплантации электрода ($p > 0,05$) в анализируемой выборке.

Целевое место имплантации – ЛНПГ. Всем пациентам исследуемой группы подтверждена имплантация электродов в ПСС (с использованием ЭКГ), в МЖП. Среднее значение комплекса QRS при стимуляции составило 117,5 ± 15.25 мс, продолжительность операции – 87,5 [70; 120] мин, время флюороскопии – 225 [125; 421] с. Осложнений, нецелевых имплантаций зарегистрировано не было. В контрольной группе продолжительность операции составила 100 [100;110] мин, время флюороскопии – 775 [500; 1230] с. Стимуляция ПСС подтверждена у 4 (40%) пациентов, среднее значение комплекса QRS при стимуляции составило 152,1 ± 34,9 мс. Также в контрольной группе зафиксировано 2 (20%) случая перфорации МЖП, 1 (10%) случай имплантации в апикальную область ПЖ, 1 (10%) случай интраоперационной дислокации правожелудочкового электрода, 1(10%) случай гемоперикарда в раннем послеоперационном периоде. Средняя погрешность измерений по данным МИВ в сравнении с КТ: расстояние А – 0,98 ± 0,51 мм, расстояние Б – 3,1 ± 0,92 мм. По данным трансторакальной ЭхоКГ, структурных изменений, связанных с нарушением функционального статуса ТК, появления локальных участков миокарда с нарушениями сократительной способности, значимых изменений порогов чувствительности, стимуляции, а также послеоперационных дислокаций электродов выявлено не было.

Обсуждение

В данном исследовании впервые применена на практике МИВ при имплантации электрода для постоянной электрокардиостимуляции в ПСС, не требующая использования сторонних навигационных систем. Одной из особенностей данной методики является выполнение КТ на предоперационном этапе. Современные многосрезовые

компьютерные томографы позволяют выполнить сканирование сердца с толщиной среза менее 1 мм [14]. Высокая разрешающая способность КТ, возможности базового программного обеспечения ангиографа позволяют выполнить высокоточную сегментированную трехмерную реконструкцию сердца (см. рис. 1). Помимо постройки трехмерной модели, необходимой для МИВ, оператор получает большой объем информации: положение сердца, наличие или отсутствие структурных аномалий сердца, толщина и особенности строения МЖП. Эти данные позволяют на предоперационном этапе определить предполагаемое место имплантации электрода в МЖП, подобрать и сформировать оптимальную по конфигурации систему доставки электрода.

Представленная МИВ позволяет «визуализировать» МЖП, межпредсердную перегородку (см. рис. 2). Помимо визуализации структур сердца методика позволяет с высокой точностью интраоперационно определить позицию электрода посредством выполнения ротационной томографии. В случае выявления некорректного положения электрода появляется возможность скорректировать его позицию до ушивания операционной раны, предотвратив тем самым повторное оперативное вмешательство. Данные преимущества предоставляют возможность снизить количество нецелевых имплантаций, время флюороскопии, лучевую нагрузку на оператора, не увеличивая продолжительность операции.

По предварительным результатам исследования применение методики не увеличивает продолжительность операции ($p > 0,05$), при этом уменьшается время флюороскопии ($p = 0,048$), а также количество нецелевых имплантаций ($p = 0,025$), что подтверждается статистически значимым различием ширины стимулированного комплекса QRS у пациентов двух групп ($p = 0,03$). Достаточно показательным является отсутствие в исследуемой группе осложнений, как в интраоперационном, так и в раннем послеоперационном периоде – против 5 зафиксированных случаев осложнений в контрольной группе. Однако статистически значимых различий по данному параметру выявлено не было ($p > 0,05$), что связано скорее всего с малым объемом выборок.

Необходимо отметить, что большинство современных ангиографов позволяет выполнить интеграцию трехмерной модели сердца в ангиограф с созданием маски трехмерной реконструкции на фоне флюороскопии с использованием базовых модулей и стандартного программного обеспечения.

Важным этапом интеграции трехмерной модели сердца в ангиограф является процедура «совмещения объемов»: объемного изображения пациента по данным КТ с объемным изображением пациента, находящегося на операционном столе. Данная процедура выполняется по реперным точкам. Реперная точка – это условная точка, относительно которой происходит совмещение. Реперной точкой может быть как анатомический ориентир, так и искусственно созданный, например, пластырь с рентгеноконтрастным материалом, прикрепленный на поверхность тела пациента. Стандартизация выбора реперных точек при выполнении КТ исследования, более стабильное положение базальных отделов перегородки в зависимости от сердечного цикла позволяют снизить погрешности при интеграции в ангиограф созданной трехмерной модели сердца. Финальная ротационная томография, являющаяся обязательным компонентом МИВ, позволяет с высокой точностью интраоперационно определить положение имплантированного электрода.

Выводы

Применение merge-методики интраоперационной визуализации доступно в современной аритмологической операционной. Данная методика позволяет снизить количество нецелевых имплантаций, время флюороскопии, лучевую нагрузку на оператора, не увеличивая при этом продолжительность операции. Необходимо отметить, что оптимизация и совершенствование методики позволит минимизировать погрешность и повысить ее точность.

Литература / References

1. Furman S., Schwedel J.B. An intracardial pacemaker for Stokes-Adams seizures. *N. Engl. J. Med.*1959;261:943–948. DOI: 10.1056/NEJM195911052611904.
2. Sutton R. Ventricular pacing: what docs it do? *Eur. JCPE.* 1993;3:194–196.
3. Karpawich P., Gates J., Stokes K. Septal His-Purkinje ventricular pacing in canines: a new endocardial electrode approach. *PACE.* 1992;15:2011–2015. DOI: 10.1111/j.1540-8159.1992.tb03012.x.
4. Deshmukh P., Casavant D.A., Romanyshyn M., Anderson K. Permanent, direct His-bundle pacing: A novel approach to cardiac pacing in patients with normal His-Purkinje activation. *Circulation.* 2000;101(8):869–877. DOI: 10.1161/01.cir.101.8.869.
5. Arnold A.D., Shun-Shin M.J., Keene D., Howard J.P., Sohaib S.M.A., Wright I.J. et al. His resynchronization versus biventricular pacing in patients with heart failure and left bundle branch block. *J. Am. Coll Cardiol.* 2018;72(24):3112–3122. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.09.073.
6. Vijayaraman P., Zalavadia D., Haseeb A., Dye C., Madan N., Skeete J.R. et al. Clinical outcomes of conduction system pacing compared to biventricular pacing in patients requiring cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm.* 2022;19(8):1263–1271. DOI: 10.1016/j.hrthm.2022.04.023.
7. Abdelrahman M., Subzposh F.A., Beer D., Durr B., Naperkowski A., Sun H. et al. Clinical outcomes of his bundle pacing compared to right ventricular pacing. *J. Am. Coll Cardiol.* 2018;71(20):2319–2330. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.048.
8. Mala A., Osmancik P., Herman D., Curila K., Stros P., Vesela J. et al. Can QRS morphology be used to differentiate between true septal vs. apparently septal lead placement? An analysis of ECG of real mid-septal, apparent midseptal, and apical pacing. *Eur. Heart J. Suppl.* 2020;22(Supplement F):F14–F22. DOI: 10.1093/eurheartj/suaa094.
9. Ponnusamy S.S., Arora V., Namboodiri N., Kumar V., Kapoor A., Vijayaraman P. Left bundle branch pacing: A comprehensive review. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2020;31:2462–2473. DOI: 10.1111/jce.14681.
10. Zanon F., Abdelrahman M., Marcantoni L., Naperkowski F., Subzposh F.A., Pastore G. et al. Long term performance and safety of his bundle pacing: A multicenter experience. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2019;30(9):1594–1601. DOI: 10.1111/jce.14063.
11. Keene D., Arnold A.D., Jastrzębski M., Burri H., Zweibel S., Crespo E. et al. His bundle pacing, learning curve, procedure characteristics, safety and feasibility: Insights from a large international observational study. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2019;30(10):1984–1993. DOI: 10.1111/jce.14064.
12. Devabhaktuni S., Mar P.L., Shirazi J., Dandamudi G. How to perform his bundle pacing: tools and techniques. *Card. Electrophysiol. Clin.* 2018;10(3):495–502. DOI: 10.1016/j.ccep.2018.05.008.
13. Богачевский А.Н., Богачевская С.А., Бондарь В.Ю. Имплантация постоянных кардиостимуляторов под ультразвуковым контролем. *Вестник аритмологии.* 2014;(78):42–46.
[Bogachevsky A.N., Bogachevskaya S.A., Bondar V.Yu. Ultrasound-guided permanent pacemaker implantation. *Journal of Arrhythmology.* 2014;(78):42–46. (In Russ.)].
14. Кавтеладзе З.А., Глаголев В.Э. Возможности высокоскоростной 64-спиральной компьютерной томографии в диагностике поражений периферических и коронарных артерий. Диагностика. 2007;12:33–44.
[Kavteladze Z.A., Glagolev V.E. Possibilities of high-speed 64-slice computed tomography in the diagnosis of lesions of peripheral and coronary arteries. *Journal of Diagnostic.* 2007;12:33–44. (In Russ.)].

Информация о вкладе авторов

Медведь М.С. – разработка концепции и дизайна публикации, непосредственное выполнение операции (3D-навигация), сбор анализ, систематизация данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания.

Рудь С.Д. – методическое сопровождение при выполнении дооперационного и послеоперационного МСКТ, обоснование рукописи.

Труфанов Г.Е. – методическое сопровождение при выполнении дооперационного и послеоперационного МСКТ, обоснование рукописи, утверждение рукописи.

Карпова Д.В. – методическое сопровождение при выполнении дооперационного и послеоперационного МСКТ, обоснование рукописи.

Подшивалова Е.П. – методическое сопровождение при выполнении дооперационного и послеоперационного МСКТ.

Лебедев Д.С. – выполнение операции (оператор), обоснование рукописи, финальное утверждение рукописи к публикации.

Information on author contributions

Medved M.S. – development of concept and design of the publication, direct performance of the surgery (3D navigation), data collection, analysis and systematization, justification of the manuscript and verification of critical intellectual content.

Rud S.D. – methodological support during preoperative and postoperative computed tomography, justification of the manuscript.

Trufanov G.E. – methodological support during preoperative and postoperative computed tomography, justification of the manuscript, approval of the manuscript.

Karpova D.V. – methodological support during preoperative and postoperative computed tomography, justification of the manuscript.

Podshivalova E.P. – methodological support during preoperative and postoperative computed tomography.

Lebedev D.S. – surgery performance (operator), justification of the manuscript, final approval of the manuscript for publication.

Сведения об авторах

Медведь Михаил Сергеевич, младший научный сотрудник, научно-исследовательская лаборатория нейромодуляции, научно-исследовательский отдел аритмологии, Институт сердца и сосудов, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова. ORCID 0000-0002-2825-899X.
E-mail: medved_michail@mail.ru.

Рудь Сергей Дмитриевич, канд. мед. наук, врач-рентгенолог, отделение лучевой диагностики № 1, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова. ORCID 0000-0002-3585-9793.
E-mail: rsd@mail.ru.

Труфанов Геннадий Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова. ORCID 0000-0002-1611-5000.
E-mail: trufanovge@mail.ru.

Карпова Дарья Владимировна, заведующий отделением лучевой диагностики № 1, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова. ORCID 0000-0001-9528-9377.
E-mail: karpova_dv@almazovcentre.ru.

Подшивалова Елизавета Петровна, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики № 1, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова. ORCID 0000-0002-2526-2969.
E-mail: liza-almez@rambler.ru.

Лебедев Дмитрий Сергеевич, д-р мед. наук, профессор РАН, руководитель, главный научный сотрудник, научно-исследовательский отдел аритмологии, Институт сердца и сосудов; профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии, факультет повышения квалификации, Институт медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова. ORCID 0000-0002-2334-1663.
E-mail: lebedevdmitry@mail.ru.

Медведь Михаил Сергеевич, e-mail: medved_michail@mail.ru.

Поступила 07.01.2023

Information about the authors

Mikhail S. Medved, Junior Research Scientist, Neuromodulation Research Laboratory, Arhythmology Research Department, Institute of Heart and Vessels, Almazov National Medical Research Centre. ORCID 0000-0002-2825-899X.
E-mail: medved_michail@mail.ru.

Sergey D. Rud, Cand. Sci. (Med.), Radiologist, Department of Radiation Diagnostics No.1, Almazov National Medical Research Centre. ORCID 0000-0002-3585-9793.
E-mail: rsd@mail.ru.

Gennady E. Trufanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Research Scientist, Research Department of Radiation Diagnostics; Head of the Department of Radiation Diagnostics and Medical Imaging, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre. ORCID 0000-0002-1611-5000.
E-mail: trufanovge@mail.ru

Darya V. Karpova, Head of Department of Radiation Diagnostics No. 1, Almazov National Medical Research Centre. ORCID 0000-0001-9528-9377.
E-mail: karpova_dv@almazovcentre.ru.

Elizaveta P. Podshivalova, Radiologist, Department of Radiation Diagnostics No. 1, Almazov National Medical Research Centre. ORCID 0000-0002-2526-2969.
E-mail: liza-almez@rambler.ru.

Dmitry S. Lebedev, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Russian Academy of Sciences; Head, Chief Research Scientist, Arrhythmology Research Department, Institute of Heart and Vessels, Almazov National Medical Research Centre; Professor, Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Higher Qualification Training, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre. ORCID 0000-0002-2334-1663.
E-mail: lebedevdmitry@mail.ru.

Mikhail S. Medved, e-mail: medved_michail@mail.ru.

Received January 7, 2023

CC BY 4.0

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-135-142
УДК 616.135-007.64:616.126.52.421]-089.168

Непосредственные результаты хирургического лечения аневризмы восходящей аорты в сочетании со стенотическим поражением аортального клапана

Б.Н. Козлов, Д.С. Панфилов, Б.А. Базарбекова, Э.Л. Сондуев, А.М. Бойко

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

Аннотация

Введение. Аневризма восходящей аорты (АВА) при двустворчатом (ДАК) и трехстворчатом аортальном клапане (ТАК) имеет совершенно разную природу происхождения. Существует большое количество исследований о негативном влиянии ДАК на прогноз данного заболевания, однако разработки в отношении влияния ТАК на АВА встречаются крайне редко.

Цель работы: провести сравнительный анализ ранних результатов лечения пациентов с ТАК и ДАК.

Материал и методы. В ретроспективное исследование были включены 73 пациента со стенозом аортального клапана (АоК) в сочетании с АВА, которые были разделены на 2 группы: 1-я группа – пациенты с АВА и ДАК (АВА + ДАК, *n* = 54), 2-я группа – пациенты с АВА и ТАК (АВА + ТАК, *n* = 19). Всем исследуемым больным в плановом порядке было выполнено протезирование АоК с одномоментным протезированием восходящей аорты. Оценка эхокардиографических (ЭхоКГ) показателей и мультиспиральная компьютерная аортография проводились до и после операции.

Результаты. Обсуждаемые пациенты были сопоставимы по исходным характеристикам. В 1-й и 2-й группах частота острого нарушения мозгового кровообращения, дыхательной недостаточности, требующей продленной респираторной поддержки, острого повреждения почек и кровотечений, потребовавших реоперации, составила 3,7 и 0% (p = 0,918); 1,9 и 0% (p = 0,492); 1,9 и 0% (p = 0,492); 0 и 5,3% (p = 0,128) соответственно. В обеих исследуемых группах госпитальная летальность отсутствовала. В раннем послеоперационном периоде дисфункции протезов АоК не было.

Заключение. Реконструктивные операции при аневризме восходящего отдела аорты с одномоментным протезированием ТАК характеризуются удовлетворительными непосредственными клиническими результатами, сопоставимыми с пациентами при ДАК.

Ключевые слова:	аортальный клапан, восходящая аорта, аневризма, протезирование аорты, двустворчатый аортальный клапан, трехстворчатый аортальный клапан.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 205 от 08.12.2020 г.).
Для цитирования:	Козлов Б.Н., Панфилов Д.С., Базарбекова Б.А., Сондуев Э.Л., Бойко А.М. Непосредственные результаты хирургического лечения аневризмы восходящей аорты в сочетании со стенотическим поражением аортального клапана. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2023;39(3):135–142. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-135-142.

Панфилов Дмитрий Сергеевич, e-mail: pand2006@yandex.ru.

The immediate results of surgical treatment of an ascending aortic aneurysm in conjunction with a stenotic lesion of the aortic valve

Boris N. Kozlov, Dmitri S. Panfilov, Botazhan A. Bazarbekova, Erdeni L. Sonduev, Alexander M. Boiko

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia,
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Introduction. Ascending aortic aneurysms with bicuspid and tricuspid aortic valves have completely different nature of origin. There is a large number of studies focusing on the negative effect of bicuspid aortic valve on the prognosis of this disease. However, studies regarding the impact of tricuspid aortic valve on ascending aortic aneurysms are extremely rare. In this regard, the purpose of our work was.

Aim: To analyze the early results of simultaneous surgical treatment.

Material and Methods. The retrospective study included 73 patients with aortic valve stenosis in combination with ascending aortic aneurysm. Patients were divided into two groups: group 1 comprised patients with bicuspid aortic valve and aortic aneurysm; group 2 comprised patients with tricuspid aortic valve and aortic aneurysm. All the examined patients underwent prosthetics of the aortic valve with simultaneous prosthetics of the ascending aorta as planned. Echocardiographic parameters and multispiral computed aortography were evaluated before and after surgery.

Results. The patients were comparable in baseline characteristics. The incidence rates of acute cerebrovascular accident, respiratory failure requiring prolonged respiratory support, acute kidney injury, and bleeding requiring re-operation were 3.7 vs. 0% (p = 0.918), 1.9 vs. 0% (p = 0.492), 1.9% vs. 0% (p = 0.492), and 0% vs. 5.3% (p = 0.128) in groups 1 and 2, respectively. There was no hospital mortality in any of study groups. There was no aortic valve prosthesis dysfunction in the early postoperative period.

Conclusion. Reconstructive surgeries for ascending aortic aneurysm with simultaneous prosthetics of the tricuspid aortic valve were characterized by satisfactory immediate clinical results comparable to patients with a bicuspid aortic valve.

Keywords:	aortic valve, ascending aorta, aneurysm, aortic prosthetics, bicuspid aortic valve, tricuspid aortic valve.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of Cardiology Research Institute of Tomsk NRMC (protocol No. 205 from 08.12.2020).
For citation:	Kozlov B.N., Panfilov D.S., Bazarbekova B.A., Sonduev E.L., Boiko A.M. The immediate results of surgical treatment of an ascending aortic aneurysm in conjunction with a stenotic lesion of the aortic valve. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2023;38(3):135–142. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-3-135-142.

Введение

Стенотические пороки аортального клапана (АоК) являются одной из самых частых причин инвалидизации и преждевременной смерти пациентов во всем мире. Стоит отметить, что в последние десятилетия наблюдается тенденция к увеличению продолжительности жизни населения в целом, в связи с чем количество пациентов с патологией АоК возрастает [1].

Для патологии АоК характерно сочетание с аневризмой аорты, особенно у пациентов с двустворчатым аортальным клапаном (ДАК), что, в свою очередь, усугубляет тяжесть основного заболевания и, как следствие, увеличивает риск развития осложнений [2].

Известно, что аневризма восходящей аорты (АВА) при ДАК и трехстворчатом аортальном клапане (ТАК) имеет совершенно разную природу. Одной из причин формирования аневризмы при ДАК считается изменение направления потока струи крови из-за неправильной конфигурации клапана, вследствие чего возникает аномальная гемодинамическая нагрузка на стенку восходящей аорты, провоцирующая ее дилатацию [3]. Наряду с гемодинамической теорией рассматривается и генетическая, согласно которой предрасположенность аортальной стенки к растяжению является дефектом развития, ассоциированным с наличием ДАК [4]. В этиологии АВА при стенозе ТАК ведущую роль играет комбинация таких факторов, как артериальная гипертензия и дегенерация медии, обусловленная возрастными изменениями организма [5].

В настоящее время проблема хирургического лечения сочетанного стенотического поражения ТАК и АВА мало изучена и требует дополнительного исследования.

Цель настоящего исследования: анализ ранних результатов одномоментного хирургического лечения по поводу стеноза ТАК и АВА.

Материал и методы

Исследование проведено при одобрении локального этического комитета, выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. У всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

В период с 2014 по 2021 гг. были прооперированы 73 пациента по поводу стеноза АоК в сочетании с АВА. В соответствии с морфологией АоК все пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа – пациенты с АВА и ДАК (АВА + ДАК, *n* = 54), 2-я группа – пациенты с АВА и ТАК (АВА + ТАК, *n* = 19). Дооперационные демографические и клинические характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1. Дооперационная характеристика пациентов

Table 1. Baseline patient characteristics

Параметры Parameter		АВА + ДАК (*n* = 54) AsAA + BAV (*n* = 54)	АВА + ТАК (*n* = 19) AsAA + TAV (*n* = 19)	Уровень *p* *p*-value
Возраст, лет Age, y		57,5 [46; 63]	57 [54; 64]	0,39
Мужской пол, *n* (%) Men, *n* (%)		38 (70,4)	10 (52,6)	0,73
ИБС, *n* (%) CHD, *n* (%)		15 (27,7)	3 (15,8)	0,14
АГ, *n* (%) AH, *n* (%)		32 (59,3)	13 (68,4)	0,68
ФП, *n* (%) AF, *n* (%)		3 (5,5)	5 (26,3)	0,08
ХОБЛ, *n* (%) COPD, *n* (%)		7 (12,9)	2 (10,5)	0,56
СКФ, мл/мин/1,73 м^2 GFR, mL/min/1.73 m^2		80,5 [67; 99]	89,5 [74; 106]	0,26
ФК СН (NYHA), *n* (%) HF FC (NYHA), *n* (%)	I	21 (38,9)	3 (15,8)	0,07
	II	22 (40,7)	9 (47,4)	0,34
	III	11 (20,4)	7 (36,8)	0,18
	IV	–	–	–
Данные эхокардиографии Echocardiography				
ФВ ЛЖ, % LVEF, %		64 [57; 66]	64 [62; 66]	0,70
КДО, мл EDV, mL		122 [98; 156]	114 [98; 139]	0,58
КСО, мл ESV, mL		46 [33; 73]	40 [34; 55]	0,54
Пиковый градиент, мм рт. ст. Peak gradient, mmHg		61,5 [48; 71]	57,0 [43; 88]	0,72
Средний градиент, мм рт. ст. Mean gradient, mmHg		34 [26; 41]	34 [23; 50]	0,59

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца, АГ – артериальная гипертензия, ФП – фибрилляция предсердий, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ФК СН (NYHA) – функциональный класс сердечной недостаточности (New York Heart Association), ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем.

Note: CHD – coronary heart disease, AH – arterial hypertension, AF – atrial fibrillation, COPD – chronic obstructive pulmonary disease, GFR – glomerular filtration rate, HF FC (NYHA) – heart failure functional class (New York Heart Association), LVEF – left ventricular ejection fraction, EDV – end-diastolic volume, ESV – end-systolic volume.

Группы пациентов до операции не различались по основным параметрам. Возраст в группах АВА + ДАК и АВА + ТАК составил 57,5 [46; 63] и 57 [54; 64] лет соответственно. В обеих исследуемых группах преобладали пациенты мужского пола – 38 (70,4%) и 10 (52,6%) соответственно (*p* = 0,73). Наиболее часто встречающейся сопутствующей патологией в анализируемых группах была артериальная гипертензия, которая была выявлена у 59,3% пациентов с ДАК и у 68,4% пациентов с ТАК (*p* = 0,68).

Критериями исключения из исследования были недостаточность АоК, АВА, в том числе в сочетании с поражением АоК, а также предшествующие операции на АоК.

Всем пациентам в плановом порядке было выполнено одномоментное протезирование АоК и восходящей аорты. Во всех случаях при реконструкции восходящей аорты осуществляли ее расширенную резекцию (процедура «hemi-arch») [6]. Протезирование АоК выполняли с использованием механических и биологических протезов по показаниям и выбору пациента.

До операции всем пациентам проводили эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) с оценкой размеров и морфологии АоК, значений трансклапанного градиента, а также объемных и линейных показателей левого желудочка (КДО, КСО, ФВ). Контрольная ЭхоКГ проводилась всем пациентам после операции (перед выпиской) с целью оценки функции ЛЖ и гемодинамических характеристик имплантированных протезов.

Основным методом инструментальной диагностики патологии аорты являлась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) аорты с ЭКГ-синхронизацией в бесконтрастном и контрастном режиме от уровня угла нижней челюсти до тазобедренного сустава на 64-срезовом сканере GE Discovery NM/CT 570C (General Electrics Healthcare, Milwaukee, WI, USA). Изображения были реконструированы с толщиной среза 1,25 мм.

Пациентам старше 40 лет и с указанием в анамнезе на стенокардию выполняли коронарографию.

Статистическая обработка данных проводилась в программе STATISTICA 10.0. Нормальность распределения количественных показателей проверяли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Количественные показатели представлены медианой (*Me*) и интерквартильным промежутком [Q_{25}; Q_{75}]. Качественные данные описаны абсолютной и относительной (в %) частотой встречаемости. Для проверки статистической значимости различий количественных показателей в группах использовался критерий Манна – Уитни. При сравнении категориальных показателей применялся χ^2 – критерий Пирсона. Критический уровень статистической значимости результатов *p* = 0,05.

Результаты

С учетом результатов дооперационной ЭхоКГ пациенты не имели различий по исходному градиенту на АоК. В группе АВА + ДАК пиковый и средний градиенты составили 61,5 [48; 71] и 34 [26; 41] мм рт. ст., а в группе АВА + ТАК – 57 [43; 88] и 34 [23; 50] мм рт. ст. соответственно.

Анализ дооперационных размеров аорты не выявил значимых различий между пациентами исследуемых групп на всех уровнях измерения аорты (табл. 2).

Продолжительность искусственного кровообращения, а также периоды сердечного и циркуляторного ареста были сопоставимы у пациентов обеих групп (табл. 3).

Таблица 2. Дооперационные размеры аорты
Table 2. Preoperative aortic size

Уровень измерения Measurement level	АВА + ДАК (*n* = 54) AsAA + BAV (*n* = 54)	АВА + ТАК (*n* = 19) AsAA + TAV (*n* = 19)	Уровень *p* *p*-value
Фиброзное кольцо аортального клапана Aortic valve annulus size	25 [23; 27]	24 [23; 27]	1,0
Синусы Вальсальвы Sinus of Valsalva	42,5 [38; 46]	41,5 [39; 46]	0,77
Сино-тубулярное соединение Sinotubular junction	40,5 [36; 45]	38,5 [36; 45]	0,68
Восходящая аорта Ascending aorta	52,0 [49; 55]	52,0 [50; 55]	0,72
Дуга аорты Aortic arch	40 [36; 44]	43,5 [39; 46]	0,08

Таблица 3. Интраоперационный период
Table 3. Intraoperative period

Параметры Parameter	АВА + ДАК (*n* = 54) AsAA + BAV (*n* = 54)	АВА + ТАК (*n* = 19) AsAA + TAV (*n* = 19)	Уровень *p* *p*-value
Время искусственного кровообращения Cardiopulmonary bypass time	110 [99; 130]	120 [82; 220]	0,72
Время сердечного ареста Cardiac arrest time	85 [75; 100]	80 [72; 90]	0,24
Время циркуляторного ареста Circulatory arrest time	15 [14; 19]	15 [14; 19]	0,71

По результатам ЭхоКГ, выполненной до и после операции, не было выявлено статистически значимых различий по показателю ФВ ЛЖ между пациентами с ДАК и ТАК (табл. 4). При этом следует отметить, что после операции объемные показатели ЛЖ (КДО и КСО) в исследуемых группах статистически значимо уменьшились в сравнении с дооперационными показателями (см. табл. 4).

Таблица 4. Динамика изменения анализируемых параметров левого желудочка у пациентов с ДАК и ТАК
Table 4. Dynamics of changes in the left ventricle in patients with BAV and TAV

Параметры Parameter	До операции Before surgery			После операции After surgery		
	АВА + ДАК AsAA + BAV	АВА + ТАК AsAA + TAV	Уровень *p* *p*-value	АВА + ДАК AsAA + BAV	АВА + ТАК AsAA + TAV	Уровень *p* *p*-value
ФВ ЛЖ, % LVEF, %	64 [57; 66]	64 [62; 66]	0,70	63 [57; 65]	63 [57; 66]	0,43
КДО, мл EDV, mL	122 [98; 156]	114 [98; 139]	0,58	114,5 [91,5; 138]	108 [88; 140]	0,88
КСО, мл ESV, mL	46 [33; 73]	45 [27; 51]	0,54	45 [32; 58]	40 [34; 55]	0,94
Параметры Parameter	АВА + ДАК AsAA + BAV			АВА + ТАК AsAA + TAV		
	До операции Before surgery	После операции After surgery	Уровень *p* *p*-value	До операции Before surgery	После операции After surgery	Уровень *p* *p*-value
ФВ ЛЖ, % LVEF, %	64 [57; 66]	63 [57; 65]	0,42	64 [62; 66]	63 [57; 66]	0,28
КДО, мл EDV, mL	122 [98; 156]	114,5 [91,5; 138]	< 0,001	114 [98; 139]	108 [88; 140]	0,01
КСО, мл ESV, mL	46 [33; 73]	45 [32; 58]	0,01	45 [27; 51]	40 [34; 55]	0,02

Примечание: ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем.

Note: LVEF – left ventricular ejection fraction, EDV – end-diastolic volume, ESV – end-systolic volume.

В ходе операции 55 (75,03%) пациентам были имплантированы механические протезы АоК, в том числе 41 (75,9%) пациенту с ДАК и 14 (73,7%) пациентам с ТАК.

Биологические протезы были установлены 18 (24,7%) пациентам, из которых у 13 (24,1%) пациентов был диагностирован ДАК, у 5 (26,3%) пациентов – ТАК. Структура имплантированных протезов по размерам представлена в рисунках 1, 2.

В сравниваемых группах после операции наблюдалось уменьшение пикового и среднего градиентов как механических, так и биологических протезов АоК пропорционально увеличению размеров клапанных протезов (табл. 5).

На рисунке 3 приведены результаты раннего послеоперационного периода. В группе АВА + ДАК острое нарушение мозгового кровообращения (инсульт), продленная респираторная поддержка вследствие дыхательной недостаточности и острое почечное повреждение, требующее проведения заместительной почечной терапии, были отмечены в 2 (3,7%), 1 (1,9%) и 1 (1,9%) случае соответственно. В группе АВА + ТАК подобных осложнений не было. У пациентов группы АВА + ДАК не было случаев кровотечения, потребовавших реоперации, а в группе АВА + ТАК проведение данного вмешательства потребовалось в 1 (5,3%) случае. Стоит отметить, что статистически значимых межгрупповых различий по анализируемым параметрам не было. Не было случаев инфекционно-раневых и кардиальных осложнений среди всех пациентов. Госпитальной летальности не было.

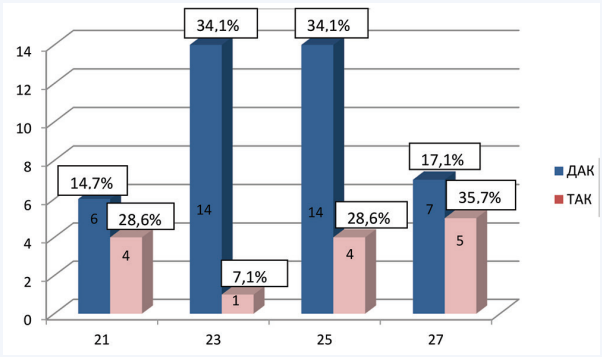


Рис. 1. Структура имплантированных механических протезов
Fig. 1. Implanted mechanical prostheses

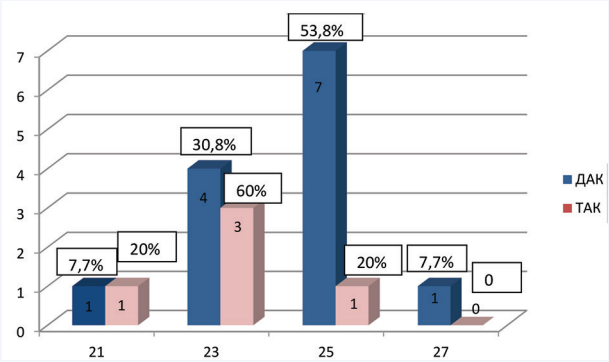


Рис. 2. Структура имплантированных биологических протезов
Fig. 2. Implanted biological prostheses

Таблица 5. Сравнение гемодинамических показателей механических и биологических протезов у пациентов с ДАК и ТАК
Table 5. Comparison of hemodynamic parameters of mechanical and biological prostheses in patients with BAV and TAV

Группы Groups	Размер протеза АоК Aortic valve prosthesis size	Градиент Gradient	Механический протез Mechanical prosthesis (n = 55)	Биологический протез Biological prostheses (n = 18)
АВА + ДАК AsAA + BAV (n = 54)	21	Пиковый градиент, мм рт. ст. Peak gradient, mmHg	28 [20; 29]	50 [50; 50]
		Средний градиент, мм рт. ст. Mean gradient, mmHg	14 [10; 14]	24 [24; 24]
	23	Пиковый градиент, мм рт. ст. Peak gradient, mmHg	25 [21; 29]	35 [30; 40]
		Средний градиент, мм рт. ст. Mean gradient, mmHg	11,5 [11; 14]	17 [14; 20,5]
	25	Пиковый градиент, мм рт. ст. Peak gradient, mmHg	23,5 [21; 32]	29 [25; 31]
		Средний градиент, мм рт. ст. Mean gradient, mmHg	12 [11; 15]	15 [11; 17]
	27	Пиковый градиент, мм рт. ст. Peak gradient, mmHg	17 [17; 20]	27 [27; 27]
		Средний градиент, мм рт. ст. Mean gradient, mmHg	9 [8; 10]	13 [13; 13]
АВА + ТАК **AsAA + TAV** (n = 19)	21	Пиковый градиент, мм рт. ст. Peak gradient, mmHg	31,5 [19,5; 44]	48 [48; 48]
		Средний градиент, мм рт. ст. Mean gradient, mmHg	15,0 [9,5; 22]	24 [24; 24]
	23	Пиковый градиент, мм рт. ст. Peak gradient, mmHg	57 [57; 57]	32 [26; 35]
		Средний градиент, мм рт. ст. Mean gradient, mmHg	32 [32; 32]	18 [12; 20]
	25	Пиковый градиент, мм рт. ст. Peak gradient, mmHg	22 [20,5; 25,5]	38 [38; 38]
		Средний градиент, мм рт. ст. Mean gradient, mmHg	11 [10; 13]	19 [19; 19]
	27	Пиковый градиент, мм рт. ст. Peak gradient, mmHg	16 [16; 21]	–
		Средний градиент, мм рт. ст. Mean gradient, mmHg	7 [7; 11]	–

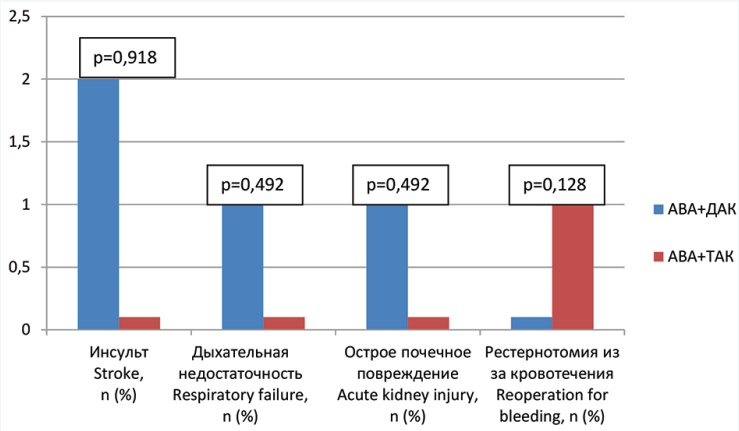


Рис. 3. Характеристика осложнений раннего послеоперационного периода
Fig. 3. Early postoperative period

Обсуждение

Стеноз АоК считается наиболее распространенным заболеванием среди приобретенных пороков сердца и представляет собой патологию с прогрессирующим течением, существенно ухудшающим качество жизни и прогноз пациентов. Частота и степень поражения АоК возрастает пропорционально возрасту пациентов, а единственным эффективным вариантом лечения по данным современных рекомендаций по лечению клапанной болезни сердца является протезирование АоК [7].

Прогноз пациентов при аортальном стенозе без оперативного вмешательства крайне неблагоприятный. По некоторым данным, пятилетняя выживаемость у больных с аортальным стенозом без операции снижается до 15% [8].

У ряда пациентов порок АоК сочетается с АВА, которая негативно влияет на прогноз заболевания и, в свою очередь, еще больше увеличивает риск возникновения фатальных осложнений при отсутствии оперативного вмешательства [2]. Однако одновременное оперативное вмешательство на АоК и расширенной восходящей аорте может сопровождаться увеличением риска как периоперационных осложнений, так и летальности [9]. В то же время отказ от хирургической коррекции одной из патологий может привести к тяжелым последствиям в отдаленном послеоперационном периоде.

На сегодняшний день многие авторы сходятся во мнении о необходимости протезирования аорты при ДАК вследствие того, что для данной категории пациентов характерна более высокая скорость роста восходящей аорты за счет извращенного потока крови (0,4 мм/год) по сравнению с пациентами с ТАК (0,2 мм/год) [10, 11]. Кроме того, следует учитывать и тот факт, что пациенты с ДАК имеют исходно увеличенные размеры аорты относительно пациентов с трикуспидальной морфологией даже в младенческом и детском возрасте [10].

В отношении ДАК опубликованы данные C.F. Russo и соавт. [12], которые указывают на то, что после изолированного протезирования АоК у пациентов при ДАК в сроки до 19,5 ± 3,9 лет у 30% из них требуется проведение аортального вмешательства по поводу аневризмы аорты (6%), острого расслоения аорты (10%) и ее разрыва (14%).

Учитывая генетическую общность аортопатии при ДАК, выдвигается предположение о том, что одномоментное протезирование аорты и ДАК является обоснованным хирургическим подходом [13].

Однако в отношении ТАК на сегодняшний день обоснованность сочетанного протезирования АВА и стенозированного трикуспидального клапана не определена. Возможными негативными факторами комплексного подхода у этой категории пациентов являются возраст, коморбидный статус пациентов, высокие градации артериальной гипертензии, потенциально снижающие общую эффективность сочетанной хирургической стратегии [14, 15].

В то же время имеются данные о том, что сочетанное вмешательство на трикуспидальном АоК и восходящей аорте не усугубляет результаты операции. Так, Ю.В. Белов и соавт., проанализировав результаты изолированного протезирования трикуспидального АоК и сочетанного вмешательства с протезированием восходящей аорты, пришли к выводу, что увеличение продолжительности операции, объема кровопотери и длительности искусственного кровообращения не влияет на частоту осложнений в раннем послеоперационном периоде [16]. Отсутствие увеличения рисков ранней и среднесрочной летальности после протезирования АоК даже в сочетании с расширенной резекцией восходящей аорты также было продемонстрировано другой группой отечественных ученых [13].

Проведенный в настоящей работе сравнительный анализ пациентов в анализируемых группах не выявил статистически значимых различий по частоте неврологических, дыхательных, почечных, геморрагических осложнений и госпитальной летальности. В то же время R.K. Milewski и соавт. [17] опубликовали результаты сочетанной операции на восходящей аорте и АоК, отличные от полученных в данной работе. Так, по данным авторов, в послеоперационном периоде инсульт и потребность в продленной дыхательной поддержке (> 24 ч) чаще были диагностированы у пациентов с ТАК (3,4 против 0,8%, p = 0,046) и (28,7 против 10,6%, p < 0,001) соответственно. Стоит отметить, что госпитальная летальность у пациентов с ТАК также была выше, чем у пациентов с ДАК (5,2 против 1,6%, p = 0,033). Напротив, в исследовании E. Girdauskas и соавт. [18] было продемонстрировано, что течение послеоперационного периода у пациентов с ТАК было неосложненным по сравнению с пациентами с ДАК. Так, после сочетанного протезирования аорты и ДАК авторы диагностировали в 2,1% случаев инсульт, а уровень госпитальной летальности составил 0,5%. При этом у больных после одномоментного вмешательства на восходящей аорте и трикуспидальном АоК подобных исходов не было.

Заключение

Реконструктивные операции при АВА с одномоментным протезированием трикуспидального АоК характеризуются удовлетворительными непосредственными клиническими результатами, сопоставимыми с послеоперационными исходами у пациентов с сочетанным поражением бикуспидального АоК и АВА. Необходимо получение отдаленных результатов для оценки долгосрочной эффективности сочетанной операции.

Литература / References

1. Yadgir S., Johnson C.O., Aboyans V., Adebayo O.M., Adedoyin R.A., Afarideh M. et al. Global, regional, and national burden of calcific aortic valve and degenerative mitral valve diseases, 1990–2017. *Circulation*. 2020;141(21):1670–1680. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043391.
2. Keane M.G., Wiegers S.E., Plappert T., Pochettino A., Bavaria J.E., Sutton M.G. Bicuspid aortic valves are associated with aortic dilatation out of proportion to coexistent valvular lesions. *Circulation.* 2000;102(19–3):III35– III39. DOI: 10.1161/01.cir.102.suppl_3.iii-35.
3. Girdauskas E., Rouman M., Disha K., Fey B., Dubslaff G., von Kodolitsch Y. et al. Morphologic and functional markers of aortopathy in patients with bicuspid aortic valve insufficiency versus stenosis. *Ann. Thorac. Surg*. 2017;103(1):49–57. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2016.05.085.
4. Pees C., Michel-Behnke I. Morphology of the bicuspid aortic valve and elasticity of the adjacent aorta in children. *Am. J. Cardiol*. 2012;110(9):1354–1360. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.06.043.
5. Balistreri C.R., Pisano C., Candore G., Maresi E., Codispoti M., Ruvolo G. Focus on the unique mechanisms involved in thoracic aortic aneurysm formation in bicuspid aortic valve versus tricuspid aortic valve

patients: clinical implications of a pilot study. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2013;43(6):e180–e186. DOI: 10.1093/ejcts/ezs630.
6. Козлов Б.Н., Панфилов Д.С., Горохов А.С., Кузнецов М.С., Насрашвили Г.Г., Шипулин В.М. и др. Результаты радикальной реконструкции аневризм грудной аорты по методике hemi-arch. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2016;9(1):42–46.
[Kozlov B.N., Panfilov D.S., Gorokhov A.S., Kuznetsov M.S., Nasrashvili G.G., Shipulin V.M. Results of radical reconstruction of thoracic aortic aneurysms using hemi-arch technique. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya.* 2016;9(1):42–46. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/kardio20169142-46.
7. Otto C.M., Nishimura R.A., Bonow R.O., Carabello B.A., Erwin J.P., Gentile F. et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2021;143(5):35–71. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000932.
8. Rosenhek R., Zilberszac R., Schemper M., Czerny M., Mundigler G., Graf S. et al. Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation.* 2010;121(1):151–156. DOI: 10.1161/CIRCULA-TI0NAHA.109.894170.
9. Zajc P., Plewka M., Rogowski W., Kasprzak J.D. Ascending aortic dilatation as a late complication after implantation of a mechanical aortic valve performed 37 years earlier. *Kardiochir. Torakochirurgia Pol.* 2014;11(4):437–440. DOI: 10.5114/kitp.2014.47348.
10. Beroukhim R.S., Kruzick T.L., Taylor A.L., Gao D., Yetman A.T. Progression of aortic dilation in children with a functionally normal bicuspid aortic valve. *Am. J. Cardiol.* 2006;98(6):828–830. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.04.022.
11. Oladokun D., Patterson B.O., Sobocinski J., Karthikesalingam A., Loftus I., Thompson M.M. et al. Systematic review of the growth rates and influencing factors in thoracic aortic aneurysms. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2016;51(5):674–681. DOI: 10.1016/j.ejvs.2016.01.017.
12. Russo C.F., Mazzetti S., Garatti A., Ribera E., Milazzo A., Bruschi G. et al. Aortic complications after bicuspid aortic valve replacement: long-term results. *Ann. Thorac. Surg.* 2002;74(5):1773–1776. DOI: 10.1016/s0003-4975(02)04261-3.
13. Козлов Б.Н., Панфилов Д.С., Сондуев Э.Л., Лукинов В.Л. Сравнение радикального и ограниченного протезирования аорты при аневризме восходящего отдела: propensity score matching анализ. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(10):179–187.
[Kozlov B.N., Panfilov D.S., Sonduev E.L., Lukinov V.L. Ascending aortic aneurysm: Propensity score matching analysis of hemiarch and non-hemiarch replacement. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(10):179–187. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3887.
14. Mateos-Cáceres P.J., Zamorano-León J.J., Rodríguez-Sierra P., Macaya C., López-Farré A.J. New and old mechanisms associated with hypertension in the elderly. *Int. J. Hypertens.* 2012;2012:150107. DOI: 10.1155/2012/150107.
15. Balistreri C.R., Pisano C., Merlo D., Fattouch K., Caruso M., Incalcaterra E. et al. Is the mean blood leukocyte telomere length a predictor for sporadic thoracic aortic aneurysm? Data from a preliminary study. *Rejuvenation Res.* 2012;15(2):170–173. DOI: 10.1089/rej.2011.1273.
16. Белов Ю.В., Рыбаков К.Н., Губарев И.А., Салех А.З., Винокуров И.А. Ближайшие результаты лечения пациентов с пороком аортального клапана в сочетании с постстенотическим расширением восходящей аорты менее 5 см. *Новости хирургии.* 2020;28(4):370–376.
[Belov Yu.V., Rybakov K.N., Gubarev I.A., Salekh A.Z., Vinokurov I.A. Immediate treatment results of patients with aortic valve disease in combination with poststenotic dilation of the ascending aorta less than 5 cm. *Novosti Khirurgii.* 2020;28(4):370–376. (In Russ.)]. DOI: 10.18484/2305-0047.2020.4.370.
17. Milewski R.K., Habertheuer A., Bavaria J.E., Siki M., Szeto W.Y., Krause E. et al. Fate of remnant sinuses of Valsalva in patients with bicuspid and trileaflet valves undergoing aortic valve, ascending aorta, and aortic arch replacement. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2017;154(2):421–432. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2017.03.150.
18. Girdauskas E., Rouman M., Disha K., Key B., Dubslaff G., Theis B. et al. Functional aortic root parameters and expression of aortopathy in bicuspid versus tricuspid aortic valve stenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;67(15):1786–1796. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.02.015.

Информация о вкладе авторов

Козлов Б.Н. – разработка концепции и дизайна, общее руководство, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Панфилов Д.С. – разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания, написание черновика рукописи и участие в переработке статьи, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Базарбекова Б.А. – сбор данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, написание черновика рукописи и участие в переработке статьи.

Сондуев Э.Л. – сбор данных, проверка критически важного интеллектуального содержания и участие в переработке статьи.

Бойко А.М. – сбор данных, проверка критически важного интеллектуального содержания и участие в переработке статьи.

Information on author contributions

Kozlov B.N. – study concept and design, general supervision, revision of essential intellectual content, and final approval of the manuscript for publication.

Panfilov D.S. – study concept and design, revision of essential intellectual content, writing the draft of the manuscript, participating in the revision of article, and final approval of the manuscript for publication.

Bazarbekova B.A. – data collection, revision of critical intellectual content, writing the draft of the manuscript, participating in the revision of article, and drawing the figures.

Sonduev E.L. – data collection, revision of critical intellectual content, participating in the revision of article.

Boyko A.M. – data collection, revision of critical intellectual content, participating in the revision of article.

Сведения об авторах

Козлов Борис Николаевич, д-р мед. наук, заведующий отделением сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-0217-7737.
E-mail: bnkozlov@yandex.ru.

Панфилов Дмитрий Сергеевич, д-р мед. наук, старший научный сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-2201-350X.
E-mail: pand2006@yandex.ru.

Базарбекова Ботажан Аскарбековна, сердечно-сосудистый хирург, отделение сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский

Information about the authors

Boris N. Kozlov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-0217-7737.
E-mail: bnkozlov@yandex.ru.

Dmitri S. Panfilov, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Scientist,Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0003-2201-350X.
E-mail: pand2006@yandex.ru.

Botazhan A. Bazarbekova, Cardiovascular Surgeon, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-7896-4446.
E-mail: botazhan.bazarbekova@yandex.ru.

медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-7896-4446.
E-mail: botazhan.bazarbekova@yandex.ru.

Сондуев Эрдэни Леонидович, сердечно-сосудистый хирург, отделение сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-0835-022X.
E-mail: erdeniooo@mail.ru.

Бойко Александр Михайлович, анестезиолог-реаниматолог, отделение анестезиологии и реанимации, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-2408-8874.
E-mail: boiko.cardio@yandex.ru.

Панфилов Дмитрий Сергеевич, e-mail: pand2006@yandex.ru.

Поступила 06.05.2022

Erdeni L. Sonduev, Cardiovascular Surgeon, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-0835-022X.
E-mail: erdeniooo@mail.ru.

Alexander M. Boiko, Anesthesiologist-Intensivist, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-2408-8874.
E-mail: boiko.cardio@yandex.ru.

Dmitri S. Panfilov, e-mail: pand2006@yandex.ru.

Received May 06, 2022

CC BY 4.0

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-143-152
УДК 616.11-018.26-073.756.8-037:616.127-005.8-036.11

Потенциальная роль радиомического анализа КТ-изображений эпикардиальной жировой ткани в прогнозе развития острого инфаркта миокарда

Е.В. Попов, Ю.Н. Ильюшенкова, А.Н. Репин, К.В. Завадовский, С.И. Сазонова

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия,
634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Введение. Мультиспиральная компьютерно-томографическая (МСКТ) коронароангиография (КАГ) является высокоинформативным методом визуализации атеросклеротических бляшек (АСБ) в коронарных артериях (КА) и оценки их структуры. В то же время данный метод имеет ряд существенных недостатков, связанных с внутривенным введением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств, а также высокой лучевой нагрузкой. Радиомический анализ бесконтрастных МСКТ-изображений позволяет вычислять большое количество дополнительных количественных показателей, которые потенциально могут быть ассоциированы с нестабильностью АСБ и степенью стенозирования КА. В то же время прогностическая и диагностическая ценность радиомических характеристик не исследована.

Цель: оценить наличие ассоциации между радиомическими показателями эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) на бесконтрастных МСКТ-изображениях сердца и степенью атеросклеротического стеноза КА у больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), а также частотой развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) в течение 5 лет у данной категории больных.

Материал и методы. Ретроспективно нами были просмотрены 100 исследований МСКТ-КАГ, выполненных с целью диагностики коронарной болезни сердца у пациентов. Были отобраны 39 пациентов, у которых имелись признаки стенозирования КА до 50% и которые числились в медицинских информационных системах (МИС) г. Томска в течение не менее 5 лет, а также 15 человек без признаков атеросклероза КА в качестве группы контроля. На бесконтрастных МСКТ-изображениях сердца всех пациентов (54 чел.) оценивали объем ЭЖТ и вычисляли 837 радиомических характеристик. По данным МИС г. Томска отслеживали факт наличия или отсутствия перенесенного в течение 5 лет после МСКТ-КАГ ОИМ у каждого больного. Статистическое сравнение показателей выполняли в группе контроля (группа 2) и в группе исследования (группа 1), а также в подгруппах больных с ОИМ (группа 1б) и без него (группа 1а).

Результаты. При сравнении группы 1 с группой контроля 2 были установлены значимые отличия ($p < 0,05$) по всем радиомическим показателям, плотности и объему ЭЖТ. Корреляционный анализ не выявил взаимосвязей между радиомическими характеристиками ЭЖТ и степенью стеноза КА, а также кальциевым индексом. По результатам анализа информации из МИС г. Томска группа 1 была разделена на 2 подгруппы: без ОИМ (подгруппа 1а; $n = 27$ (50%)) и с ОИМ (подгруппа 1б; $n = 12$ (22%)). При сравнении подгрупп 1а и 1б значимых различий в объеме и плотности ЭЖТ выявлено не было ($p > 0,05$), однако существенно различались 7 из 837 радиомических показателей. Множественный регрессионный анализ продемонстрировал, что «Нормализованная неоднородность зоны серого цвета» (Size Zone Nonuniformity) матрицы зоны уровней серого цвета (SZN – GLSZM) и «Дисперсия уровней серого цвета» (Gray Level Variance – GLCM) матрицы совместного возникновения уровней серого цвета являются независимыми предикторами развития ОИМ в течение 5 лет. По результатам ROC-анализа, логистическая модель с включением данных радиомических характеристик продемонстрировала высокие показатели чувствительности и специфичности в прогнозе развития ОИМ (cut-off point < 8025,7; специфичность – 96%, чувствительность – 75%, AUC = 0,806; $p < 0,001$ для SZN; cut-off point < 4,08; специфичность – 93%, чувствительность – 83%, AUC = 0,861; для GLV; $p < 0,001$).

Выводы. Радиомические характеристики SZN GLSZM и GLV GLCM ЭЖТ на бесконтрастных МСКТ-изображениях ассоциированы с частотой развития ОИМ у больных с атеросклерозом КА. Радиомический анализ ЭЖТ потенциально может быть использован для персонализированной оценки риска развития ОИМ.

Ключевые слова:	радиомика, текстурный анализ, острый коронарный синдром, атеросклероз.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Попов Евгений Викторович, e-mail: popov-yevgeniy92@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности:	исследование выполнено в рамках государственного задания.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие было получено от каждого пациента перед выполнением МСКТ-коронароангиографии. Для ретроспективного анализа не требовалось разрешения локального этического комитета.
Для цитирования:	Попов Е.В., Ильюшенкова Ю.Н., Репин А.Н., Завадовский К.В., Сазонова С.И. Потенциальная роль радиомического анализа КТ-изображений эпикардиальной жировой ткани в прогнозе развития острого инфаркта миокарда. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2023;39(3):143–152. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-143-152.

The potential role of radiochemical analysis of CT images of epicardial adipose tissue in the prognosis of acute myocardial infarction

Evgeny V. Popov, Yuliya N. Ilyushenkova, Alexey N. Repin, Konstantin V. Zavadovsky, Svetlana I. Sazonova

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia,
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Introduction. Multispiral computed tomography (MSCT) coronary angiography (CAG) is a highly informative method of visualizing atherosclerotic plaques in the coronary arteries and assessing their structure. At the same time, this method has a few significant drawbacks associated with the intravenous administration of iodine-containing radiopaque agents as well as high radiation exposure. The radiomic analysis of contrast-free MSCT images allows calculating many additional quantitative parameters, which can potentially be associated with atherosclerotic plaque instability and the degree of coronary artery stenosis. At the same time, the prognostic and diagnostic value of radiomic characteristics has not been investigated.

Aim: To assess whether there is an association between radiomic indexes of EAT on non-contrast MSCT cardiac images with the degree of atherosclerotic coronary artery stenosis in patients with stable CAD, as well as the incidence of acute coronary syndrome (ACS) within 5 years in this category of patients.

Material and Methods. We retrospectively reviewed 100 MSCT-CAG studies performed to diagnose coronary heart disease in patients. 39 patients with signs of coronary stenosis up to 50% and registered in Tomsk medical information systems (MIS) for at least 5 years were selected, as well as 15 people without signs of coronary arteries (CA) atherosclerosis as a control group. Epicardial adipose tissue (EAT) volume was assessed and 837 radiomic characteristics were calculated on non-contrasted MSCT cardiac images of all patients (54 people). The presence or absence of ACS within 5 years after MSCT-CAG in each patient was monitored according to Tomsk MIS data. Statistical analysis and comparison of indices were performed in control group (group 2) and study group (group 1), as well as in subgroups of patients who had suffered AMI (group 1a) and those who had not (group 1b).

Results. When comparing group 1 with the control group, significant differences ($p < 0.05$) were found for all radiomic parameters, density, and volume of EAT. Correlation analysis did not reveal any relationship between the radiomic characteristics of EAT and the degree of coronary artery stenosis, as well as the calcium index. According to the results of the MIS of Tomsk analysis, group 1 was divided into 2 subgroups: without ACS (group 1a; $n = 27$ (50%)) and with ACS (group 1b; $n = 12$ (22%)). When comparing subgroups 1a and 1b, there were no significant differences in the volume and density of EAT ($p > 0.05$), however, 8 out of 837 radiomic parameters differed significantly. Multiple regression analysis has shown that the Size Zone Nonuniformity gray level zone matrix (SZN-GLSZM) and Gray Level Variance (GLCM) gray co-occurrence matrix are independent predictors of the development of ACS within 5 years. According to the results of the ROC analysis, the logistic model with the inclusion of radiomic data showed high sensitivity and specificity in predicting the development of ACS (cut-off point <8025.7; specificity 96%, sensitivity 75%, AUC = 0.806, $p < 0.001$ for SZN; cut-off point <4.08; specificity 93%, sensitivity 83%, AUC = 0.861 for GLV; $p < 0.001$).

Conclusion. SZN GLSZM and GLV GLCM radiomic features on non-contrast MSCT images of EAT are associated with the incidence of ASC in patients with coronary artery atherosclerosis. Radiomic analysis of EAT could potentially be used for personalized assessment of the ACS risk.

Keywords:	radiomics, texture analysis, acute coronary syndrome, atherosclerosis.
Conflict of interest:	the authors declare no conflict of interest.
Financial disclosure:	the study was carried out in the framework of the state assignment.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from each patient before coronary MSCT angiography. Retrospective review did not require local ethics committee approval.
For citation:	Popov E.V., Ilyushenkova Y.N., Repin A.N., Zavadovsky K.V., Sazonova S.I. The potential role of radiochemical analysis of CT images of epicardial adipose tissue in the prognosis of acute myocardial infarction. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2023;38(3):143–152. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-3-143-152.

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одним из наиболее распространённых сердечно-сосудистых заболеваний и представляет собой главную причину смертности населения во всем мире [1]. В диагностике ИБС для визуализации коронарных артерий (КА) широко применяется компьютерная томографическая коронароангиография (КТ-КАГ) [1, 2]. Метод имеет высокую диагностическую и прогностическую значимость, позволяет определить наличие коронарного атеросклероза, оценить степень стенозирования КА, количество атеросклеротических бляшек (АСБ), их тип, выявить признаки нестабильности АСБ [1, 2]. В то же время КТ-КАГ имеет ряд ограничений, связанных преимущественно с внутривенным введением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств, а также высокой лучевой нагрузкой [1]. Поэтому актуальна разработка более безопасных, новых диагностических подходов [3].

В последние годы были предприняты попытки применения радиомической оценки (извлечение количественных показателей с помощью программного обеспечения) КТ-изображений сердца для выявления дополнительных признаков нестабильности АСБ, прогноза прогрессирования коронарного атеросклероза и развития острого коронарного синдрома (ОКС) [4–12]. При этом радиомическому анализу подвергались не только АСБ, но и периваскулярная (ПЖТ), а также эпикардиальная жировая ткань (ЭЖТ), которые, как известно, взаимодействуют со стенкой КА на клеточном и молекулярном уровнях [5, 11, 12]. В нескольких исследованиях были показаны различия между радиомическими характеристиками АСБ и ПЖТ больных, перенесших ОИМ, и группами контроля [8, 11, 12], однако диагностическая и прогностическая ценность этих показателей пока не установлена. Мы предположили, что радиомические характеристики ЭЖТ на КТ-изображениях сердца могут быть ассоциированы с выраженностью коронарного атеросклероза и могут иметь прогностическое значение.

Цель: оценить наличие ассоциации между радиомическими показателями ЭЖТ на бесконтрастных КТ-изображениях сердца и степенью атеросклеротического стеноза КА у больных стабильной ИБС, а также частотой развития ОИМ в течение 5 лет у данной категории больных.

Материал и методы

На первом этапе для формирования группы исследования и группы контроля ретроспективно был выполнен скрининг 100 КТ-коронароангиограмм пациентов (средний возраст – 63,5 ± 9,4 года; 50 мужчин и 50 женщин), проходивших обследование в НИИ кардиологии Томского НИМЦ в 2013–2018 гг. с целью исключения ИБС, а также ретроспективный анализ их историй болезни, поиск информации о пациенте в регистре ОИМ и медицинской информационной системе «БАРС. Здравоохранение» г. Томска. Из них были отобраны пациенты, соответствовавшие критериям включения и исключения.

Критериями включения в группу исследования являлись:

1. Возраст старше 18 лет.
2. Выявленный по данным КТ-КАГ коронарный атеросклероз со стенозированием просвета сосуда не более 50% (одно-, двухсосудистое поражение КА).
3. Наличие сведений о пациенте в регистре ОИМ г. Томска.
4. Подписанное информированное согласие на участие в научном исследовании с последующим анализом данных.

Критерии включения в группу контроля:

1. Возраст старше 18 лет.
2. Отсутствие коронарного атеросклероза по данным КТ-КАГ.
3. Подписанное информированное согласие на участие в научном исследовании с последующим анализом данных.

Критерии исключения для группы исследования и группы контроля:

1. ОКС давностью менее месяца перед проведением КТ-КАГ.
2. Реваскуляризация миокарда до обследования.
3. Хроническая сердечная недостаточность > III ФК по NYHA.
4. Фракция выброса левого желудочка < 50%.
5. Клапанные поражения сердца со степенью стеноза или недостаточности > I.
6. Воспалительные заболевания сердца (миокардит, эндокардит и пр.).
7. Кардиомиопатии.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

По результатам скрининга в группу исследования были включены 39 пациентов (возраст 63 ± 8,8 лет; 28 мужчин и 11 женщин), а в группу контроля – 15 пациентов, сопоставимых по полу и возрасту. Клиническая характеристика обеих групп представлена в таблице 1.

У всех пациентов на бесконтрастных КТ-изображениях сердца была выполнена сегментация ЭЖТ с оценкой его морфометрических и радиомических характеристик. В дальнейшем эти показатели сравнивали между основной группой и группой контроля, а также между подгруппами пациентов, перенесших и не перенесших ОИМ в течение 5 лет, по данным из МИС. Кроме того, исследовали наличие корреляции между степенью атеросклеротического стеноза КА, индексом коронарного кальция (ИКК) и радиомическими характеристиками ЭЖТ.

Рис. 1. Дизайн исследования
Примечание: КТ – компьютерная томография, МИС – медицинские информационные системы г. Томска, ОИМ – острый инфаркт миокарда, КА – коронарные артерии, ОКС – острый коронарный синдром, ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань.
Fig. 1. Study design
Note: CT – computed tomography, ACS – acute coronary syndrome, MIS – medical information systems of Tomsk, CA – coronary arteries, EAT – Epicardial adipose tissue.

Таблица 1. Клинические, морфометрические и радиомические характеристики пациентов
Table 1. Clinical, morphometric and radiomic characteristic of patients

Клинические характеристики Clinical characteristic	Группа 1 Group 1, *n* = 39	Группа 2 Group 2, *n* = 15	*p*-value
Возраст, *M* ± *SD* Age, *M* ± *SD*	63 ± 8,8	60 ± 7,5	< 0,05
Претестовая вероятность ИБС, %, (*M* ± *SD*) Pre-test probability of CHD, %, (*M* ± *SD*)	54,7 ± 18,8	30 ± 15,1	
Функциональный класс хронической сердечной недостаточности по NYHA Functional class of chronic heart failure according to NYHA	I–III	–	
Гипертоническая болезнь, *n* (%) Hypertension, *n* (%)	29 (77)	–	
Сахарный диабет, *n* (%) Diabetes, *n* (%)	6 (15)	–	
Курение, *n* (%) Smoking, *n* (%)	12 (31)	–	
Ожирение (ИМТ > 30), *n* (%) Obesity (BMI > 30), *n* (%)	26 (69)	–	
Гиперхолестеринемия, *n* (%) Hypercholesterolemia, *n* (%)	20 (53)	–	

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, NYHA – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация, ИМТ – индекс массы тела.
Note: CHD – coronary heart disease, NYHA – New York Heart Association, BMI – body mass index.

Мультиспиральная компьютерная томографическая коронароангиография

МСКТ-КАГ была выполнена на 64-детекторном КТ сканере (GE Discovery NM/CT 570c, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA). Исследование состояло из 2 фаз сканирования. Первая фаза – бесконтрастная (Ca-scoring), была выполнена в ЭКГ-синхронизированном режиме с напряжением трубки 120 мА, скоростью оборота трубки 400 мс, толщиной срезов 1,25 мм. Контрастная серия исследований была выполнена в ретроспективном ЭКГ-синхронизированном спиральном режиме с напряжением трубки 120–140 kV, силой тока 200–700 mAs (в зависимости от веса пациента), скоростью оборота трубки 0,35 с, толщиной срезов 0,625 мм и питчем 0,18:1–0,24:1 (в зависимости от частоты сердечных сокращений). Контрастирование коронарного русла, крупных сосудов и полостей сердца осуществляли посредством внутривенного введения йодсодержащего контрастного вещества (концентрация йода – 370–400 мг/мл) в объеме 70–110 мл (в зависимости от веса пациента), со скоростью 5 мл/с. Полученные данные были реконструированы в фазе диастолы (преимущественно 75% продолжительности интервала RR) и проанализированы при помощи рабочей станции Advantage Workstation 4.6, GE Healthcare с подсчетом ИКК и анализом степени стенозирования КА [1, 2].

Сегментация ЭЖТ и получение радиомических показателей

Сегментацию ЭЖТ выполняли на изображениях без контрастного усиления. Оценивали весь объем ЭЖТ, включая периваскулярную жировую клетчатку. Радиомические характеристики были получены с помощью программного обеспечения 3D-Sliser и модуля Radiomics (версия 5.0.3) [4, 13]. Сегментацию ЭЖТ на бесконтрастной КТ проводили ручным методом. Выделение области интереса производили от бифуркации легочного ствола до основания сердца с учетом плотности жировой ткани (от –190 до –30 HU) (рис. 2). С помощью расширения Sliser Radiomics получены радиомические

показатели: статистика первого порядка (First order); статистика второго порядка (матрица совпадений уровня серого – GLCM, матрица зависимостей уровня серого – GLDM, матрица длины пробега уровня серого – GLRM, матрица зоны уровня серого – GLZM, матрица различий соседних уровней серого – NGLDM) [14–16]. Общее количество полученных радиомических показателей составило 837.

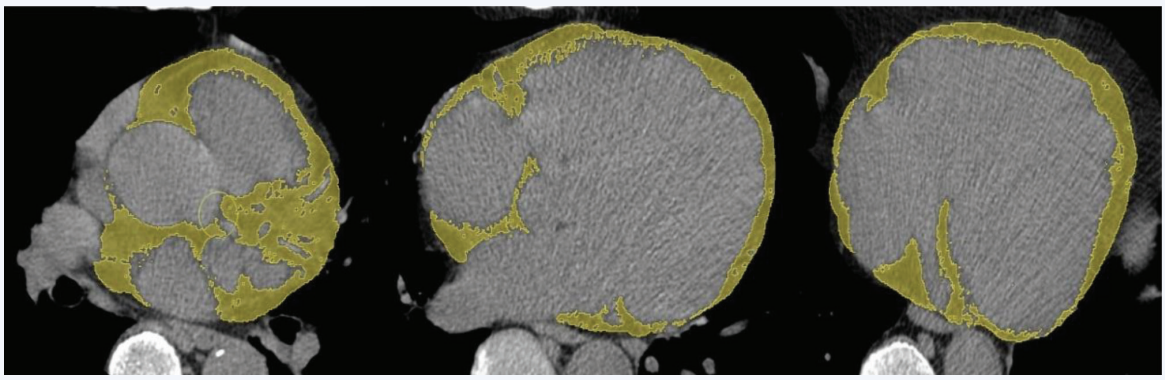


Рис. 2. Сегментация эпикардиальной жировой ткани (желтым цветом выделена эпикардиальная жировая ткань)
Fig. 2. Epicardial adipose tissue segmentation (epicardial adipose tissue highlighted in yellow)

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов выполнена при помощи программ STATISTICA 12.0 (StatSoft Inc., Талса, Оклахома, США), SPSS 21.0 (SPSS Inc., Чикаго, Иллинойс, США). Большинство исследуемых количественных показателей не имели нормального распределения (нормальность проверялась по критерию Колмогорова – Смирнова), в связи с чем были представлены медианой и межквартильным интервалом *Me* (Q_1; Q_3). Нормально распределенные количественные показатели были представлены средним значением и стандартным отклонением *M* ± *SD*. Категориальные показатели представлены абсолютными (*n*) и относительными (в %) частотами встречаемости. Статистическую значимость межгрупповых различий количественных показателей в группах оценивали с помощью критерия Манна – Уитни. Категориальные показатели сравнивались с помощью точного критерия Фишера. Для определения статистически значимых радиомических предикторов развития ОИМ была построена модель логистической регрессии, проведен ее ROC-анализ. Пороговый уровень статистической значимости составил $p = 0,05$.

Результаты

Сравнение морфометрических и радиомических показателей ЭЖТ в группе пациентов с атеросклерозом КА и в группе контроля показало значимые статистические различия практически по всем радиомическим характеристикам, при этом значимых различий по объему и плотности ЭЖТ выявлено не было (табл. 2, рис. 3). Для дальнейшего анализа методом главных компонент было отобрано 7 радиомических показателей, характеризующих изменения в ЭЖТ. По результатам корреляционного анализа, выполненного в группе 1, наличия линейной связи между радиомическими показателями ЭЖТ и значением ИКК, а также степенью стеноза КА обнаружено не было ($r = –0,2$ и $r = 0,2$; $p < 0,05$).

По данным из МИС г. Томска было установлено, что в течение 5 лет ОИМ перенесли 12 (31%) пациентов из 39, включенных в исследование. В соответствии с этими результатами группа исследования была разделена на 2 подгруппы – пациенты без ОИМ (подгруппа 1а) и пациенты, перенесшие ОИМ (подгруппа 1б). В указанных подгруппах был выполнен сравнительный статистический анализ ряда клинических показателей больных, а также морфометрических и радиомических характеристик ЭЖТ (табл. 3, рис. 4.).

Таблица 2. Сравнение радиомических показателей пациентов в группах с атеросклеротическим поражением коронарных артерий (группа 1) и контрольной (группа 2)

Table 2. Radiomic parameters of patients with atherosclerotic coronary artery disease (group 1) and control (group 2)

Радиомические показатели Radiomic parameters	Группа 1 Group 1, *Me* (Q_1; Q_3)	Группа 2 Group 2 *Me* (Q_1; Q_3)	*p*-value
Асимметрия Skewness	–0,29 (–0,44; –0,23)	–0,68 (–0,75; –0,43)	<0,05
Плотность, HU Density, HU	–85 (–88; –83)	–80 (–86; –77)	NS

Примечание: NS – не значимо.

Note: NS – not significant.

При этом значимые различия были выявлены лишь по 7 радиомическим показателям, частоте сахарного диабета 2-го типа и курения, но не было выявлено отличий по плотности жировой ткани и объему. Согласно однофакторному логистическому регрессионному анализу, только 2 радиомических показателя продемонстрировали связь с развитием ОКС. Многофакторный логистический регрессионный анализ, скорректированный с учетом пола, возраста и факторов риска (табл. 4), показал, что только параметры «Нормализованная неоднородность зоны серого цвета» (Size Zone Nonuniformity) матрицы зоны уровней серого цвета (SZN -GLSZM) и «Дисперсия уровней серого цвета» (Gray Level Variance) матрицы совместного возникновения уровней серого цвета (GLCM) являются независимыми предикторами развития ОИМ в течение 5 лет (рис. 5).

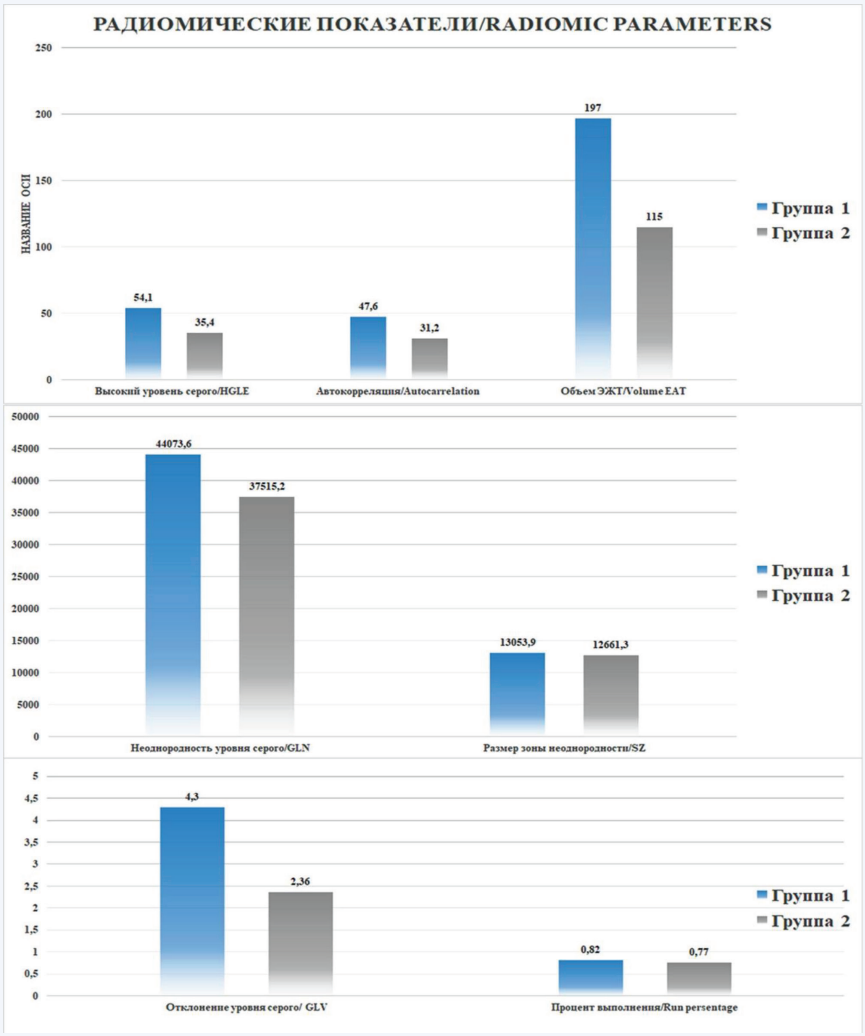


Рис 3. Сравнение радиомических показателей пациентов в группах с атеросклеротическим поражением коронарных артерий (группа 1) и в группе контроля (группа 2)
Fig 3. Radiomic parameters of patients with atherosclerotic coronary artery disease (group 1) and control (group 2)
Примечание: ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань.
Note: Note: EAT – epicardial adipose tissue, HGLE - high gray level emphasis, GLN – gray level nonuniformity,, GLV – gray level variance.

Таблица 3. Клинические и радиомические характеристики пациентов подгрупп 1а и 1б
Table 3. Clinical and radiomic characteristics of patients in subgroups 1a and 1b

Характеристики Characteristics	Подгруппа 1а, *n* = 27 (69%) Subgroup 1a, *n* = 27 (69%)	Подгруппа 1б, *n* = 12 (31%) Subgroup 1b, *n* = 12 (31%)	*p*-value
Претестовая вероятность ИБС, *M* ± *SD*, % Pre-test probability of CHD, *M* ± *SD*, %	45 ± 19	55 ± 19	> 0,05
Гиперхолестеринемия, *n* (%) Hypercholesterolemia, *n* (%)	16 (59)	4 (33)	
Асимметрия, *Me* (Q_1; Q_3) Skewness, *Me* (Q_1; Q_3)	–0,29 (–0,41; –0,2)	–0,28 (–0,51; –0,24)	
Сахарный диабет, *n* (%) Diabetes, *n* (%)	6 (22)	0	
Курение, *n* (%) Smoking, *n* (%)	11 (41)	1 (8)	
Ожирение, *n* (%) Obesity, *n* (%)	19 (70)	7 (58)	
Гипертоническая болезнь, *n* (%) Hypertension, *n* (%)	19 (70)	9 (75)	
Макс. стеноз КА, *M* ± *SD*, % Max. stenosis of CA, *M* ± *SD*, %	60 ± 25	63 ± 31	
Возраст, *M* ± *SD*, лет Age, *M* ± *SD*, y.	64 ± 8	63 ± 9	
Пол мужской, *n* (%) Sex male, *n* (%)	19 (71)	9 (75)	
Плотность ЭЖТ, *M* ± *SD*, HU Density EAT, *M* ± *SD*, HU	–85,7 ± 3,9	–83,8 ± 6,37	

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, КА – коронарные артерии, ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань.
Note: CHD – coronary heart disease, CA – coronary arteries, EAT – epicardial adipose tissue.

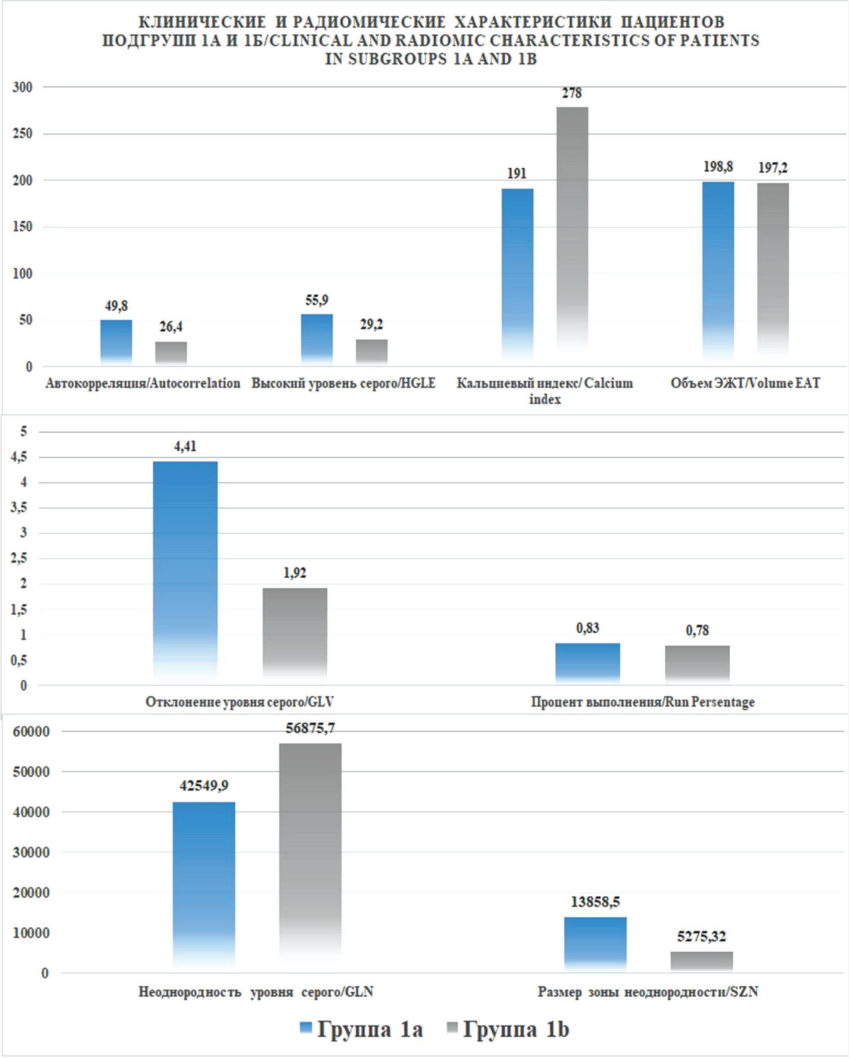


Рис. 4. Клинические и радиомические характеристики пациентов подгрупп 1а и 1б
Fig. 4. Clinical and radiomic characteristics of patients in subgroups 1a and 1b
Примечание: ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань.
Note: HGLE – high gray level emphasis, EAT – epicardial adipose tissue, GLV – gray level variance, GLN – gray level nonuniformity, SZN – size zone nonuniformity.

Таблица 4. Результаты одно- и многофакторного регрессионного анализа
Table 4. Results of single and multivariate regression analyses

Показатели Parameters	Однофакторный анализ Single-factor analysis		Многофакторный анализ Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	*p*-value	OR (95% CI)	*p*-value
Возраст Age	0,98 (0,9–1,07)	0,7	NS	> 0,05
Предтестовая вероятность Pre-test probability	1,02 (0,98–1,06)	0,16	NS	
Гиперхолестеринемия / Hypercholesterolemia	0,34 (0,08–1,4)	0,14	NS	
Ожирение (ИМТ > 30) Obesity (BMI > 30)	0,58(0,14–2,4)	0,46	NS	
Гипертоническая болезнь / Hypertension	2,1 (0,37–11,85)	0,39	NS	
Сахарный диабет Diabetes	–	–	NS	
Курение Smoking	0,13 (0,015–1,17)	0,07	NS	
Пол (мужской) Sex (male)	1,2 (0,26–5,9)	0,7	NS	
Кальциевый индекс Calcium index	1,0 (0,9–1,0)	0,4	NS	
Максимальный стеноз КА Maximum stenosis of the CA	1,0 (0,98–1,03)	0,6	NS	
Объем ЭЖТ Volume EAT	1,0 (0,9–1,0)	0,89	NS	
Плотность ЭЖТ Density EAT	1,08 (0,9–1,26)	0,26	NS	

Окончание табл. 4
End of table 4

Показатели Parameters	Однофакторный анализ Single-factor analysis		Многофакторный анализ Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	*p*-value	OR (95% CI)	*p*-value
Неоднородность уровня серого GLN	1,0 (1,0–1,0)	0,1	NS	> 0,05
Автокорреляция Autocorrelation	0,77 (0,64–0,92)	< 0,01*	NS	
Асимметрия Skewness	0,3 (0,02–3,89)	0,36	NS	
Отклонение уровня серого GLV	0,1 (0,02–0,49)	< 0,01*	0,01(0,0006 0,288)	< 0,01
Процент выполнения Run Percentage	6,29-10×35(1,5-10×-38 –0,01)	< 0,01*	NS	> 0,05
Размер зоны неоднородности SZN	0,99 (0,99–0,99)	< 0,01*	1,0004 (1,01,0008)	< 0,05
Высокий уровень серого HGLE	0,8 (0,7–0,9)	< 0,05*	NS	> 0,05

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, КА – коронарные артерии, ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань, NS – не значимо.

Note: BMI – body mass index, CA – coronary arteries EAT – epicardial adipose tissue, GLN – gray level nonuniformity, GLV – gray level variance, SZN – size zone nonuniformity, HGLE – high gray level emphasis, NS – not significant.

По результатам ROC-анализа, логистическая модель с включением данных радиомических характеристик продемонстрировала высокие показатели чувствительности и специфичности в прогнозе развития ОИМ (cut-off point < 8025,7; специфичность – 96%, чувствительность – 75%, AUC = 0,806, $p < 0,001$ для SZN; cut-off point = 4,08; специфичность – 93%, чувствительность – 83%, AUC = 0,861, $p < 0,001$ *для* GLV) (рис. 5).

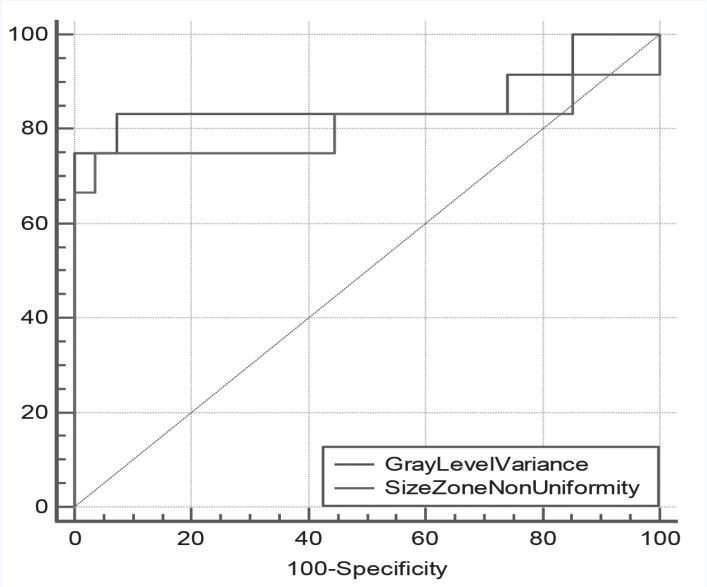


Рис 5. Результаты ROC-анализа для «Нормализованная неоднородность зоны серого цвета» (Size Zone Nonuniformity) матрицы зоны уровней серого цвета (SZN -GLSZM) и «Дисперсия уровней серого цвета» (Gray Level Variance) матрицы совместного возникновения уровней серого цвета (GLCM) в прогнозировании развития острого коронарного синдрома в течение 5 лет
Fig. 5. Results of ROC analysis for the Size Zone Nonuniformity (SZN -GLSZM) and Gray Level Variance (GLCM) of the Gray Level Matrix in predicting the development of ACS over 5 years

Обсуждение

Результаты нашей работы продемонстрировали отсутствие корреляционных взаимосвязей между степенью атеросклеротического стенозирования КА и показателями объема ЭЖТ, его рентгенологической плотности и радиомическими характеристиками. В то же время выявлена ассоциация радиомических показателей SZN и GLV, вычисленных по бесконтрастным КТ-изображениям ЭЖТ, с частотой развития ОИМ у больных с атеросклерозом КА. В частности повышению в исследуемой выборке частоты ОИМ соответствовало увеличение SZN (OR 1,0004 (1,0–1,0008)) и уменьшение GLV (OR 0,01(0,0006–0,288)). Оба показателя характеризуют неоднородность серого цвета в зоне интереса, то есть неравномерность текстуры, что с патофизиологической точки зрения может быть объяснено усилением фиброза, неангиогенеза, метаболической активности адипоцитов и изменением их структуры [11, 12]. Разнонаправленные ассоциации SZN и GLV с частотой ОИМ, вероятно, обусловлены различными

видами морфологических изменений ЭЖТ, характеризуемых данными показателями. Например, SZN может быть связан с выраженностью неоангиогенеза, а GLV – с рыхлостью ЭЖТ. В то же время все эти предположения могут быть доказаны или опровергнуты лишь путем сопоставления результатов радиомического анализа и клеточно-молекулярного исследования биоптатов ткани ЭЖТ, что не было выполнено в нашей работе.

В представленном исследовании обращает на себя внимание тот факт, что такие клинические характеристики, как курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, возраст, пол не были связаны с частотой ОИМ. Однако эти результаты согласуются с известными данными о том, что наличие перечисленных факторов ассоциировано лишь с развитием атеросклероза [1] и отчасти используется только для расчета предтестовой вероятности ИБС [1], но не ОИМ [17, 18]. У больных с атеросклерозом КА и стабильной ИБС предсказать развитие ОИМ на сегодняшний день невозможно, что еще раз подчеркивает актуальность поиска новых прогностических маркеров данного жизнеугрожающего заболевания.

Полученные нами данные, касающиеся диагностической и прогностической ценности радомического анализа ЭЖТ, согласуются с результатами недавно опубликованного исследования, в котором было показано, что радиомический индекс ослабления (Fat attenuation index) ЭЖТ ассоциирован с воспалительным процессом в стенке сосуда и окружающей жировой клетчатке и позволяет выявлять бляшки с высоким риском разрыва [19]. Поскольку ОКС нередко развивается у пациентов без обструктивного атеросклероза, необходимо уделять большое внимание выявлению признаков, указывающих на нестабильность АСБ. Предлагаемый радиомический анализ бесконтрастных КТ-изображений представляет собой более дешевый и безопасный подход для выявления пациентов высокого риска, по сравнению с широко используемым методом КТ-КАГ, и имеет потенциал для применения в качестве скринингового метода для оценки риска у больных с коронарным атеросклерозом.

Ограничениями представленного исследования являются малая выборка, ручные методы сегментации КТ-изображений, отсутствие морфологического исследования ЭЖТ [20].

Заключение

На сегодняшний день радиомический анализ представляет собой перспективный дополнительный инструмент визуализации. Внедрение данного метода в практику оценки и интерпретации КТ-изображений сердца позволит выявить новые диагностические и прогностические маркеры сердечно-сосудистой патологии, улучшить стратификацию риска и персонифицировать терапию у данной категории больных. Однако требуется стандартизация и валидация данной методики, а также дополнительные исследования, которые позволят соотнести радиомические характеристики с патофизиологическими изменениями, происходящими в тканях.

Наша работа продемонстрировала ассоциацию радиомических характеристик SZN GLSZM и GLV GLCM на бесконтрастных КТ-изображениях ЭЖТ с развитием ОИМ у больных с атеросклерозом КА. Это свидетельствует в пользу того, что показатели радиомического анализа ЭЖТ потенциально могут быть использованы в качестве дополнительных критериев для персонализированной оценки риска развития ОИМ. В то же время патофизиологические причины выявленных взаимосвязей остаются неясны, необходимы последующие исследования, направленные на сопоставление радиомического профиля КТ-изображений с изменениями ЭЖТ на молекулярно-клеточном уровне.

Литература / References

1. Ferrari R., Rosano G. 2019 guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: congratulations and criticism [published correction appears in: *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* 2021;7(3):179]. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* 2020;6(5):331–332. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvaa006.
2. Меркулова И.Н., Шария М.А., Миронов В.М., Шабанова М.С., Веселова Т.Н., Гаман С.А. и др. Возможности компьютерной томографии в выявлении атеросклеротических бляшек высокого риска у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST: сопоставление с внутрисосудистым ультразвуковым исследованием. *Кардиология.* 2020;60(12):64–75.
[Merkulova I.N., Shariya M.A., Mironov V.M., Shabanova M.S., Veselova T.N., Gaman S.A. et al. Computed tomography coronary angiography possibilities in “high risk” plaque identification in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: comparison with intravascular ultrasound. *Kardiologiia*. 2020;60(12):64–75. (In Russ.)]. DOI: 10.18087/cardio.2020.12. n1304.
3. Mayerhoefer M.E., Materka A., Langs G., Häggström I., Szczypiński P., Gibbs P. et al. Introduction to Radiomics. *J. Nucl. Med.* 2020;61(4):488–495. DOI: 10.2967/jnumed.118.222893.
4. Попов Е.В., Анашбаев Ж.Ж., Мальцева А.Н., Сазонова С.И. Радиомические характеристики текстурных изменений эпикардиальной жировой ткани при атеросклеротическом поражении коронарных артерий. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2021;10(4):6–16.
[Popov E.V., Anashbaev Z.Z., Maltseva A.N., Sazonova S.I. Radiomic features of epicardial adipose tissue in coronary atherosclerosis. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2021;10(4):6–16. (In Russ.)]. DOI: 10.17802/2306-1278-2021-10-4-6-16.
5. Cheng K., Lin A., Yuvaraj J., Nicholls S.J., Wong D.T.L. Cardiac computed tomography radiomics for the non-invasive assessment of coronary inflammation. *Cells.* 2021;10(4):879. DOI: 10.3390/cells10040879.
6. Kolossváry M., Jávorszky N., Karády J., Vecsey-Nagy M., Dávid T.Z., Simon J. et al. Effect of vessel wall segmentation on volumetric and radiomic parameters of coronary plaques with adverse characteristics. *J. Cardiovasc. Comput. Tomogr.* 2021;15(2):137–145. DOI: 10.1016/j.jcct.2020.08.001.
7. Kolossváry M., Karády J., Szilveszter B., Kitslaar P., Hoffmann U., Merkely B. et al. Radiomic features are superior to conventional quantitative computed tomographic metrics to identify coronary plaques with napkin-ring sign. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2017;10(12):e006843. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.117.006843.
8. Kolossváry M., Park J., Bang J.I., Zhang J., Lee J.M., Paeng J.C. et al. Identification of invasive and radionuclide imaging markers of coronary plaque vulnerability using radiomic analysis of coronary computed tomography angiography. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2019;20(11):1250–1258. DOI: 10.1093/ehjci/jez033.
9. Kolossváry M., Karády J., Kikuchi Y., Ivanov A., Schlett C.L., Lu M.T. et al. Radiomics versus Visual and histogram-based assessment to identify atheromatous lesions at coronary CT angiography: An ex *vivo* study. *Radiology.* 2019;293(1):89–96. DOI: 10.1148/radiol.2019190407.
10. Kolossváry M., De Cecco C.N., Feuchtner G., Maurovich-Horvat P. Advanced atherosclerosis imaging by CT: Radiomics, machine learning and deep learning. *J. Cardiovasc. Comput. Tomogr.* 2019;13(5):274–280. DOI: 10.1016/j.jcct.2019.04.007.
11. Oikonomou E.K., Siddique M., Antoniades C. Artificial intelligence in medical imaging: A radiomic guide to precision phenotyping of cardiovascular disease. *Cardiovasc. Res.* 2020;116(13):2040–2054. DOI: 10.1093/cvr/cvaa021.
12. Oikonomou E.K., Williams M.C., Kotanidis C.P., Desai M.Y., Marwan M., Antonopoulos A.S. et al. A novel machine learning-derived radiotranscriptomic signature of perivascular fat improves cardiac risk prediction using coronary CT angiography. *Eur. Heart J.* 2019;40(43):3529–3543. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz592.

13. Ilyushenkova J., Sazonova S., Popov E., Zavadovsky K., Batalov R., Archakov E. et al. Radiomic phenotype of epicardial adipose tissue in the prognosis of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation in patients with lone atrial fibrillation. *J. Arrhythm.* 2022;38(5):682–693. DOI: 10.1002/joa3.12760.
14. Zwanenburg A., Vallières M., Abdalah M.A., Aerts H.J.W.L., Andrearczyk V., Apte A. et al. The image biomarker standardization initiative: Standardized quantitative radiomics for high-throughput image-based phenotyping. *Radiology.* 2020;295(2):328–338. DOI: 10.1148/radiol.2020191145.
15. Fedorov A., Beichel R., Kalpathy-Cramer J., Finet J., Fillion-Robin J.C., Pujol S. et al. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magn. Reson. Imaging.* 2012;30(9):1323–1341. DOI: 10.1016/j.mri.2012.05.001.
16. Lambin P., Rios-Velazquez E., Leijenaar R., Carvalho S., van Stiphout R.G., Granton P. et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur. J. Cancer.* 2012;48(4):441–446. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.11.036.
17. Hamm C.W., Bassand J.P., Agewall S., Bax J., Boersma E., Bueno H. et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2011;32(23):2999–3054. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr236.
18. Writing Committee Members, Gulati M., Levy P.D., Mukherjee D., Amsterdam E., Bhatt D.L. et al. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the evaluation and diagnosis of chest pain: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J. Cardiovasc. Comput. Tomogr.* 2022;16(1):54–122. DOI: 10.1016/j.jcct.2021.11.009.
19. Antonopoulos A.S., Sanna F., Sabharwal N., Thomas S., Oikonomou E.K., Herdman L. et al. Detecting human coronary inflammation by imaging perivascular fat. *Sci. Transl. Med.* 2017;9(398):eaal2658. DOI: 10.1126/scitranslmed.aal2658.
20. Lee S., Han K., Suh Y.J. Quality assessment of radiomics research in cardiac CT: a systematic review. *Eur. Radiol.* 2022;32(5):3458–3468. DOI: 10.1007/s00330-021-08429-0.

Информация о вкладе авторов

Попов Е.В. – основной вклад в написание статьи, анализ и интерпретация данных.

Ильюшенкова Ю.Н. – активное участие в сборе данных с последующим участием в их анализе.

Репин А.Н. – активное участие в сборе данных с последующим участием в их анализе.

Завадовский К.В. – критический пересмотр публикации, окончательное утверждение версии для публикации.

Сазонова С.И. – разработка концепции и дизайна исследования, критический пересмотр публикации, окончательное утверждение версии для публикации.

Information on author contributions

Popov E.V. – main contribution to writing the article, data analysis and interpretation.

Ilyushenkova Ju.N. – active participation in data collection and analysis.

Repin A.N. – active participation in data collection and analysis.

Zavadovsky K.V. – critical revision of the publication, final approval of the version for publication.

Sazonova S.I. – development of the study concept and design, critical review of the publication, final approval of the publication version.

Сведения об авторах

Попов Евгений Викторович, младший научный сотрудник, лаборатория радионуклидных методов исследования, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-0772-6042.
E-mail: popov-yevgeniy92@mail.ru.

Ильюшенкова Юлия Николаевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория радионуклидных методов исследования, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-8649-3648.
E-mail: ilyushenkova_cardio@mail.ru.

Репин Алексей Николаевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением амбулаторной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-7123-0645.
E-mail: ran@cardio-tomsk.ru.

Завадовский Константин Валерьевич, д-р мед. наук, заведующий отделом лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-1513-8614.
E-mail: konstz@cardio-tomsk.ru.

Сазонова Светлана Ивановна, д-р мед. наук, исполняющий обязанности заведующего лабораторией радионуклидных методов исследования, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-2799-3260.
E-mail: sazonova_si@mail.ru.

Попов Евгений Викторович, e-mail: popov-yevgeniy92@mail.ru.

Поступила 27.12.2022

Information about the authors

Evgeny V. Popov, Junior Research Scientist, Department of Nuclear Medicine, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0003-0772-6042.
E-mail: popov-yevgeniy92@mail.ru.

Julia N. Ilyushenkova, Cand. Sci. (Med.), PhD, Senior Research Scientist Department of Nuclear Medicine, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-8649-3648.
E-mail: ilyushenkova_cardio @mail.ru.

Alexey N. Repin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Ambulatory Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0001-7123-0645.
E-mail: ran@cardio-tomsk.ru.

Konstantin V. Zavadovsky, Dr. Sci. (Med.), Head of Department of Nuclear Medicine, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-1513-8614.
E-mail: konstz@cardio-tomsk.ru.

Svetlana I. Sazonova, Dr. Sci. (Med), Acting Head of Laboratory of Nuclear Medicine, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0003-2799-3260.
E-mail: sazonova_si@mail.ru.

Evgeny V. Popov, e-mail: popov-yevgeniy92@mail.ru.

Received December 27, 2022

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-153-162
УДК 616-056.25-073.43-8

Сравнительная оценка эхокардиографических показателей у лиц без диагностированных хронических неинфекционных заболеваний в зависимости от индекса массы тела

Е.А. Рогожкина[1], О.Н. Джиоева[1, 2], Р.К. Ангарский[1], А.А. Иванова[1], О.А. Максимова[1], О.М. Драпкина[1, 2]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации,
101990, Российская Федерация, Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3

[2] Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации,
127473, Российская Федерация, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

Аннотация

Цель: сопоставить показатели структурного ремоделирования и внутрисердечной гемодинамики у лиц без диагностированных ранее хронических неинфекционных заболеваний в зависимости от индекса массы тела (ИМТ).

Материал и методы. Проанализированы данные 123 человек в возрасте от 21 до 59 лет, которые прошли расширенный профилактический осмотр в ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, не имели хронических неинфекционных заболеваний и не принимали какую-либо медикаментозную терапию, влияющую на показатели центральной и периферической гемодинамики, а также липидный, углеводный и жировой обмен. Все обследуемые лица были разделены в зависимости от показателя ИМТ на 2 группы, сопоставимые по полу, но имеющие возрастные различия. Первую группу составили 60 человек (75% женщин) с ИМТ менее 30 кг/м^2, медиана возраста которых 40 лет (Q_1–Q_3: 35–48 лет). Вторая группа – 63 исследуемых (76,1% женщин) с ИМТ, равным или более 30 кг/м^2 в возрасте 48,5 года (Q_1–Q_3: 38–54 лет). Структурно-функциональные параметры сердца оценивались при трансторакальном эхокардиографическом исследовании, которое проводилось на ультразвуковом аппарате Philips EPIQ CVx 2D одним специалистом.

Результаты. В группе лиц с повышенным ИМТ были больше медианы относительной толщины стенки левого желудочка (ОТС ЛЖ) – 0,37 [0,34; 0,40] против 0,41 [0,37; 0,47], p = 0,01; индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) – 64,0 [53,0; 76,5] г/м^2 и 27,0 [23,1; 30,9] г/м^{2,7} против 82,0 [70,0; 92,0] г/м^2 и 38,1 [34,5; 46,5] г/м^{2,7}; p = 0,01; толщины эпикардиального жира (ТЭЖ) – 5 [4; 6] мм против 8 [5; 10] мм, p = 0,01, глобальной продольной деформации ЛЖ (left ventricular global longitudinal strain – LV GLS) –21,8 [–23,6…–19,7] % против –19,2 [–21,2…–18,2] %, p = 0,01. Были установлены прямые связи ИМТ с ИММЛЖ г/м^{2,7} (ρ = 0,746; p = 0,01), эпикардиальным жиром (ρ = 0,563; p = 0,01), LV GLS (ρ = 0,418; p = 0,01), ОТС (ρ = 0,438; p = 0,01), ИММЛЖ г/м^2 (ρ = 0,447; p = 0,01). В ходе работы выявлено, что при увеличении ИМТ на 1 кг/м^2 следует ожидать увеличение показателей ТЭЖ на 0,172 мм, продольной деформации ЛЖ – на 0,151%, ОТС – на 0,003, ИММЛЖ г/м^2 – на 1,200, ИММЛЖ г/м^{2,7} – на 1,116.

Заключение. Увеличение ИМТ ассоциировано с изменением показателей структурного ремоделирования и систолической функции ЛЖ. У лиц с повышенным ИМТ для определения структурного ремоделирования, изменения геометрии камер сердца необходимо использовать индексацию по росту, определять показатели GLS LV, а также ТЭЖ с целью выявления нарушений на ранних стадиях и своевременной профилактики осложнений.

Ключевые слова:	ожирение, эхокардиография, глобальная продольная деформация, стрейн левого предсердия, ремоделирование, толщина эпикардиального жира.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы «Эффективность низкочастотной чрескожной стимуляции блуждающего нерва в снижении веса и улучшении качества жизни у пациентов с ожирением» (№ госрегистрации 122031500407-5).

Рогожкина Елизавета Александровна, e-mail: lizarogozkina@gmail.com.

Соответствие принципам этики:	исследование соответствует этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы медицинских исследований с участием людей» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 266 от 19.06.2003 г.
Для цитирования:	Рогожкина Е.А., Джиоева О.Н., Ангарский Р.К., Иванова А.А., Максимова О.А., Драпкина О.М. Сравнительная оценка эхокардиографических показателей у лиц без диагностированных хронических неинфекционных заболеваний в зависимости от индекса массы тела. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2023;39(3):153–162. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-153-162.

Comparative assessment of echocardiographic parameters in persons without diagnosed chronic non-communicable diseases depending on body mass index

Elizaveta A. Rogozhkina[1], Olga N. Dzhioeva[1, 2], Ruslan K. Angarsky[1], Anna A. Ivanova[1], Olga A. Maximova[1], Oksana M. Drapkina[1, 2]

[1] National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, 10, building 3, Petroverigsky per., Moscow, 101990, Russian Federation

[2] A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 20, p. 1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation.

Abstract

Aim: To compare the indicators of structural remodeling and intracardiac hemodynamics in people without previously diagnosed chronic non-communicable diseases, depending on body mass index (BMI).

Material and Methods. We analyzed the data of 123 people aged 21 to 59 years who did not have chronic non-infectious diseases and did not take any drug therapy that affects the indicators of central and peripheral hemodynamics, as well as lipid, carbohydrate and fat metabolism. All the examined persons were divided depending on the BMI into 2 groups, comparable in sex, but with age differences. The first group consisted of 60 people (75% women) with a BMI < 30 kg/m^2, whose median age was 40 years (Q_1–Q_3: 35–48 years). The second group included 63 subjects (76.1% women) with BMI ≥ 30 kg/m^2 at the age of 48.5 years (Q_1–Q_3: 38–54 years). Structural and functional parameters of the heart were assessed during transthoracic echocardiography, which was performed on the Philips EPIQ CVx 2D ultrasound machine by one specialist.

Results. In the group of persons with increased BMI, the average values of the left ventricular relative wall thickness (RWT LV) were higher – 0.37 [0.34; 0.40] versus 0.41 [0.37; 0.47], p = 0.01; left ventricular mass index (LVMI) – 64.0 [53.0; 76.5] g/m^2 and 27.0 [23.1; 30.9] g/m^{2,7} vs. 82.0 [70.0; 92.0] g/m^2 and 38.1 [34.5; 46.5] g/m^{2,7}, p = 0.01; epicardial fat (EF) – 5 [4; 6] mm vs. 8 [5; 10] mm, p = 0.01, left ventricular global longitudinal strain (LV GLS) –21.8 [–23.6…–19.7]% vs. –19.2 [–21.2…–18.2] %, p = 0.01. Statistically direct correlations of BMI with LVMI g/m^{2,7} (ρ = 0.746; p = 0.01), EF (ρ = 0.563; p = 0.01), LV GLS (ρ = 0.418; p = 0 .01), RWT (ρ = 0.438; p = 0.01). With an increase in BMI by 1 kg/m^2, one should expect an increase in the thickness of EF by 0.172 mm, longitudinal deformation of the LV by 0.151%, RWT by 0.003, LVMI, g/m^2 by 1.200, LVMI g/m^{2,7} by 1.116.

Conclusion. The increase in BMI is associated with changes in structural remodeling and systolic function of the LV. In individuals with increased BMI, to determine structural remodeling and changes in the geometry of the heart chambers, it is necessary to use growth indexing, to determine indicators of GLS LV, to determine the thickness of EF in order to detect intracardiac hemodynamic disorders in the early stages and timely prevention of complications.

Keywords:	obesity, echocardiography, global longitudinal deformity, left atrial strain, remodeling, epicardial fat thickness.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

Adherence to ethical standards:	The study complies with ethical standards developed in accordance with the Helsinki Declaration of the World Medical Association “Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects” as amended in 2000 and “Rules of Clinical Practice in the Russian Federation” approved by the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 266 dated 06/19/2003.
For citation:	Rogozhkina E.A., Dzhioeva O.N., Angarsky R.K., Ivanova A.A., Maximova O.A., Drapkina O.M. Comparative assessment of echocardiographic parameters in persons without diagnosed chronic non-communicable diseases depending on body mass index. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2023;38(3):153–162. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-3-153-162.

Введение

В современном мире ожирение является глобальной эпидемией среди людей всех возрастов, становясь независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [1]. По мере того как происходит избыточное накопление жировой ткани, возникают адаптационные изменения в структуре и функции практически всех систем органов, в том числе и сердца.

Ожирение является независимым предиктором почти всех сердечно-сосудистых заболеваний, увеличивая риск развития сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ), артериальной гипертонии, нарушений ритма сердца по типу фибрилляции предсердий [2]. Для оценки клинического течения и прогноза у большинства пациентов, в том числе и с ожирением, используется оценка систолической функции левого желудочка (ЛЖ) измерением фракции выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) по методу Симпсона [3]. Однако в настоящее время появляется все больше работ, демонстрирующих наличие систолической дисфункции ЛЖ у пациентов при нормальных показателях ФВ ЛЖ [4].

Определение ФВ ЛЖ является важным и широко используемым эхокардиографическим параметром, позволяющим определить тактику ведения пациентов и имеющим доказанное прогностическое значение, но она не является полноценным показателем сократительной способности и не имеет диагностического значения на ранних стадиях заболевания [5]. Поэтому для ранней диагностики нарушений сократительной способности миокарда желудочков и предсердий необходимо проводить исследование (LV GLS) деформации предсердий [6]. LV GLS изучен достаточно широко при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, однако о роли левого предсердия (ЛП) в патогенезе кардиальных осложнений при ожирении известно гораздо меньше [7, 8].

Ранее опубликованные исследования показали, что увеличение линейного размера ЛП может быть ассоциировано с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами [9]. Дилатация ЛП часто встречается у пациентов с СНсФВ и является маркером повышенного давления наполнения ЛЖ, что повышает риск декомпенсации СНсФВ [10]. Однако измерения линейного размера ЛП и даже индексированного конечного систолического объема ЛП имеют ограничения для раннего выявления повышенного давления наполнения ЛЖ и обладают меньшей чувствительностью, чем использование стрейна ЛП, определяемого с помощью технологии отслеживания серого пятна (speckle-tracking) [11].

На протяжении всего сердечного цикла ЛП играет важную роль в поддержании сокращения сердца, моделировании наполнения ЛЖ, действуя как резервуар во время систолы (LASr – резервуарный стрейн ЛП), проводник во время ранней диастолы (LAScd – кондуитный стрейн ЛП) и как бустерный насос во время поздней диастолы (LASct – контрактильный стрейн ЛП) [12]. Такое расширенное изучение функции ЛП позволит на ранних стадиях выявить нарушения внутрисердечной гемодинамики и предотвратить развитие структурного ремоделирования ЛП.

Для определения геометрии камер сердца у пациентов с ожирением необходимо оценивать относительную толщину стенки (ОТС), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) с поправкой на рост, поскольку возможна недооценка гипертрофии ЛЖ [13] при привычной индексации на площадь поверхности тела, как это делается при стандартизированном исследовании. Данные эхокардиографические параметры не всегда измеряются врачами инструментальной диагностики и неверно интерпретируются терапевтами и кардиологами, поскольку показатели трактуются без поправки на индекс массы тела (ИМТ). В связи с этим крайне важно оценить влияние избыточной массы тела на показатели, оцениваемые при эхокардиографическом исследовании, для внедрения актуальных данных в реальную клиническую практику.

Цель работы: сопоставить показатели структурного ремоделирования и внутрисердечной гемодинамики у лиц без диагностированных ранее хронических неинфекционных заболеваний в зависимости от ИМТ.

Материал и методы

Количество включенных в исследование пациентов рассчитано для обеспечения приемлемой мощности статистических выводов исследования. Проанализированы данные 123 человек в возрасте от 21 до 59 лет, которые прошли профилактический осмотр, не имели хронических неинфекционных заболеваний и не принимали какую-либо медикаментозную терапию, влияющую на показатели центральной и периферической гемодинамики, а также липидный, углеводный и жировой обмен. Исследуемые были разделены по значению ИМТ на 2 группы, сопоставимые по полу, но имеющие возрастные различия. Первую группу составили 60 человек (75% женщин) с ИМТ менее 30 кг/м^2, медиана возраста которых 40 [35; 48] лет. Вторая группа – 63 исследуемых (76,1% женщин) с ИМТ равным или более 30 кг/м^2, медиана возраста которых 48,5 [38; 55,5] лет.

Всем пациентам проводилось трансторакальное эхокардиографическое исследование с оценкой диастолической и систолической функций с дополнительной оценкой глобальной продольной деформации ЛЖ на ультразвуковом аппарате Philips EPIQ CVx 2D. Гипертрофию

ЛЖ (ГЛЖ) определяли с использованием критериев, специфичных для пола при индексации ММЛЖ на площадь поверхности тела (ППТ) (≥ 115 г/м^2 у мужчин, (≥ 95 г/м^2 у женщин)) и рост^{2,7} (≥ 50 г/м^{2,7} у мужчин, ≥ 47 г/м^{2,7} у женщин), поскольку при индексации по ППТ велик риск недооценки ГЛЖ у лиц с ожирением.

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью пакетов Microsoft Office Excel, SPSS 21.0 (IBM, USA), StatTech 3.1.7 (Россия). Категориальные показатели представлены абсолютными (*n*) и относительными (в %) частотами встречаемости. Все количественные данные описывались медианами (*Me*) и межквартильными промежутками [Q_1; Q_3] или диапазонами Q_1; Q_3. Нормальность выборочных распределений количественных показателей проверялась по критерию Шапиро – Уилка. В случае нормального распределения показателя дополнительно указывались его среднее значение и стандартное отклонение *M* ± *SD*. Сравнение нормально распределенных количественных показателей в двух независимых группах выполнялось с помощью критерия Стьюдента или с помощью критерия Манна – Уитни, если распределение показателя отличалось от нормального.

Для выявления корреляционной связи между количественными показателями использовался коэффициент корреляции Спирмена (ρ).

Для прогнозирования значений исследуемых количественных показателей в зависимости от ИМТ пациентов были построены модели линейной регрессии с поправкой на возраст. Критический уровень значимости при проверке гипотез был принят равным 0,05.

Результаты

Распространенность избыточной массы тела и ожирения среди исследуемых была высока и составила 54,5% (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика пациентов
Table 1. Patient characteristics

Показатели Parameters	Все пациенты All patients	Группа с ИМТ < 30 кг/м^2 Group with BMI < 30 kg/m^2	Группа с ИМТ ≥ 30 кг/м^2 Group with BMI ≥ 30 kg/m^2	*p*
Возраст, *Me* [Q_1; Q_3] Age, *Me* [Q_1; Q_3]	44,0 [42,0; 46,0]	40,0 [35,0; 48,0]	48,5 [38,0; 55,5]	0,01
ИМТ, кг/м^2, *Me* [Q_1; Q_3] BMI, кг/м^2, *Me* [Q_1; Q_3]	29,6 [29,1; 31,4]	24,4 [22,1; 27,2]	34,4 [31,5; 38,0]	0,01
Морбидное ожирение, *n*	–	0	20	0,01
ИО ЛП, мл/м^2, *Me* [Q_1; Q_3] LAVI, ml/m^2, *Me* [Q_1; Q_3]	24,2 [20,2; 26,8]	23,5 [19,9; 25,0]	25,1 [20,9; 29,3]	0,02
ФВ, %, *Me* [Q_1; Q_3] EF, %, Me [*Q1; Q3*]	64,0 [63,4; 65,3]	64,0 [62,0–67,0]	66,0 [64,0; 68,0]	0,06
E/e', *Me* [Q_1; Q_3] E/e', *Me* [Q_1; Q_3]	5,3 [4,4; 6,6]	4,8 [4,1; 5,5]	5,8 [4,7; 7,5]	0,01
ОТС, *Me* [Q_1; Q_3] RWT, *Me* [Q_1; Q_3]	0,38 [0,38; 0,41]	0,37 [0,34; 0,40]	0,41 [0,37; 0,47]	0,01
ИММЛЖ, г/м^2, *Me* [Q_1; Q_3] LVMI g/m^2, *Me* [Q_1; Q_3]	74,5 [61,2; 87,5]	64,0 [53,0; 76,5]	82,0 [70,0; 92,0]	0,01
ИММЛЖ, г/м^{2,7}, *Me* [Q_1; Q_3] LVMI g/m^{2,7}, *Me* [Q_1; Q_3]	34,6 [26,9; 42,7]	27,0 [23,1; 30,9]	38,1 [34,5; 46,5]	0,01
Гипертрофия миокарда ЛЖ, *n* LV myocardial hypertrophy, *n*	13	1	12	0,01
Концентрическое ремоделирование, *n* Concentric remodeling, *n*	25	5	20	0,01
LV GLS, %, *Me* [Q_1; Q_3]	–20,6 [–21,2…–20,0]	–22,0 [–23,6…–19,7]	–19,0 [–21,2…–18,2]	0,01
LASr (резервуарый стрейн ЛП), %, *Me* [Q_1; Q_3] LASr (reservoir strain LA), %, *Me* [Q_1; Q_3]	39,0 [34,9; 47,3]	41,8 [34,6; 52,0]	36,5 [35,0; 41,6]	0,01
LAScd (кондуитный стрейн ЛП), %, *Me* [Q_1; Q_3] LAScd (conduit strain LA), %, *Me* [Q_1; Q_3]	24,2 [20,5; 31,4]	–28,6 [–20,7; –32,8]	–24,0 [–20,5; –26,9]	0,05
LASct (контрактильный стрейн ЛП), %, *Me* [Q_1; Q_3] LASct (contractile strain LA), %, *Me* [Q_1; Q_3]	14,5 [12,1; 17,2]	–13,4 [–11,6; –17,7]	–14,7 [–12,6; –16,8]	0,38
Эпикардиальный жир, мм, *Me* [Q_1; Q_3] Epicardial fat, mm, *Me* [Q_1; Q_3]	6 [4,3; 8,2]	5 [4; 6]	8 [5; 10]	0,01

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, E/e' – показатель, отражающий давление наполнения ЛЖ, ФВ – фракция выброса, ИО ЛП – индекс объема левого предсердия, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ОТС – относительная толщина стенки, LV GLS – left ventricular global longitudinal strain.

Note: BMI – body mass index, E/e' – an index that reflects the LV filling pressure, EF – ejection fraction, LAVI – index of end-systolic volume of the left atrium, LVMI – left ventricular myocardial mass index, RWT – relative wall thickness, LV GLS – left ventricular global longitudinal strain.

ФВ ЛЖ у всех исследуемых была более 50% и статистически значимо не различалась между группами (*p* = 0,055).

В группе пациентов с ИМТ, равном или более 30 кг/м^2, медианы ИММЛЖ составили 82,0 г/м^2 и 38,1 г/ м^{2,7}, у исследуемых с нормальным весом – 64,0 кг/м^2 и 27,0 кг/м^{2,7} (см. табл. 1).

При анализе данных, полученных при проведении эхокардиографического исследования, у 11% исследуемых (13 пациентов) отмечалась гипертрофия миокарда ЛЖ, 12 человек из которых были с повышенной массой тела. В группе пациентов с ИМТ ≥ 30 кг/м^2 у большинства лиц регистрировался нормальный тип геометрии, у 5 человек было выявлено концентрическое ремоделирование,

у 1 – концентрическая гипертрофия. Чаще концентрическое ремоделирование встречалось у лиц с ожирением – 20 исследуемых, а также у 1 человека с концентрической гипертрофией и 1 с эксцентрической гипертрофией. (см. табл. 1).

При увеличении ИМТ на 1 кг/м^2 следует ожидать увеличение нормально распределенного показателя ИММЛЖ г/м^2 (p = 0,169) на 1,2. Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом детерминации R_{xy} = 0,474, что соответствует умеренной тесноте линейной связи ИММЛЖ и ИМТ по шкале Чеддока (табл. 2). Полученная модель объясняет 21,9% наблюдаемой дисперсии показателя ИММЛЖ г/м^2 (рис. 1).

Таблица 2. Модель линейной регрессии для индекса массы миокарда левого желудочка, г/м^2

Table 2. Linear regression model of left ventricular mass index, g/m^2

Предикторы Predictors	B	Стд. ошибка Standard error (SE)	*t*	*p*
Свободный член уравнения регрессии (пересечение) Intercept	32,993	8,737	3,776	< 0,001*
Возраст Age	0,128	0,153	0,835	0,406**
ИМТ BMI	1,200	0,254	4,731	< 0,001*

Примечание: – ИМТ – индекс массы тела, *различия показателей статистически значимы (p < 0,05), проведена коррекция различий по возрасту.

Note: – BMI – body mass index, *differences in indicators are statistically significant (p < 0.05), age-adjusted.

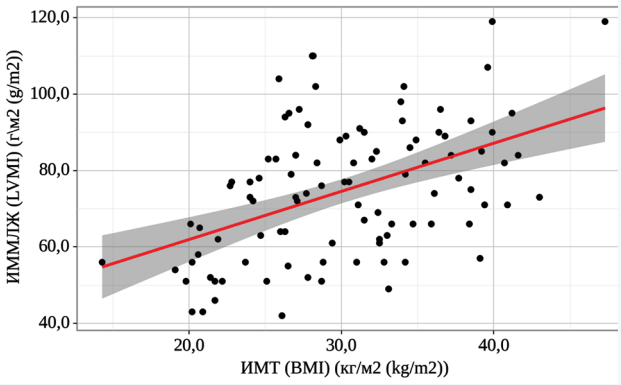


Рис. 1. Диаграмма рассеяния, характеризующая зависимость индекса массы миокарда левого желудочка (г/м^2) от индекса массы тела
Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка.
Fig. 1. Graph of the regression function characterizing the dependence of LVMI (g/m^2) on body mass index
Note: BMI – body mass index, LVMI – left ventricular myocardial mass index.

При увеличении возраста на 1 год следует ожидать увеличение ИММЛЖ г/м^{2,7} (отсутствует нормальное распределение, p < 0,001) на 1,200, при увеличении ИМТ на 1 кг/м^2 следует ожидать увеличение ИММЛЖ г/м^{2,7} на 1,116 (табл. 3). Полученная модель объясняет 49,0% наблюдаемой дисперсии показателя ИММЛЖ г/м^{2,7} (рис. 2).

Таблица 3. Модель линейной регрессии для индекса массы миокарда левого желудочка, г/м^{2,7} .

Table 3. Linear regression model of left ventricular mass index, g/m^{2,7} .

Предикторы Predictors	B	Стд. ошибка Standard error (SE)	*t*	*p*
Свободный член уравнения регрессии (пересечение) Intercept	–10,599	4,455	–2,379	0,019*
Возраст Age	0,271	0,078	3,472	< 0,001*
ИМТ BMI	1,116	0,128	8,727	< 0,001*

Примечание: – ИМТ – индекс массы тела, *различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Note: - BMI – body mass index, *differences in indicators are statistically significant (p < 0.05).

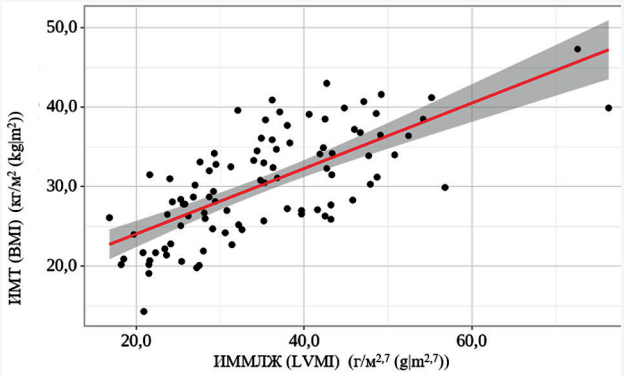


Рис. 2. График регрессионной функции, характеризующий зависимость индекса массы миокарда левого желудочка (г/м^{2,7}) от индекса массы тела
Примечание: – ИМТ – индекс массы тела, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка.
Fig. 2. Graph of the regression function characterizing the dependence of LVMI (g/m^{2,7}) on body mass index
Note: BMI – body mass index, LVMI – left ventricular myocardial mass index.

Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом детерминации R_{xy} = 0,746, что соответствует высокой тесноте линейной связи по шкале Чеддока.

Помимо оценки ИММЛЖ по формулам ММЛЖ / (0,007184 × рост^{0,725} × вес^{0,425}) и ММЛЖ / рост^{2,7} измерялась также ОТС ЛЖ:

$$ОТС = (МЖП + ЗС ЛЖ) / КДР ЛЖ,$$

где МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗС ЛЖ – задняя стенка ЛЖ, КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер ЛЖ. Показатель ОТС имеет нормальное выборочное распределение (p = 0,213).

Медиана ОТС среди всех исследуемых составила 0,38, в группе ожирения были выявлены более высокие показатели ОТС, у нескольких исследуемых отмечалось увеличение показателя более 0,42 (p = 0,01).

При увеличении возраста на 1 год и ИМТ на 1 кг/м^2 следует ожидать увеличение ОТС на 0,003 (табл. 4). Полученная модель объясняет 19,7% наблюдаемой дисперсии показателя ОТС (рис. 3).

Таблица 4. Модель линейной регрессии для относительной толщины стенки

Table 4. Linear regression model of relative wall thickness

Предикторы Predictors	B	Стд. ошибка Standard error (*SE*)	*t*	*p*
Свободный член уравнения регрессии (пересечение) Intercept	0,190	0,030	6,291	< 0,001*
Возраст Age	0,003	0,001	4,946	< 0,001*
ИМТ BMI	0,003	0,001	3,206	0,002*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$), ИМТ – индекс массы тела.

Note: * – differences in indicators are statistically significant ($p < 0.05$), BMI – body mass index.

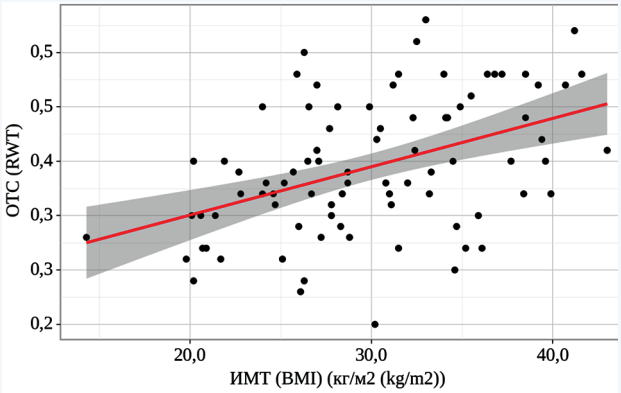


Рис. 3. Диаграмма рассеяния, характеризующая зависимость относительной толщины стенки левого желудочка от индекса массы тела
Примечание: ОТС - относительная толщина стенки, ИМТ – индекс массы тела.
Fig. 3. Graph of the regression function characterizing the dependence of RWT on body mass index
Note: RWT – relative wall thikness, BMI – body mass index.

При анализе данных установлено, что показатели LV GLS и ИО ЛП не выходили за пределы референсных значений. Выявлены статистически значимые различия GLS в зависимости от ИМТ ($p = 0,01$), рисунок 4.

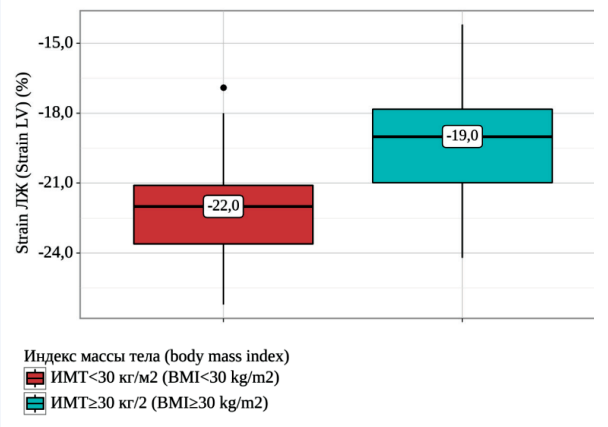


Рис. 4. Сравнение показателя глобальной продольной деформации левого желудочка в группах по уровню индекса массы тела
Fig. 4. Comparison of left ventricular global longitudinal strain depending on body mass index

При увеличении ИМТ на 1 кг/м^2 следует ожидать увеличение GLS (нормально распределен, $p = 0,058$) на 0,151% (табл. 5). Полученная модель объясняет 16,7% наблюдаемой дисперсии показателя GLS и характеризуется коэффициентом детерминации $R_{xy} = 0,445$, что соответствует умеренной тесноте линейной связи по шкале Чеддока (рис. 5).

Таблица 5. Модель линейной регрессии для глобальной продольной деформации левого желудочка

Table 5. Linear regression model of left ventricular global longitudinal strain

Предикторы Predictors	B	Стд. ошибка Standard error (SE)	*t*	*p*
Свободный член уравнения регрессии (пересечение) Intercept	–27,248	1,504	–18,120	< 0,001*
Возраст Age	0,050	0,028	1,788	0,077
ИМТ BMI	0,151	0,046	3,279	0,002*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$), ИМТ – индекс массы тела.

Note: * – differences in indicators are statistically significant ($p < 0.05$), BMI – body mass index.

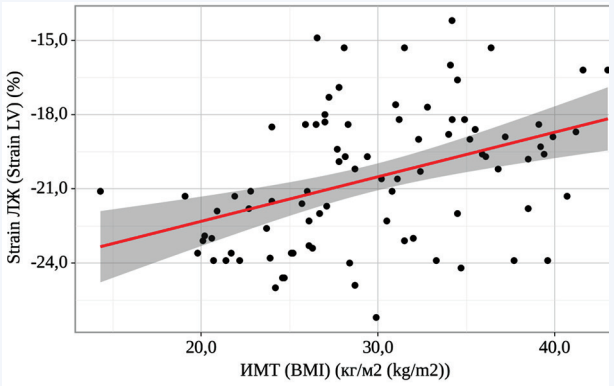


Рис. 5. Диаграмма рассеяния, характеризующая зависимость LV GLS от индекса массы тела
Примечание: ИМТ – индекс массы тела.
Fig. 5. Graph of the regression function characterizing the dependence of LV GLS on body mass index
Note: LV – left ventricle, BMI – body mass index, LV GLS - left ventricular global longitudinal strain.

E/e' и LASr достоверно различались в группах в зависимости от возраста ($p = 0,001$).

При анализе LAScd и LASct между группами не удалось выявить значимых различий ($p = 0,051$; $p = 0,38$ соответственно).

При оценке ТЭЖ ткани были установлены статистически значимые различия между группами ($p < 0,001$), рисунок 6.

При увеличении возраста на 1 год следует ожидать увеличение ТЭЖ на 0,136 мм, при увеличении ИМТ на 1 кг/м^2 на 0,172 мм. Полученная модель объясняет 33,1% наблюдаемой дисперсии показателя ТЭЖ (рис. 7).

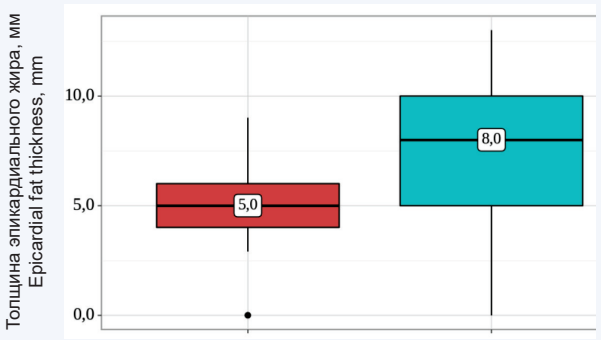


Рис. 6. Сравнение толщины эпикардиального жира в зависимости от индекса массы тела

Fig. 6. Comparison of epicardial fat thickness depending on body mass index

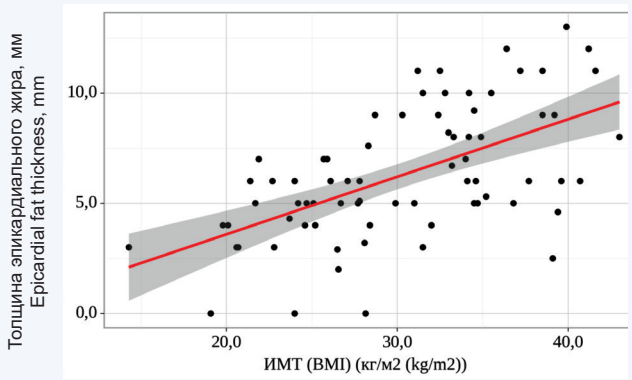


Рис. 7. Диаграмма рассеяния, характеризующая зависимость толщины эпикардиального жира от индекса массы тела
Примечание: ИМТ – индекс массы тела.

Fig. 7. Graph of the regression function characterizing the relationship between epicardial fat thickness and body mass index
Note: BMI – body mass index.

Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом детерминации R_{xy} = 0,715, что соответствует высокой тесноте связи по шкале Чеддока (табл. 6).

Таблица 6. Модель линейной регрессии для толщины эпикардиального жира

Table 6. Linear regression model of EF thickness

Предикторы Predictors	B	Стд. ошибка Standard error (SE)	*t*	*p*
Свободный член уравнения регрессии (пересечение) Intercept	–5,104	1,360	–3,752	< 0,001*
Возраст Age	0,136	0,027	5,080	< 0,001*
ИМТ BMI	0,172	0,042	4,104	< 0,001*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05), ИМТ – индекс массы тела.

Note: * – differences in indicators are statistically significant (p < 0.05), BMI – body mass index.

Обсуждение

В настоящее время проблема структурного ремоделирования у лиц с повышенным ИМТ является актуальной. У пациентов с ожирением выявляются структурно-морфологические изменения сердца за счет гемодинамических, метаболических и воспалительных сдвигов, обусловленных избытком жировой ткани в организме. Наиболее типичным изменением является развитие ремоделирования сердца в виде концентрической гипертрофии и дисфункции ЛП, выявляемой при оценки продольной деформации ЛП, которые регрессируют после снижения массы тела [14, 15].

Проведенное исследование в ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России показало, что у пациентов с ожирением без диагностированных хронических неинфекционных заболеваний достоверно чаще выявляются изменения структурно-функциональных параметров сердца и структурное ремоделирование левых камер сердца. Полученные результаты нашей работы были сопоставлены с ранее опубликованными данными. Показатели систолической функции, измеренной с помощью определения ФВ ЛЖ по методу Симпсона, между группами достоверно не различались (p = 0,055). Однако в показателях ранней миокардиальной дисфункции были выявлены статистически значимые различия – в группе ожирения показатели LV GLS были более низкими. Ожирение связано с нарушением систолической механики ЛЖ, хотя ФВ ЛЖ в основном остается сохраненной, в связи с чем многие исследования показали превосходство GLS над ФВ ЛЖ в качестве прогностического фактора [16].

Схожие результаты по изменению деформации миокарда были получены в исследовании P. Blomstrand и соавт. [17]. Целью исследования было изучить влияние избыточной массы тела и ожирения на систолическую функцию ЛЖ у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и контрольной группы лиц, не страдающих диабетом.

Однофакторный и многофакторный регрессионный анализ показал, что изменения ФВ ЛЖ, LV GLS, а также ММЛЖ и давления наполнения ЛЖ связаны с ИМТ. Среднее значение и стандартное отклонение значений ФВ ЛЖ и LV GLS составили 57,0 ± 8,0% и –18,6 ± 2,3% для пациентов с нормальным весом, 53,0 ± 8,0%, –17,5 ± 2,3% – для пациентов с избыточным весом и 49,0 ± 9,0%, –16,2 ± 3,0% – для пациентов с ожирением (p< 0,05). Соответствующие результаты в контрольной группе были следующими: 58,0 ± 6,0%, –22,3 ± 3,0%, 55,0 ± 7,0%, –20,8 ± 3,1% и 54,0 ± 8,0%, –19,6 ± 4,0% (p < 0,05) [17].

ИММЛЖ рассчитывался не только с использованием индексации по ППТ, но и как ММЛЖ / рост^{2,7} на основании рекомендаций Европейского кардиологического общества по ведению артериальной гипертензии [13], поскольку при индексации по ППТ велик риск недооценки ГЛЖ у лиц с ожирением.

При определении признаков ГЛЖ по ИММЛЖ, рассчитанному на ППТ, выявлены патологические изменения только у 2 человек. При индексации по ММЛЖ / рост^{2,7} гипертрофия миокарда определялась у 13 человек, 12 из которых имели ожирение. Эти результаты иллюстрируют, что использование индексированного к росту показателя ММЛЖ (за счет большей силы связи) имеет большее практическое и прогностическое значение у лиц с избыточной массой тела и должно измеряться у лиц с ожирением.

С целью оценки структурного ремоделирования и изменения геометрии ЛЖ, помимо оценки ИММЛЖ, проводилось определение ОТС. В группе ожирения были выявлены более высокие показатели ОТС, у трети исследуемых выявлено концентрическое ремоделирование (p = 0,01). Данные изменения могут быть обусловлены изменениями центральной и внутрисердечной гемодинамики при увеличении массы тела: происходит увеличение сердечного выброса за счет гиперволемии и гипердинамического типа кровообращения, повышение давления, что может приводить к увеличению ММЛЖ. Ассоциация повышенной массы тела с ОТС была выявлена еще в швейцарском исследовании 1997 г., где оценивались последствия длительного ожирения на массу и структуру ЛЖ и изменения параметров после проведения хирургической коррекции веса [18]. Исходно у пациентов с ожирением была увеличена ОТС, отмечалась большая масса ЛЖ (ОТС – 0,60 ± 0,13); ММЛЖ – 193 ± 57 г). В течение одного года после хирургического лечения у пациентов с ожирением наблюдалось значительное снижение массы тела и ИМТ, а также значительное уменьшение ОТС и ММЛЖ (ОТС 0,47 ± 0,12 г; ММЛЖ 165 ± 41 г).

При измерении продольной деформации ЛП не были выявлены статистически значимые различия между группами в зависимости от ИМТ. Между группами были выявлены значимые различия по резервуарному стрейну ЛП (41,8 [34,6; 52,0] vs 36,5 [35,0; 41,6]) p = 0,01, обусловленные возрастными отличиями между группами. Вероятно, отсутствие достоверной корреляции LASr с ИМТ связано с тем, что исследуемая популяция была преимущественно с избыточной массой тела (средние значения по всей группе ИМТ 29,6 кг/м^2). Исследование Asklepios, в котором анализировались группы пациентов с нормальной, избыточной и повышенной массой тела, выявило изменение резервуарного и кондуитного стрейна ЛП уже у лиц с ИМТ 25–29,9 кг/м^2 и более, что, вероятно, может быть компенсаторным на фоне повышенной массы тела [19].

У пациентов с избыточным ИМТ отмечается увеличение ТЭЖ, что может свидетельствовать о висцеральном ожирении, увеличивая сердечно-сосудистые риски данной когорты пациентов.

В 2019 г. была опубликована работа, изучающая взаимосвязь между ТЭЖ и размером эпикардиальных адипоцитов при увеличении ИМТ. Была обнаружена прямая связь средней силы между ТЭЖ и ИМТ, ТЭЖ была на 58,7% больше (p = 0,003) у пациентов с ожирением (7,3 ± 1,8 мм) по сравнению с лицами с нормальными (4,6 ± 0,9 мм) показателями антропометрии (r = 0,56; p < 0,0001). И, наоборот, не наблюдалось корреляции между размером адипоцитов и ИМТ, толщиной эпикардиальной жировой ткани [20].

Таким образом, в нашей работе продемонстрировано, что обследование пациентов с ожирением должно включать углубленный анализ показателей сократительной способности и структурного ремоделирования миокарда и обязательную оценку толщины эпикардиальной жировой ткани. Результаты настоящего исследования согласуются с результатами ранее опубликованных работ, свидетельствующих о необходимости контроля ряда прогностически важных эхокардиографических параметров у лиц с повышенным ИМТ.

Заключение

Оптимальная адаптация эхокардиографических параметров к антропометрическим показателям у людей с ожирением остается сложной задачей. У лиц с ожирением для определения структурного ремоделирования, изменения геометрии камер сердца необходимо использовать индексацию по росту, определять субклинические параметры миокардиальной дисфункции, определять ТЭЖ с целью выявления нарушений на ранних стадиях даже при отсутствии клинических проявлений.

Выводы

Увеличение ИМТ ассоциировано с изменением показателей структурного ремоделирования и систолической функции ЛЖ. У лиц с повышенным ИМТ для определения структурного ремоделирования, изменения геометрии камер сердца необходимо использовать индексацию по росту, определять показатели GLS LV, определять ТЭЖ с целью выявления нарушений на ранних стадиях и своевременной профилактики осложнений.

Ограничения исследования

Ограничениями нашего исследования являются малый объем выборки, выборка является смещенной, так как исследуемая популяция преимущественно женского пола с избыточной массой тела (средние значения по всей группе ИМТ 29,6 кг/м^2), несопоставимость групп по возрасту, ограничение использования метода speckle-tracking в клинической практике. Исследование проводилось специалистом экспертного уровня, имеющим значительный опыт в проведении ультразвуковой кардиовизуализации.

Литература / References

1. Poirier P., Giles T.D., Bray G.A., Hong Y., Stern J.S., Pi-Sunyer F.X. et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006;26(5):968–976. DOI: 10.1161/01.ATV.0000216787.85457.f3.
2. Lavie C.J., Sharma A., Alpert M.A., De Schutter A., Lopez-Jimenez F., Milani R.V. et al. Update on obesity and obesity paradox in heart failure. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2016;58(4):393–400. DOI: 10.1016/j.pcad.2015.12.003.
3. Rohde L.E., Polanczyk C.A., Goldman L., Cook E.F., Lee R.T., Lee T.H. Usefulness of transthoracic echocardiography as a tool for risk stratification of patients undergoing major noncardiac surgery. *Am. J. Cardiol.* 2001;87(5):505–509. DOI: 10.1016/s0002-9149(00)01421-1.
4. Voigt J.U., Pedrizzetti G., Lysyansky P., Marwick T.H., Houle H., Baumann R. et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2015;28(2):183–193. DOI: 10.1016/j.echo.2014.11.003.
5. Nauta J.F., Jin X., Hummel Y.M., Voors A.A. Markers of left ventricular systolic dysfunction when left ventricular ejection fraction is normal. *Eur. J. Heart Fail.* 2018;20(12):1636–1638. DOI: 10.1002/ 26. ejhf.1326.
6. Mele D., Nardozza M., Ferrari R. Left ventricular ejection fraction and heart failure: an indissoluble marriage? *Eur. J. Heart Fail.* 2018;20(3):427–430. DOI: 10.1002/ejhf.1071.
7. Oh J.K., Park J.-H. Role of strain echocardiography in patients wuth hypertension. *Clin. Hypertens.* 2022;28(1):6. DOI: 10.1186/s40885-021-00186-y.
8. Steele J.M., Urbina E.M., Mazur W.M., Khoury P.R., Nagueh S.F., Tretter J.T. et al. Left atrial strain and diastolic function abnormalities in

obese and type 2 diabetic adolescents and young adults. *Cardiovasc. Diabetol.* 2020;19(1):163. DOI: 10.1186/s12933-020-01139-9.
9. Nagarajarao H.S., Penman A.D., Taylor H.A., Mosley T.H., Butler K., Skelton T.N. et al. The predictive value of left atrial size for incident ischemic stroke and all-cause mortality in African Americans: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke*. 2008;39(10):2701–2706. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.515221.
10. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., Byrd B.F., Dokainish H., Edvardsen T. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2016;17(12):1321–1360. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
11. Ye Z., Miranda W.R., Yeung D.F., Kane G.C., Oh J.K.. Left Atrial Strain in Evaluation of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2020;33(12):1490–1499. DOI: 10.1016/j.echo.2020.07.020.
12. Hoit B.D. Left atrial size and function: role in prognosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;63(6):493–505. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.055.
13. Singh M., Sethi A., Mishra A.K., Subrayappa N.K., Stapleton D.D., Pellikka P.A. Echocardiographic imaging challenges in obesity: Guideline recommendations and limitations of adjusting to body size. *J. Am. Heart Assoc.* 2020;9(2):e014609. DOI: 10.1161/JAHA.119.014609.
14. Aurigemma G.P., de Simone G., Fitzgibbons T.P. Cardiac remodeling in obesity. *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2013;6(1):142–152. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.111.964627.
15. Aga Y.S., Kroon D., Snelder S.M. Biter L.U., de Groot-de Laat L.E., Zijlstra F. et al. Decreased left atrial function in obesity patients without known cardiovascular disease. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. 2023;39(3):471–479. DOI: 10.1007/s10554-022-02744-3.
16. Wong C.Y., O'Moore-Sullivan T., Leano R., Byrne N., Beller E., Marwick T.H. Alterations of left ventricular myocardial characteristics associated with obesity. *Circulation*. 2004;110(19):3081–3087. DOI: 10.1161/01.CIR.0000147184.13872.0F.
17. Blomstrand P., Sjöblom P., Nilsson M., Wijkman M., Engvall M., Länne T. et al. Overweight and obesity impair left ventricular systolic function as measured by left ventricular ejection fraction and global longitudinal strain. *Cardiovasc. Diabetol.* 2018;17(1):113. DOI: 10.1186/s12933-018-0756-2.
18. Karason K., Wallentin I., Larsson B., Sjöström L. Effects of obesity and weight loss on left ventricular mass and relative wall thickness: survey and intervention study. *BMJ*. 1997;315(7113):912–916. DOI: 10.1136/bmj.315.7113.912.
19. Chirinos J.A., Sardana M., Satija V., Gillebert T.C, De Buyzere M.L., Chahwala J. et al. Effect of obesity on left atrial strain in persons aged 35–55 years (The Asklepios Study). *Am. J. Cardiol.* 2019;123(5):854–861. DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.11.035.
20. Aitken-Buck H.M., Moharram M., Babakr A.A., Reijers R., Van Hout I., Fomison-Nurse I.C. et al. Relationship between epicardial adipose tissue thickness and epicardial adipocyte size with increasing body mass index. *Adipocyte*. 2019;8(1):412–420. DOI: 10.1080/21623945.2019.1701387.

Информация о вкладе авторов

Рогожкина Е.А. – сбор данных и статистическая обработка, корректировка статьи.

Джиоева О.Н. – вклад в концепцию исследования, анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации.

Ангарский Р.К. – проведение ультразвуковых исследований, анализ данных исследования, редактирование текста.

Иванова А.А. – сбор данных, редактирование текста.

Максимова О.А. – сбор данных, редактирование текста.

Драпкина О.М. – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации.

Information on author contributions

Rogozhkina E.A. – data collection and statistical processing, article eding.

Dzhioeva O.N. – contribution to the concept of the study, data analysis, article editing, final version approval.

Angarsky R.K. – ultrasound examinations, examination data analysis, text editing.

Ivanova A.A. – data collection, text editing.

Maksimova O.A. – data collection, text editing.

Drapkina O.M. – data interpretation, article correction, approval of the final version.

Сведения об авторах

Рогожкина Елизавета Александровна, лаборант-исследователь, лаборатория кардиовизуализации, вегетативной регуляции и сомнологии, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-8993-7892.

E-mail: lizarogozkina@gmail.com.

Джиоева Ольга Николаевна, д-р мед. наук, руководитель лаборатории кардиовизуализации, вегетативной регуляции и сомнологии, ведущий научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры терапии и профилактической медицины, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-5384-3795.

E-mail: dzhioevaon@gmail.com.

Ангарский Руслан Константинович, врач ультразвуковой диагностики, врач лучевой диагностики, врач-терапевт, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-7773-5924.

E-mail: DecussatioItinerum@yandex.ru.

Иванова Анна Александровна: врач-кардиолог, младший научный сотрудник, отдел фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-2812-959X.

E-mail: annaivanova12121@yandex.ru.

Information about the authors

Elizaveta A. Rogozhkina, Research Assistant, Laboratory of Cardioimaging, Autonomic Regulation and Somnology, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia. ORCID 0000-0001-8993-7892.

E-mail: lizarogozkina@gmail.com.

Olga N. Dzhioeva, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Cardioimaging, Autonomic Regulation and Somnology, Leading Research Scientist, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia; Professor, Department of Therapy and Preventive Medicine of the A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-5384-3795.

E-mail: dzhioevaon@gmail.com.

Ruslan K. Angarsky, Doctor of Ultrasound Diagnostics, Radiology Doctor, Therapist, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia. ORCID 0000-0002-7773-5924.

E-mail: DecussatioItinerum@yandex.ru.

Anna A. Ivanova, Cardiologist, Junior Research Scientist, Department of Fundamental and Applied Aspects of Obesity, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia. ORCID 0000-0002-2812-959X.

E-mail: annaivanova12121@yandex.ru.

Olga A. Maksimova, Research Assistant, Department of Fundamental and Applied Aspects of Obesity, Federal State Budgetary Institution National

Максимова Ольга Александровна, лаборант-исследователь, отдел фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-4947-8139.

E-mail: olya8kosenko@gmail.com.

Драпкина Оксана Михайловна, д-р мед. наук, академик РАН, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, директор Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-4453-8430.

E-mail: drapkina@bk.ru.

Рогожкина Елизавета Александровна, e-mail: lizarogozkina@gmail.com.

Поступила 01.06.2023

Olga A. Maksimova, Research Assistant, Department of Fundamental and Applied Aspects of Obesity, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia. ORCID 0000-0003-4947-8139.

E-mail: olya8kosenko@gmail.com.

Oksana M. Drapkina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Director of the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia; Academician of the Russian Academy of Sciences; Chief External Specialist in Therapy and General Medical Practice of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-4453-8430.

E-mail: drapkina@bk.ru.

Elizaveta A. Rogozhkina, e-mail: lizarogozkina@gmail.com.

Received June 1, 2023

CC BY 4.0

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-163-171
УДК 616.127-073.43-8:575.21

Количественная характеристика фенотипов кардиомиопатий у взрослых и детей по выраженности отклонения от нормы эхокардиографических показателей

А.А. Соколов, А.В. Сморгон, Р.М. Кожанов, Е.В. Кривощеков

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия,
634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Широкое распространение и использование понятия «кардиомиопатия» в современной кардиологии диктует необходимость систематизации и конкретизации использования данного термина. На основании аппроксимации изменений функции, полостей и толщины стенок камер на известные дилатационную (ДКМП), гипертрофическую (ГКМП) и рестриктивную (РКМП) кардиомиопатии визуализационные методы в кардиологии позволили объединить многие патологические изменения камер сердца в определенные совокупности зрительного восприятия и сформировать понятия фенотипов и фенокопий большинства заболеваний сердца.

Цель: по результатам ретроспективного анализа большого объема цифровых данных эхокардиографических исследований у пациентов с болезнями миокарда и здоровых лиц разработать количественные критерии фенотипических изменений левого желудочка (ЛЖ), которые могут быть использованы для контроля динамики заболевания и оценки эффективности лечебных мероприятий.

Материал и методы. Выполнен ретроспективный анализа протоколов эхокардиографии за период 2009–2021 гг. у 13 023 здоровых лиц в возрасте от 2 дней до 59 лет и 317 пациентов с различными заболеваниями сердца: ГКМП, ДКМП и РКМП, некомпактным миокардом (НКМ) в возрасте от 4 дней до 60 лет.

Результаты. Разработаны и предложены критерии количественной оценки патологических фенотипов ЛЖ, имеющие высокую (более 95%) отрицательную специфичность у здоровых лиц любого возраста и положительную – у больных с кардиомиопатиями. Показана возможность количественно оценивать динамику течения заболеваний, протекающих с проявлениями рестрикции, дилатации и гипертрофии ЛЖ.

Ключевые слова:	эхокардиография, кардиомиопатии, фенотип.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование не имело финансовой поддержки.
Для цитирования:	Соколов А.А., Сморгон А.В., Кожанов Р.М., Кривощеков Е.В. Количественная характеристика фенотипов кардиомиопатий у взрослых и детей по выраженности отклонения от нормы эхокардиографических показателей. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2023;39(3):163–171. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-163-171.

Сморгон Андрей Владимирович, e-mail: sav@cardio-tomsk.ru.

Quantitative characteristics of cardiomyopathy phenotypes in children and adults by the value of deviation from the norm of echocardiographic parameters

Alexander A. Sokolov, Andrey V. Smorgon, Roman M. Kozhanov, Evgeniy V. Krivoshchekov

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

The widespread use of the term “cardiomyopathy” in modern cardiology dictates the need to systematize and concretize the use of this term. Based on the approximation of changes in the function, cavities and thickness of the walls of the chambers to known dilated, hypertrophic and restrictive cardiomyopathy, imaging methods in cardiology have made it possible to combine many pathological changes in the chambers of the heart into certain sets of visual perception and to form the concepts of phenotypes and phenotypes of most heart diseases.

Aim: To develop quantitative criteria for phenotypic changes in the left ventricle (LV), which can be used to control the dynamics of the disease and evaluate the effectiveness of treatment based on the results of a retrospective analysis of a large volume of digital data of echocardiographic studies in patients with myocardial diseases and healthy individuals.

Material and Methods. A retrospective analysis of echocardiography protocols for the period 2009–2021 was performed in 13023 healthy individuals aged 2 days to 59 years and 317 patients with various heart diseases: hypertrophic, dilated and restrictive cardiomyopathies, and LV non-compaction myocardium aged 4 days to 60 years.

Results. Criteria have been developed and proposed for the quantitative assessment by Z-index of pathological phenotypes of the left ventricle, which have a high (more than 95%) negative specificity in healthy individuals of any age and a positive one in patients with cardiomyopathies. The ability to quantify the dynamics of the course of diseases occurring with manifestations of restriction, dilation and LV hypertrophy was shown.

Keywords:	Z-index, echocardiography, cardiomyopathy, phenotype.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the study had no financial support.
For citation:	Sokolov A.A., Smorgon A.V., Kozhanov R.M., Krivoshchekov E.V. Quantitative characteristics of cardiomyopathy phenotypes in children and adults by the value of deviation from the norm of echocardiographic parameters. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2023;39(3):163–171. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-163-171.

Введение

В настоящее время эхокардиография является рутинным инструментом топической диагностики врожденной и приобретенной структурной патологии сердца, нарушений насосной функции сердца любого происхождения. Наличие врожденных и приобретенных пороков сердца и другой патологии, как правило, сопровождается изменениями либо постнагрузки, либо преднагрузки левого желудочка (ЛЖ) в зависимости от изменения анатомии внутрисердечных структур и периферического сосудистого сопротивления. Нарушения структурных свойств миокарда, обусловленные воспалением, фиброзом, идиопатической гипертрофией, болезнями накопления, ишемией, приводят к депрессии контрактильной функции с изменением объемов камер и объемно-емкостных взаимоотношений, к дисбалансу объема (массы) функционирующего миокарда и сердечного выброса [1, 2]. У больных с неклассифицируемой кардиомиопатией, некомпактным миокардом (НКМ), для фенотипической характеристики нарушений формы и функции ЛЖ было предложено выделять три основных варианта. К таковым отнесли фенотипы гипертрофической (ГКМП), дилатационной (ДКМП) и рестриктивной (РКМП) кардиомиопатий [3]. Причиной данного деления послужили принципиально разные подходы к лечению каждого из вариантов [4]. Можно полагать, что изменения пред- и постнагрузки ЛЖ при различных заболеваниях сердца будут способствовать формированию фенотипов ГКМП или ДКМП.

В последнее время для большой разнообразной патологии сердца достаточно широко используется термин «кардиомиопатия». Обычно в понятие «кардиомиопатия» вкладывают вторичные проявления многих разнообразных заболеваний, ведущих к нарушению насосной и со-

кратительной функции сердца. Первичные кардиомиопатии – совокупность заболеваний миокарда, этиология которых изучена недостаточно [5]. Ранее предложены критерии оценки ремоделирования ЛЖ, концентрическая гипертрофия, эксцентрическая гипертрофия, которые в принципе характеризуют фенотипические изменения ЛЖ, называя другими словами гипертрофию ЛЖ и его дилатацию. Это один из вариантов оценки ремоделирования ЛЖ и фенотипирования изменений сердца не только при гипертонической болезни, без детализации причин возникновения [6].

Другим аспектом актуальности проблемы визуального «типирования» изменений камер сердца при патологии является феномен сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. Разделяют фенотипы сердечной недостаточности с сохраненной и со сниженной фракцией выброса [7, 8]. Оценка функции сердца как насоса с использованием «универсального стандарта» фракции выброса подвергается в последние годы сомнению. Остается актуальной возможность индивидуального прогнозирования норм размеров и объемов камер, диаметров сосудов, базирующихся на антропометрических данных. У детей широко используются индивидуальные оценочные нормы с применением расчета Z-индекса, определяемых и прогнозируемых показателей, у взрослых такой подход пока не нашел широкой поддержки исследователей. Можно полагать, что в отдельных случаях выраженность отклонений от нормы (Z-индекс), вероятно, можно применять и у взрослых пациентов [9, 10].

Выделение фенотипов хронической сердечной недостаточности (ХСН) один из шагов к более глубокой детализации не только нарушений контрактильности, но и изменений объемно-емкостных взаимоотношений камер сердца [11]. На основании аппроксимации изменений: функции, полостей и толщины стенок камер на известные ДКМП, ГКМП и РКМП визуализационные методы в кардиологии позволили объединить многие патологические изменения камер сердца в определенные совокупности зрительного восприятия и сформировать понятия фенотипов и фенокопий большинства заболеваний сердца. Выделение фенотипов изменений ЛЖ и количественная оценка отличий эхокардиографических показателей от нормы позволит использовать данный подход для интегральной количественной динамической оценки ЛЖ при любой патологии, связанной со структурными нарушениями и аномалиями сердечно-сосудистой системы.

Цель исследования: по результатам ретроспективного анализа большого объема цифровых данных эхокардиографических исследований у пациентов с болезнями миокарда и здоровых лиц разработать количественные критерии фенотипических изменений ЛЖ, которые могут быть использованы для контроля динамики заболевания и оценки эффективности лечебных мероприятий.

Характеристика клинического материала

В исследование вошли результаты эхокардиографии 13 023 здоровых лиц в возрасте от 2 дней до 59 лет и 317 пациентов с различными заболеваниями сердца в возрасте от 4 дней до 60 лет. Группа новорожденных включала детей с наличием открытого овального отверстия. Для оценки возможностей выделения фенотипов ЛЖ в исследование включены результаты эхокардиографии больных с установленными диагнозами ГКМП, ДКМП и первичной РКМП в качестве «эталонных».

Кроме того, использованы данные обследования больных с НКМ и пациентов с ХСН с редуцированной фракцией выброса. Диагнозы были установлены с использованием комплекса клинико-инструментальных исследований, включающих интраоперационные данные, морфологические исследования миокарда, биопсии миокарда. Группу с ХСН составили пациенты перед кардиоресинхронизационной терапией, возраст которых был от 30 до 60 лет (70% – ишемическая болезнь сердца, 30% – ДКМП без детализации диагнозов).

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ 13 023 протоколов эхокардиографии за период 2009–2021 гг. Все эхокардиографические исследования выполнены двумя специалистами с межоператорским отклонением результатов менее 5%. Использованы ультразвуковые системы фирмы Philips ie-33 и Epiq-7. Все результаты исследования занесены в базу данных. Всем пациентам выполнено эхокардиографическое исследование по стандартам ASE [12]. Диагноз некомпактного миокарда установлен с использованием критерия R. Jenny [13].

Фенотипы ЛЖ определяли по методикам, представленным ранее [3]. Основной принцип данной методики выделения фенотипов заключался в определении выраженности отклонения ключевых показателей от нормы (Z-индекс). Показатель вычисляли по формуле:

$$Z = (\chi - \mu) \div \sigma,$$

где χ – актуальное измерение, μ – ожидаемое измерение (средне-популяционное), σ – среднее квадратичное отклонение.

Показатель может быть определен по многочисленным on-line калькуляторам [14].

По эмпирически выведенным формулам вычисляли Z-индекс для каждого фенотипа ЛЖ:

$$Zдкмп = (ZкдоЛЖ \div ФВлж) \div 0{,}9 \times ИСф,$$

$$Zркмп = ((ЛПоб \div КДОлж) - 0{,}4) \div 0{,}11,$$

$$Zгкмп = Zмжп \times (МЖП \div зсЛЖ) \times ZММлж \times 0{,}45,$$

где Zдкмп (гкмп, ркмп) – Z-индекс фенотипа дилатационной кардиопатии (гипертрофической или рестриктивной), ZкдоЛЖ – Z-индекс объема полости ЛЖ, ФВлж – фракция выброса ЛЖ в %, ИСф – индекс сферичности ЛЖ (отношение длинной оси к короткой), ЛПоб – объем левого предсердия в мл, Zмжп – Z-индекс толщины МЖП, МЖП/зсЛЖ – отношение толщин межжелудочковой перегородки к толщине задней стенке ЛЖ, ZММлж – Z массы миокарда ЛЖ.

Статистика

Для индикации факта отношения к каждому фенотипу для Z-индекса принимались значения более 2,5 [15]. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA Ver.7. (StatSoft, США). Z-индекс имел нормальное распределение.

Проверка нормальности количественных показателей проводилась с помощью критерия Шапиро – Уилка. Количественный Z-индекс описан в группах средним значением и стандартным отклонением, $M \pm SD$. Возраст пациентов в группах представлен медианой и межквартильным интервалом, Me (Q_1; Q_3). Категориальные показатели представлены абсолютными и относительными (в %)

частотами. Для сравнения значений Z-индекса лиц из разных возрастных групп с разными фенотипами кардиомиопатии в трех и более независимых группах применялся однофакторный дисперсионный анализ с выполнением попарных апостериорных сравнений групп по критерию Стьюдента с поправкой Бонферрони. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял 0,05.

Результаты

У 95–100% здоровых лиц, от группы новорожденных до взрослых, крайне редко определялись патологические фенотипы ЛЖ (табл. 1). Чаще всего (3,8%) встречался патологический фенотип РКМП у взрослых, у новорожденных – 4,5%, другие фенотипы кардиомиопатий ЛЖ практически не встречались.

В группе детей в возрасте от 4 мес. до 18 лет фенотипы кардиомиопатий ЛЖ встретились лишь у 3,68% (Z-индекс более 2,5) пациентов. У пациентов с ГКМП фенотип ГКМП встретился у 92% пациентов, при этом в этой группе больных в 58% случаев определялся фенотип РКМП. Следует отметить, что 4,8% больных ГКМП не были отнесены ни к одному фенотипу. Пациентов с ДКМП без соответствия какому-либо фенотипу не было. Почти 93% больных имели соответствие диагноза и фенотипа ЛЖ. Больные РКМП в 93% имели соответствие диагноза и фенотипа; 16,7% имели сочетание фенотипа РКМП и ГКМП (см. табл. 1).

Таблица 1. Демографическая характеристика и встречаемость фенотипов кардиомиопатий

Table 1. Demographic characteristics and occurrence of phenotypes of cardiomyopathies

Пациенты Patients	*n* м/ж, (%) *n* m/f (%)	Возраст Age Min–Max *Me* (Q_1; Q_3)	Фенотип Phenotype			
			ГКМП HCM	РКМП RCMP	ДКМП DCM	Нет фенотипа No phenotype
Здоровые лица Healthy participants						
Взрослые Adults	239 51/49	18–59 лет 18–59 years 31 (24; 37)	2 (0,8%)	9 (3,8%)	0 (0%)	228 (95,4%)
Дети Children	10103 54/46	4 мес.–17 лет 4 months–17 years 2,0 г (1,02; 6) 2 years (1.02;6)	158 (1,6%)	29 (0,29%)	10 (0,1%)	9906 (98,1%)
Дети Children	2412 55/45	1–3 мес. 1–3 months 2 мес. (1; 3) 2 months (1; 3)	43 (1,78%)	34 (1,4%)	12 (0,5%)	2323 (96,3%)
Новорожденные Newborns	269 57/43	1–28 дней 1–28 day 6,0 (2,2; 9,1)	0 (0%)	12 (4,5%)	0 (0%)	257 (95,5%)
Патология Pathology						
ГКМП HCM	62 72/28	3 мес.–62 г. 3 months–62 years 10,5 (3,01; 15)	57 (92%)	36 (58%)	3 (4,8%)	3 (4,8%)
ДКМП DCM	83 74/26	2 мес.–59 лет 2 months–59 years 2,8 (9 мес.; 12 лет) 2,8 (9 months; 12 years)	7 (8,4%)	6 (7,3%)	77 (92,7%)	0
РКМП RCMP	36 28/72	9 дней–46 лет 9 days–46 years 9 лет (2; 26) 9 years (2; 26)	6 (16,7%)	35 (97,2%)	1 (2,8%)	0
НКМ NCM	75 54/46	5 дней–38 лет 5 days –38 years 5 лет (1; 12) 5 years (1; 12)	17 (22,7%)	24 (32%)	24 (32%)	10 (13,35%)
ХСН CHF	61 41/49	27–69 лет 27–69 years 59 (53; 65)	4 (6,6%)	16 (26,2%)	58 (95%)	0

Примечание: ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, РКМП – рестриктивная кардиомиопатия, НКМ – некомпактный миокард, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Note: HCM – hypertrophic cardiomyopathy, DCM – dilated cardiomyopathy, RCMP – restrictive cardiomyopathy, NCM – non-compact myocardium, CHF – chronic heart failure.

Иллюстрацией возможности количественной оценки тяжести РКМП представляет случай пациентки М. Диагноз первичной РКМП установлен в 2005 г. в возрасте 13 лет, клинические проявления заболевания наблюдались с 2003 г. На рисунке 1 представлена динамика Z-индекса РКМП по годам. В 2008 г. выполнена трансплантация сердца, показатель сохранял нормальные значения в течение 3 лет, в последующие годы он медленно нарастал в течение 3 лет. График изменений Z-индекса четко соответствовал динамике клинической картины и выраженности сердечной недостаточности. Это демонстрирует возможности динамического количественного контроля изменений сердца с помощью данного подхода.

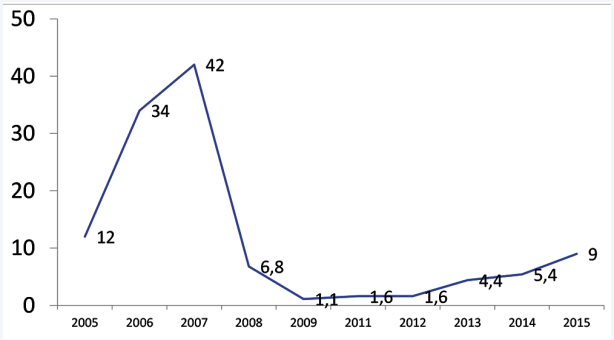


Рис. 1. Динамика Z-индекса рестриктивной кардиомиопатии у пациентки М., десятилетнее наблюдение
Fig. 1. Dynamics of the Z-index of RCMP in patient M. ten-year follow-up
Note: RCMP - restrictive cardiomyopathy.

На рисунке 2 показаны значения Z-индексов миокардиопатий в группе больных ГКМП, чаще всего сочетание фенотипа ГКМП наблюдалось с явлениями рестрикции.

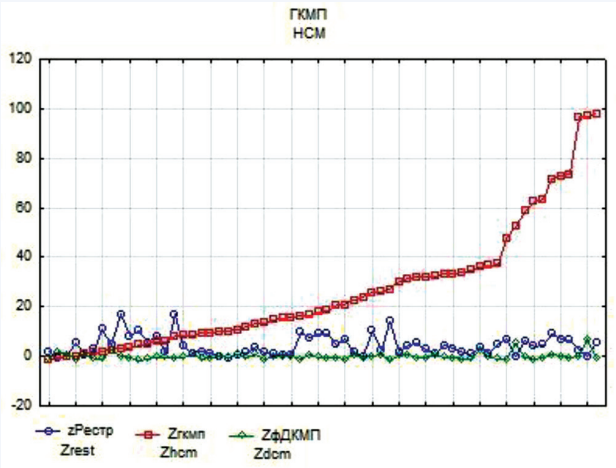


Рис. 2. Значения Z-индекса фенотипов миокардиопатий у больных гипертрофической кардиомиопатией
Примечание: ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия, Рестр – рестрикция, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия.

Fig. 2. Values of Z-index of phenotypes of myocardiopathies in patients with hypertrophic cardiomyopathy
Note: HCM – hypertrophic cardiomyopathy, Rest – restriction, DCM – dilated cardiomyopathy.

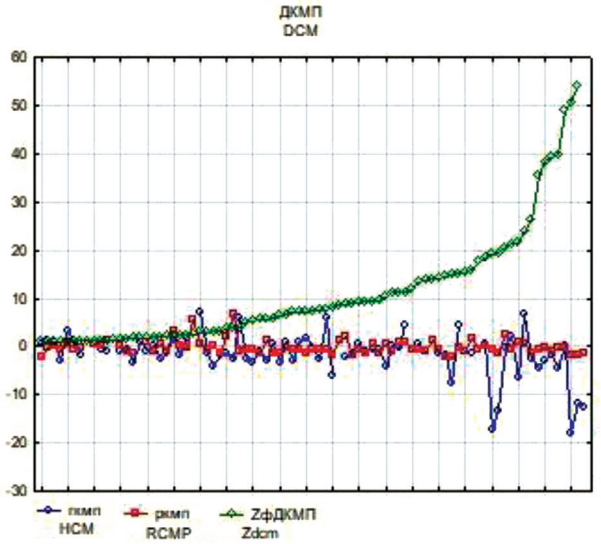


Рис. 3. Индивидуальные значения Z-индексов фенотипов левого желудочка у больных дилатационной кардиомиопатией
Примечание: ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия, РКМП – рестриктивная кардиомиопатия.

Fig 3. Individual values of Z-indices of left ventricle phenotypes in patients with dilated cardiomyopathy
Note: DCM – dilated cardiomyopathy, HCM – hypertrophic cardiomyopathy, RCMP – restrictive cardiomyopathy.

Все пациенты с ГКМП были обследованы до и после миоэктомии с устранением обструкции выхода из ЛЖ (градиент снизился с 78 ± 27 до 13,8 ± 8,7 мм рт. ст.; p = 0,001). Через 7–10 дней после операции Z-индекс ГКМП достоверно снизился с 35,2 ± 20 до 4,0 ± 15,1; p = 0,001, что сочеталось с положительной динамикой клинического состояния после операции.

В 92% случаев у больных с ДКМП определялся фенотип ДКМП, у части пациентов (до 13%) сочетавшийся с фенопризнаками ГКМП и РКМП (рис. 3).

В таблице 2 представлены результаты вычисления Z-индекса каждого из трех фенотипов в группах обследованных. Среди лиц контрольных групп различных возрастов медианные значения показателя не превышали 1, средние значения показателя были менее 0,5 во всех группах. В группах кардиомиопатий медианные значения показателя составляли от 7,5 до 15 для «титульного» вида патологии. Исключением явилась неклассифицируемая кардиомиопатия, или НКМ, характеризующаяся большой вариабельностью показателя (см. табл. 2).

У пациентов с ХСН различного происхождения среднее значение Z-индекса составило 9,7 (см. табл. 2).

Таблица 2. Значения Z-индекса фенотипов левого желудочка в исследуемых группах ($M \pm SD$)
Table 2. Z-index values of left ventricular phenotypes in the studied groups ($Me \pm \sigma$)

Пациенты Patients	*n*	Age Возраст Min-Max *Me* (*Q1; Q3*)	Фенотип ЛЖ Phenotype LV		
			ГКМП HCM 1	РКМП RCMP 2	ДКМП DCM 3
Здоровые лица Healthy participants					
		Z-индекс Z-index			
Взрослые Adults	239	18–59 31 (24; 37)	0,42 ± 1,1	0,2 ± 0,9	0,1 ± 0,6

Окончание табл. 2
End of table 2

Пациенты Patients	*n*	Age Возраст Min-Max *Me* (*Q1; Q3*)	Фенотип ЛЖ Phenotype LV ГКМП HCM 1	РКМП RCMP 2	ДКМП DCM 3
Дети Children	10 103	2 мес.–17 лет 2 months–17 years 2,0 (1,02; 6)	0,37 ± 1,26	0,02 ± 0,8	0,005 ± 0,5
Дети Children	2412	1–4 мес. 1–4 months 2 мес. (1; 4) 2 months (1; 4))	0,73 ± 1,24	0,76 ± 1,04	0,13 ± 0,38
Новорожденные Newborns	269	1–28 дней 1–28 days 6,0 (2,2; 9,1)	–0,3 ± 1,4	0,10 ± 1,8	–0,01 ± 0,4
		Патология Pathology			
ГКМП HCM	62	3 мес.–62 года 3 months–62 years 10,5 (3,01; 15)	15,6 ± 22 *#	3,8 ± 4,1	0,4 ± 1,4
ДКМП DCM	83	2 мес.–59 лет 2 months–59 years 2,8 (9 мес.; 12 лет) 2.8 (9 months; 12 years)	–1,0 ± 4,5 #	–0,5 ± 1,4 &	7,5 ± 12 #&
РКМП RCMP	36	9 дней–46 лет 9 days–46 years 9 лет (2; 26) 9 years (2; 26)	0,4 ± 8,5 *	15,5 ± 11,2 *&	–0,9 ± 1,8 &
НКМ NCM	75	5дней–38 лет 5 days–38 years 5 лет (1; 12) 5 years (1; 12)	–0,1 ± 3,4	0,9 ± 3	0,6 ± 4,7
ХСН CHF	61	27–69 лет 27–69 years 59 (53; 65)	–0,55 ± 2,4 *	1,34 ± 2,1 &	9,7 ± 10 #

Примечание: ЛЖ – левый желудочек, ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия, РКМП – рестриктивная кардиомиопатия, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, достоверные различия между * – 1–2, # – 1–3, & – 2–3.

Note: LV – left ventricle, HCM – hypertrophic cardiomyopathy, DCM – dilated cardiomyopathy, RCMP – restrictive cardiomyopathy, significant differences between * – 1–2, # – 1–3, & – 2–3.

Обсуждение

Преднагрузка и постнагрузка – это основные факторы, которые определяют функциональные и объемные характеристики ЛЖ, характеризуя его наполнение в диастолу и увеличение толщины стенок. Как правило, при эхокардиографическом исследовании возникает целостная картина патологических изменений внутрисердечной гемодинамики (если таковые имеются), проявляющихся дилатацией, гипертрофией, нарушением соотношения объемов коллекторных и насосных камер. Все это дало основание использовать метод аналогий и соответствия для диагностики неизвестных изменений, процессов со стандартными общепринятыми, условно «эталонными». Совокупность внутренних и внешних факторов воздействия, обусловливающих внешний вид и визуальное восприятие как организма, так и органа, принято называть фенотипом [16].

На основании обобщения большого количества данных эхокардиографических исследований у здоровых лиц и пациентов с патологией мы попытались выделить и количественно оценить основные фенотипические изменения ЛЖ при патологических состояниях.

В самой многочисленной (*n* = 10 103) группе здоровых детей значения показателя Z-индекса фенотипов ЛЖ у 98% не превышали «отрезную» точку 2,5 по критериям отношения к каждому из фенотипов: к ГКМП, ДКМП, РКМП, что свидетельствовало о том, что различные кардиомиопатии и состояния, фенокопии, им эквивалентные, могут быть исключены [16]. В группе взрослых более 95% обследуемых не имели критериев патологических фенотипов. У новорожденных в 4,5% случаев регистрировали рестриктивный фенотип, который нормализовался к 1–2 мес. жизни. Вероятной причиной этого была встречаемость так называемого «незрелого» миокарда, которому свойственно снижение податливости [17]. Полученные результаты показали вполне высокую специфичность по критериям истинно отрицательных результатов.

Фенотип ГКМП

У пациентов с ГКМП в 92% случаев определялся фенотип ЛЖ, свойственный данной патологии, при этом в 58% случаев он сочетался с фенотипом РКМП. Обе патологии имеют много общего в генетической основе, их относят к саркомерным кардиомиопатиям, они манифестируются общими признаками нарушений внутрисердечной гемодинамики [18].

Среди больных ГКМП титульный фенотип определялся в большинстве случаев (92%) случаев, примерно

у 15% пациентов отмечалось сочетание с фенотипами ДКМП и РКМП, что вряд ли можно считать противоречием. Понимание генетической основы кардиомиопатии значительно расширилось за последние два десятилетия. Тем не менее, описаны и сочетания ГКМП и РКМП. В большинстве случаев такие ассоциации отличались неблагоприятным течением [19]. Кроме того, не являются редкими случаи «эволюции» или трансформации ГКМП в ДКМП [20].

У больных ГКМП значения Z-индекса имели прямую значимую корреляцию с давлением наполнения ЛЖ (R = 0,42; p = 0,01). Увеличение массы миокарда ЛЖ при ГКМП приводит к нарушению его диастолических свойств, снижению скорости расслабления и проявлениям рестриктивных явлений, это свойственно гипертрофии ЛЖ любого происхождения [17, 18, 20]. Достоверное уменьшение Z-индекса фенотипа ГКМП после миоэктомии и устранения обструкции указывало на возможность количественной динамической оценки лечебных мероприятий с помощью данного показателя.

Фенотип РКМП

РКМП представляют собой гетерогенную группу заболеваний миокарда, которые различаются в зависимости от патогенеза, клинической картины, диагностической оценки и критериев, лечения и прогноза. Следует отметить, что все эти заболевания имеют общие проявления в виде нарушений внутрисердечной гемодинамики независимо от происхождения [23]. Свыше 97% включенных в исследование пациентов с РКМП имели данный фенотип изменения ЛЖ, который в 16% сочетался с ГКМП проявлениями. Дифференциация между ГКМП и РКМП часто является сложной задачей в обычных клинических условиях с использованием только эхокардиографии [17, 20]. Вместе с этим следует помнить, что главная цель эхокардиографического исследования выявление типа нарушений и оценка степени их выраженности. Так, например, Z-индекс фенотипа РКМП у больных с РКМП имел тесную корреляцию (r = 0,63; p = 0,001) с индексированным объемом левого предсердия. Z-индекс просто и количественно характеризует степень выраженности отклонения анализируемого показателя от нормы, в данном случае объема левого предсердия, при нарастании сердечной недостаточности и повышении уровня NT-proBNP. Мы предлагаем показатель Z-индекса рестриктивности, базирующийся на оценке взаимоотношений объемов предсердия и желудочка, что полнее характеризует объемно-емкостные взаимоотношения левых камер при данной патологии. Наличие достоверной обратной корреляции (R = –0,43; p = 0,01) между важнейшим показателем гемодинамики ударным индексом и Z-индексом рестриктивности подтверждало возможность показателя количественно характеризовать нарушения гемодинамики. То есть, чем выше Z-индекс рестриктивности, тем в большей мере страдала насосная функция сердца. Это, вероятно, будет полезным не только для ранней диагностики, но и для объективной оценки течения патологического процесса.

Фенотип ДКМП

Фенотип ДКМП является результатом комбинированных генетических и приобретенных триггеров. Достаточно большое количество нозологий сопровождается дилатацией ЛЖ со снижением его контрактильности, их объединяет внешнее проявление результата патологического процесса при наличии гетерогенности происхождения [18, 20].

Степень выраженности дилатации и снижение контрактильной и насосной функции ЛЖ являются главными опорными точками в оценке степени тяжести заболевания и клинических проявлений сердечной недостаточности. Использование одного показателя, комплексно характеризующего данные нарушения, представляется перспективным как для наблюдения собственно больных с ДКМП, так и с ее фенокопиями. В нашем исследовании у пациентов с ДКМП титульный фенотип определялся у 92,7% пациентов, примерно у 8% из них одновременно определялся и фенотип ГКМП и изолированно у 7% – фенотип РКМП. Это указывало на вполне высокую чувствительность показателя. Выявление критериев рестриктивных проявлений и признаков в небольшом количестве случаев не противоречит наличию сочетанных вариантов кардиомиопатий и трансформации одного в другой. Однонаправленно как при ишемической кардиомиопатии, так и при ДКМП происходит увеличение объема ЛЖ и снижение его контрактильности. Все это дает основание отнести дилатацию ЛЖ при этих состояниях к общему фенотипу – фенотипу ДКМП. В нашем исследовании у пациентов с ХСН в 95% случаев определялся фенотип ДКМП, причем это не имело никакой связи с происхождением ХСН.

НКМ характеризовался встречаемостью всех фенотипов кардиомиопатий и их сочетанием. Наиболее частыми вариантами были рестриктивный и дилатационный фенотипы. Фенотип ГКМП при НКМ в 60% случаев сочетался с рестриктивным фенотипом, что свидетельствовало о вероятной общности процессов изменения миокарда при данной патологии. Сочетание фенотипа ДКМП с другими фенотипами РКМП (30%) и ГКМП (20%) было более редким. По данным других авторов, отмечается отсутствие какого-либо фенотипа при НКМ в 32% случаев, по нашим данным, – в 13%. Вероятно, данный факт можно объяснить относительно небольшими выборками пациентов как в нашем исследовании, так и в более ранних работах [19, 20].

Заключение

Предложенные критерии количественной оценки патологических фенотипов ЛЖ имеют высокую (более 95%) отрицательную специфичность у здоровых лиц любого возраста. Z индекс каждого из фенотипов обладает высокой положительной диагностической чувствительностью при диагностике изменений сердца, свойственных ГКМП, ДКМП и РКМП. Значения Z-индекса фенотипов позволяют количественно оценивать динамику течения различных заболеваний, протекающих с проявлениями рестрикции, дилатации и гипертрофии ЛЖ.

Литература / References

1. Porter K.E., Turner N.A. Cardiac fibroblasts: at the heart of myocardial remodeling. *Pharmacol. Ther.* 2009;123(2):255–278. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2009.05.002.
2. Kerkhof P.L., Yasha Kresh J., Li K.-J., Heyndrickx G.R. Left ventricular volume regulation in heart failure with preserved ejection fraction. *Physiol. Rep.* 2013;1(2):e0007. DOI: 10.1002/phy2.7.
3. Jefferies J.L., Wilkinson J.D., Sleeper L.A., Colan S.D., Lu M., Pahl E. et al. Cardiomyopathy phenotypes and outcomes for children with left ventricular myocardial noncompaction: Results from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *J. Card. Fail.* 2015;21(11):877–884. DOI: 10.1016/j.cardfail.2015.06.381.
4. Paulus W.J., Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;62(4):263–271. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.
5. Ciarambino T., Menna G., Sansone G., Giordano M. Cardiomyopathies: An overview. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(14):7722. DOI: 10.3390/ijms22147722.
6. Devereux R.B., de Simone G., Ganau A., Roman M.J. Left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in hypertension: stimuli, functional consequences and prognostic implications. *J. Hypertens. Suppl.* 1994;12(10):S117–S127.
7. Pfeffer M.A., Shah A.M., Borlaug B.A. Heart failure with preserved ejection fraction in perspective. *Circ. Res.* 2019;124(11):1598–1617. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.313572.
8. Соколов А.А., Марцинкевич Г.И. Сердечная недостаточность у пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка – насосная несостоятельность сердца? *Кардиология.* 2018;58(6):79–84. [Sokolov A.A., Martsinkevich G.I Heart failure in patients with preserved ejection fraction-pumping heart failure? *Kardiologiia.* 2018;58(6):79–84. (In Russ.)]. DOI: 10.18087/cardio.2018.6.10125.
9. Navin P.J., Moynagh M.R., Atkinson E.J., Tirumanisetty P., LeBrasseur N.K., Kumar A. et al. Establishment of normative biometric data for body composition based on computed tomography in a North American cohort. *Clin. Nutr.* 2021;40(4):2435–2442. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.10.046.
10. Hioki M., Kanehira N., Koike T., Saito A., Shimaoka K., Sakakibara H. et al. Age-related changes in muscle volume and intramuscular fat content in quadriceps femoris and hamstrings. *Exp. Gerontol.* 2020;132:110834. DOI: 10.1016/j.exger.2020.110834.
11. Shah S.J., Kitzman D.W., Borlaug B.A., van Heerebeek L., Zile M.R., Kass D.A. et al. Phenotype-specific treatment of heart failure with preserved ejection fraction: a multiorgan roadmap. *Circulation.* 2016;134(1):73–90. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021884.
12. Lopez L., Colan S.D., Frommelt P.C., Ensing G.J., Kendall K., Younoszai A.K. et al. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J. Am Soc. Echocardiogr.* 2010;23(5):465–495; quiz 576–577. DOI: 10.1016/j.echo.2010.03.019.
13. Jenni R., Oechslin E., Schneider J., Attenhofer Jost C., 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. DOI: 10.1136/heart.86.6.666.
14. Chubb H., Simpson J.M. The use of Z-scores in paediatric cardiology. *Ann. Pediatr. Cardiol.* 2012;5(2):179–184. DOI: 10.4103/0974-2069.99622.
15. Lipshultz S.E., Orav E.J., Wilkinson J.D., Towbin J.A., Messere J.E., Lowe A.M. et al. Risk stratification at diagnosis for children with hypertrophic cardiomyopathy: an analysis of data from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Lancet.* 2013;382(9908):1889–1897. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61685–2.
16. Augusto J.B., Eiros R., Nakou E., Moura-Ferreira S., Thomas A., Treibel T.A. et al. Dilated cardiomyopathy and arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy: a comprehensive genotype-imaging phenotype study. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2020;21(3):326–336. DOI: 10.1093/ehjci/jez188.
17. Gill R.S., Pelletie J.Sr., LaBossiere J., Bigam D.L., Cheung P.Y. Therapeutic strategies to protect the immature newborn myocardium during resuscitation following asphyxia. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2012;90(6):689–695. DOI: 10.1139/y2012-041.
18. Dini F.L., Cortigiani L., Baldini U., Boni A., Nuti R., Barsotti L. et al. Prognostic value of left atrial enlargement in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and ischemic cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 2002;89(5):518–523. DOI: 10.1016/s0002-9149(01)02290-1.
19. Blagova O, Alieva I, Kogan E, Zaytsev A, Sedov V, Chernyavskiy S. et al Mixed hypertrophic and dilated phenotype of cardiomyopathy in a patient with homozygous in-frame deletion in the *MyBPC3* gene treated as myocarditis for a long time. *Front. Pharmacol.* 2020;11:579450. DOI: 10.3389/fphar.2020.579450.
20. Towbin J.A., McKenna W.J., Abrams D.J., Ackerman M.J., Calkins H., Darrieux F.C.C. et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2019;16(11):e301–e372. DOI: 10.1016/j.hrthm.2019.05.007.

Информация о вкладе авторов

Соколов А.А., Кривощеков Е.В. – формирование выборки, написание первой версии рукописи.

Сморгон А.В., Кожанов Р.С. – анализ данных, доработка рукописи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Information on author contributions

Sokolov A.A., Krivoshchekov E.V. – formed a sample, wrote the first version of the manuscript.

Smorgon A.V., Kojanov R.S. – data analysis, manuscript revision.

All authors gave their final consent to the submission of the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and flawlessness.

Сведения об авторах

Соколов Александр Анатольевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией ультразвуковых и функциональных методов исследования, Научно-исследовательский институт кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». ORCID 0000-0003-0513-9012.

E-mail: asa@cardio-tomsk.ru.

Сморгон Андрей Владимирович, младший научный сотрудник, лаборатория ультразвуковых и функциональных методов исследований, Научно-исследовательский институт кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». ORCID 0000-0002-6531-7223.

E-mail: sav@cardio-tomsk.ru.

Information about the authors

Alexander A. Sokolov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Functional and Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0003-0513-9012.

E-mail: asa@cardio-tomsk.ru.

Andrey V. Smorgon, Junior Researcher, Laboratory of Ultrasound and Functional Research Methods, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-6531-7223.

E-mail: sav@cardio-tomsk.ru.

Evgeny V. Krivoshchekov, Dr. Sci. (Med.), Head of Cardiac Surgery Department No. 2, Cardiovascular Surgeon, Cardiology Research Institute,

Кривощеков Евгений Владимирович, д-р мед. наук, заведующий кардиохирургическим отделением № 2, врач сердечно-сосудистый хирург, Научно-исследовательский институт кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». ORCID 0000-0002-0828-3995.
E-mail: kev@cardio-tomsk.ru.

Кожанов Роман Сергеевич, аспирант, кардиохирургическое отделение № 2, врач-сердечно-сосудистый хирург, Научно-исследовательский институт кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». ORCID 0000-0002-0493-4762.
E-mail: romankojanov@yandex.ru.

Сморгон Андрей Владимирович, e-mail: sav@cardio-tomsk.ru.

Поступила 23.03.2023

Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-0828-3995.
E-mail: kev@cardio-tomsk.ru.

Roman S. Kozhanov, Postgraduate Student, Cardiosurgical Department № 2, Cardiovascular Surgeon, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-0493-4762.
E-mail: romankojanov@yandex.ru.

Andrey V. Smorgon, e-mail: sav@cardio-tomsk.ru.

Received March 23, 2023

CC BY 4.0

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-172-178
УДК 577.152.321:[61136:611.41]-061.2:[616.98:578.834.1]-073.756.8

Активность хитотриозидазы и динамика данных компьютерной томографии у пациентов с COVID-19

Е.С. Щелкановцева[1], О.Ю. Миронова[1], К.А. Соловьёв[1], Е.А. Берестова[1], А.А. Балахонов[1], И.О. Нагорнов[2], В.В. Фомин[1], А.С. Панферов[1]

[1] Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации,
119048, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

[2] Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова,
115478, Российская Федерация, Москва, ул. Москворечье, 1

Аннотация

Цель: оценить взаимосвязь исходного уровня хитотриозидазы (ХТЗ) с динамикой данных компьютерной томографии (КТ): объемом поражения легочной ткани, плотностью печени и селезенки у госпитализированных пациентов с COVID-19.

Материал и методы. Проведен субанализ исследования, зарегистрированного в Clinical Trial Registry под номером NCT04752085. Проанализированы данные пациентов, у которых были доступны данные КТ органов грудной клетки при поступлении и хотя бы однократно в динамике за период госпитализации и исходный уровень ХТЗ плазмы крови. На вошедших в зону сканирования изображениях верхних отделов брюшной полости была определена плотность печени и плотность селезенки с последующим расчетом отношения плотности печени к плотности селезенки (ОПС).

Результаты. В субанализ включены данные 121 пациента (48,7% мужчины, медиана возраста: 62 [53; 70] года). В динамике через 7 [6; 9] дней отмечено статистически значимое увеличение средней плотности печени с 52,04 [45,4; 56,7] до 57,5 [49,8; 62,7] HU и ОПС – с 1,05 [0,91; 1,14] до 1,13 [0,99; 1,28], $p < 0,001$. Динамика объема поражения легочной ткани была разнонаправленной и в целом достоверно не изменилась. Уровень ХТЗ среди пациентов, у которых объем поражения легочной ткани в динамике увеличился, оказался статистически значимо ниже 65 [27; 119] нмоль/мл/ч по сравнению с больными, у которых объем поражения легочной ткани не изменился или уменьшился до 124 [53; 232] нмоль/мл/ч, $p = 0,006$. Риск прогрессирования поражения легочной ткани оказался выше у пациентов с исходным уровнем ХТЗ менее 100 нмоль/мл/ч, ОШ 3,1 (95% ДИ 1,4–6,9).

Заключение. Недостаточное повышение активности ХТЗ может сопровождаться прогрессированием поражения легочной ткани, но не влияет на динамику плотности печени и селезенки по данным КТ.

Ключевые слова:	хитотриозидаза, плотность печени, отношение плотности печени к плотности селезенки, компьютерная томография, поражение легких, COVID-19, биомаркеры, прогноз, CHI3L1, хитиназы, SARS CoV-2.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	протокол исследования № 22–21 был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет).
Для цитирования:	Щелкановцева Е.С., Миронова О.Ю., Соловьёв К.А., Берестова Е.А., Балахонов А.А., Нагорнов И.О., Фомин В.В., Панферов А.С. Активность хитотриозидазы и динамика данных компьютерной томографии у пациентов с COVID-19. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2023;39(3):172–178. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-172-178.

Щелкановцева Екатерина Сергеевна, e-mail: mar-shhelkanovceva@yandex.ru.

Chitotriosidase activity and dynamics of computed tomography data in COVID-19 patients

Ekaterina S. Shchelkanovtseva[1], Olga Yu. Mironova[1], Kirill A. Solovev[1], Elizaveta A. Berestova[1], Alexander A. Balakhonov[1], Ilya O. Nagornov[2], Viktor V. Fomin[1], Alexander S. Panferov[1]

[1] I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 8–2, Trubetskaya str., Moscow, 119992, Russian Federation

[2] Academician N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics, 1, Moskvorechye str., Moscow, 115478, Russian Federation

Abstract

Aim: To assess the relationship between initial plasma chitotriosidase (CHIT) activity and the dynamics of computed tomography (CT) data: lung injury volume, liver and spleen density in COVID-19 hospitalized patients.

Material and Methods. The sub-analysis of the study registered in the Clinical Trial Registry with number: NCT04752085 was performed. The data of patients with available CT data of the chest on admission and at least once in dynamics during the period of hospitalization and the initial level of CTS in the blood plasma were analyzed. The density of the liver and spleen was determined in the scanned upper abdominal images, followed by the calculation of the ratio of the density of the liver to the density of the spleen.

Results. A total of 121 patients were enrolled in this sub-analysis. Their baseline characteristics were as follows: median age 62 [53;70], males 48,7%. Between the day of admission and 7 [6;9] days of hospitalization, there was a significant increase in mean liver density from 52,04 [45,4; 56,7] to 57,5 [49,8; 62,7] HU and L/S ratio (liver to spleen ratio) 1,05 [0,91; 1,14] to 1,13 [0,99; 1,28], $p < 0,001$. The dynamics of the volume of lung tissue damage was multidirectional and, in general, did not change significantly. CHIT activity among patients whose lung injury volume increased during the hospitalization was significantly lower (65 [27; 119] nmol/ml/h) compared with patients whose lung injury volume did not change or decreased (124 [53; 232] nmol/ml/h), $p = 0.006$. The risk of lung injury progression was higher in patients with baseline CHIT level less than 100 nmol/h/mL, (HR 3.1, 95% CI 1.4–6.9).

Conclusion. Insufficient increase of CHIT activity can be associated with progression of lung injury, but does not affect the evolution of liver and spleen density as measured by CT.

Keywords:	chitotriosidase, liver density, liver to spleen ratio, computed tomography, lung damage, COVID-19, biomarkers, prognosis, CHI3L1, chitinases, SARS CoV-2.
Conflict of interest:	the authors declare no conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any materials or methods.
Adherence to ethical standards:	the study No 22-21 was approved by the Local Ethics Committee of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University).
For citation:	Shchelkanovtseva E.S., Mironova O.Yu., Solovev K.A., Berestova E.A., Balakhonov A.A., Nagornov I.O., Fomin V.V., Panferov A.S. Chitotriosidase activity and dynamics of computed tomography data in COVID-19 patients. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2023;39(3):172–178. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-172-178.

Введение

Создание стратегического плана долгосрочного управления коронавирусной инфекцией (COVID-19) в виде надежных лабораторно-диагностических методов и единого алгоритма действий, несмотря на окончание пандемии COVID-19, объявленной Всемирной организацией здравоохранения, остается актуальным, поскольку глобальный риск по-прежнему оценивается как высокий [1].

Пандемия COVID-19 потребовала поиска надежных диагностических тестов, позволяющих оценивать степень повреждения легочной паренхимы, самым востребованным из которых оказалась компьютерная томография (КТ), к тому же результаты КТ-сканирования имели большое значение для прогнозирования исходов [2]. В зону сканирования попадают изображения печени и селезенки, и в них часто выявляются различные изменения, поэтому их диагностическое и прогностическое значение продолжает изучаться.

Известно, что в настоящее время рассматривается несколько возможных механизмов повреждения печени у пациентов с COVID-19: прямое повреждающее действие SARS-CoV-2 на гепатоциты путем связывания с рецептором ангиотензинпревращающего фермента II типа и опосредованное повреждение печени на фоне проводимой терапии, а также под влиянием выраженной гипоксемии или синдрома системного воспалительного ответа и так далее [3]. Не ясно, как эти процессы отражаются на данных КТ.

Оценка плотности печени в качестве дополнительного фактора риска развития тяжелой пневмонии у пациентов с коронавирусной инфекцией уже рассматривалась в исследованиях [46, 57], однако в настоящее время этот вопрос остается дискутабельным. Известно, что клетки Купфера являются частью мононуклеарно-фагоцитарной системы и активно выделяют хитотриозидазу (ХТЗ) [64], синтез которой, согласно нашей предыдущей научной работе, повышается у пациентов с COVID-19 и имеет прогностическое значение [75]. Мы решили оценить, как исходный уровень ХТЗ связан с изменениями, выявленными при КТ у пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

Материал и методы

Одноцентровое проспективное наблюдательное исследование было проведено с ноября 2020 по февраль 2021 гг., одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 22-21) и зарегистрировано в Clinical Trial Registry под номером NCT04752085.

В этой работе мы провели субанализ, в который был включен 121 пациент старше 18 лет. Все они были госпитализированы с диагнозом «коронавирусная инфекция», поставленным на основании актуальных на тот период времени клинических рекомендаций [8], пациенты подписали добровольное согласие на участие. Были исключены больные, переведенные по различным причинам в другие стационары и закончившие курс лечения раньше времени по собственному желанию.

Всем больным была проведена КТ органов грудной клетки в день поступления и как минимум еще один раз за период госпитализации на аппарате Canon «Aquilion One Genesis» 640. Параметры сканирования были идентичны стандартным рекомендуемым производителем настройкам для процедуры сканирования грудной клетки. Для определения объема поражения легочной ткани использовалась адаптированная «эмпирическая» визуальная шкала [9], основанная на визуальной оценке примерного объема уплотненной легочной ткани в легком с наибольшим поражением:

– отсутствие характерных проявлений (КТ-0);

– минимальный объем / распространенность < 25% объема легких (КТ-1);

– средний объем / распространенность 25–50% объема легких (КТ-2);

– значительный объем / распространенность 50–75% объема легких (КТ-3);

– субтотальный объем / распространенность > 75% объема легких (КТ-4).

Плотность печени измеряли путем получения среднего значения в однородных круговых областях площадью 1,5 см² в каждой доле печени согласно денситометрической шкале Хаунсфилда (HU). Аналогичным образом измерялась плотность селезенки. В обоих случаях избегали областей патологически высокой плотности или низкой плотности, затем рассчитывали отношение плотности печени к плотности селезенки (ОПС).

Статистический анализ выполняли с помощью пакета программ STATISTICA 10, StatSoft Inc. Количественные показатели представлены медианами и межквартильными промежутками, *Me* [Q_1; Q_3]. Категориальные показатели представлены абсолютными и относительными (в %) частотами встречаемости. При сравнении количественных показателей в независимых группах пациентов использовали *U*-критерий Манна – Уитни, при сопоставлении связанных выборок – критерий Уилкоксона. Для оценки шансов неблагоприятных динамических изменений КТ-показателей в зависимости от исходного уровня ХТЗ плазмы крови в двух независимых группах пациентов использовалась модель логистической регрессии.

Результаты

Из 121 пациента, которые были включены в субанализ, умерли 3 (2,43%). Также 3 (2,43%) человека находились на искусственной вентиляции легких / неинвазивной вентиляции легких (ИВЛ/НИВЛ), а 50 пациентам (40,9%) потребовалось назначение биологической терапии. Исходные характеристики пациентов представлены в таблице 1, основные сопутствующие заболевания на рисунке 1.

Таблица 1. Характеристики пациентов на момент включения в исследование

Table 1. Characteristics of patients at the time of admission

Параметры Parameters	*n* = 121
Мужской пол, % Male, %	48,7
Возраст, лет Age, years	62 [53; 70]
День болезни, дни Day of disease, days	8 [5; 10]
NEWS, баллы NEWS, scores	4 [2; 5]
Стадия КТ 3–4 CT stage 3–4	11 (9,1%)
ХТЗ, нмоль/мл/ч CHIT, nmol/ml/h	91 [26; 208]
Лимфоциты, × 10^9 Lymphocytes, × 10^9	1,7 [1,15; 2,05]
АСТ, ед/л AST, Units/L	31 [24,6; 49,7]
АЛТ, ед/л ALT, Units/L	30 [21,4; 46,1]
Креатинин, мкмоль/мл Creatinine, ng/mL	85 [74,6; 98,7]

Примечание: АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, КТ – компьютерная томография, ХТЗ – хитотриозидаза.
Примечание: ИМТ – индекс массы тела.

Note: AST – aspartate aminotransferase, ALT – alanine aminotransferase, CT – computed tomography, CHIT – chitotriosidase.
Note: BMI – body mass index.

Далее мы оценивали динамику КТ-показателей. Исходно КТ-исследование выполнялось всем пациентам в день включения в исследование, а повторно – в зависимости от клинической ситуации на 7-й [6; 9] день (табл. 2).

Далее мы разделили пациентов на группы в зависимости от того, как в динамике изменились КТ-параметры (объем поражения легочной ткани, плотность печени и ОПС), сравнили исходный уровень ХТЗ среди них (табл. 3).

По результатам анализа модели логистической регрессии, представленным в таблице 4, оказалось, что у пациентов с исходным уровнем ХТЗ менее 100 нмоль/мл/ч статистически значимо повышены шансы прогрессирования поражения легочной ткани, в то время как динамика показателей плотности печени и селезенки не зависит от исходного уровня ХТЗ.

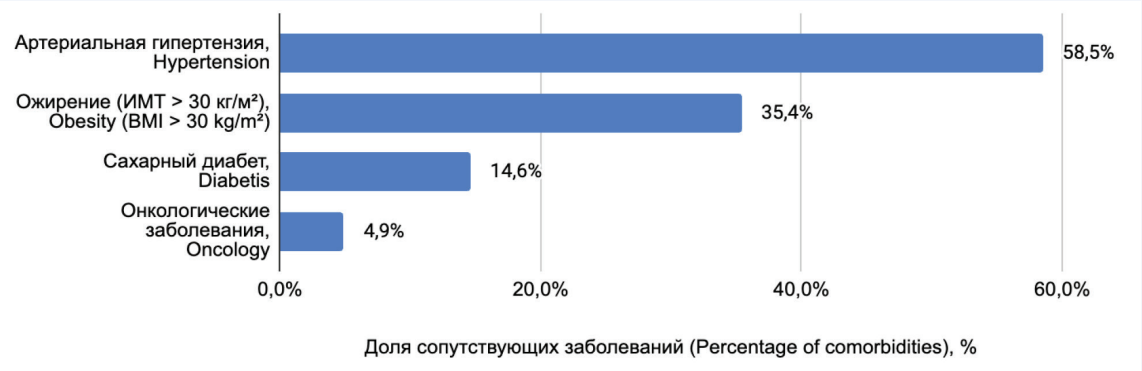


Рис. 1. Основные сопутствующие заболевания
Fig. 1. The main comorbidities

Таблица 2. Сравнение данных компьютерной томографии в динамике
Table 2. Comparison of CT data in dynamics

Показатели Parameters	КТ исходно CT on admission	КТ повторно CT repeatedly	*p*
Поражение легких, % Lung damage, %	30 [20; 40]	30 [15; 40]	0,384
Плотность печени, HU Liver density, HU	52,04 [45,4; 56,7]	57,5 [49,8; 62,7]	0,000
ОПС L/S ratio	1,05 [0,91; 1,14]	1,13 [0,99; 1,28]	0,000

Примечание: КТ – компьютерная томография, ОПС – отношение плотности печени к плотности селезенки.

Note: CT – computed tomography, L/S – liver to spleen ratio.

Таблица 3. Сравнение исходного уровня хитотриозидазы в группах в зависимости от динамики КТ-изменений
Table 3. Comparison of the baseline level of chitotriosidase in the groups depending on the dynamics of CT changes

Данные КТ CT data	Объем поражения легочной ткани Lung injury volume		p	Плотность печени Liver density		p	ОПС L/S ratio		p
	Увеличился Increased	Не увеличился Didn't increase		Не увеличилась	Увеличилась		Не увели-чилось Didn't increase	Увеличилось Increased	
ХТЗ, нмоль/мл/ч CHIT, nmol/ml/h	65 [27; 119]	124 [53; 232]	0,006	84 [47; 164]	100 [28; 225]	0,694	105 [68; 202]	88 [26; 215]	0,336

Примечание: КТ – компьютерная томография, ХТЗ – хитотриозидаза, ОПС – отношение плотности печени к плотности селезенки.

Note: CT – computed tomography, CHIT – chitotriosidase, L/S – liver to spleen ratio.

Таблица 4. Влияние исходного уровня хитотриозидазы < 100 нмоль/мл/ч на динамику показателей компьютерной томографии
Table 4. The effect of baseline chitotriosidase level < 100 nmol/ml/h on the dynamics of CT parameters

Динамика КТ-показателей Dynamics of CT parameters	ОШ (отношение шансов OR (odds ratio)	95% доверительный интервал ОШ OR 95% confidence interval
Увеличение объема поражения легочной ткани Increased volume of lung injury	3,2	1,4–7,15
Увеличение плотности печени Increased liver density	1,1	0,44–2,78
Увеличение ОПС Increased LSR	2,14	0,72–6,33

Примечание: КТ – компьютерная томография, ОПС – отношение плотности печени к плотности селезенки.

Note: CT – computed tomography, L/S – liver to spleen ratio.

Обсуждение

КТ органов грудной клетки является широко распространенным и общепринятым методом визуализации у пациентов с COVID-19. Исследование имеет большое значение как для диагностики, так и для контроля эффективности лечения заболевания и прогнозирования его течения. Анализ изображений фрагментов печени и селезенки, попадающих в зону сканирования, не является общепринятым, а имеющиеся данные по этому вопросу неоднозначны. Среди пациентов с коронавирусной инфекцией описано достаточно много случаев

повреждения печени, сопровождающихся различными клиническими проявлениями. Тем не менее в настоящее время говорить о точной причине печеночной дисфункции затруднительно за счет множества влияющих на это факторов [3, 10].

В работе E. Guler и соавт. показано, что уменьшение ОПС коррелирует с увеличением поражения легочной ткани у пациентов с коронавирусной инфекцией. Исследование носило ретроспективный характер и включало небольшое количество больных – 27 человек. Авторы не рассматривали плотность печени отдельно от плотности селезенки, аргументировав это тем, что в качестве диагностического метода исследования применялась нативная КТ, а не КТ с контрастным усилением [11], а также тем, что ОПС предпочтительно использовать для дифференциальной диагностики стеатоза печени. A. Palomar-Lever и соавт. также рекомендуют всем пациентам с COVID-19 измерять ОПС, так как наличие стеатоза коррелирует с тяжелым течением заболевания [7].

Мы решили оценить взаимосвязь активности ХТЗ плазмы крови и изменение плотности печени, селезенки и поражения легочной ткани по данным КТ, опираясь на гипотезу, что по активности ХТЗ можно судить об активации макрофагов и нейтрофилов [12]. Интересным является тот факт, что ХТЗ экспрессируется купферовскими клетками [4], что может играть роль в патогенезе повреждения печени у пациентов с COVID-19. Врожденный иммунитет старается поддерживать купферовские клетки в толерогенном состоянии, которое необходимо для предотвращения нежелательных иммунных реакций [13]. Активация данных клеток происходит в том числе за счет воздействия на Toll-подобные рецепторы 2-го и 4-го типов (TLR-2, TLR-4), что приводит к высвобождению провоспалительных медиаторов, которые индуцируют процессы повреждения и фиброза печени [14]. Исходя из того, что макрофаги высвобождают ХТЗ путем воздействия на эти же рецепторы [15], нас заинтересовал в том числе и вопрос потенциальной взаимосвязи уровня активности фермента с плотностными показателями печени и селезенки, определяемыми по КТ.

Результаты патологоанатомического вскрытия пациентов с COVID-19 в исследовании S.M. Lagana и соавт. [16] показали, что макровезикулярный стеатоз был обнаружен у 75% больных. Полученные данные не могут безоговорочно свидетельствовать о том, что повреждение печени развилось только во время инфекционного заболевания, но влияние купферовских клеток после выхода из толерогенного состояния в период активного воспаления на повреждение и формирование фибротических изменений печени вполне возможно и достаточно обосновано.

В ретроспективном исследовании отечественных коллег оценивалась плотность печени в зависимости от степени повреждения легочной паренхимы, а также плотность печени в динамике у 200 пациентов с коронавирусной инфекцией [6]. Согласно полученным результатам, плотность печени была меньше у больных COVID-19 при тяжелых повреждениях легких (КТ 3–4) и увеличивалась в динамике, при этом сильной взаимосвязи между плотностными показателями при первичной КТ и биохимическими показателями выявлено не было. В нашей работе мы получили схожие результаты относительно увеличения плотности печени в динамике.

По нашим данным, активность ХТЗ ниже 100 нмоль/мл/ч достоверно сопровождалась прогрессированием поражения легочной ткани. В то же время, согласно нашему предыдущему исследованию, повышение ХТЗ выше 151 нмоль/мл/ч было сопряжено с плохим прогнозом и более тяжелым течением коронавирусной инфекции [5]. Возможно, это связано с потенциальным переключением в механизмах активации макрофагов и их перестройкой на альтернативный путь и может свидетельствовать о том, что при определенном пороговом значении фермента процесс воспаления перестает регулироваться классическим путем и становится системным.

Отсутствие влияния ХТЗ на динамику плотности печени и селезенки, вероятно, связано с тем, что для выхода купферовских клеток из толерогенного состояния необходимо больше времени и более длительное воздействие провоцирующего фактора, чем в нашем исследовании. Важность дальнейших исследований в этом направлении неоспорима, так как в будущем понимание патофизиологических процессов приведет к точной диагностике, эффективной профилактике и лечению COVID-19.

Заключение

В перспективе измерение плотностных показателей органов брюшной полости наряду с оценкой повреждения легочной ткани по данным КТ поможет расширить наши знания о болезни, прогнозировании тяжести заболевания и исходов и улучшить практику медицинского обслуживания для пациентов с COVID-19.

Ограничения исследования

Данное исследование является субанализом исследования, дизайн которого изначально не был рассчитан на анализ КТ в динамике, поэтому сроки повторных исследований оказались различными, что затрудняет интерпретацию полученных данных и выяснение причин выявленных изменений. Выполнение повторного КТ было невозможно у части пациентов в связи с тяжестью состояния или смертью, поэтому в субанализ попали пациенты с более легким течением заболевания, чем в основное исследование, поэтому нам представляется невозможным судить о прогностической значимости полученных нами данных.

Литература / References

1. WHO Weekly epidemiological update on COVID-19; 11 May 2023. [Electronic resource]. URL: https://covid19.who.int/ (05.05.2023).
2. Francone M., Iafrate F., Masci G.M., Coco S., Cilia F., Manganaro L. et al. Chest CT score in COVID-19 patients: correlation with disease severity and short-term prognosis. *Eur. Radiol*. 2020;30:6808–6817. DOI: 10.1007/s00330-020-07033-y.
3. Tian D., Ye Q. Hepatic complications of COVID-19 and its treatment. *J. Med. Virol.* 2020;92(10):1818–1824. DOI: 10.1002/jmv.26036.
4. Malaguarnera L., Di Rosa M., Zambito A.M., dell'Ombra N., Di Marco R., Malaguarnera M. Potential role of chitotriosidase gene in nonalcoholic fatty liver disease evolution. *Am. J. Gastroenterol.* 2006;101(9):2060–2069. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00680.x.
5. Щелкановцева Е.С., Миронова О.Ю., Соловьев К.А., Берестова Е.А., Балахонов А.А. и др. Определение активности хитотриозидазы для прогнозирования неблагоприятных исходов у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией. *Consilium Medicum*. 2023;25(3):165–167.
[Schelkanovtseva E.S., Mironova O.Yu., Solovev K.A. Berestova E.A.,

Balakhonov A.A. et al. Chitotriosidase activity in prediction of poor prognosis in COVID-19 hospitalized patients. *Consilium Medicum*. 2023;25(3):163–167. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/20751753.2023.3.202093.

6. Ревишвили А.Ш., Кармазановский Г.Г., Шантаревич М.Ю., Замятина К.А., Сташкив В.И. и др. Характеристика паренхимы печени по данным нативной КТ на этапах лечения COVID-19. *Анналы хирургической гепатологии.* 2020;25(3):72–87.
[Revishvili A.Sh, Karmazanovsky G.G., Shantarevich M.Yu., Zamyatina K.A., Stashkiv V.I. et al. Characteristics of the liver parenchyma according to the native CT examinations data at the stages of COVID-19 treatment. *Annals of HPB surgery.* 2020;25(3):72–87. DOI: 10.16931/1995-5464.2020372-87.
7. Palomar-Lever A., Barraza G., Galicia-Alba J., Echeverri-Bolanos M., Escarria-Panesso R., Padua-Barrios J. et al. Hepatic steatosis as an independent risk factor for severe disease in patients with COVID-19: A computed tomography study. *JGH Open*. 2020;4(6):1102–1107. DOI: 10.1002/jgh3.12395.
8. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции 2019-nCoV. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2021; версия 12. [Электронный ресурс].
[The prevention, diagnosis and treatment of the new coronavirus infection 2019-nCoV. Temporary guidelines Ministry of Health, 2021; version 12. [Electronic resourse]. (In Russ.)]. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/075/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V12.pdf (03.08.2023).
9. Морозов С.П., Проценко Д.Н., Сметанина С.В., Андрейченко А.Е., Амброси О.Е., Баланюк Э.А. и др. (сост.) Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19): организация, методология, интерпретация результатов: методические рекомендации. Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». Вып. 93. М.: ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ», 2020:102.
[Morozov C.P., Protsenko D.N., Smetanina S.V., Andreichenko A.E., Ambrosy O.E., Balanyuk E.A. et al. (comp.) Radial diagnosis of coronavirus disease (COVID-19): organization, methodology, interpretation of results: guidelines. Series “The best practices of radiology and instrumental diagnostics”. Vol. 93. Moscow: State Research and Clinical Center for Cardiovascular Surgery of the DZM, 2020:102. (In Russ.)].
10. Feng G., Zheng K.I., Yan Q.Q., Rios R.S., Targher G., Byrne C.D. et al. COVID-19 and liver dysfunction: current insights and emergent therapeutic strategies. *J. Clin. Transl. Hepatol*. 2020;8(1):18–24. DOI: 10.14218/JCTH.2020.00018.
11. Guler E., Unal N.G., Cinkooglu A., Savas R., Kose T., Pullukcu H. et al. Correlation of liver-to-spleen ratio, lung CT scores, clinical, and laboratory findings of COVID-19 patients with two consecutive CT scans. *Abdom. Radiol.* 2021;46(4):1543–1551. DOI: 10.1007/s00261-020-02805-y.
12. Hollak C.E., van Weely S., Van Oers M.H., Aerts J.M. Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease. *J. Clin. Invest*. 1994;93(3):1288–1292. DOI: 10.1172/JCI117084.
13. Thomson A.W., Knolle P.A. Antigen-presenting cell function in the tolerogenic liver environment. *Nat. Rev. Immunol*. 2010;10(11):753–766. DOI: 10.1038/nri2858.
14. Rivera C.A., Adegboyega P., van Rooijen N., Tagalicud A., Allman M., Wallace M. Toll-like receptor-4 signaling and Kupffer cells play pivotal roles in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *J. Hepatol*. 2007;47(4):571–579. DOI: 10.1016/j.jhep.2007.04.019.
15. Yap J., McCurdy S., Alcala M., Irei J., Garo J., Regan W. et al. Expression of chitotriosidase in macrophages modulates atherosclerotic plaque formation in hyperlipidemic mice. *Front. Physiol*. 2020;11:714. DOI: 10.3389/fphys.2020.00714.
16. Lagana S.M., Kudose S., Iuga A.C., Lee M.J., Fazlollahi L., Remotti H.E. et al. Hepatic pathology in patients dying of COVID-19: a series of 40 cases including clinical, histologic, and virologic data. *Mod. Pathol.* 2020;33(11):2147–2155. DOI: 10.1038/s41379-020-00649-x.

Информация о вкладе авторов

Панферов А.С., Щелкановцева Е.С., Миронова О.Ю, Нагорнов И.О. предложили концепцию и дизайн исследования.

Балахонов А.А, Щелкановцева Е.С., Соловьев К.А., Берестова Е.А. занимались сбором данных.

Панферов А.С., Щелкановцева Е.С., Миронова О.Ю, Нагорнов И.О. проводили анализ и интерпретацию данных.

Панферов А.С., Щелкановцева Е.С. занимались написанием рукописи.

Миронова О.Ю., Фомин В.В. занимались пересмотром рукописи с учетом важного интеллектуального содержания.

Все авторы утвердили версию рукописи для публикации.

Information on author contributions

Panferov A.S., Shchelkanovtseva E.S., Mironova O.Yu, Nagornov I.O. proposed study concept and design.

Balakhonov A.A., Schelkanovtseva E.S., Solovev K.A., Berestova E.A. collected data.

Panferov A.S., Schelkanovtseva E.S., Mironova O. Yu., Nagornov I.O. analyzed and interpreted the data.

Panferov A.S., Schelkanovtseva E.S. drafted the manuscript.

Mironova O.Yu., Fomin V.V. revised of the manuscript for important intellectual content.

All authors approved the version of the manuscript to be published.

Сведения об авторах

Щелкановцева Екатерина Сергеевна, аспирант кафедры факультетской терапии № 1, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). ORCID 0000-0001-9098-4098.
E-mail: mar-shhelkanovceva@yandex.ru.

Миронова Ольга Юрьевна, д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии № 1, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). ORCID 0000-0002-5820-1759.
E-mail: mironova_o_yu@staff.sechenov.ru.

Соловьёв Кирилл Александрович, студент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). ORCID 0000-0002-2062-2232.
E-mail: solovev_k_a@student.sechenov.ru.

Берестова Елизавета Алексеевна, студент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Мини-

Information about the authors

Ekaterina S. Shchelkanovtseva, Graduate Student, Department of Faculty Pediatrics, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). ORCID 0000-0001-9098-4098.
E-mail: mar-shhelkanovceva@yandex.ru.

Olga Yu. Mironova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Faculty Pediatrics, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). ORCID 0000-0002-5820-1759.
E-mail: mironova_o_yu@staff.sechenov.ru.

Kirill A. Solovev, Student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). ORCID 0000-0002-2062-2232.
E-mail: solovev_k_a@student.sechenov.ru.

Elizaveta A. Berestova, Student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical

стерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). ORCID 0000-0002-0908-8040.
E-mail: e-berestova@list.ru.

Балахонов Александр Алексеевич, аспирант кафедры факультетской терапии № 1, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). ORCID 0000-0002-1166-9856.
E-mail: admin@mypda.org.

Нагорнов Илья Олегович, врач-лабораторный генетик, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова. ORCID 0000-0001-9368-1594.
E-mail: nagornovilya@mail.ru.

Фомин Виктор Викторович, д-р мед. наук, член-корреспондент РАН, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии № 1, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). ORCID 0000-0002-2682-4417.
E-mail: fomin_v_v_1@staff.sechenov.ru.

Панферов Александр Сергеевич, канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии № 1, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). ORCID 0000-0002-4324-7615.
E-mail: panferov_a_s@staff.sechenov.ru.

Щелкановцева Екатерина Сергеевна, e-mail: mar-shhelkanovceva@yandex.ru.

Поступила 08.06.2023

University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-0908-8040.
E-mail: e-berestova@list.ru.

Alexander A. Balakhonov, Graduate Student, Department of Faculty Pediatrics, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). ORCID 0000-0002-1166-9856.
E-mail: admin@mypda.org.

Ilya O. Nagornov, Laboratory Geneticist, Research Centre of Medical Genetics of the Russian Federation. ORCID 0000-0001-9368-1594.
E-mail: nagornovilya@mail.ru.

Viktor V. Fomin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Head of the Department of Faculty Pediatrics, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). ORCID 0000-0002-2682-4417.
E-mail: fomin_v_v_1@staff.sechenov.ru.

Alexander S. Panferov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Faculty Pediatrics, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). ORCID 0000-0002-4324-7615.
E-mail: panferov_a_s@staff.sechenov.ru.

Ekaterina S. Shchelkanovtseva, e-mail: mar-shhelkanovceva@yandex.ru.

Received June 08, 2023

CC BY 4.0

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-179-184
УДК 616.132.2-089.819.5-089.81-072.1-073.43

Особенности ультразвуковой флоуметрии коронарных шунтов у пациентов после множественных чрескожных коронарных вмешательств

В.В. Затолокин, Ю.У. Алишеров, Ю.Ю. Вечерский, Д.С. Панфилов, Б.Н. Козлов

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

Аннотация

Актуальность. Функциональность коронарных шунтов после хирургической реваскуляризации миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца напрямую зависит от состояния целевых коронарных артерий. При наличии распространенного и диффузного атеросклеротического поражения или микроциркуляторных дисфункций отмечается высокая частота дисфункций коронарных шунтов уже в ближайшее время. В некоторых случаях дисфункция шунта может привести к выраженной гемодинамической нестабильности, сопровождающейся острыми нарушениями кровообращения.

Цель работы: оценить функцию коронарных шунтов при реваскуляризации миокарда с использованием метода ультразвуковой флоуметрии у пациентов, имеющих и не имеющих в анамнезе множественные чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ).

Материал и методы. В ретроспективное исследование включены 47 пациентов, подвергшихся операции аортокоронарного шунтирования. Всего было выполнено 145 коронарных шунтов. Все пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу (группа ЧКВ) были включены пациенты после множественных предшествующих ЧКВ (n = 25; 74 коронарных шунта), 2-ю группу (без ЧКВ) составили пациенты без предшествующих ЧКВ (n = 22; 71 коронарный шунт). Всем пациентам интраоперационно выполнена ультразвуковая флоуметрия коронарных шунтов с помощью системы VeriQ (Medistim, Норвегия).

Результаты. При анализе статуса коронарных шунтов у пациентов после множественных ЧКВ был отмечен значимо низкий показатель средней объемной скорости кровотока (29,50000-0002-0288-41918,3 и 48,2 ± 11,6 мл/мин соответственно, p = 0,0001) и более низкое диастолическое наполнение (55,2 ± 8,2 и 71,9 ± 7,1%, p = 0,0001). Также в группе пациентов после множественных ЧКВ было 2 (2,7%) случая ревизии дистального анастомоза по поводу высокого пульсативного индекса и низкой объемной скорости кровотока. При этом в группе без ЧКВ таких событий отмечено не было.

Выводы. Наличие в анамнезе предшествующих ЧКВ снижает функциональный статус коронарных шунтов.

Ключевые слова:	ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование, ультразвуковая флоуметрия.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 188 от 18.09.2020 г.).
Для цитирования:	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;39(3):179–184. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-179-184.

Затолокин Василий Викторович, e-mail: zatolokin@cardio-tomsk.ru.

Transit-time flowmetry measurement features of coronary bypass grafts after multiple percutaneous coronary interventions

Vasily V. Zatolokin, Yusufjon U. Alisherov, Yurii Y. Vechersky, Dmitry S. Panfilov, Boris N. Kozlov

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia,
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

The functionality of coronary bypass grafts after surgical myocardial revascularization in patients with coronary heart disease directly depends on the state of the target coronary arteries. In the presence of widespread and diffuse atherosclerotic lesions or microcirculatory dysfunctions, a high frequency of coronary bypass dysfunctions is noted in the near future. In some cases, shunt dysfunction can lead to severe hemodynamic instability, accompanied by acute circulatory disorders.

Aim: To assess the function of coronary bypass grafts during myocardial revascularization using the method of ultrasonic flowmetry in patients with and without a history of multiple percutaneous coronary interventions (PCI).

Material and methods. The retrospective study included 47 patients who underwent coronary artery bypass surgery. A total of 145 coronary bypass grafts were performed. All patients were divided into 2 groups. Group 1 (PCI group) included patients after multiple previous PCI (n = 25; 74 coronary bypass grafts), group 2 (without PCI) included patients without previous PCI (n = 22; 71 coronary bypass grafts). All patients underwent intraoperative ultrasonic flowmetry of coronary bypass grafts using the VeriQ system (Medistim, Norway).

Results. When analyzing the status of coronary bypass grafts in patients after multiple PCI, a significantly low mean volumetric blood flow rate was noted (29.5 ± 8.3 ml/min and 48.2 ± 11.6 ml/min, respectively, p = 0.0001) and lower diastolic filling (55.2 ± 8.2% and 71.9 ± 7.1%, p = 0.0001). Also in the group of patients after multiple PCI, there were 2 (2.7%) cases of revision of the distal anastomosis due to a high pulsatile index and low volumetric blood flow velocity. However, no such events were noted in the group without PCI.

Conclusions. Previous percutaneous coronary interventions are compromising factors for the state of the coronary bed, which reduces the functional status of coronary bypass grafts and may increase the perioperative risk of surgical myocardial revascularization.

Keywords:	ischemic heart disease, coronary artery bypass grafting, transit time flow measurement.
Conflict of interest:	the authors declare no conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from each patient. The studies were approved by the ethics committee of the Research Institute of Cardiology of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (protocol No 188 dated September 18, 2020).
For citation:	Zatolokin V.V., Alisherov Y.U., Vechersky Y.Y., Panfilov D.S., Kozlov B.N. Transit-time flowmetry measurement features of coronary bypass grafts after multiple percutaneous coronary interventions. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2023;39(3):179–184. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-179-184.

Введение

Коронарное шунтирование (КШ) и чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) являются основными методами реваскуляризации миокарда. Известно, что при многососудистом поражении коронарных артерий, особенно при высоком балле SYNTAX score (≥ 32) выбор в пользу коронарного шунтирования представляется наиболее предпочтительным вариантом, так как ЧКВ у таких пациентов сопряжены с наиболее высокой частотой неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [1].

Однако в настоящее время значительно увеличилось количество чрескожных коронарных процедур. В некоторых случаях баллонная дилатация и стентирование коронарных артерий являются вынужденными мерами при остром инфаркте миокарда, которые выполняются с целью немедленного восстановления кровотока в инфаркт-связанной коронарной артерии при многососудистом поражении [1].

В некоторых клиниках выполняется большое количество этапных и повторных ЧКВ с множественной установкой стентов у пациентов с многососудистым поражением даже со стабильной ишемической болезнью сердца [2, 3]. Таким образом, в настоящее время на операцию КШ достаточно часто попадают пациенты, имеющие в анамнезе более двух установленных стентов [2, 3].

Следует иметь в виду, что фоновое состояние коронарных артерий и дистального русла после ЧКВ значительно отличается от статуса интактного коронарного бассейна. В современной литературе существуют данные о случаях диспластичных изменений коронарных артерий после ЧКВ, что может стать причиной трофических нарушений и хрупкости сосудистой стенки [4]. Доказано, что ЧКВ демонстрирует развитие таких вазомоторных дисфункций, как угнетение эндотелий-зависимой вазодилатации с последующим увеличением эндотелин-индуцированной вазоконстрикции и нарушением эндотелий-независимой вазодилатации [5]. Эти процессы могут влиять на непосредственную функциональность коронарных шунтов и повышать риски неблагоприятных результатов операции, несмотря на полную реваскуляризацию миокарда при КШ [5].

В связи с этим особенно актуальна диагностика состоятельности коронарных шунтов сразу же после их формирования во время операции. Наиболее простым и информативным методом диагностики функциональности шунтов в настоящее время является определение транзитного времени потока по шунтам согласно современным рекомендациям по реваскуляризации миокарда (класс рекомендации 1, уровень доказательности С) [1].

Цель работы: оценка функции коронарных шунтов при реваскуляризации миокарда с использованием метода ультразвуковой флоуметрии у пациентов, имеющих и не имеющих в анамнезе множественные ЧКВ.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включены 47 пациентов, подвергшихся операции аортокоронарного шунтирования. Общее количество сформированных коронарных шунтов составило 145. Все пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу (группа ЧКВ) были включены пациенты после множественных предшествующих ЧКВ (*n* = 25; 74 коронарных шунта), 2-ю группу (без ЧКВ) составили пациенты без предшествующих ЧКВ (*n* = 22; 71 коронарный шунт). В 1-й группе все ЧКВ были выполнены в плановом порядке, где показатель среднего количества стентов на пациента оказался 2,7 единиц. Пациенты из обеих групп были сопоставимы по основной и сопутствующей патологии (табл. 1).

Все операции были выполнены в условиях искусственного кровообращения и холодовой кардиоплегии раствором «Кустодиол». У всех пациентов использовали внутреннюю грудную артерию для шунтирования передней нисходящей артерии и аутовену для шунтирования других коронарных артерий. При проведении КШ придерживались стратегии полной реваскуляризации миокарда.

Всем пациентам интраоперационно было выполнено измерение транзитного времени потока по коронарным шунтам с помощью системы VeriQ (Medistim, Норвегия). Измерения проводились сразу после отключения от аппарата искусственного кровообращения. Оценивалась средняя объемная скорость кровотока (мл/мин), пульсативный индекс (ед.) и диастолическое наполнение (%). Измерения выполнялись на фоне стабильной гемодинамики при значениях среднего артериального давления 80 мм рт. ст. с помощью датчиков 3–4 мм в зависимости от диаметра измеряемого шунта.

Таблица 1. Характеристика пациентов
Table 1. Patient characteristics

Параметры Parameters	1-я группа (ЧКВ) PCI	2-я группа (без ЧКВ) Without PCI
Количество пациентов (шунтов) Number of patients (bypasses)	25 (74 шунта)	22 (71 шунт)
Возраст, лет Age, years	62,1 ± 7,0	65,4 ± 6,0
Мужчины, *n (%)* Men, *n (%)*	18 (72)	21 (68)
Среднее количество шунтов на пациента Average number of shunts per patient	3,7	3,2
Фракция выброса левого желудочка, % Left ventricular ejection fraction, %	65 ± 11,3	64 ± 9,2
Сахарный диабет, *n (%)* Diabetes mellitus, *n (%)*	8 (33)	7 (31,8)
Гипертоническая болезнь, *n (%)* Hypertension, *n (%)*	13 (52)	11 (50)
Стенокардия напряжения, *n (%)* Angina pectoris, *n (%)* Класс 1 Class 1 Класс 2 Class 2 Класс 3 Class 3 Класс 4 Class 4	 2 (8) 5 (20) 17 (68) 1 (4)	 2 (9) 4 (18,8) 14 (63) 2 (9)
ХОБЛ, *n (%)* COPD, *n (%)*	3 (12)	2 (9)
Нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, *n (%)* Cerebrovascular accident, *n (%)*	2 (8)	2 (9)
Syntax score	24 ± 3,2	25 ± 2,4

Примечание: ЧКВ – чрескожные коронарные вмешательства, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.
Note: PCI – percutaneous coronary interventions, COPD – chronic obstructive pulmonary disease.

Статистическую обработку данных проводили в программе STATISTICA 10.0. Нормальность распределения количественных показателей проверяли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Показатели, подчиняющиеся нормальному закону распределения, описаны с помощью среднего значения (*M*) и стандартного отклонения (*SD*). Категориальные показатели представлены абсолютной и относительной (в %) частотой встречаемости. Для проверки статистической значимости различий количественных показателей в сравниваемых группах использовали *t*-критерий Стьюдента для независимых групп. Для сравнения категориальных переменных применяли точный критерий Фишера и критерий χ^2. Пороговый уровень статистической значимости при проверке гипотез составлял $p = 0,05$.

Результаты

У пациентов после множественных ЧКВ был отмечен значимо низкий показатель средней объемной скорости кровотока по сравнению с пациентами без ЧКВ (29,5 ± 8,3 и 48,2 ± 11,6 мл/мин, $p = 0,0001$). Также зарегистрировано более низкое диастолическое наполнение шунтов у пациентов группы ЧКВ против пациентов группы без ЧКВ (55,2 ± 8,2 и 71,9 ± 7,1%, $p = 0,0001$). В обеих группах не было установлено разницы по пульсативному индексу (2,4 ± 1,03 и 2,2 ± 0,48 единиц, $p = 0,98$) (табл. 2, 3).

В группе пациентов с ЧКВ было 2(2,7%) случая ревизии дистального анастомоза по поводу высокого пульсативного индекса и низкой объемной скорости кровотока (6 единиц, 9 мл/мин и 8 единиц, 11 мл/мин). Во 2-й группе ревизии анастомозов не требовалось.

Таблица 2. Параметры интраоперационной ультразвуковой флоуметрии для обеих групп

Table 2. Parameters of intraoperative ultrasonic flowmetry for both groups

Параметры Parameters	Статистика группы Group statistics				
	Группа Group	Количество Number	Среднее Average	Стандартное отклонение Standard deviation	Стандартная ошибка среднего Standard average error
ОСК, мл/мин MGF, ml/min	1	73	29,466	8,3883	0,9818
	2	71	48,296	11,6157	1,3785
ПИ, PI (ед.)	1	73	2,440	1,0393	0,1216
	2	71	2,214	0,4812	0,0571
ДН, DF (%)	1	73	55,274	8,2264	0,9628
	2	71	71,915	7,1048	0,8432

Примечание: 1-я группа – параметры флоуметрии шунтов на коронарных артериях после ЧКВ, 2-я группа – параметры флоуметрии шунтов на коронарных артериях без ЧКВ, ОСК – средняя объемная скорость кровотока, ПИ – пульсативный индекс, ДН – диастолическое наполнение.

Note: group 1 – bypass flowmetry parameters on coronary arteries after PCI, group 2 – bypass flowmetry parameters on coronary arteries without PCI, MGF – mean graft flow, PI – pulsatility index, DF – diastolic filling.

Таблица 3. Сравнение двух групп по *t*-критерию Стьюдента

Table 3. Comparison of two groups by Student's *t*-test

Показатели Indicator	Уровень значимости *p*-value (two-sided)	Разность средних Difference in average	Стандартная ошибка разности SE of the difference	95% ДИ для разности 95% CI for difference	
				Нижняя Lower	Верхняя Upper
ОСК, мл/мин MGF, ml/min	0,000	–18,8300	1,6850	–22,1609	–15,4991
ПИ, ед. PI, un.	0,098	0,2256	0,1356	–0,0424	0,4937
ДН, % DF, %	0,000	–16,6415	1,2825	–19,1767	–14,1064

Примечание: ОСК – средняя объемная скорость кровотока, ПИ – пульсативный индекс, ДН – диастолическое наполнение.

Note: MGF – mean graft flow, PI – pulsatility index, DF – diastolic filling.

Обсуждение

Основной целью реваскуляризации миокарда является устранения клиники стенокардии, снижения функционального класса сердечной недостаточности и увеличение выживаемости пациентов с ишемической болезнью сердца на максимально долгосрочный период [1]. В зависимости от конкретной ситуации пациенты с поражением коронарного русла нуждаются в различных методах реваскуляризации. Выбор метода должен учитывать клиническую картину и степень поражения коронарного русла. При этом абсолютно ясно, что полная реваскуляризация миокарда показывает наилучшие клинические исходы у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий [6]. По данным базы данных Общества торакальных хирургов (Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database), около 28,9% пациентов, направляемых на операцию КШ, уже имеют в анамнезе различные ЧКВ [3].

Согласно литературным данным, ранняя несостоятельность коронарных шунтов отмечается в 15% случаев и проявляется выраженной гемодинамической нестабильностью [7, 8]. Именно поэтому интраоперационная диагностика функциональности коронарных шунтов является важной задачей, определяющей качество операций по реваскуляризации миокарда [1]. Определение транзитного времени потока по шунтам является ультразвуковым методом исследования, и многие авторы доказали преимущество этого способа перед ранее существовавшими [5, 6]. Низкая функциональность коронарных шунтов, по данным флоуметрии, сопровождается высокой частотой таких неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, как инфаркты миокарда и повторные реваскуляризации уже в ближайшем послеоперационном периоде.

Точных рекомендаций по количественной оценке объемной скорости кровотока по коронарным шунтам в настоящее время не существует. Разные исследователи сообщают свои количественные данные, на которые предлагают ориентироваться [1]. Большинство авторов сходятся во мнении, что для долгосрочной функциональности коронарных шунтов объемная скорость кровотока должна быть более 15–20 мл/мин, пульсативный индекс должен составлять не более 5 единиц, а диастолическое наполнение должно быть выше 50% [9, 10].

В нашей работе был отмечен значимо более низкий показатель средней объемной скорости кровотока и более низкое диастолическое наполнение коронарных шунтов в группе пациентов, перенесших ЧКВ. Также в группе пациентов после множественных ЧКВ в 2 случаях потребовалась ревизия дистальных анастомозов, что составило 2,7% случаев реконструкций дистальных анастомозов. Все это косвенно указывает на значительную редукцию коронарного русла после множественных ЧКВ.

ЧКВ не является для пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий абсолютно безопасной процедурой. Явления и негативные эффекты, сопровождающие ЧКВ, как то микроповреждение сосудистой стенки, воспалительная реакция, гиперплазия интимы локально в месте имплантации стентов и за пределами

манипуляций, коронарная микрообструкция, окклюзия боковых ветвей с нарушением коллатерального кровотока и редуцирующее дистальное русло, способны инициировать диффузное поражение коронарных артерий и вазомоторные дисфункции [4, 5, 11–13]. Это, безусловно, оказывает влияние на результаты ЧКВ на различных этапах наблюдения и может негативно влиять на результаты КШ, которое может потребоваться пациенту в будущем вследствие изменений объемных и скоростных характеристик по коронарным шунтам, приводящих к их дисфункции [14, 15].

Заключение

Предшествующие ЧКВ могут являться компрометирующими факторами для состояния коронарного русла, что снижает функциональный статус коронарных шунтов и может увеличивать периоперационный риск хирургической реваскуляризации миокарда.

Литература / References

1. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U. et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J.* 2019;40(2):87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394.
2. Hakamada K., Sakaguchi G., Marui A., Arai Y., Nagasawa A., Tsumaru S. et al. Effect of multiple prior percutaneous coronary interventions on outcomes after coronary artery bypass grafting. *Circ. J.* 2021;85(6):850–856. DOI: 10.1253/circj.CJ-20-0421.
3. O'Brien S.M., Feng L., He X. Xian Y., Jacobs J.P., Badhwar V. et al.; The Society of Thoracic Surgeons 2018. Adult Cardiac Surgery Risk Models: Part 2 – Statistical methods and results. *Ann. Thorac. Surg.* 2018;105(5):1419–1428. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2018.03.003.
4. Schram H.C.F., Hemradj V.V., Hermanides R.S., Kedhi E., Ottervanger J.P. Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Coronary artery ectasia, an independent predictor of no-reflow after primary PCI for ST-elevation myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.* 2018;265:12–17. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.04.120.
5. Plass Ch.A., Sabdyusheva-Litschauer I., Bernhart A., Samaha E., Petnehazy O., Szentirmai E. et al. Time course of endothelium-dependent and-independent coronary vasomotor response to coronary balloons and stents. *JACC Cardiovasc. Interv*. 2012;5(7):741–751. DOI: 10.1016/j.jcin.2012.03.021.
6. Gaba P., Gersh B.J., Ali Z.A., Moses J.W., Stone G.W. Complete versus incomplete coronary revascularization: definitions, assessment and outcomes. *Nat. Rev. Cardiol*. 2021;18(3):155–168. DOI: 10.1038/s41569-020-00457-5.
7. Zhao D.X., Leacche M., Balaguer J.M., Boudoulas K.D., Damp J.A., Greelish J.P. et al. Routine intraoperative completion angiography after coronary artery bypass grafting and 1-stop hybrid revascularization results from a fully integrated hybrid catheterization laboratory/operating room. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2009;53(3):232–241. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.10.011.
8. Thielmann M., Massoudy P., Jaeger B.R., Neuhauser M., Marggraf G., Sack S. et al. Emergency re-revascularization with percutaneous coronary intervention, reoperation, or conservative treatment in patients with acute perioperative graft failure following coronary artery bypass surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. 2006;30(1):117–125. DOI: 10.1016/j.ejcts.2006.03.062.
9. Niclauss L. Techniques and standards in intraoperative graft verification by transit time flow measurement after coronary artery bypass graft surgery: a critical review. *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. 2016;51(1):26–33. DOI: 10.1093/ejcts/ezw203.
10. Honda K., Okamura Y., Nishimura Y., Uchita S., Yuzaki M., Kaneko M. et al. Graft flow assessment using a transit time flow meter in fractional flow reserve–guided coronary artery bypass surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2015;149(6):1622–1628. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2015.02.050.
11. Crea F., Bairey Merz C.N., Beltrame J.F., Berry C., Camici P.G., Kaski J.C. et al. Mechanisms and diagnostic evaluation of persistent or recurrent angina following percutaneous coronary revascularization. *Eur. Heart J.* 2019;40(29):2455–2462. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy857.
12. Selvanayagam J.B., Cheng A.S., Jerosch-Herold M., Rahimi K., Porto I., van Gaal W. et al. Effect of distal embolization on myocardial perfusion reserve after percutaneous coronary intervention: a quantitative magnetic resonance perfusion study. *Circulation*. 2007;116(13):1458–1464. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA. 106.671909.
13. Тодоров С.С., Дерибас В.Ю., Казьмин А.С., Тодоров (мл.) С.С. Морфологические и молекулярно-биологические изменения в коронарных артериях после стентирования. *Кардиология*. 2021;61(7):79–84. DOI: 10.18087/cardio.2021.7.n1211.
[Todorov S.S., Deribas V.Yu., Kazmin A.S., Todorov (jr.) S.S. Morphological and molecular biological changes in the coronary arteries after stenting. *Cardiology*. 2021;61(7):79–84. (In Russ.)]. DOI: 10.18087/cardio.2021.7.n1211.
14. Затолокин В.В., Вечерский Ю.Ю., Манвелян Д.В., Афанасьева Н.Л. Оптимизированная техника интраоперационной верификации трансплантата с помощью ультразвуковой флоуметрии во время коронарного шунтирования. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2021;36(1):92–100.
[Zatolokin V.V., Vechersky Yu.V., Manvelyan D.V., Afanasieva N.L. Optimized technique for intraoperative graft verification by ultrasonic flowmetry during coronary artery bypass surgery. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021;36(1):92–100. (In Russ.)]. DOI: 10.29001/2073-8552-2021-36-1-92-100.

Информация о вкладе авторов

Затолокин В.В. – теоретическое обоснование, выполнение операций коронарного шунтирования с флоуметрией, анализ интраоперационных данных.

Алишеров Ю.У. – анализ флоуметрических данных, подбор пациентов, курация после оперативного вмешательства.

Вечерский Ю.Ю. – теоретическое обоснование, оценка литературы и флоуметрических данных.

Панфилов Д.С. – теоретическое обоснование, оценка клинических данных, статистическая обработка материала.

Козлов Б.Н. – теоретическое обоснование, оценка литературы и флоуметрических данных.

Information on author contributions

Zatolokin V.V. – theoretical background, performed coronary bypass surgery with flowmetry, conducted an analysis of intraoperative data.

Alisherov Y.U. – flowmetric data analysis, selection of patients, supervision after surgery.

Vechersky Y.Y. – theoretical background, literature and flowmetric data assessment.

Panfilov D.S. – theoretical background, clinical data assessment, carried out statistical processing of the material.

Kozlov B.N. – theoretical background, literature and flowmetric data assessment.

Сведения об авторах

Затолокин Василий Викторович, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский

Information about authors

Vasily V. Zatolokin, Ph.D., Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk,

медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-3952-9983.
E-mail: zatolokin@cardio-tomsk.ru.

Алишеров Юсуфжон Улугбек угли, аспирант, отделение сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-7540-7855.
E-mail: lion19-93@inbox.ru.

Вечерский Юрий Юрьевич, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-2201-350X.
E-mail: vjj@cardio-tomsk.ru.

Панфилов Дмитрий Сергеевич, д-р мед. наук, старший научный сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-2201-350X.
E-mail: Pand2006@yandex.ru.

Козлов Борис Николаевич, д-р мед. наук, заведующий отделением сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-0217-7737.
E-mail: bnkozlov@yandex.ru.

Затолокин Василий Викторович, e-mail: zatolokin@cardio-tomsk.ru.

Поступила 05.06.2023

Russia. ORCID 0000-0003-3952-9983.
E-mail: zatolokin@cardio-tomsk.ru.

Yusufjon U. Alisherov, Postgraduate Student, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-7540-7855.
E-mail: lion19-93@inbox.ru.

Yurii Y. Vechersky, Dr. Sci. (Med.), Professor, Senior Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0003-2201-350X.
E-mail: vjj@cardio-tomsk.ru

Dmitry S. Panfilov, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0003-2201-350X.
E-mail: Pand2006@yandex.ru.

Boris N. Kozlov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-0217-7737.
E-mail: bnkozlov@yandex.ru.

Vasily V. Zatolokin, e-mail: zatolokin@cardio-tomsk.ru.

Received June 05, 2023

CC BY 4.0

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-185-193
УДК 616.155.25-085.273.5.015:543.424.2

Использование спектроскопии гигантского комбинационного рассеяния для поиска фармакодинамических предикторов ответа на антиагрегантную терапию

Е.М. Моисеева, В.В. Рафальский, А.Н. Соколов, А.Ю. Зюбин, Я.А. Бычкова, И.Г. Самусев

Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта,
236041, Российская федерация, Калининград, ул. Александра Невского, 14

Аннотация

Цель исследования: изучить возможность применения спектроскопии гигантского комбинационного рассеяния света (ГКРС) для поиска фармакодинамических биомаркеров, позволяющих прогнозировать ответ пациентов на антиагрегантную терапию (АТ).

Материал и методы. Общее количество участников исследования составило 152. Субъекты были разделены на 4 группы: здоровые добровольцы, не получавшие АТ (группа 1) и получавшие ацетилсалициловую кислоту (АСК) (группа 2); пациенты, страдающие сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) без АТ (группа 3) и получавшие АТ (группа 4). У всех субъектов была проведена агрегометрия и изучение ГКРС-спектров тромбоцитов. Для получения ГКРС-спектров тромбоцитов был разработан оригинальный оптический сенсор на основе модифицированной золотыми частицами наноструктурированной титановой поверхности.

Результаты. Выявлены статистически значимые различия по интенсивностям ГКРС-спектров тромбоцитов, полученных в группах 1 и 3, а также в группах 2 и 4 для четырех частотных сдвигов (ЧС) ГКРС, а именно – 485, 505, 990, 1465 $см^{-1}$. Выявлены корреляции между ГКРС-спектрами группы 2 и результатами агрегометрии с активатором Coll/ADP; между ГКРС-спектрами всех субъектов групп 1–4 и результатами агрегометрии с активатором P2Y; между ГКРС-спектрами, полученными в группе 4, и результатами агрегометрии с активатором P2Y.

Заключение. Метод ГКРС-спектроскопии может быть использован для диагностики состояния тромбоцитов у пациентов с ССЗ и мониторинга эффектов АТ. Для изучения фармакодинамических эффектов АТ наиболее подходящими являются значения интенсивностей ГКРС-спектров на ЧС – 485, 505, 990, 1465 $см^{-1}$. Выявленные спектральные изменения тромбоцитов у пациентов с ССЗ коррелируют с изменениями агрегометрии с активатором P2Y, что указывает на возможность использования метода ГКРС-спектроскопии для оценки фармакодинамических эффектов ингибиторов P2Y12 рецепторов.

Ключевые слова:	тромбоциты, антиагреганты, ГКРС-спектроскопия, фармакокинетика, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	А.Ю. Зюбин и Я.А. Бычкова были поддержаны за счет средств Соглашения с Министерством образования и науки РФ № 075-02-2023-934.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Протокол проведения исследования был одобрен Независимым этическим комитетом (выписка из протокола заседания № 8 от 16.05.2019 г.).
Для цитирования:	Моисеева Е.М., Рафальский В.В., Соколов А.Н., Зюбин А.Ю., Бычкова Я.А., Самусев И.Г. Использование спектроскопии гигантского комбинационного рассеяния для поиска фармакодинамических предикторов ответа на антиагрегантную терапию. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2023;39(3):185–193. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-185-193.

Моисеева Екатерина Михайловна, e-mail emoiseeva@kantiana.ru.

Surface-enhanced Raman spectroscopy for searching pharmacodynamic predictors of response to antiplatelet therapy

Ekaterina M. Moiseeva, Vladimir V. Rafalskiy, Andrei N. Sokolov, Andrey Yu. Zyubin, Yana A. Bychkova, Ilia G. Samusev

Immanuel Kant Baltic Federal University,
14, Alexander Nevsky str., Kaliningrad, 236041, Russian Federation

Abstract

Aim: To study the possibility of applying surface-enhanced Raman spectroscopy (SERS) in the search for pharmacodynamic biomarkers to predict patients' response to antiplatelet therapy (AT).

Material and Methods. The study included 152 healthy volunteers and patients with cardiovascular disease (CVD). They were divided into four groups: healthy volunteers did not receive (group 1) and receiving (group 2) acetylsalicylic acid (ASA); patients with CVD receiving (group 3); and who did not receive AT (group 4). Gold particle-modified nanostructured titanium surfaces were developed to obtain SERS spectra of the platelets. To obtain GRS spectra of platelets, an original optical sensor was developed based on a nanostructured titanium surface modified with gold particles.

Results. Statistically significant differences were detected in some SERS spectra intensities between both group 1 vs group 3 and group 1 vs group 4 at four SERS frequency shifts (FS): 485, 505, 990, 1465 cm^{-1}. Correlations were found between the SERS spectra of group 2 and the results of aggregometry under the Coll/ADP activator. The SERS spectra of all participants and the results of aggregometry under the P2Y activator; the SERS spectra of the patients in group 4 and the results of aggregometry under the P2Y activator also were found.

Conclusion. SERS spectroscopy can be used to detect and differentiate changes in the molecular structure of platelets after exposure to CVD or AT. The SERS spectrum intensities most suitable for the study of AT pharmacodynamic effects are 485, 505, 990 and 1465 cm^{-1}. The detected spectral changes of peripheral blood platelets in patients with CVD correlate with the aggregometry changes obtained using a P2Y activator cartridge.

Keywords:	platelets, antiplatelet agents, SERS-spectroscopy, pharmacokinetics, acetylsalicylic acid, clopidogrel.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	Zyubin A.Yu. and Bychkova Ya.A. were supported at the expense of the Agreement with the Ministry of Education and Science of the Russian Federation No. 075-02-2023-934.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from each patient. The study protocol was approved by the Independent Ethics Committee (Extract from the minutes of the meeting No 8 dated 16.05.2019).
For citation:	Moiseeva E.M., Rafalskiy V.V., Sokolov A.N., Zyubin A.Yu., Bychkova Y.A., Samusev I.G. Surface-enhanced Raman spectroscopy for searching pharmacodynamic predictors of response to antiplatelet therapy. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2023;39(3):185–193. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-185-193.

Введение

Несмотря на значительные достижения в профилактике и лечении атеротромбоза, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются наиболее распространенной причиной смерти в мире. Смертность от ССЗ все еще превалирует над другими причинами смертности. Также следует отметить, что 14,5% людей, погибших от ССЗ, относятся к группе трудоспособного возраста [1].

Согласно рекомендациям Российского кардиологического общества, ацетилсалициловая кислота (АСК) 75–100 мг ежедневно рекомендуется всем пациентам со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), если она не противопоказана (Класс I, Уровень доказательств А) [2]. В то же время сохраняется проблема недостаточно высокого ответа пациентов на терапию антиагрегантными препаратами (АП) [3]. О данной особенности ответа на терапию АП сообщалось у пациентов с сердечно-сосудистыми, цереброваскулярными и периферическими сосудистыми заболеваниями [4, 5]. Метаанализ более 50 исследований показал, что резистентность к АСК и клопидогрелю значительно повышает риск развития больших сердечно-сосудистых событий (MACE) [6]. По литературным данным, распространенность резистентности к АСК варьирует от 20 до 60% [4, 6, 7]. Резистентность к клопидогрелю, по разным источникам, варьирует от 3 до 65% [6, 8].

В связи с отсутствием единообразного подхода актуальным является разработка и валидация предиктивных биомаркеров для повышения эффективности и безопасности терапии с использованием АП.

Большая часть лабораторных методов исследования функции тромбоцитов измеряет сложные процессы, которые в конечном итоге приводят к агрегации или адгезии тромбоцитов [9]. Наиболее часто используемыми методами для изучения антитромбоцитарных эффектов АСК являются методы оценки неспецифической функции тромбоцитов, такие как агрегометрия светопропускания или агрегометрия цельной крови [10]. Однако оценка тромботического статуса на основе реакции тромбоцитов только на одного или двух агонистов игнорирует сложность механизма образования тромбов *in vivo,* и полученные в ходе исследований лабораторные данные не всегда коррелируют с клиническими исходами.

Цель данного исследования: изучить возможности применения метода гигантского комбинационного рассеяния света (ГКРС) для поиска фармакодинамических биомаркеров, позволяющих прогнозировать ответ пациентов на антиагрегантную терапию (АТ) и возможности персонализации терапии.

Материал и методы

Субъекты исследования. В исследовании приняли участие здоровые добровольцы и пациенты с ССЗ. Протокол проведения исследования был одобрен Независимым этическим комитетом (выписка из протокола заседания № 8 от 16.05.2019 г.). Все субъекты исследования подписали 2 экземпляра информированного согласия до проведения всех процедур, предусмотренных исследованием.

У всех субъектов исследования была проведена оценка факторов сердечно-сосудистого риска. К факторам сердечно-сосудистого риска отнесены: мужской пол, возраст старше 55 лет у мужчин и старше 65 лет у женщин, менопауза, наследственная отягощенность по ССЗ, сахарный диабет, курение, дислипидемия, артериальная гипертензия, избыточная масса тела и ожирение, употребление алкоголя. Функциональный класс хронической сердечной недостаточности был определен по тесту дистанции ходьбы за 6 мин.

Общее количество обследованных субъектов составило 152. Субъекты были разделены на 4 группы (табл. 1), это позволило более точно стратифицировать обследованных и использовать клинические данные: группа 1 – здоровые добровольцы без ССЗ (SCORE < 1%), без приема каких-либо АП и любых нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в течение предыдущих 7 дней; группа 2 – здоровые добровольцы без ССЗ (SCORE < 1%) , получавшие АСК в дозе 100 мг 1 раз в сутки в течение 1–3 дней; группа 3 – пациенты, страдающие ССЗ (SCORE 5–10% и более 10%), без приема АП или НПВП в течение предыдущих 7 дней; группа 4 – пациенты, страдающие ССЗ (SCORE 5–10% и более 10%), получающие стабильную терапию АП (АСК – 75–100 мг 1 раз в сут 7 дней или более, клопидогрел – 75 мг 1 раз в сут 7 дней или более). В группу 3 были включены пациенты с артериальной гипертензией и атеросклерозом, которые не получают терапию антиагрегантами, но имеют высокий и очень высокий 10-летний сердечно-сосудистый риск. В группу 4 вошли пациенты с ИБС и перенесенным острым коронарным синдромом (ОКС).

Таблица 1. Клинико-анамнестические характеристики субъектов, включенных в исследование

Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of subjects included in the study

Характеристика Characteristic	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа 3 Group 3	Группа 4 Group 4
Количество субъектов, *n* Number of subjects, *n*	36	15	41	60
Возраст, лет, *Me* (Q_{25}; Q_{75}) Age, years, *Me* (Q_{25}; Q_{75})	22,3 (20; 35)	28 (21; 45)	65 (56; 82)	67 (51; 81)
Женщины, *n* (%) Women, *n* (%)	21 (58)	9 (60)	31 (76)	48 (80)
Мужчины, *n* (%) Men, *n* (%)	15 (42)	6 (40)	10 (24)	12 (20)
Прием АСК, *n* (%) ASA* intake, *n* (%)	0 (0)	15 (100)	0 (0)	60 (100)
Прием клопидогреля, *n* (%) Clopidogrel intake *n* (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	15 (25)
SCORE**, *Me* (Q_{25}; Q_{75})	0,8 (0,6; 0,98)	0,8 (0,7; 0,9)	10,8 (5,2; 25,1)	9,7 (5,8; 17,2)
Шкала глобальной оценки 10-летнего сердечно-сосудистого риска Global 10-Year Cardiovascular Risk Scale	–	–	Высокий и очень высокий High and very high	Высокий и очень высокий High and very high

Примечание: *Me* – медиана, Q_{25} – 25-й процентиль, Q_{75} – 75-й процентиль.

Note: *Me* – median, Q_{25} – 25th percentile, Q_{75} – 75$_{th}$ percentile. *ASA – acetylsalicylic acid, ** SCORE – Systematic Coronary Risk Evaluation

Оценку риска, согласно шкале SCORE, проводили в зависимости от пола, возраста, статуса курения, систолического артериального давления и концентрации общего холестерина [12].

Биообразцы. Для исследования тромбоцитов с помощью ГКРС образцы свежей венозной крови были взяты у здоровых добровольцев и пациентов с ССЗ в вакуумную пробирку, содержащую ЭДТА (BD Vacutainer®). Далее образцы центрифугировали при 60g в течение 15 мин для отделения богатой тромбоцитами плазмы, затем ее второй раз центрифугировали при 60g в течение 15 мин для осаждения лейкоцитов и эритроцитов. На последнем этапе тромбоциты были осаждены путем центрифугирования супернатанта при 1500g в течение 15 мин. Все этапы центрифугирования были проведены при 4 °C.

Образцы свежей венозной крови для проведения агрегометрии были взяты в вакуумную пробирку, содержащую цитрат натрия (Vacutainer 4,5 мл с цитратом натрия 3,2%®). Далее пробирки с забранным материалом экспозировались при комнатной температуре в течение 1,5–3 ч. Затем 800 мкл крови загружались в картридж анализатора.

Агрегометрия. Методом сравнения была выбрана агрегометрия с использованием системы PFA-200 (Siemens, Германия), ключевой особенностью которой является имитация условий *in vivo*. Преимуществами данной системы являются использование цельной крови, картриджная система, быстрота получения результата, легкая интерпретация [13]. Технология, используемая в приборе PFA-200, — моделирование процесса адгезии и агрегации тромбоцитов, возникающих в поврежденном сосуде [13, 14].

Анализ был поведен с тремя видами картриджей: 1. Картридж, содержащий в качестве активатора коллаген с эпинефрином (Collagen/EPI). 2. Картридж, содержащий коллаген с АДФ (Collagen/ADP). 3. Картридж, содержащий простагландин Е1 (P2Y).

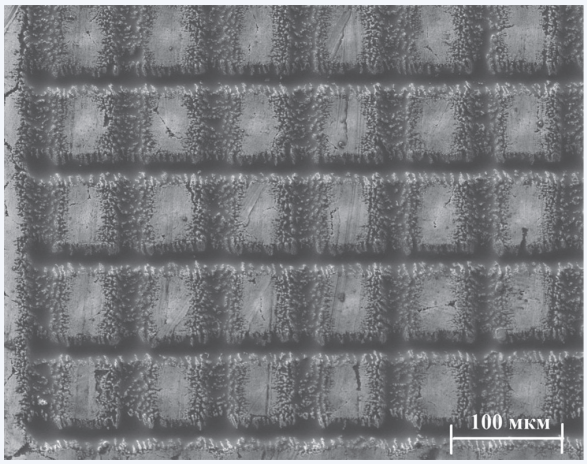


Рис. 1. Используемые для получения ГКРС*-спектров тромбоцитов наноструктурированные титановые поверхности, модифицированные золотыми наночастицами. Изображение получено методом сканирующей электронной микроскопии. Собственные неопубликованные данные авторов
* ГКРС - гигантское комбинационное рассеяние света
Fig. 1. Nanostructured titanium surfaces modified with gold nanoparticles used to obtain SERS** spectra of platelets. The image was obtained by scanning electron microscopy. Authors' own unpublished data
** SERS - surface-enhanced Raman spectroscopy

Изучение тромбоцитов с помощью метода ГКРС. Для получения спектров ГКРС использовался спектрометр Centaur U HR со спектральным разрешением 2,5 $см^{-1}$. Образцы тромбоцитов помещались на модифицированные фемтосекундным лазером титановые поверхности. Такие поверхности обеспечивали эффект плазмонного усиления вблизи поверхности структуры и состояли из наноструктурированного титана с нанесенным аблационным золотом (рис. 1).

На титановые поверхности наносили каплю образца объемом 5 мкл, высушивали в течение 5 мин при комнатной температуре, далее образец помещался на держатель микроскопа. Оптическое изображение тромбоцитов на титановой поверхности изображено на рисунке 2А. Для съемки был использован DPSS-лазер с длиной волны λ = 532 нм. Лазерный луч фокусировался на образце вручную с помощью USB-видеокамеры и механической системы позиционирования. Размер лазерного пятна варьировался от 1 × 10 до 1 × 25 мкм в зависимости от используемой мощности лазера. Спектры комбинационного рассеяния регистрировали в диапазоне волновых чисел «отпечатка пальца» от 400 $см^{-1}$ до 1800 $см^{-1}$. Для обработки полученных спектров использовалась информационная система BioRad-Know It All (Willey, UK). Для расшифровки спектров и оценки изменений в них использовалась ручная расшифровка по колебательным группам, а также литературные данные. Пример спектра изображен на рисунке 2Б.

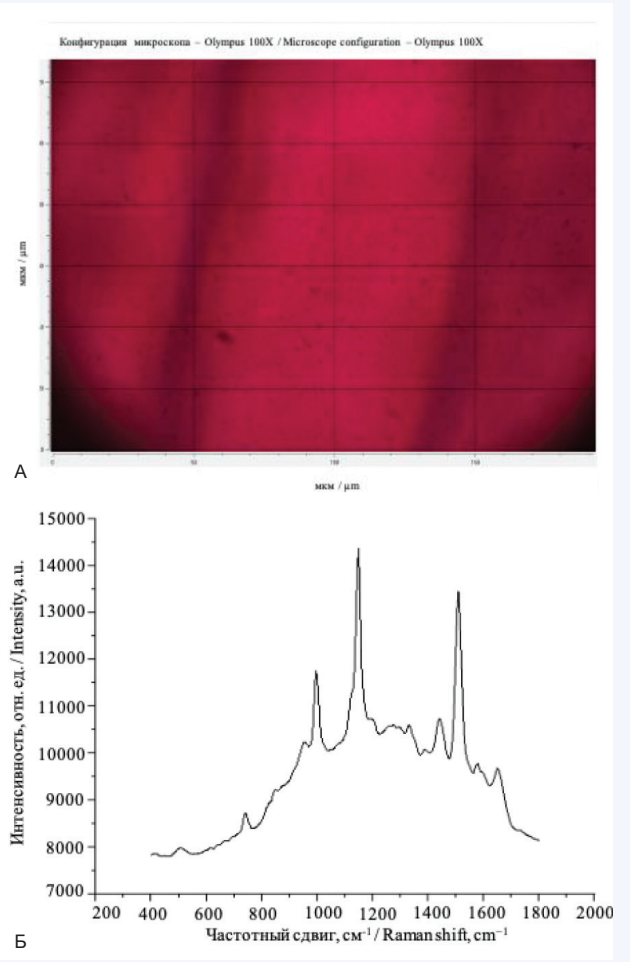


Рис. 2. Оптическое изображение тромбоцитов на титановой поверхности (А) и (Б) характерный ГКРС*-спектр тромбоцита периферической крови пациента из группы 4. Собственные неопубликованные данные авторов
* ГКРС - гигантское комбинационное рассеяние света
Fig. 2. Optical image of platelets on a titanium surface (A) and (Б) characteristic SERS** spectrum of a patient's peripheral blood platelet from group 4. Authors' own unpublished data
** SERS - surface-enhanced Raman spectroscopy

Статистическая обработка данных была выполнена с использованием программного пакета STATISTICA 13.3. Основным объектом для поиска потенциальных предиктивных биомаркеров являлись совокупности значений максимумов ГКРС-спектров тромбоцитов, соответствующих определенным частотным сдвигам (ЧС). Каждая выборка

перед проведением статистического анализа была проверена на нормальность тестом Шапиро – Уилка ($p > 0,05$). Принимая во внимание, что все выборки соответствовали условиям нормального распределения, в качестве метода сравнения средних значений выборок был использован *t*-критерий Стьюдента для независимых переменных.

Для проведения корреляционного анализа был применен метод Пирсона, реализованный в функции «прямоугольная матрица корреляции» программного пакета STATISTICA 13.3. Для проверки статистических гипотез была использована поправка Бонферрони ($p < 0,05/m$, где m – проверяемое число гипотез).

Результаты

Ранее с использованием процедур машинного обучения нами были определены ЧС ГКРС-спектров тромбоцитов периферической крови, имеющие наибольшую информативность при выявлении различий в спектрах здоровых пациентов и пациентов с ССЗ, а также для оценки фармакодинамических эффектов антитромбоцитарных препаратов. В списке наиболее перспективных для последующего изучения ЧС было выбрано 21 значение, а именно – 420, 430, 485, 505, 605, 615, 720, 805, 955, 960, 970, 975, 980, 990, 1040, 1400, 1410, 1465, 1535, 1540, 1590 см$^{-1}$ [15].

При сравнении средних значений интенсивностей ГКРС-спектров тромбоцитов, полученных для разных групп субъектов исследования, были выявлены значимые различия. Между спектрами тромбоцитов здоровых добровольцев и пациентов, страдающих ССЗ (группа 1 и группа 3), значимые различия были установлены для всех значений ЧС: 420, 430, 485, 505, 605, 615, 720, 805, 955, 960, 970, 975, 980, 990, 1040, 1400, 1410, 1465, 1535, 1540, 1590 см$^{-1}$ (табл. 2). Абсолютная разница средних значений интенсивностей ГКРС-спектров колебалась от 2890 до 9521, при этом максимальные различия были получены для ЧС 505 и 990 см$^{-1}$.

Сопоставление средних значений интенсивностей ГКРС-спектров тромбоцитов здоровых добровольцев, получавших (группа 2) и не получавших АСК (группа 1), выявило статистически значимые отличия для следующих трех ЧС: 505, 990, 1465 см$^{-1}$. При этом для ЧС 505, 1465 см$^{-1}$ отмечались максимальные различия средних значений интенсивностей ГКРС-спектров – 2142 и 2054 (см. табл. 2).

Установлено, что существуют статистически значимые различия средних значений интенсивностей ГКРС-спектров для четырех ЧС 485, 505, 990, 1465 см$^{-1}$ (см. табл. 2). Для перечисленных ЧС также выявлены наибольшие различия в средних по абсолютным значениям – 1904, 2195, 3328, 2690. Интересно, что разница средних значений интенсивностей ГКРС-спектров тромбоцитов для групп 3 и 4 варьировала для разных ЧС не только по абсолютным значениям, но и по знаку. Так, для ЧС 505 и 990 см$^{-1}$ разница средних составила –2195 и –3328, а для ЧС 485 и 1465 см$^{-1}$ – 1904 и 2690 соответственно.

Таблица 2. Сравнение интенсивностей ГКРС*-спектров тромбоцитов периферической крови, полученных на разных значениях частотных сдвигов в разных группах

Table 2. Comparison of the intensities of SERS** spectra of peripheral blood platelets obtained at different values of frequency shifts in different groups

Частотный сдвиг, см$^{-1}$ Frequency shift, см$^{-1}$	Группа 1 *M* (*S*), *n* = 385 Group 1 *M* (*S*), *n* = 385	Группа 2 *M* (*S*), *n* = 126 Group 2 *M* (*S*), *n* = 126	Группа 3 *M* (*S*), *n* = 407 Group 3 *M* (*S*), *n* = 407	Группа 4 *M* (*S*), *n* = 348 Group 4 *M* (*S*), *n* = 348
420	10173 (408)	8911 (416)	14986 (582) #	14958 (664)
430	10160 (409)	8895 (419)	14963 (582) #	14940 (665)
485	10255 (415)	8954 (423)	13499 (587) #	15403 (674)
505	10427 (419)	8285 (426) *	17553 (591) #	15358 (678)⊕
605	10508 (430)	9138 (440)	15386 (599) #	15539 (689)
615	10573 (432)	9175 (440)	15454 (601) #	15622 (691)
720	10970 (442)	9486 (452)	15844 (610) #	16155 (703)
805	11220 (457)	9670 (471)	16255 (626) #	16588 (722)
955	12973 (498)	11328 (526)	18344 (682) #	18783 (775)
960	12941 (499)	11307 (528)	18309 (682) #	18759 (776)
970	12820 (497)	11174 (528)	18196 (681) #	18671 (777)
975	12818 (497)	11152 (527)	18226 (681) #	18713 (778)
980	12907 (498)	11198 (528)	18379 (685) #	18871 (782)
990	13660 (509)	11891 (548) *	23181 (705) #	19853 (798)⊕
1040	12962 (500)	11248 (532)	18191 (682) #	18710 (777)
1400	13460 (549)	11653 (583)	18924 (721) #	19561 (815)
1410	13479 (548)	11664 (589)	18940 (720) #	19564 (814)
1465	14261 (555)	12207 (590)	17151 (727) #	19841 (815)⊕
1535	14229 (586)	12650 (686)	19376 (743) #	19880 (831)
1540	13837 (572)	12054 (648)	19012 (735) #	19598 (828)
1590	13205 (562)	11341 (594)	18592 (724) #	19299 (822)

Примечание: *n* – количество спектров, *M* – среднее арифметическое, *S* – стандартная ошибка среднего арифметического. Значение вероятности нулевой гипотезы равенства средних арифметических с использованием непарного *t*- критерия Стьюдента $p < 0,017$ при сравнении: * – группы 1 и группы 2, ⊕ – группы 3 и группы 4, # – группы 1 и группы 3. * ГКРС – гигантское комбинационное рассеяние света

Note: *n* is the number of spectra, *M* is the arithmetic mean, *S* is the standard error of the arithmetic mean. The probability value of the null hypothesis of equality of arithmetic means using unpaired Student's *t*-test $p < 0.017$ when comparing: * – groups 1 and groups 2, ⊕ – groups 3 and groups 4, # – groups 1 and groups 3. ** SERS - surface-enhanced Raman spectroscopy

Корреляционный анализ для выявления потенциальных биологических механизмов, лежащих в основе выявленных спектральных различий, выполнили для всех значений интенсивностей ГКРС-спектров (всех групп пациентов) и показателей агрегометрии. Количество полученных значений коэффициентов корреляции составило более 10 000, поэтому для упрощения анализа мы приводим только диапазоны коэффициентов корреляций, сгруппированных для разных категорий пациентов и разных методов изучения агрегации тромбоцитов (табл. 3).

Таблица 3. Диапазоны коэффициентов корреляции между интенсивностями ГКРС*-спектров тромбоцитов периферической крови и параметрами агрегации тромбоцитов, полученных с использованием разных картриджей системы PFA***-200

Table 3. Ranges of correlation coefficients between the intensities of SERS** spectra of peripheral blood platelets and the parameters of platelet aggregation obtained using different cartridges of the PFA***–200 system

Группы пациентов Patient groups	Диапазон коэффициентов корреляции, *min-max* (*Me*) Correlation coefficient range, *min-max (Me*)		
	Coll/ADP****	Coll/Epi*****	P2Y******
Все группы All groups	0,05 ... 0,07 (0,06)	0,07 ... 0,1 (0,09)	0,31 ... 0,33 (0,32)*
Группа 1 Group 1	–0,3 ... –0,16 (–0,23)	–0,32 ... –0,17 (–0,24)	–0,12 ... –0,06 (–0,09)
Группа 2 Group 2	–0,93 ... –0,75 (–0,84)*	–0,51 ... –0,18 (–0,34)	–0,51 ... –0,18 (–0,34)
Группа 3 Group 3	–0,13 ... –0,06 (–0,09)	–0,16 ... –0,09 (–0,12)	0,16 ... 0,19 (0,18)
Группа 4 Group 4	–0,06 ... 0,09 (0,02)	0,13 ... 0,15 (0,140)	0,47 ... 0,52 (0,5)*

Примечание: *min* – минимальное значение коэффициента корреляции, *max* – максимальное значение коэффициента корреляции, *Me* – медиана, * – наличие достоверных значений коэффициентов корреляции, $p < 0,008$. * ГКРС – гигантское комбинационное рассеяние света

Note: *Min* – the minimum value of the correlation coefficient, *Max* – the maximum value of the correlation coefficient, *Me* – median, * – the presence of significant values of the correlation coefficients, $p < 0.008$.

** SERS - surface-enhanced Raman spectroscopy *** PFA - platelet function analyzer **** Coll/ADP - Collagen/ADP ***** Coll/Epi - Collagen / Epinephrine ******P2Y – картридж, содержащий простагландин Е1

При проведении корреляционного анализа ГКРС-спектров тромбоцитов разных групп и результатов агрегометрии для некоторых групп были выявлены статистически значимые корреляции (см. табл. 3). При рассмотрении данных корреляционного анализа видно, что ГКРС-спектры тромбоцитов здоровых добровольцев, получающих АСК (группа 2), имеют статистически значимую высокую отрицательную корреляцию ($r = –0,93…–0,75$; $p < 0,008$) с результатами агрегометрии при воздействии активатора Coll/ADP, представленными в секундах (см. табл. 3).

В свою очередь суммарно ГКРС-спектры всех участников исследования (группы 1, 2, 3, 4) имеют слабую положительную связь ($r = 0,305–0,328$) с результатами агрегометрии в секундах с использованием картриджа с активатором P2Y. ГКРС-спектры тромбоцитов пациентов с ССЗ, получающих терапию АСК, также коррелируют с результатами агрегометрии в секундах с использованием картриджа с активатором P2Y и показывают среднюю положительную связь ($r = 0,472–0,521$).

Обсуждение

Биохимические механизмы различных фаз активации тромбоцитов – адгезии, изменения формы, реакции высвобождения и агрегации – хорошо описаны, однако полное отражение этих сложных процессов в лабораторные методы не выполнено [16]. В связи с большой распространенностью применения АП в клинической практике существует потребность оценки эффективности терапии этим классом препаратов у значительной когорты пациентов.

Метод ГКРС-спектроскопии обладает преимуществами, делающими его перспективным диагностическим подходом для использования в клинической практике [17]. ГКРС позволяет быстро и точно получать информацию о биологической структуре объекта в режиме реального времени с использованием минимальной пробоподготовки [17]. Одними из основных преимуществ ГКРС являются высокая специфичность и возможность относительно простого масштабирования данного метода с лабораторного прототипа в портативные устройства для диагностики на месте оказания медицинской помощи – Point-of-care testing (POCT) [18].

На сегодняшний день количество работ, описывающих использование спектроскопии ГКРС для изучения форменных элементов крови, ограничено, и единые подходы к применению данного метода пока не разработаны [19].

Обнаруженные спектральные различия тромбоцитов здоровых добровольцев и пациентов с ССЗ ожидаемы, поскольку ранее исследователи уже сообщали о структурных и функциональных изменениях тромбоцитов, обнаруженных у пациентов с ССЗ [20].

Одним из самых сложных аспектов использования спектроскопии ГКРС является выделение наиболее информативных участков среди большого количества данных, получаемых при снятии ГКРС-спектров. С использованием процедур машинного обучения нами были определены ЧС ГКРС-спектров тромбоцитов периферической крови, имеющие наибольшую информативность при выявлении различий в спектрах здоровых добровольцев и пациентов с ССЗ, а также для оценки фармакодинамических эффектов АП. Результаты, представленные в настоящей статье, показывают, что анализ интенсивностей ГКРС-спектров тромбоцитов на всех перечисленных выше ЧС достовер-

но отличается в группах здоровых лиц и пациентов с ССЗ. Таким образом, все вышеперечисленные ЧС являются потенциальными кандидатами для использования в методиках диагностики ССЗ и для создания соответствующих диагностических приборов (см. табл. 2).

Наиболее вероятным объяснением найденных различий, на наш взгляд, является отличие химического состава мембран тромбоцитов у здоровых лиц и пациентов с ССЗ, которые определяют наличие структурных и функциональных изменений тромбоцитов, имеющих место у пациентов с ССЗ [20]. Это подтверждается проведенным нами ранее сопоставлением ГКРС-спектров тромбоцитов здоровых лиц и пациентов с ССЗ по наличию четких отличий в содержании амидных групп, триптофана, серина, по изменениям в структуре белков для групп Амид I, S-S связей низкочастотной области (рис. 3) [15].

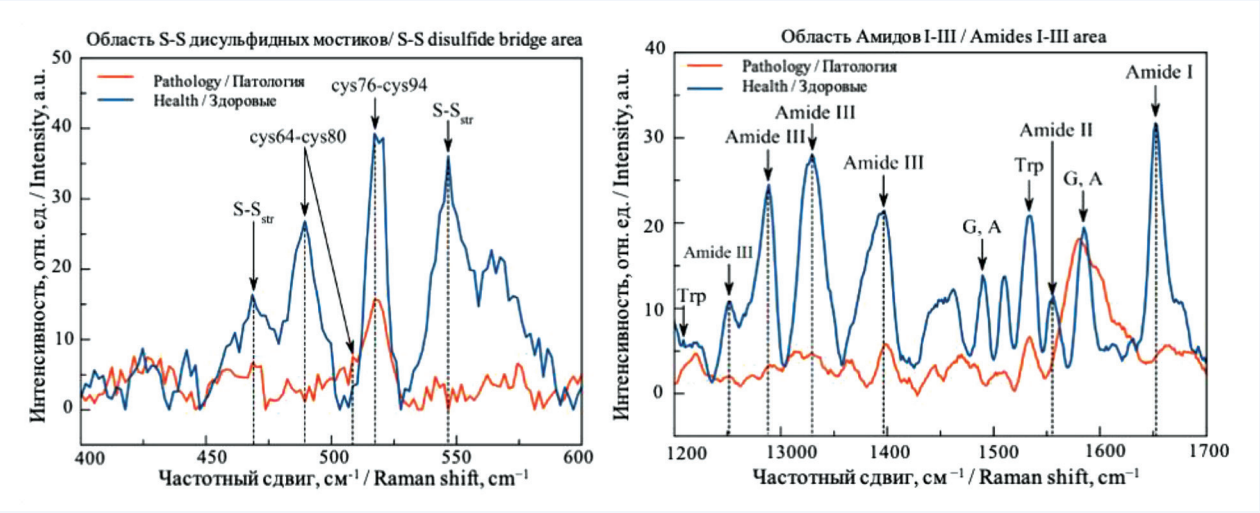


Рис. 3. Спектральные различия химического состава тромбоцитов здоровых в низкочастотном диапазоне длин волн для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и здоровых добровольцев: сопоставление ГКРС*-спектров тромбоцитов. Ранее опубликованные данные [15]
* ГКРС – гигантское комбинационное рассеяние света
Fig. 3. Spectral differences in the chemical composition of healthy platelets in the low-frequency wavelength range for patients with CVD*** and healthy volunteers: comparison of SERS** spectra of platelets. Previously published data [15]
** SERS - surface-enhanced Raman spectroscopy *** CVD – cardiovascular diseases

В то же время основной задачей нашего исследования было обнаружить с помощью спектроскопии ГКРС тромбоцитов потенциальные биомаркеры у пациентов, получающих терапию АП, которые бы позволили изучать фармакодинамические эффекты этих препаратов. В этой связи наибольший интерес представляли различия ГКРС-спектров между здоровыми лицами, получавшими и не получавшими АСК (группа 1 и группа 2), а также пациентами с ССЗ, получавшими и не получавшими терапию АП (группа 3 и группа 4). Нами были выявлены статистически значимые различия по некоторым интенсивностям ГКРС-спектров тромбоцитов у добровольцев и пациентов с ССЗ, получающих терапию АСК и без терапии АСК только для четырех ЧС, а именно – 485, 505, 990, 1465 $см^{-1}$ (см. табл. 2).

Для того чтобы определить, с каким классом АП в большей степени коррелируют выявленные нами спектральные различия тромбоцитов, был проведен корреляционный анализ между интенсивностями ГКРС-спектров тромбоцитов периферической крови и параметрами агрегации тромбоцитов, полученных с использованием разных картриджей системы PFA-200. Были выявлены достоверные корреляции: между ГКРС-спектрами здоровых добровольцев, получающих АСК (группа 2), и результатами агрегометрии при воздействии активатора Coll/ADP; между ГКРС-спектрами всех участников (группы 1, 2, 3, 4) и результатами агрегометрии при воздействии активатора P2Y; между ГКРС-спектрами тромбоцитов пациентов с ССЗ, получающих терапию АСК, и результатами агрегометрии при воздействии активатора P2Y. Наличие данных корреляций свидетельствует о связи изменения структуры мембраны с функциональной активностью тромбоцита.

Несколько неожиданным оказался факт отсутствия достоверных корреляционных связей между ГКРС-спектрами пациентов с ССЗ, получающими АСК (группа 4), и результатами агрегометрии при воздействии активатора Coll/ADP. Возможно несколько вероятных объяснений данному факту. Во-первых, можно предположить, что у части пациентов имела место низкая комплаентность к терапии АСК (для сравнения: пациенты из группы 2 принимали АСК в центре под контролем исследователей). Во-вторых, у части пациентов группы 4 могла развиться резистентность к действию АСК. В-третьих, возможно, статистическая мощность исследования оказалась недостаточной в силу относительно небольшого числа пациентов в группе или большой гетерогенности пациентов. Для прояснения описанного несоответствия нами планируется проведение исследований с контролем приема АСК, более жесткими критериями включения пациентов и исключения пациентов с риском резистентности к АСК.

Выводы

1. Метод ГКРС-спектроскопии с использованием оптического сенсора, выполненного на основе наноструктурированных золотыми частицами титановых поверхностей,

может быть использован для диагностики состояния тромбоцитов. Получен патент РФ № RU 2022108969/28 (018713).

2. Для диагностики функционального состояния тромбоцитов у пациентов с ССЗ перспективными являются значения интенсивностей ГКРС-спектров на частотах – 420, 430, 485, 505, 605, 615, 720, 805, 955, 960, 970, 975, 980, 990, 1040, 1400, 1410, 1465, 1535, 1540, 1590 $см^{-1}$.

3. Для изучения фармакодинамических эффектов АП наиболее подходящими являются значения интенсивностей ГКРС-спектров на ЧС – 485, 505, 990, 1465 $см^{-1}$.

4. Выявленные спектральные изменения тромбоцитов периферической крови у пациентов с ССЗ коррелируют с изменениями агрегометрии, полученными при использовании картриджа с активатором P2Y, что обосновывает использование метода ГКРС-спектроскопии прежде всего для оценки фармакодинамических эффектов ингибиторов P2Y12 рецепторов.

Литература / References

1. Естественное движение населения Российской Федерации. Федеральная служба государственной статистики.
   [The natural movement of the population of the Russian Federation. Federal State Statistics Service]. URL: https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13269 (18.01.2023).
2. Стабильная ишемическая болезнь сердца: Клинические рекомендации. Российское кардиологическое общество. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4076.
   [Stable Coronary Heart Disease: Clinical Guidelines. Russian Society of Cardiology. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4076. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/29/1560-4071-2020-4076.
3. Гончаров М.Д., Гринштейн Ю.И., Савченко А.А. Особенности продукции активных форм кислорода тромбоцитами и нейтрофилами в формировании недостаточного ответа на ацетилсалициловую кислоту у пациентов с ишемической болезнью сердца после операции коронарного шунтирования. *Трансляционная медицина.* 2022;9(1):12–28.
   [Goncharov M.D., Grinshtein Yu.I., Savchenko A.A. Features of the reactive oxygen species production by platelets and neutrophils in the formation of an insufficient response to acetylsalicylic acid in patients with coronary heart disease after coronary bypass surgery. *Translational Medicine.* 2022;9(1):12–28. (In Russ.)]. DOI: 10.18705/2311-449-2022-9-1-12-28.
4. Karunawan N.H., Pinzon R.T. Prevalence of aspirin and clopidogrel resistance in patients with recurrent ischaemic cerebrovascular disease. *Eur. Cardiol. Feb.* 2021;16:e72. DOI: 10.15420/ecr.2021.16.PO16.
5. Ebrahimi P., Farhadi Z., Behzadifar M., Shabaninejad H., Abolghasem Gorji H., Taheri Mirghaed M. et al. Prevalence rate of laboratory defined aspirin resistance in cardiovascular disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Caspian J. Intern. Med.* 2020;11(2):124–134. DOI: 10.22088/cjim.11.2.124.
6. Guirgis M., Thompson P., Jansen S. Review of aspirin and clopidogrel resistance in peripheral arterial disease. *J. Vasc. Surg.* 2017;66(5):1576–1586. DOI: 10.1016/j.jvs.2017.07.065.
7. Эверстова Т.Е., Николаева Т.Я. Проблемы резистентности к ацетилсалициловой кислоте в профилактике ишемического инсульта (обзор литературы). *Сибирское медицинское обозрение.* 2020;(3):47–53.
   [Everstova T.E., Nikolaeva T.Y. Problems of resistance to acetylsalicylic acid in the prevention of ischemic stroke (literature review). *Siberian Medical Review.* 2020;(3):47–53. (In Russ.)]. DOI: 10.20333/2500136-2020-3-47-53.
8. Pereira N.L., Rihal C.S., So D.Y.F., Rosenberg Y., Lennon R.J., Mathew V.et al. Clopidogrel pharmacogenetics. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2019;12(4):e007811. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.007811.
9. Vardon-Bounes F., Garcia C., Piton A., Series J., Gratacap M.P., Poëtte M. et al. Evolution of platelet activation parameters during septic shock in intensive care unit. *Platelets. 2022*;33(6):918–925. DOI: 10.1080/09537104.2021.2007873.
10. Khan H., Kanny O., Syed M.H., Qadura M. Aspirin resistance in vascular disease: A review highlighting the critical need for improved point-of-care testing and personalized therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(19):11317. DOI: 10.3390/ijms231911317.
11. Wan H., Han W., Wu Z., Lie Z., Li D., Su S. Whole blood dynamic platelet aggregation counting and 1-year clinical outcomes in patients with coronary heart diseases treated with clopidogrel. *Platelets.* 2021;32(7):968–974. DOI: 10.1080/09537104.2020.1817886.
12. Pocock S.J., McCormack V., Gueyffier F., Boutitie F., Fagard R.H., Boissel J.P. A score for predicting risk of death from cardiovascular disease in adults with raised blood pressure, based on individual patient data from randomised controlled trials. *BMJ.* 2001;323(7304):75–81. DOI: 10.1136/bmj.323.7304.75.
13. Piao J., Yoo C., Kim S., Whang Y.W., Choi C.U., Shin S. Performance comparison of the PFA-200 and Anysis-200: Assessment of bleeding risk screening in cardiology patients. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2021;79(3):445–454. DOI: 10.3233/CH-211185.
14. Lordkipanidzé M., Hvas A.-M., Harrison P. Clinical Tests of Platelet Function. In: Platelets; 2019:593–608. [Internet]. URL: https://www.researchgate.net/topic/Platelets/publications (17.03.2023).
15. Zyubin A., Rafalskiy V., Tcibulnikova A., Moiseeva E., Matveeva K., Tsapkova A. et al. Surface-enhanced Raman spectroscopy for antiplatelet therapy effectiveness assessment. *Laser Physics Letters.* 2020;17(4). DOI: 10.1088/1612-202X/ab7be5.
16. Paniccia R., Priora R., Liotta A.A., Abbate R. Platelet function tests: a comparative review. *Vasc. Health Risk Manag.* 2015;11:133–148. DOI: 10.2147/VHRM.S44469.
17. Рафальский В.В., Зюбин А.Ю., Моисеева Е.М., Самусев И.Г. Перспективы применения метода спектроскопии комбинационного рассеяния света (рамановской спектроскопии) в кардиологии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020;19(1):70–77.
   [Rafalsky V.V., Zyubin A.Yu., Moiseeva E.M., Samusev I.G. Prospects for Raman spectroscopy in cardiology. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(1):70–77. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-1-2394.
18. Quarin S., Strobbia P. Recent advances towards point-of-care applications of surface-enhanced raman scattering sensing. *Front. Chem.* 2021;9:714113. DOI: 10.3389/fchem.2021.714113.
19. Atkins C.G., Buckley K., Blades M.W., Turner R.F. Raman spectroscopy of blood and blood components. *Applied Spectroscopy.* 2017;71(5):767–793. DOI: 10.1177/0003702816686593.
20. Sang Y., Roest M., de Laat B., de Groot P.G., Huskens D. Interplay between platelets and coagulation. *Blood Rev.* 2021;46:100733. DOI: 10.1016/j.blre.2020.100733.

Информация о вкладе авторов

Моисеева Е.М., Рафальский В.В. предложили концепцию данного исследования, разработали его протокол и сформировали выборку пациентов.

Зюбин А.Ю., Самусев И.Г. разработали методику и провели исследование тромбоцитов человека методом ГКРС-спектроскопии.

Соколов А.Н., Бычкова Я.А. провели статистическую обработку, анализировали и интерпретировали данные, внесли вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Information on author contributions

Moiseeva E.M. and Rafalsky V.V. – proposed the concept of this study, developed its protocol and formed a sample of patients.

Zyubin A.Yu. and Samusev I.G. – developed a method and conducted a study of human platelets by SERS-spectroscopy.

Sokolov A.N. and Bychkova Y.A. – performed statistical processing, analyzed and interpreted the data, contributed to the revision of the original manuscript.

All authors gave their final consent to the submission of the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and flawlessness.

Информация об авторах

Моисеева Екатерина Михайловна, младший научный сотрудник, научно-образовательный математический центр «Центр клинических исследований», Балтийский федеральный университет имени И. Канта. ORCID 0000-0003-4052-1604.
E-mail emoiseeva@kantiana.ru.

Рафальский Владимир Витальевич, д-р мед. наук, профессор, директор научно-образовательного центра «Центр клинических исследований», Балтийский федеральный университет имени И. Канта. ORCID 0000-0002-2503-9580.
E-mail: v.rafalskiy@mail.ru

Соколов Андрей Николаевич, канд. техн. наук, доцент, образовательный научный кластер «Институт высоких технологий», Балтийский федеральный университет имени И. Канта. ORCID: 0000-0002-7593-9739.
E-mail: AnSokolov@kantiana.ru

Зюбин Андрей Юрьевич, канд. физ.-мат. наук, заведующий лабораторией математического моделирования оптических свойств наноструктур, Северо-западный математический центр имени Софьи Ковалевской, Балтийский федеральный университет имени И. Канта. ORCID 0000-0002-9766-1408.
E-mail: azubin@mail.ru

Бычкова Яна Анатольевна, магистр 1-го года обучения, направление «Перспективные методы искусственного интеллекта в сетях передачи и обработки данных»; техник лаборатории математического моделирования оптических свойств наноструктур, Северо-западный математический центр имени Софьи Ковалевской, Балтийский федеральный университет имени И. Канта. ORCID: 0000-0003-3954-6724.
E-mail: 18377@mail.ru

Самусев Илья Геннадьевич, канд. физ.-мат. наук, директор научно-образовательного центра «Фундаментальная и прикладная фотоника. Нанофотоника», Балтийский федеральный университет имени И. Канта. ORCID 0000-0001-5026-7510.
E-mail: ISamusev@kantiana.ru

Моисеева Екатерина Михайловна, e-mail emoiseeva@kantiana.ru.

Поступила 21.01.2023

Information about the authors

Ekaterina M. Moiseeva, Junior Research Scientist, Clinical Research Center of Immanuel Kant Baltic Federal University. ORCID 0000-0003-4052-1604.
E-mail emoiseeva@kantiana.ru.

Vladimir V. Rafalskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Clinical Research Center of Immanuel Kant Baltic Federal University. ORCID 0000-0002-2503-9580.
E-mail: v.rafalskiy@mail.ru.

Andrei N. Sokolov, Cand. Sci. (Engineer), Associate Professor, Institute of High Technologies, Immanuel Kant Baltic Federal University. ORCID 0000-0002-7593-9739.
E-mail: AnSokolov@kantiana.ru.

Andrey Yu. Zyubin, Cand. Sci. (Phys.-Math.), Head of the Laboratory for Mathematical Modeling of Optical Properties of Nanostructures, Northwestern Mathematical Center named after Sofia Kovalevskaya, Immanuel Kant Baltic Federal University. ORCID 0000-0002-9766-1408.
E-mail: azubin@mail.ru.

Yana A. Bychkova, Master of 1 year of study in “Advanced methods of artificial intelligence in data transmission and processing networks”; Technician, Laboratory of Mathematical Modeling of Optical Properties of Nanostructures NMC “Northwest Mathematical Center Named after Sofia Kovalevskaya” Immanuel Kant Baltic Federal University. ORCID 0000-0003-3954-6724.
E-mail: 18377@mail.ru.

Ilia G. Samusev, Cand. Sci. (Phys.-Math.), Director of Scientific and Educational Center “Fundamental and Applied Photonics. Nanophotonics” Immanuel Kant Baltic Federal University. ORCID 0000-0001-5026-7510.
E-mail: ISamusev@kantiana.ru.

Ekaterina M. Moiseeva, e-mail: emoiseeva@kantiana.ru.

Received January 21, 2023

CC BY 4.0

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-194-200
616.81-005.1-073.756.8:616.133.333

Диагностическая эффективность отдельных систем автоматического анализа КТ-изображений в выявлении ишемического инсульта в бассейне средней мозговой артерии

П.Л. Андропова[1], П.В. Гаврилов[2], П.А. Колесникова[3], А.В. Кушнер[5], А.В Владзимирский[4], Ю.А. Васильев[4], Т.Н. Трофимова[1]

[1] Институт мозга человека имени Н.П. Бехтеревой Российской академии наук,
197376, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 9

[2] Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Министерства здравоохранения Российской Федерации,

191036, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2–4

[3] Институт биохимической физики имени Н.М. Эмануэля Российской академии наук,
119334, Российская Федерация, Москва, ул. Косыгина, 4

[4] Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы,
127051, Российская Федерация, Москва, ул. Петровка, 24, стр. 1

[5] ООО «Нтех Лаб»,
127055, Российская Федерация, Москва, ул. Новолесная, 2, помещ. 1/3

Аннотация

Актуальность. Диагностика ишемического инсульта, с учетом его эпидемиологии, имеет высокую значимость в современной медицинской практике. Одним из наиболее перспективных методов решения данной задачи является внедрение систем автоматического анализа (САА) в стандартный рабочий процесс в качестве вспомогательного инструмента интерпретации лучевых изображений.

Цель: сравнительная оценка эффективности отдельных САА КТ-изображений в выявлении ишемического инсульта в бассейне средней мозговой артерии (СМА).

Материал и методы. В исследование включено три анонимизированных (A, B, C) программных продукта на основе технологии искусственного интеллекта. Аналитическая валидация осуществлялась на базе, включающей 100 пациентов, поступивших в Елизаветинскую больницу Санкт-Петербурга с подозрением на ишемический инсульт в бассейне СМА, которым были выполнены нативные КТ-исследования головного мозга. Ишемический инсульт у половины пациентов был подтвержден на основе клинических данных и проведения КТ-ангиографии сосудов головного мозга и брахиоцефальных артерий, а также КТ-перфузии. Проводилась оценка показателей эффективности выявления комплекса признаков ранних ишемических изменений (посредством автоматической сегментации и ранжирования балла по шкале ASPECTS) в бассейне СМА (чувствительность, специфичность, отношение правдоподобия положительного результата, отношение правдоподобия отрицательного результата, точность). Также в статье приведен график, позволяющий оценить качество бинарной классификации, – характеристические кривые (ROC-кривые).

Результаты. По результатам исследования определено, что все рассмотренные программы не достигли пороговых значений точности (диапазон от 0,67 до 0,75), необходимой для программ, согласно клиническим рекомендациям (0,80). Алгоритмы показали вариативность показателей чувствительности и специфичности. Одна из САА (A) имела высокую чувствительность (0,88), но при этом низкую специфичность (0,46), что свидетельствует о ее переобучении и склонности к гипердиагностике. Остальные алгоритмы (B, C) показали низкую чувствительность (0,6; 0,55) и высокую специфичность (0,9; 0,8).

Заключение. Выявленная точность тестируемых САА КТ-изображений свидетельствует о необходимости их дальнейшей доработки. Возможность и варианты внедрения САА остаются дискуссионными и требуют дальнейшего изучения. Особое внимание следует уделить оценке их комплементарного использования врачами лучевыми диагностами.

Андропова Полина Леонидовна, e-mail: polin.and@icloud.com.

Ключевые слова:	искусственный интеллект, ишемический инсульт, компьютерная томография.
Конфликт интересов:	авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.
Прозрачность финансовой деятельности:	работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.
Соответствие принципам этики:	исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации и одобрено этическим комитетом Института мозга человека имени Н.П. Бехтеревой РАН (протокол № 25, 2020 г.).
Для цитирования:	Андропова П.Л., Гаврилов П.В., Колесникова П.А., Кушнер А.В., Владзимирский А.В., Васильев Ю.А., Трофимова Т.Н. Диагностическая эффективность отдельных систем автоматического анализа КТ-изображений в выявлении ишемического инсульта в бассейне средней мозговой артерии. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2023;39(3):194–200. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-194-200.

Diagnostic efficiency of individual systems for automatic analysis of computed tomography images in the detection of ischemic stroke in the basin of the middle cerebral artery

Polina L. Andropova[1], Pavel V. Gavrilov[2, 3], Polina A. Kolesnikova[4], Aleksey V.Kushner[6], Anton V. Vladzimirskij[5], Yuri A. Vasil'ev[5], Tatyana N. Trofimova[3]

[1] Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences,
9, Academician Pavlova Str., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

[2] Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology,
2–4, Ligovsky prosp., St. Petersburg, 191036, Russian Federation

[3] Emanuel Institute of Biochemical Physics of the Russian Academy of Sciences,
4, Kosygina str., Moscow, 119334, Russian Federation

[4]Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of Moscow Health Care Department,
24, Petrovka str., Moscow, 127051, Russian Federation

[5] Ntech Lab LLC,
2, room 1/3, Novolesnaya str., Moscow, 127055, Russian Federation

Abstract

Background. The diagnosis of ischemic stroke is of high importance in modern medical practice. One of the most promising methods for solving this problem is the introduction of machine learning algorithms into physicians' work as an auxiliary tool for the interpretation of beam images.

Aim: To compare automated computed tomography (CT) image analysis systems in detecting middle cerebral artery stroke.

Material and Methods. The study included three anonymized (A, B, C) machine learning algorithms. Analytical validation was carried out on a database of one hundred patients admitted in St. Petersburg vascular center with suspected middle cerebral artery stroke, who underwent noncontrast head CTs. Ischemic stroke in half of the patients was confirmed on the basis of clinical examination findings and CT-angiography and CT-perfusion. The study evaluated the performance indicators (sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, accuracy) for detecting a set of signs of early ischemic changes (by automatic segmentation and predicting a score on the ASPECTS scale). The article also provides a graph that allows you to evaluate the quality of a binary classification – characteristic curves (ROC-curves).

Results. The meta-analyses showed all the considered automated algorithms did not reach the threshold values of accuracy (range from 0.67 to 0.75) required for programs according to clinical guidelines (0.80). The algorithms showed variability in sensitivity and specificity. One of the automatic analysis systems (A) had a high sensitivity (0.88), but at the same time a low specificity (0.46), which indicates its overtraining and a tendency to overdiagnoses. The remaining algorithms (B, C) showed low sensitivity (0.6; 0.55) and high specificity (0.9; 0.8).

Keywords:	artificial intelligence, ischemic stroke, computed tomography.
Conflict of interest:	the authors declare no apparent and potential conflicts of interest related to the publication of this article.
Financial disclosure:	the work was carried out without additional funding from third parties.
Adherence to ethical standards:	the study was carried out in accordance with the standards of good clinical practice and the principles of the Helsinki Declaration and approved by the Ethics Committee N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain RAS (protocol No. 25, 2020).
For citation:	Andropova P.L., Gavrilov P.V., Kolesnikova P.A., Kushner A.V., Vladzimirskij A.V., Vasil'ev YU.A., Trofimova T.N. Diagnostic efficiency of individual systems for automatic analysis of computed tomography images in the detection of ischemic stroke in the basin of the middle cerebral artery. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(3):194–200. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-3-194-200.

Введение

Диагностика ишемического инсульта, с учетом его эпидемиологии, имеет высокую значимость в современной медицинской практике. Повышение уровня точности выявления острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), а также снижение межэкспертной вариативности относительно методик оценки ранних ишемических изменений напрямую влияют не только на маршрутизацию пациентов, но и на функциональный исход заболевания. Одним из наиболее перспективных методов решения данной задачи является внедрение систем автоматического анализа (САА) в стандартный рабочий процесс в качестве вспомогательного инструмента интерпретации лучевых изображений. На данный момент, согласно утвержденной Национальной стратегии развития искусственного интеллекта [1], в Российской Федерации активно ведутся исследования по разработке и внедрению в систему здравоохранения методов поддержки принятия решений в диагностике различных заболеваний (в том числе ишемического инсульта) на основе искусственного интеллекта. Но одной из главных задач перед разработчиками САА является достижение их системами пороговых значений эффективности, сопоставимых с врачами рентгенологами с небольшим стажем (до 3 лет) в ургентной нейрорадиологии. В ранее опубликованном исследовании [2] мы протестировали 21 специалиста с различным стажем и опытом в ургентной медицине. Врачи были разделены на группы, согласно специфике работы (Региональный сосудистый центр (РСЦ) и стационары общего профиля (СОП)), а также стажу (до 3 лет, от 3 до 8 лет и более 8 лет). Точность среди специалистов РСЦ варьировалась от 88,3 до 93,8%, среди специалистов стационаров другого профиля – от 75,0 до 85,0%. С учетом этих данных в текущем исследовании принимали участие программные продукты, точность которых была более 75,0% на этапе аналитической валидации, выполненной разработчиками программ.

Цель исследования: сравнить показатели эффективности трех САА КТ-изображений в выявлении ишемического инсульта в бассейне средней мозговой артерии (СМА).

Материал и методы

Дизайн исследования

Для тестирования нами было выбрано три программы автоматического анализа ишемического инсульта в бассейне СМА, созданные на основе методов искусственного интеллекта, определяющих себя как комплексы поддержки принятия решений при оценке данных медицинских изображений.

Критериями отбора САА для тестирования являлись:

– Возможность тестового онлайн-доступа.

– Указание функции выявления ранних ишемических изменений и оценка их по шкале ASPECTS в описании программного продукта.

– Заявленная точность в диагностике ишемического инсульта в бассейне СМА более 75%.

Согласно критериям включения, было выбрано три программных продукта (две системы отечественных разработчиков и одна система иностранного производства). Поскольку целью исследования ставилась общая сравнительная оценка диагностических показателей, имеющихся в настоящее время САА, а не оценка того или иного продукта, все программы, включенные в исследование, были анонимизированы (A, B, C).

Методом аналитической валидации было произведено тестирование программных обеспечений на эталонном наборе данных (база лучевых изображений), подготовленном в соответствии с клинической задачей, а также зарегистрированном в соответствии с регламентом [3]. Набор данных КТ-изображений был аналогичен базе данных из ранее проведенного исследования [2], в котором оценивалась эффективность врачей рентгенологов с различным стажем и опытом в выявлении ишемического инсульта в бассейне СМА.

База данных

В данном исследовании использовалась база лучевых изображений, состоящая из 100 КТ-исследований пациентов, поступивших в Региональный сосудистый центр г. Санкт-Петербурга за период с 1 июля по 30 декабря 2021 г. с подозрением на острый ишемический инсульт (согласно шкале догоспитальной оценки тяжести инсульта – LAMS). Диагноз ишемического инсульта был установлен врачом неврологом на основании клинических данных в соответствии с рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации и верифицирован с помощью проведения КТ-ангиографии сосудов головного мозга, КТ-перфузии. По данным КТ-ангиографии и КТ-перфузии, у 30 пациентов диагноз не подтвердился, у 20 пациентов диагноз «ишемический инсульт» был исключен на основе отсутствия патологических изменений (ишемии) при контрольном КТ-исследовании в течение 24 ч от первоначальных диагностических мероприятий (свидетельство о регистрации базы данных RU 2022620850).

Этическая экспертиза

Было получено разрешение от независимого этического комитета на проведение данного ретроспективного исследования. Получение информированного добровольного согласия пациентов не требовалось.

Методы статистического анализа данных

При проведении статистического анализа были использованы методы описательной статистики. Для каждой включенной в исследование САА рассчитаны показатели эффективности выявления комплекса признаков ранних ишемических изменений (посредством автоматической сегментации и ранжирования балла по шкале ASPECTS) в бассейне СМА (чувствительность, специфичность, отношение правдоподобия положительного результата, отношение правдоподобия отрицательного результата, точность). Также в статье приведен график (рис. 1), позволяющий оценить качество бинарной классификации, – характеристические кривые (ROC-кривые) [4]. При анализе все метрики оценивались в диапазоне 0–1: < 0,6 – непригодно; 0,61…0,8 – требуется доработка; > 0,81 – может быть допущено к клинической валидации [3].

Анализ выполнен с использованием программы SPSS STATISTICS 19 и языка программирования Python.

Ограничения исследования

Алгоритм С не оценил 16 КТ-исследований (из 100) головного мозга из представленного независимого набора данных вследствие неустранимой технической ошибки при загрузке лучевых изображений.

Результаты

Результаты анализа базы лучевых изображений и характеристические кривые представлены в таблице и на рисунке 1.

Таблица. Сравнительная характеристика систем автоматического анализа в оценке КТ-изображений пациентов с ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии

Table. Comparative characteristics of artificial intelligence–based automated computed tomography image analysis systems in detecting middle cerebral artery stroke

Показатели диагностической эффективности Diagnostic performance indicator	Программа A Program A	Программа B Program B	Программа C Program C
a (TP) истинно положительные a (TP) truly positive	44	30	22
b (FP) ложноположительные b (FP) false positive	27	5	9
c (FN) ложноотрицательные c (FN) false negative	6	20	18
d (TN) истинно отрицательные d (TN) truly negative	23	45	35
Не было определено Was not determined	0	0	16
Чувствительность Sensitivity	0,88	0,60	0,55
Специфичность Specificity	0,46	0,90	0,80
Отношение правдоподобия положительного результата Positive predictive value	1,63	6,00	2,69
Отношение правдоподобия отрицательного результата Negative predictive value	0,26	0,44	0,57
Точность Accuracy	0,67	0,75	0,68

Окончание табл.
End of table

В исследовании все отобранные САА имели точность в диапазоне от 0,67 до 0,75, что, согласно клиническим рекомендациям [3], свидетельствует о необходимости их дальнейшей доработки. Наибольшую точность параметра, определяющего количество правильно установленных суждений, продемонстрировала программа B (0,75). Специфичность программы B (0,90) также была выше по сравнению с результатами остальных программ (0,46; 0,80).

Программа A показала высокий показатель по определению истинно положительных результатов (44), при этом специфичностью этой программы достаточно низкая (0,46), программа определила 27 ложноположительных результатов, что является признаком гипердиагностики и переобучения. Точность данной программы ниже точности результатов других программ. При этом программа продемонстрировала высокую чувствительность, что влияет на снижение риска гиподиагностики.

Программа B показала самые высокие показатели специфичности (0,90) при невысокой чувствительности (0,60), что позволит при ее доработке и достижении необходимых суммарных параметров диагностической точности рекомендовать данный алгоритм как метод первичной оценки с быстрой сортировкой пациентов с предполагаемым инсультом и выявления тех пациентов, которые в первую очередь требуют внимания врача.

Ограничением оценки диагностической эффективности одного из алгоритмов (С) стала невозможность интерпретации им 16 КТ-исследований головного мозга из представленного независимого набора данных за счет неустранимой технической ошибки при загрузке лучевых изображений. В свою очередь, точность программы С незначительно выше результатов программы А, она продемонстрировала большое количество ложноотрицательных результатов, что свидетельствует о ее склонности к гиподиагностике.

Низкая чувствительность программ является параметром, показывающим низкую эффективность при определении пациентов с ОНМК, так как часть результатов будет классифицироваться как отрицательные. Таким образом, алгоритмам B и С требуется дальнейшая доработка (с дальнейшим обучением) в целях повышения эффективности анализа.

Отношение правдоподобия положительного результата показывает, во сколько раз выше вероятность получить положительный результат у пациентов с ОНМК, чем у здоровых участников. Наивысшего результата достигла программа B, что подтверждает высокие показатели специфичности. По отношению правдоподобия отрицательного результата самые высокие показатели проде-

монстрировала программа С, что является результатом низкой чувствительности программы.

Для оценки взаимосвязи чувствительности и специфичности были построены ROC-кривые с вычислением площади под кривой (AUC) для всех анализируемых групп (см. рис. 1). Анализ показателей выявил, что только результаты, полученные при помощи программы В, дают значения (AUC = 0,75), близкие к рекомендованным параметрам, согласно клиническим рекомендациям, предсказания других программ ниже.

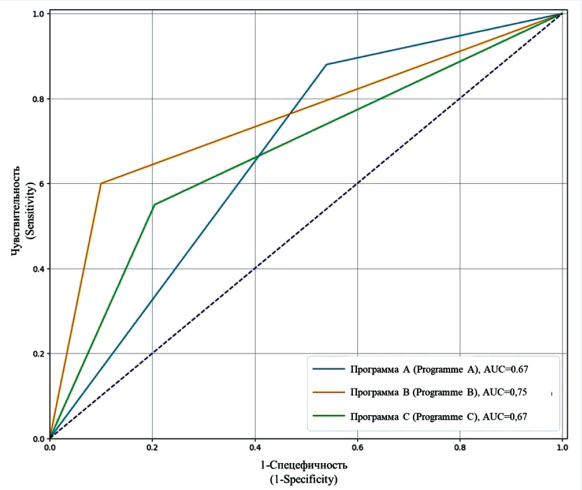


Рис. 1. ROC-кривые с вычислением площади под кривой (AUC) для всех анализируемых программ
Fig. 1. ROC curves with curve area calculation (AUC) for all analyzed programs

Обсуждение

По результатам исследования ни одна из рассмотренных систем автоматического выявления инсульта на основе КТ-изображений не достигла необходимых пороговых значений точности, согласно клиническим рекомендациям.

Для анализа актуальности внедрения программ с текущими характеристиками была произведена сравнительная оценка параметров эффективности программ с результатами тестирования (на вышеописанной выборке пациентов) четырех врачей с экспертной квалификацией (работающих в РСЦ более 8 лет, с большим опытом оценки КТ-изображений пациентов с ишемическим инсультом в бассейне СМА), а также врачей со стажем менее 3 лет без / с опытом работы в РСЦ из ранее опубликованного исследования [2].

Точность всех САА была значительно ниже результатов врачей с экспертной квалификацией (0,94), и также была ниже результатов оценки врачей, работающих в сосудистых центрах и с опытом менее 3 лет (0,88). Один из алгоритмов (В) имел сравнительную точность с врачами со стажем менее 3 лет и без опыта работы в ургентной нейрорадиологии (0,75). Наибольшее значение отношения правдоподобия положительного результата было выявлено также у врачей с экспертной квалификацией (со стажем от 8 лет в РСЦ), при этом данный показатель в 5 раз превышал наилучший результат у программ (6,00 против 30,17). Значения правдоподобия положительного результата у групп врачей со стажем менее 3 лет вне зависимости от опыта в РСЦ также выше (11,20 с опытом, 7,82 без опыта), чем у программ, тестируемых в данном исследовании (А – 1,63; В – 6,00; С – 2,69).

Следует отметить, что показатель точности (0,80), согласно рекомендациям, позволяющий допустить программу до клинической валидации, в данном случае дискутабелен. Врачи РСЦ вне зависимости от стажа достигли более высоких показателей диагностической эффективности, чем уровень обозначенного параметра в клинических рекомендациях.

К примеру, в исследовании П.В. Гаврилова и соавт. [5], посвященном выявлению округлых образований в легких на рентгенограммах, в зависимости от стажа врача-рентгенолога и его опыта в работы в торакальной радиологии точность специалистов без опыта составила 0,73, а с опытом достигла 0,77. Показатели чувствительности и специфичности в выявлении округлых образований легких также были несколько выше (0,81; 0,75), чем у врачей без опыта (0,75; 0,72), однако существенно не различались. При подобных результатах специалистов показатель, формально допускающий тестируемую программу к дальнейшей клинической валидации, представляется актуальным.

Однако, согласно результатам тестирования врачей с различным стажем и опытом в диагностике ишемического инсульта, данный показатель релевантен только для врачей без опыта в ургентной медицине и со стажем менее 3 лет.

Также стоит учитывать наличие трудно диагностируемой патологии. К примеру, в диссертационном исследовании А.А. Мелдо [6], посвященном разработке и внедрению системы искусственного интеллекта в лучевой диагностике очаговых образований легких, выборки КТ-исследований, представленных для оценки врачей, были разделены на трудно интерпретируемые случаи («типичный рак легкого», «не типичный рак легкого» и «не рак легкого») и случаи с преимущественно типичными паттернами визуализации («типичный рак легкого», «не рак легкого»). Точность пяти врачей с различным (более 5 лет и менее 5 лет) стажем в диагностике онкологических заболеваний при интерпретации первой выборки составляла от 0,51 до 71,1, при оценке второй выборки – от 0,82 до 0,96. С учетом такого выраженного диапазона значений точности в исследовании требуется дифференциация показателя, формально допускающего тестируемую программу к дальнейшей клинической валидации, в группе данной патологии.

Вероятно, существует необходимость учитывать текущие показатели эффективности врачей при диагностике различных патологических процессов для определения критериев допуска алгоритмов к клинической валидации. В противном случае, внедрение САА может привести к отрицательной динамике точности выявления патологических изменений за счет интерференции в отношении специалистов без опыта либо может снизить доверие к программе за счет генерируемых очевидно неправильных результатов.

САА, включенные в данное исследование, ввиду недостаточного уровня точности, высокого риска гиподиагностики (В и С) и гипердиагностики (А) требуют дальнейшего совершенствования, их промежуточного тестирования на публично недоступных эталонных наборах данных.

Одним из перспективных направлений совершенствования САА является создание баз данных КТ-исследо-

ваний пациентов с острым ишемическим инсультом, с верификацией ОНМК с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), особенно если такие исследования проведены в первые часы после инсульта и с небольшим интервалом времени между КТ и МРТ соответственно. Такие базы могут быть использованы для обучения САА на предмет выявления ранних ишемических изменений на КТ-изображениях, подтвержденных данными МР-исследований. Подобное направление развития САА может быть полезным не только для увеличения точности автоматического анализа, но и для повышения уровня доверия врачей к алгоритмам искусственного интеллекта.

Заключение

Несмотря на то, что использование алгоритмов искусственного интеллекта является перспективным направлением, точность тестируемых систем автоматического выявления ишемического инсульта требует их дальнейшей доработки. Для более полного понимания диагностических возможностей данных программных продуктов следует продолжать клинические испытания как методом аналитической валидации на различных выборках, так и методом клинической валидации.

Необходимо рассмотреть возможность индивидуального подхода к пороговым значениям допуска программах продуктов к клинической валидации на основе результатов аналитической валидации в зависимости от типа патологических изменений и показателей диагностической эффективности врачей в их выявлении.

Возможность и варианты внедрения САА остаются дискуссионными, требуют дальнейшего изучения. Особого внимания требует оценка их комплементарного использования с врачами лучевыми диагностами.

Литература / References

1. Указ Президента Российской Федерации от 10.10.2019 г. № 490 «О развитии искусственного интеллекта в Российской Федерации» (вместе с Национальной стратегией развития искусственного интеллекта на период до 2030 года).
   [Decree of the President of the Russian Federation dated October 10, 2019 No. 490 “On the development of artificial intelligence in the Russian Federation” (in conjunction with the National Artificial Intelligence Strategy until 2030). (In Russ.)]. URL: http://www.kremlin.ru/acts/bank/44731 (31.08.2023).
2. Андропова П.Л., Гаврилов П.В., Казанцева И.П., Домиенко О.М., Наркевич А.Н., Колесникова П.А. и др. Оценка межэкспертной согласованности врачей-рентгенологов в диагностике ишемического инсульта в бассейне средней мозговой артерии с помощью компьютерной томографии. *Медицинская визуализация.* 2023;27.
   [Andropova P.L., Gavrilov P.V., Kazantseva I.P., Domienko O.M., Narkevich A.N., Kolesnikova P.A. et al. Interexpert agreement between neuroradiologists in the diagnosis of middle cerebral artery stroke by computed tomography. *Medical Visualization*. 2023;27. (In Russ.)]. DOI: 10.24835/1607-0763-1315.
3. Морозов С.П., Владзимирский А.В., Кляшторный В.Г., Андрейченко А.Е., Кульберг Н.С., Гомболевский В.А. и др. (сост.) Клинические испытания программного обеспечения на основе интеллектуальных технологий (лучевая диагностика). Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». М.; 2019:34.
   [Morozov S.P., Vladzimirsky A.V., Klyashtornsky V.G., Andreichenko A.E., Kulberg N.S., Gombolevsky V.A. et al. (compilers). Clinical trials of intelligent software (radiation diagnostics). Series “The best practices of radiation and instrumental diagnostics”. Moscow; 2019:34. (In Russ.)].
4. Васильев А.Ю., Малый А.Ю., Серова Н.С. Анализ данных лучевых методов исследования на основе принципов доказательной медицины: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008:32.
   [Vasiliev A.Yu., Maly A.Yu., Serova N.S. Analysis of these radiation methods of research on the basis of the principles of evidence-based medicine: a training manual. Moscow: GEOTAR-Media; 2008:32. (In Russ.)].
5. Гаврилов П.В., Ушков А.Д., Смольникова У.А. Выявление округлых образований в легких при цифровой рентгенографии: роль опыта работы врача-рентгенолога. *Медицинский альянс.* 2019;(2):51–56.
   [Gavrilov P.V., Ushkov A.D., Smolnikova U.A. Detection of lumps in the lungs with digital X-ray: the role of the work experience of the radiologist. *Medical Alliance*. 2019;(2):51–56. (In Russ.)]. URL: https://elibrary.ru/item.asp?id=38073049 (31.08.2023).
6. Мелдо А.А. Разработка и внедрение системы искусственного интеллекта в лучевой диагностике очаговых образований в легких: дис. … д-ра мед. наук; 3.1.25. Санкт-Петербург; 2022:235.
   [Meldo A.A. Development and implementation of an artificial intelligence system in the radiation diagnostics of lung focal formations: dis. ... doctor of science; 3.1.25. St. Petersburg; 2022:235. (In Russ.)]. URL: http://www.almazovcentre.ru/wp-content/uploads/%D0%94%D0%B8%D1%81%D1%81%D0%B5%D1%80%D1%82%D0%B0%D1%86%D0%B8%D1%8F-%D0%9C%D0%B5%D0%BB%D0%B4%D0%BE-%D0%90%D0%90.pdf (31.08.2023).

Информация о вкладе авторов

Андропова П.Л. – концепция, дизайн и проведение исследования, анализ и интерпретация полученных данных, написание, подготовка и редактирование текста.

Гаврилов П.В. – концепция и дизайн статьи, анализ и интерпретация полученных данных, подготовка и редактирование текста.

Колесникова П.А. – написание текста, статистическая обработка данных.

Кушнер А.В. – написание текста.

Кокорев О.В. – редактирование и утверждение итогового варианта текста рукописи.

Владзимирский А.В. – редактирование и утверждение итогового варианта текста рукописи.

Васильев Ю.А. – редактирование и утверждение итогового варианта текста рукописи.

Трофимова Т.Н. – редактирование и утверждение итогового варианта текста рукописи.

Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Information on author contributions

Andropova P.L. – research, data collection and analysis, study concept and design, text writing and editing.

Gavrilov P.V. – study concept and design, data collection and analysis, text preparation and editing.

Kushner A.V. – text writing.

Kokorev O.V. – participation in scientific design, approval of the final version of the article.

Vladzimirskij A. V – participation in scientific design, approval of the final version of the article.

Vasil’ev YU.A. – participation in scientific design, approval of the final version of the article.

Trofimova T.N. – participation in scientific design, approval of the final version of the article.

All authors have read and approved the final version of the article before publication, agree to be responsible for all aspects of the work and ensure that they have properly addressed and resolved issues related to the accuracy and integrity of all parts of the work.

Сведения об авторах

Андропова Полина Леонидовна, аспирант, Институт мозга человека имени Н.П. Бехтеревой Российской академии наук. ORCID 0000-0002-0416-493X.
E-mail: polin.and@icloud.com.

Гаврилов Павел Владимирович, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, руководитель направления «лучевая диагностика», Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии. ORCID 0000-0003-3251-4084.
E-mail: spbniifrentgen@mail.ru.

Колесникова Полина Алексеевна, аспирант, Институт биохимической физики имени Н.М. Эмануэля Российской академии наук. ORCID 0000-0003-2406-6349.
E-mail: larionova_pa@gkl-kemerovo.ru.

Кушнер Алексей Васильевич, руководитель продуктовой разработки по направлению «медицина», ООО «Нтех лаб». ORCID 0009-0005-7594-0413.
E-mail: alexkoushner@mail.ru

Владзимирский Антон Вячеславович, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе, Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения Москвы. ORCID 0000-0002-2990-7736.
E-mail: VladzimirskijAV@zdrav.mos.ru.

Васильев Юрий Александрович, канд. мед. наук, директор Научно-практического клинического центра диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения Москвы. ORCID 0000-0002-0208-5218.
E-mail: y.vasilev@npcmr.ru.

Трофимова Татьяна Николаевна, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, главный внештатный специалист по лучевой и инструментальной диагностике Северо-Западного федерального округа РФ и Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга; главный научный сотрудник, лаборатория нейровизуализации, Институт мозга человека имени Н.П. Бехтеревой Российской академии наук. ORCID 0000-0003-4871-2341.
E-mail: ttrofimova@groupmmc.ru.

Андропова Полина Леонидовна, e-mail: polin.and@icloud.com.

Поступила 20.08.2023

Information about the authors

Polina L. Andropova, Graduate Student, N.P. Bekhtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-0416-493X.
E-mail: polin.and@icloud.com.

Pavel V. Gavrilov, Cand. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Head of the Department of Radiology, Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology. ORCID 0000-0003-3251-4084.
E-mail: spbniifrentgen@mail.ru.

Polina A. Kolesnikova, Graduate Student, Emanuel Institute of Biochemical Physics of the Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-2406-6349.
E-mail: larionova_pa@gkl-kemerovo.ru.

Aleksey V. Kushner, Head of Product Development in the direction of “Medicine”, LLC “Ntech Lab”. ORCID 0009-0005-7594-0413.
E-mail: alexkoushner@mail.ru.

Anton V. Vladzimirskyy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Research, Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow Health Care Department. ORCID 0000-0002-2990-7736.
E-mail: VladzimirskijAV@zdrav.mos.ru.

Yuri A. Vasiliev, Cand. Sci. (Med.), Head of the Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow Health Care Department. ORCID 0000-0002-0208-5218.
E-mail: y.vasilev@npcmr.ru.

Tatyana N. Trofimova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Chief Freelance Specialist in Radiology and Instrumental Diagnostics, Northwestern Federal District of the Russian Federation and the Committee for Health; Chief Scientific Officer, Neuroimaging Laboratory, N.P. Bekhtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-4871-2341.
E-mail: ttrofimova@groupmmc.ru.

Polina L. Andropova, e-mail: polin.and@icloud.com.

Received August 20, 2023

CC BY 4.0

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-201-208
УДК 616.124.2:616.12-008.331.1-089:616.379-008.64

Влияние ренальной денервации на диастолическую функцию левого желудочка у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа

М.А. Манукян, А.Ю. Фальковская, С.Е. Пекарский, И.В. Зюбанова, Е.И. Солонская, Т.Р. Рябова, А.А. Вторушина, С.А. Хунхинова, И.А. Скомкина, А.А. Евтух, В.Ф. Мордовин

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия,
634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Цель: оценить изменение диастолической функции (ДФ) левого желудочка (ЛЖ) у больных резистентной артериальной гипертонией (РАГ) в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) через 6 мес. после ренальной денервации (РДН) по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) во взаимосвязи с изменением гемодинамических показателей.

Материал и методы. В одноцентровое проспективное интервенционное исследование с выполнением РДН были включены 30 больных РАГ в сочетании с СД2. Всем пациентам проводили измерение офисного и 24-часового артериального давления (АД-24), ЭхоКГ по стандартной методике с оценкой ДФ ЛЖ.

Результаты. Через 6 мес. после РДН был отмечен выраженный антигипертензивный эффект ($p < 0,05$) и улучшение ДФ ЛЖ в виде снижения E/e` на 1 усл. ед. у 50% (15) больных. Документировано существенное снижение усредненного E/e` (–1,3; 95% ДИ [–2,55; –0,08], p = 0,038). Изменений индексированных объемов левого предсердия не выявлено (p = 0,940). Исходные значения E/e` имели количественные взаимосвязи с уровнем пульсового АД-24 (r = 0,51; p = 0,001) в отсутствии значимых связей с другими параметрами суточного мониторирования АД. По данным регрессионного анализа, снижение систолического АД-24 (САД) на 3 мм рт. ст. и увеличение суточного индекса (СИ) САД на 1,6% сопровождалось уменьшением усредненного E/e` на 1 единицу. По результатам ROC-анализа предиктором улучшения ДФ ЛЖ был исходный уровень СИ САД ≤ 5,5 %.

Заключение. РДН у больных РАГ в сочетании с СД2 через 6 мес. после вмешательства сопровождается благоприятным влиянием на ДФ ЛЖ, тесно связанным с гемодинамическими эффектами процедуры в виде снижения среднесуточного САД, уменьшения пульсатильной нагрузки на ЛЖ, а также улучшения суточного ритма АД.

Ключевые слова:	диастолическая дисфункция левого желудочка, сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, сахарный диабет 2-го типа, резистентная артериальная гипертония, ренальная денервация.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование выполнено за счет средств гос. задания НИИ кардиологии Томского НИМЦ, гос. регистрация: 122020300183-4 от 03.02.2022 г.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 208 от 20.01.2021 г.).
Для цитирования:	Манукян М.А., Фальковская А.Ю., Пекарский С.Е., Зюбанова И.В., Солонская Е.И., Рябова Т.Р., Вторушина А.А., Хунхинова С.А., Скомкина И.А., Евтух А.А., Мордовин В.Ф. Влияние ренальной денервации на диастолическую функцию левого желудочка у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2023;39(3):201–208. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-201-208.

Манукян Мушег Айкович, e-mail: manukyan.muscheg@yandex.ru.

Effect of renal denervation on diastolic function in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus

Musheg A. Manukyan, Alla Yu. Falkovskaya, Stanislav E. Pekarskiy, Irina V. Zyubanova, Ekaterina I. Solonskaya, Tamara R. Ryabova, Anastasia A. Vtorushina, Simzhit A. Khunkhinova, Irina A. Skomkina, Andrey A. Yevtukh, Victor F. Mordovin

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Aim: To assess the change in the left ventricular (LV) diastolic function (DF) in patients with resistant hypertension (RHTN) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) during 6-month follow-up after renal denervation (RDN) according to echocardiography in conjunction with changes in hemodynamic parameters.

Material and Methods. A single center prospective interventional study with renal denervation included 30 patients with RHTN and T2DM. All patients underwent measurement of office and 24-hour blood pressure (BP), echocardiography according to the standard method with an assessment of LV DF.

Results. At 6 months after RDN, a significant antihypertensive effect was noted ($p < 0.05$), as well as an improvement in LV DF in the form of a decrease in E/e` by 1 c.u. was observed in 50% (15) patients. A significant decrease in the average E/e` was documented (–1.3 [95% CI –2.55; –0.08], $p = 0.038$). There were no changes in the indexed volumes of the left atrium ($p = 0.940$). The baseline values of E/e` had correlation with the level of mean pulse BP 24h ($r = 0.51$, $p = 0.001$) in the absence of significant relationships with other ABPM parameters. A decrease in systolic BP 24h by 3 mm Hg and an increase in nocturnal systolic BP fall by 1.6% were accompanied by a decrease in the average E/e` by 1 unit. According to the ROC-analysis, baseline level of nocturnal systolic BP fall 5.5% or less associated with a decrease in the E/e` ratio by more than 1 unit.

Conclusion. Renal denervation in patients with RHTN and T2DM is accompanied by a favorable effect on LV diastolic function during 6-month follow-up, closely related to the hemodynamic effects of the procedure such as a decrease in systolic and pulse BP 24h, as well as improvement in the circadian rhythm of BP.

Keywords:	diastolic dysfunction, heart failure with preserved ejection fraction, type 2 diabetes mellitus, resistant hypertension, renal denervation.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the study was carried out at the expense of Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center; registration #: 122020300183-4 dated 02.03.2022.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of Cardiology Research Institute of Tomsk NRMC (protocol No. 208 from 20.01.2021).
For citation:	Manukyan M.A., Falkovskaya A.Yu., Pekarskiy S.E., Zyubanova I.V., Solonskaya E.I., Ryabova T.R., Vtorushina A.A., Khunkhinova S.A., Skomkina I.A. , Yevtukh A. A., Mordovin V.F. Effect of renal denervation on diastolic function in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2023;39(3):201–208. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-201-208.

Введение

Диастолическая дисфункция (ДД) левого желудочка (ЛЖ) занимает центральное место в патофизиологии хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ), которая встречается у половины госпитализированных больных по поводу ХСН и ассоциируется с высокой кардиоваскулярной смертностью [1]. В современном обществе ХСНсФВ стала доминирующим фенотипом ХСН, что обусловлено старением населения, увеличением распространенности артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета 2-го типа (СД2) и ожирения. Высокая полиморбидность служит отличительной чертой ХСНсФВ [2], и распространенность АГ и СД2 при ХСНсФВ составляет до 90 и 40% соответственно [2]. Наличие резистентных форм АГ

ассоциируется с трехкратным увеличением риска ХСН [3], а сочетание резистентной АГ (РАГ) с СД2 еще более ускоряет развитие ХСНсФВ, что обусловлено не только комбинацией негативного влияния на сердечную мышцу гемодинамической нагрузки и метаболических нарушений [4, 5], но и существенным возрастанием симпатической активности [6].

Понимание значимости повышения симпатического тонуса в патогенезе ДД ЛЖ и ХСНсФВ [7] послужило концептуальной основой использования нейромодулирующих стратегий лечения. Поскольку фармакологические методы симпатической супрессии не позволили добиться значительного улучшения прогноза при ХСНсФВ [7], исследовательский интерес сместился в сторону инвазивных методик, наиболее изученной из которых является ренальная денервация (РДН) [8]. В основе этой процедуры лежит разрушение эфферентных и афферентных симпатических нервных окончаний в адвентиции почечных артерий, что не только уменьшает гемодинамическую нагрузку на миокард в результате усиления диуреза и натрийуреза, но и снижает глобальный симпатический тонус [9]. Эти эффекты РДН могут быть наиболее привлекательны для больных с сочетанием РАГ и СД. Вместе с тем особенности влияния РДН на состояние диастолической функции (ДФ) ЛЖ у данной категории больных изучены недостаточно, а вопросы, касающиеся возможных механизмов улучшения ДФ, остаются открытыми.

Цель исследования: оценить изменение ДФ ЛЖ у больных РАГ в сочетании с СД2 через 6 мес. после РДН по данным ЭхоКГ во взаимосвязи с изменением гемодинамических показателей.

Материал и методы

Оценка ДФ ЛЖ через 6 мес. после РДН была выполнена у 30 больных РАГ в сочетании с СД2, госпитализированных в НИИ кардиологии Томского НИМЦ в период с 2013 по 2021 гг. Критерием включения было наличие истинной РАГ в сочетании с СД2 у лиц обоего пола в возрасте от 40 до 80 лет, подписавших информированное согласие. Критериями РАГ считали отсутствие контроля артериального давления (АД), несмотря на прием трех и более антигипертензивных препаратов, включая диуретик, в максимальных или максимально переносимых дозах.

Критерии невключения: псевдорезистентность, вторичные формы АГ, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) > 10 %, СД 1-го типа, расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м^2, беременность, фибрилляция предсердий, стенозы митрального и аортального клапанов, фракция выброса (ФВ) ЛЖ < 50%, анафилактические реакции на рентгеноконтрастные препараты, значимый стеноз почечной артерии, неудовлетворительная визуализация при эхокардиографии (ЭхоКГ) и любые другие клинически значимые заболевания, препятствующие участию в исследовании (по оценке исследователя). Информация о медикаментозной терапии была получена по данным опроса.

Исходная клинико-демографическая характеристика исследуемых пациентов представлена в таблице 1.

Количество и спектр антигипертензивной и сопутствующей терапии отражены в таблице 2.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов (*M* ± *SD*), *n* (%)

Table 1. Clinical characteristic (*M* ± *SD*), *n* (%))

Показатели Parameters	РАГ+СД RHTN +T2DM *n* = 30
Возраст, лет Age, years	61,5 ± 6,6
Пол, женщины Sex, female	21 (70,0)
Продолжительность АГ, лет Hypertension duration, years	25,4 ± 10,6
Продолжительность СД2, лет T2DM duration, years	10,5 ± 6,8
Ишемическая болезнь сердца Coronary artery disease	19 (63,3)
Инфаркт миокарда в анамнезе History of myocardial infarction	5 (16,7)
Инсульт в анамнезе History of stroke	8 (26,7)
Периферический атеросклероз Peripheral atherosclerosis	30 (100)
Дислипидемия Dyslipidemia	30 (100)
Ожирение Obesity	25 (83,3)
ГЛЖ LVH	26 (86,7)
Офисное САД/ДАД, мм рт. ст. Office SBP/DBP, mm Hg	169,0 ± 19,9/ 85,9 ± 17,3
Офисное ЧСС, уд/мин Office Heart rate, beat/min	68,9 ± 10,0
САД/ДАД-24, мм рт. ст. 24h mean SBP/DBP, mm Hg	158,3 ± 15,6/ 79,0 ± 12,7
ЧСС-24, уд/мин Heart rate-24, beat/min	67,0 ± 10,4
ПАД-24, мм рт. ст. 24h mean PBP, mm Hg	79,3 ± 12,1
Базальная гликемия, ммоль/л Basal glycemia, mmol/L	8,6 ± 2,5
HbA1c, %	7,6 ± 1,3
рСКФ (CKD-EPI), мл/мин/1,73м^2 eGFR (CKD-EPI), ml/min/1,73m^2	66,1 ± 22,2
ФВ ЛЖ (B-режим), % LV EF (B-mode), %	68,2 ± 5,6 %

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, РАГ – резистентная АГ, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, САД/ДАД – систолическое/диастолическое АД, ПАД – пульсовое АД; СД2 – сахарный диабет 2-го типа, уд/мин – ударов в минуту, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ЧСС – частота сердечных сокращений, HbA1c – гликированный гемоглобин, 24 – среднесуточные показатели.

Note: eGFR – estimated glomerular filtration rate, HTN – hypertension, HbA1c – glycated hemoglobin, LV EF – left ventricular ejection fraction, LVH – left ventricular hypertrophy, RHTN – resistant hypertension, SBP/DBP/ – systolic/diastolic/ blood pressure, PBP – pulse blood pressure, T2DM – type 2 diabetes mellitus, 24 – average daily levels.

Таблица 2. Характеристика антигипертензивной и сахароснижающей терапии (*M* ± *SD), n* (%)

Table 2. Characteristics of antihypertensive and antidiabetic therapy (*M* ± *SD*), *n* (%))

Число антигипертензивных препаратов Number of antihypertensive drugs	4,5 ± 1,0
Бета-адреноблокаторы Beta-blockers	25 (83,3)
Блокаторы РААС RAAS inhibitors	30 (100)
Диуретики Diuretics	30 (100)

Окончание табл. 2
End of table 2

Антагонисты кальция Calcium channel blockers	23 (76,7)
Спиронолактон Spironolactone	16 (53,3)
Агонисты имидазолиновых рецепторов I1-imidazoline receptor agonists	4 (13,3)
Альфа-адреноблокаторы Alpha-blockers	5 (16,7)
Сахароснижающая терапия Glucose-lowering treatment	
Диета Dietotherapy	1 (2,6)
Монотерапия ПССТ Oral monotherapy	9 (30,0)
Комбинированная ПССТ Combined oral therapy	9 (30,0)
Инсулин Insulin	12 (40,0)
Статины Statins	30 (100)

Примечание: РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ПССТ – пероральная сахароснижающая терапия.

Note: RAAS – renin-angiotensin-aldosterone system.

Исходно и через 6 мес. после вмешательства у всех пациентов проводили клинико-инструментальное обследование.

ЭхоКГ ЛЖ с оценкой ДФ ЛЖ выполняли на аппарате ультразвуковой системы экспертного класса Philips ie33 (Нидерланды) согласно стандартному протоколу и рекомендациям по количественному определению камер сердца с помощью ЭхоКГ у взрослых [10]. Данные по скорости трикуспидальной регургитации были доступны для 23 (76,7%) больных, из них повышение этого показателя отмечалось лишь у 5 (16,7%) пациентов. Критерием улучшения ДФ ЛЖ считали снижение отношения E/e` более чем на 1 усл. ед., учитывая неблагоприятную прогностическую значимость повышения этого показателя [11].

Всем пациентам проводили рутинные лабораторные тесты согласно стандартам обследования больных с АГ и СД2, измерение офисного и среднесуточного АД с использованием системы автоматического измерения АД АВРМ-04 (Meditech, Венгрия), BPLab (ООО «Петр Телегин», Россия). По результатам суточного мониторирования АД (СМАД) рассчитывали суточный индекс (СИ) АД согласно формуле:

$$СИ = 100\% \times ((АДд - АДн) \div АДд).$$

Для повышения точности определения времени ночного отдыха, наряду со стандартным методом, использовали математический алгоритм определения периода ночного сна по результатам мониторирования частоты сердечных сокращений (ЧСС). Суть метода заключается в трансформации последовательности реальных измеренных показателей ЧСС в накопительную сумму этих значений после вычитания среднего. Полученная последовательность имеет экстремумы, соответствующие точкам начала и конца низких значений ЧСС в период ночного отдыха. Данная последовательность нарастает в течение периода бодрствования пациента, затем снижается в периоде ночного отдыха.

Ренальную денервацию выполняли с использованием катетеров Symplicity Flex (n = 10) и Symplicity Spyral (n = 20) в соответствии с инструкцией производителя за исключением того, что аппликации наносились как в основных, так и в дистальных ветвях почечных артерий, а в случаях невозможности выполнить аблации в ветвях, в дистальном отделе общего ствола почечной артерии дополнительно выполняли не менее двух воздействий.

Исследование было выполнено на базе отделения артериальных гипертоний (НИИ кардиологии Томского НИМЦ) в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие на обработку персональных данных. Пациенты были инструктированы не менять режим антигипертензивной и сопутствующей терапии.

Статистический анализ полученных данных проводили в пакетах STATISTICA 10.0 и SPSS 26 for Windows. Согласие с нормальным законом распределения количественных показателей проверяли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Нормально распределенные количественные показатели представляли средним значением и стандартным отклонением, $M \pm SD$. Категориальные показатели описывали абсолютными и относительными частотами – n (%). При сравнении категориальных показателей на двух этапах наблюдения применяли критерий Мак-Немара. Оценку корреляций количественных показателей осуществляли с использованием параметрического коэффициента корреляции Пирсона. Произведен расчет размеров эффекта РДН и их доверительных интервалов для 5 исследуемых количественных показателей, связанных с АД, а также для гликированного гемоглобина и базальной глюкозы. Построена модель парной логистической регрессии с выявленным значимым предиктором развития АГ, проведен ее ROC-анализ, найдена диагностическая точка разделения групп риска. Критическим уровнем значимости p для всех используемых процедур статистического анализа считали 0,05.

Результаты

Исходный клинико-демографический профиль обследованных больных соответствовал типичному фенотипу пациента с СД2 в сочетании с РАГ, характеризующемуся средним возрастом более 60 лет, продолжительным течением АГ, большой частотой гипертрофии ЛЖ, ожирения, периферического атеросклероза, дислипидемии и высоким уровнем пульсового АД (ПАД). Большинство больных были лицами женского пола. Исходно показатели среднего E/e` соответствовали 13,7 ± 4,45 и были напрямую взаимосвязаны с уровнем ПАД-24 (r = 0,51; p = 0,001) в отсутствии значимых связей с другими параметрами СМАД.

Через 6 мес. после РДН был отмечен выраженный антигипертензивный ответ (рис. 1). Целевой уровень САД < 140 мм рт. ст. достигли 16 человек (53%) в отсутствии изменения среднего количества антигипертензивных препаратов (p = 0,746).

Дополнительно было отмечено увеличение СИ САД, измеренного с учетом фактического времени бодрствования и ночного отдыха. Значимого изменения СИ САД, измеренного стандартным способом, мы не обнаружили (см. рис. 1) и в дальнейшем анализе его не использовали.

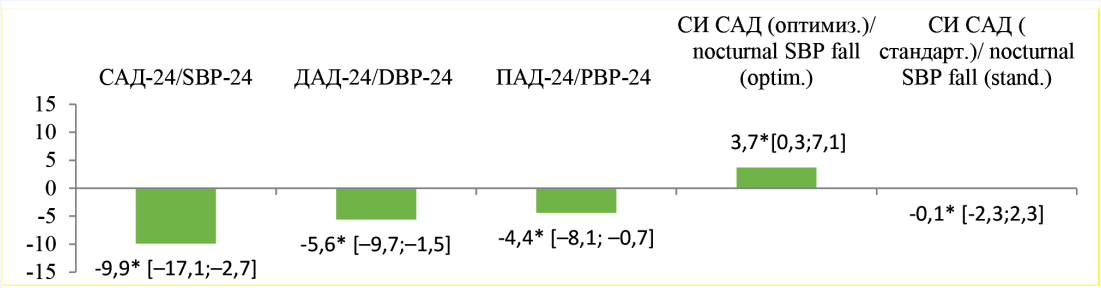


Рис. 1. Изменение показателей СМАД через 6 мес. после РДН, M [95 % ДИ], * – $p < 0.05$.
Примечание: САД/ДАД/ПАД – систолическое/диастолическое/ пульсовое артериальное давление; СИ САД – суточный индекс систолического артериального давления; оптимиз. – оптимизированный метод; стандарт. – стандартный метод
Fig. 1. Changes in 24-hour blood pressure monitoring at 6 months after renal denervation, *M* [95% CI], * – $p < 0.05$.
Note: SBP/DBP/PBP – systolic/diastolic/pulse blood pressure, optim. – optimized method; stand. – standard method.

Через 6 мес. улучшение ДФ ЛЖ в виде снижения E/e` на 1 усл. ед. было отмечено у 50% (15) больных. Динамика показателей ДФ ЛЖ отражена в таблице 3, демонстрирующей значимое снижение $E_{mitr}$ усредненного отношения E/e`.

Документированное снижение усредненного E/e` напрямую зависело от уменьшения гемодинамической нагрузки и нормализации СИ САД, измеренного с учетом фактического времени ночного отдыха (рис. 2). По данным регрессионного анализа, снижение среднесуточного САД на 3 мм рт. ст. и увеличение степени ночного снижения САД на 1,6% сопровождались уменьшением усредненного E/e` на 1 единицу.

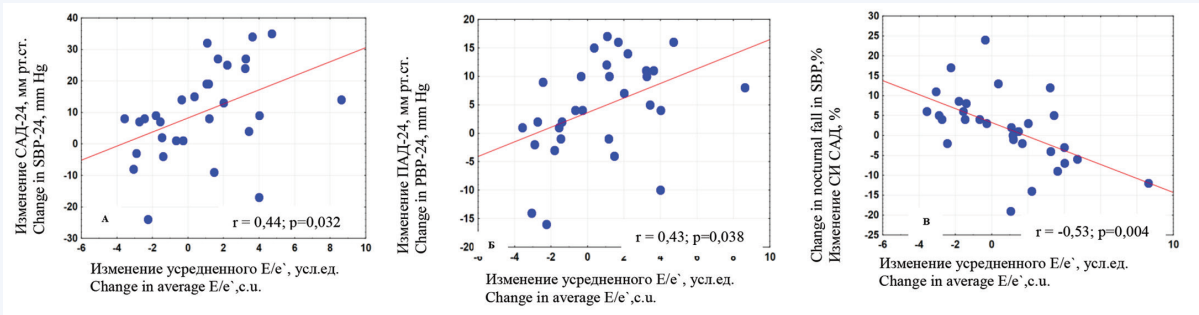


Рис. 2. Корреляционные взаимосвязи изменений E/e` и показателей суточного мониторирования артериального давления через 6 мес. после ренальной денервации: А) – с динамикой САД-24 (систолического артериального давления), Б) – с динамикой ПАД-24 (пульсового артериального давления), В) – с динамикой суточного индекса САД
Fig. 2. Correlations between changes in E/e` and indicators of daily monitoring of blood pressure after 6 months after renal denervation: A) – with the dynamics of SBP-24 (systolic blood pressure), B) – with the dynamics of PBP-24 (pulse blood pressure), C) – with the dynamics of the daily SBP index (systolic blood pressure)

Таблица 3. Изменение показателей диастолической функции левого желудочка через 6 мес. после ренальной денервации (*M ± SD*), *n* (%))

Table 3. Changes in parameters of left ventricular diastolic dysfunction at 6 months after renal denervation *(M ± SD), n* (%))

Показатели Parameters	Исходно Baseline	Через 6 мес. 6 months after	*p*
ИОЛП, мл/м^2 LAVI, ml/m^2	42,6 ± 8,6	42,6 ± 10,2	0,940
ИММ ЛЖ, г/м^2 LVMI, g/m^2	129,7 ± 25,2	131,6 ± 26,7	0, 306
E_{mitr}, см/с E_{mitr}, cm/s	73,4 ± 20,8	67 ± 19,9	0,018
A_{mitr}, см/с A_{mitr}, cm/s	79,5 ± 17,3	79,7 ± 17,3	0,956
Отношение E_{mitr}/A_{mitr} E_{mitr}/A_{mitr} ratio	1 ± 0,4	0,9 ± 0,3	0,190
DT, мс DT, mc	237,7 ± 41	232,8 ± 40,1	0,611
ВИР, мс IVRT, mc	100,7 ± 20,1	103,4 ± 19,7	0,371
Септальный e`, см/с Septal e`, cm/s	5,2 ± 1,5	5,1 ± 1,4	0,723
Латеральный e`, см/с Lateral e`, cm/s	6,3 ± 1,7	6,6 ± 2,1	0,369

Окончание табл. 3
End of table 3

Показатели Parameters	Исходно Baseline	Через 6 мес. 6 months after	*p*
Септальный E/e`, усл. ед. Septal E/e`	14,9 ± 5,1	13,9 ± 5,0	0,164
Латеральный E/e` Lateral E/e`	12,3 ± 4,2	10,8 ± 3,7	0,024
Усредненный E/e` Average E/e` ratio	13,6 ± 4,5	12,3 ± 4,1	0,038
ДД ЛЖ LVDD	30(100%)	30 (100%)	0,248
ДД ЛЖ 1-й степени LVDD grade 1	13 (43,3%)	16 (53,3%)	
ДД ЛЖ 2-й степени LVDD grade 2	17 (56,6%)	14 (46,6%)	

Примечание: ИОЛП – индексированный объем левого предсердия, ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, DT – ВИР – время изоволюмического расслабления, ДД ЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка.

Note: LAVI – left atrial volume index, LVMI – left ventricular mass index, DT – deceleration time, IVRT – isovolumic relaxation time, LVDD – left ventricular diastolic dysfunction.

Построена модель логистической регрессии с бинарным зависимым показателем «снижение отношения E/e более чем на 1 усл. ед./ не менее чем на 1 усл. ед.» и единственным значимым предиктором уменьшения усредненного E/e – СИ САД. Согласно результатам ROC-анализа, пороговое значение исходного СИ САД, ассоциирующегося со снижением отношения E/e` более чем на 1 усл. ед., составило 5,5% и менее (чувствительность – 73,0%, специфичность – 67,7%, AUC – 0,802; $p < 0,001$) (рис. 3).

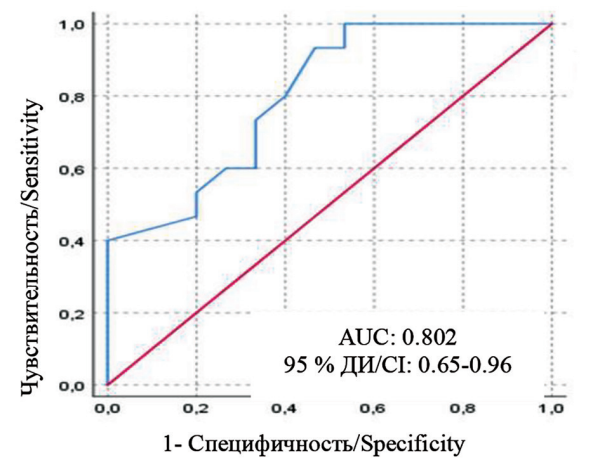


Рис. 3. ROC-кривая, характеризующая зависимость снижения отношения E/e` более чем на 1 усл. ед. через 6 мес. после ренальной денервации от исходного уровня суточного индекса систолического артериального давления
Fig. 3. ROC-curve characterizing the dependence of the decrease in the ratio E/e` by more than 1 units 6 months after renal denervation from the baseline level of SBP nocturnal fall

Существенного изменения уровня гликированного гемоглобина (–0,19 [95 ДИ: –0,94; 0,55], $p = 0,609$), а также базальной гликемии (0,8 [95 ДИ: –0,94; 0,55], $p = 0,295$) отмечено не было.

Обсуждение

Особенностью представленного исследования стал анализ влияния РДН на ДФ ЛЖ в селективной группе больных РАГ в сочетании с СД2. Следует отметить, что сведения по этому вопросу ранее отсутствовали. Нами было установлено, что РДН сопровождается не только выраженным антигипертензивным эффектом, но и улучшением ДФ ЛЖ в виде значимого снижения отношения E/e через 6 мес. Уменьшения объемов левого предсердия мы не обнаружили, что может быть обусловлено относительно небольшим сроком наблюдения. Наши данные согласуются с результатами метаанализа обсервационных исследований у больных РАГ [12], а также рандомизированных исследований у больных РАГ с ХСНсФВ [13, 14], в которых принимали участие и больные СД2.

Примечательно, что по данным M.C. Brandt и соавт. [15], улучшение ДФ ЛЖ не зависело от выраженности антигипертензивного эффекта, тогда как в работе K.-P. Kresoja и соавт., так же как и в нашем исследовании, напротив, между этими изменениями была отмечена прямая корреляционная зависимость.

Хорошо известно, что увеличение пульсирующих компонентов АД (САД и ПАД), характерного для РАГ, является основным фактором риска развития сердечной недостаточности в целом и ХСНсФВ в частности [5]. Документированная в настоящем исследовании прямая взаимосвязь исходных значений E/e` и ПАД, а также снижения этих показателей после РДН подтверждает значимую роль сосудистой жесткости и пульсатильной нагрузки на ЛЖ в патофизиологии диастолической дисфункции. К настоящему времени подавление процессов коллагенообразования и сосудистой жесткости относится к одним из установленных плейотропных эффектов РДН, в том числе обусловленных уменьшением активности иммунного воспаления и оксидативного стресса [16]. Ранее взаимосвязь увеличения растяжимости стенки аорты с улучшением ДФ у больных РАГ с ХСНсФВ была отмечена K.P. Kresoja с соавт. [14].

Согласно современным представлениям, существенное значение в развитии сердечно-сосудистых осложнений, в том числе и ХСН, придается нарушению циркадного ритма АД, которое ассоциируется с ухудшением механических свойств миокарда [17] и во многом обусловлено повышением сосудистой жесткости, а также увеличением тонуса симпатической нервной системы [18]. В связи с этим недостаточная степень ночного снижения АД может быть маркером симпатической гиперактивации. В данном контексте обнаруженное нами улучшение суточного профиля САД после РДН, тесно связанное с уменьшением значений E/e, представляется вполне закономерным. При этом предикторная роль исходного нарушения суточного ритма АД как возможного маркера симпатической активности в отношении снижения E/e´ после РДН подтверждает вовлеченность симпатической нервной системы в развитие ДД ЛЖ. К механизмам положительного влияния РДН на суточный профиль АД относят прежде всего улучшение почечного кровотока с восстановлением циркадности выделения натрия и снижение объема циркулирующей крови, обусловленных уменьшением симпатической активности почек и ограничением пульсатильной нагрузки на сосудистое русло [19].

Таким образом, РДН у больных РАГ в сочетании с СД2 через 6 мес. после вмешательства сопровождается благоприятным влиянием на ДД ЛЖ, тесно связанным с гемодинамическими эффектами процедуры в виде снижения САД, уменьшения пульсатильной нагрузки на ЛЖ, а также улучшения суточного ритма АД.

Наше исследование было ограничено небольшим количеством больных, относительно коротким сроком наблюдения, оценкой приверженности к лечению по данным опроса, а также невозможностью оценки снижения симпатической активности.

Предметом будущих исследований может стать изучение отдаленных эффектов РДН в отношении диастолический функции и ХСНсФВ, в том числе с учетом показателей продольной деформации левых камер сердца, принимая во внимание позитивные результаты опубликованного нами ранее пилотного исследования [20].

Литература / References

1. Shah K.S., Xu H., Matsouaka R.A., Bhatt D.L., Heidenreich P.A., Hernandez A.F. et al. Heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction: 5-year outcomes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017;70(20):2476–2486. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.08.074.
2. Dunlay S.M., Roger V.L., Redfield M.M. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat. Rev. Cardiol.* 2017;14(10):591–602. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.65.
3. Brant L.C.C, Passaglia L.G., Pinto-Filho M.M., de Castilho F.M., Ribeiro A.L.P., Nascimento B.R. The burden of resistant hypertension across the world. *Curr. Hypertens. Rep.* 2022;24(3):55–66. DOI: 10.1007/s11906-022-01173-w.
4. Сваровская А.В., Гарганеева А.А. Сахарный диабет 2 типа и сердечная недостаточность – современный взгляд на механизмы развития. *Сахарный Диабет.* 2022;25(3):267–274.
[Svarovskaya A.V., Garganeeva A.A. Diabetes mellitus and heart failure – a modern look at the mechanisms of development. *Diabetes mellitus.* 2022;25(3):267–274. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/DM12648.
5. Chirinos J.A., Segers P., Hughes T., Townsend R. Large artery stiffness in health and disease: JACC state-of-the-art review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019;74(9):1237–1263. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.07.012.
6. Huggett R.J., Scott E.M., Gilbey S.G., Stoker J.B., Mackintosh A.F., Mary D.A. Impact of type 2 diabetes mellitus on sympathetic neural mechanisms in hypertension. *Circulation*. 2003;108(25):3097–3101. DOI: 10.1161/01.CIR.0000103123.66264.FE.
7. Seravalle G., Quarti-Trevano F., Dell'Oro R., Gronda E., Spaziani D., Facchetti R. et al. Sympathetic and baroreflex alterations in congestive heart failure with preserved, midrange and reduced ejection fraction. *J. Hypertens.* 2019;37(2):443–448. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001856.
8. Bergland O.U., Larstorp A.C.K., Søraas C.L., Høieggen A., Rostrup M., Kjaer V.N. et al. Changes in sympathetic nervous system activity after renal denervation: results from the randomised Oslo RDN study. *Blood Press.* 2021;30(3):154–164. DOI: 10.1080/08037051.2020.1868286.
9. Böhm M., Ewen S., Kindermann I., Linz D., Ukena C., Mahfoud F. Renal denervation and heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2014;16(6):608–613. DOI: 10.1002/ejhf.83.
10. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2015;28(1):1–39.e14. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
11. Zhou D., Huang Y., Fu M., Cai A., Tang S., Feng Y. Prognostic value of tissue Doppler E/e' ratio in hypertension patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Clin. Exp. Hypertens.* 2018;40(6):554–559. DOI: 10.1080/10641963.2017.1407332.
12. Kordalis A., Tsiachris D., Pietri P., Tsioufis C., Stefanadis C. Regression of organ damage following renal denervation in resistant hypertension: a meta-analysis. *J. Hypertens.* 2018;36(8):1614–1621. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001798.
13. Patel H.C., Rosen S.D., Hayward C., Vassiliou V., Smith G.C., Wage R.R. et al. Renal denervation in heart failure with preserved ejection fraction (RDT-PEF): a randomized controlled trial. *Eur. J. Heart Fail.* 2016;18(6):703–712. DOI: 10.1002/ejhf.502.
14. Kresoja K.P., Rommel K.P., Fengler K., von Roeder M., Besler C., Lücke C. et al. Renal Sympathetic denervation in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circ. Heart Fail.* 2021;14(3):e007421. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007421.
15. Brandt M.C., Mahfoud F., Reda S., Schirmer S.H., Erdmann E., Böhm M. et al. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012;59(10):901–909. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.11.034.
16. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Рюмшина Н.И., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Манукян М.А. и др. Влияние ренальной денервации на МРТ-признаки повреждения сосудистой стенки у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. *Артериальная гипертензия.* 2020;26(5):552–563.
[Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F., Rumshina N.I., Pekarskiy S.E., Ripp T.M., Manukyan M.A. et al. Renal denervation may attenuate the severity of MRI-signs of vascular wall damage in diabetic patients with resistant hypertension due to the anti-inflammatory effect. *Arterial Hypertension*. 2020;26(5):552–563. (In Russ.)]. DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-5-552-563.
17. Tadic M., Cuspidi C., Pencic B., Grassi G., Celic V. Myocardial work in hypertensive patients with and without diabetes: An echocardiographic study. *J. Clin. Hypertens.* 2020;22(11):2121–2127. DOI: 10.1111/jch.14053.
18. Kario K., Hoshide S., Mizuno H., Kabutoya T., Nishizawa M., Yoshida T. et al. Nighttime blood pressure phenotype and cardiovascular prognosis: Practitioner-based nationwide JAMP study. *Circulation.* 2020;142(19):1810–1820. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049730.
19. Kario K. Proposal of a new strategy for ambulatory blood pressure profile-based management of resistant hypertension in the era of renal denervation. *Hypertens. Res. Off. J. Jpn. Soc. Hypertens.* 2013;36(6):478–484. DOI: 10.1038/hr.2013.19.
20. Рипп Т.М., Пекарский С.Е., Баев А.Е., Рябова Т.Р., Ярославская Е.И., Фальковская А.Ю. и др. Сравнительное исследование кардиопротективных эффектов двух способов ренальной денервации. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(12):3994.
[Ripp T.M., Pekarskiy S.E., Baev A.E., Ryabova T.R., Yaroslavskay E.I., Falkovskaya A.Yu. et al. Comparative analysis of cardioprotective effects of two renal denervation techniques. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):3994. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3994.

Информация о вкладе авторов

Манукян М.А. участвовал в разработке общей концепции и дизайна исследования, проведении исследования, получении, анализе и интерпретации данных; написал первую версию рукописи, подготовил ее для публикации.

Фальковская А.Ю. предложила концепцию исследования, организовала проведение исследования, провела проверку критически важного интеллектуального содержания, внесла вклад в доработку исходного варианта рукописи, участвовала интерпретации данных и в подготовке рукописи для публикации.

Пекарский С.Е., Зюбанова И.В., Солонская Е.И. участвовали в создании концепции и дизайна исследования, внесли вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Рябова Т.Р. проводила эхокардиографическое исследование, внесла вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Вторушина А.А., Хунхинова С.А., Скомкина И.А., Евтух А.А. сформировали выборку пациентов, организовали сбор данных, участвовали в обсуждении результатов, внесли вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Мордовин В.Ф участвовал в создании концепции и дизайна исследования, внес вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Information on author contributions

Manukyan M.A. participated in the development of the general concept and design of the study; conducted the study; obtained, analyzed and interpreted the data; wrote the first version of the manuscript, prepared it for publication.

Falkovskaya A.Yu. proposed the concept of the study, organized the conduct of the study; reviewed critical intellectual content; contributed to the revision of the original version of the manuscript, participated in the interpretation of the data and in the preparation of the manuscript for publication.

Pekarskiy S.E., Zyubanova I.V., Solonskaya E.I. participated in concept development and design of the study, contributed to the revision of the manuscript original version.

Ryabova T.R. performed transthoracic echocardiographic examination and contributed to discussion of the results.

Vtorushina A.A., Khunkinova S.A., Yevtukh A.A., Skomkina I.A. formed a sample of patients, organized data collection, contributed to the revision of the original manuscript template.

Mordovin V.F. participated in concept development and design of the study, contributed to the revision of the manuscript original version.

All authors gave their final consent to the submission of the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and flawlessness.

Сведения об авторах

Манукян Мушег Айкович, младший научный сотрудник, отделение артериальных гипертоний, Научно-исследовательский институт кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». ORCID 0000-0003-3577-1895.
E-mail: manukyan.muscheg@yandex.ru.

Фальковская Алла Юрьевна, д-р мед. наук, заведующий отделением артериальных гипертоний, Научно-исследовательский институт кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». ORCID 0000-0002-5638-3034.
E-mail: alla@cardio-tomsk.ru.

Пекарский Станислав Евгеньевич, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория рентгенэндоваскулярной хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». ORCID 0000-0002-4008-4021.
E-mail: Pekarski@cardio-tomsk.ru.

Зюбанова Ирина Владимировна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение артериальных гипертоний, Научно-исследовательский институт кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». ORCID 0000-0001-6995-9875.
E-mail: ziv@cardio-tomsk.ru.

Солонская Екатерина Игоревна, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, отделение артериальных гипертоний, Научно-исследовательский институт кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». ORCID 0000-0001-9857-4368.
E-mail: haksen_sgmu@mail.ru.

Рябова Тамара Ростиславовна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отделение функциональной и лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». ORCID 0000-0001-8573-5695.
E-mail: rtr@cardio-tomsk.ru.

Вторушина Анастасия Анатольевна, ординатор, отделение артериальных гипертоний, Научно-исследовательский институт кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». ORCID 0000-0003-1192-0489.
E-mail:vaa@cardio-tomsk.ru.

Хунхинова Симжит Андреевна, ординатор, отделение артериальных гипертоний, Научно-исследовательский институт кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». ORCID 0000-0002-5000-4216.
E-mail: hsa@cardio-tomsk.ru.

Скомкина Ирина Александровна, ординатор, отделение артериальных гипертоний, Научно-исследовательский институт кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». ORCID 0000-0002-5954-1640.
E-mail: sia@cardio-tomsk.ru.

Евтух Андрей Андреевич, ординатор, отделение артериальных гипертоний, Научно-исследовательский институт кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». ORCID 0000-0002-9836-0092.
E-mail: aae@cardio-tomsk.ru.

Мордовин Виктор Федорович, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, отделение артериальных гипертоний, Научно-исследовательский институт кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». ORCID 0000-0002-2238-4573.
E-mail: mordovin@cardio-tomsk.ru.

Манукян Мушег Айкович, e-mail: manukyan.muscheg@yandex.ru.

Поступила 01.02.2023

Information about the authors

Musheg A. Manukyan, Junior Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0003-3577-1895.
E-mail: manukyan.muscheg@yandex.ru.

Alla Yu. Falkovskaya, Dr. Sci. (Med.), Head of Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-5638-3034.
E-mail: alla@cardio-tomsk.ru.

Stanislav E. Pekarskiy, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Laboratory of Roentgen-Endovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-4008-4021.
E-mail: Pekarski@cardio-tomsk.ru.

Irina V. Zyubanova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0001-6995-9875.
E-mail: ziv@ cardio-tomsk.ru.

Ekaterina I. Solonskaya, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0001-9857-4368.
E-mail: haksen_sgmu@mail.ru.

Tamara R. Ryabova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Laboratory of Ultrasound and Functional Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0001- 8573-5695.
E-mail: rtrtom@mail.ru.

Anastasiya A. Vtorushina, Medical Resident, Department of Arterial Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0003-1192-0489.
E-mail: vaa@cardio-tomsk.ru.

Simzhit A. Khunkhinova, Medical Resident, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-5000-4216.
E-mail: hsa@cardio-tomsk.ru.

Irina A. Skomkina, Medical Resident, Department of Arterial Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-5954-1640.
E-mail: sia@cardio-tomsk.ru.

Andrey A. Yevtukh, Medical Resident, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-9836-0092.
E-mail: aae@cardio-tomsk.ru.

Victor F. Mordovin, Dr. Sci. (Med.), PhD, Professor, Leading Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-2238-4573.
E-mail: mordovin@cardio-tomsk.ru.

Musheg A. Manukyan, e-mail: manukyan.muscheg@yandex.ru.

Received February 1, 2023

CC BY 4.0

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-209-215
УДК 616.993.1-085.283:546.41-414]-021.6-092.9

Изучение эффективности применения комбинированного энтеросорбента на основе гидроксиапатита кальция при лечении эймериоза

О.В. Злобина[1], И.О. Бугаева[1], И.В. Глухова[1], С.В. Ларионов[2], Д.М. Коротова[2], А.В. Глухова [1], С.Я. Пичхидзе[3]

[1] Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации,
410012, Российская Федерация, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

[2] Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова,
410012, Российская Федерация, Саратов, пл. Театральная, 1

[3] Саратовский государственный технический университет имени Ю.А. Гагарина,
410054, Российская Федерация, Саратов, ул. Политехническая, 77

Аннотация

Введение. Протозойные кишечные инфекции встречаются в современном мире достаточно часто, они вызывают тяжелые клинические проявления и в некоторых случаях, чаще в странах с жарким климатом, приводят к летальному исходу. Это обусловлено способностью возбудителя попадать в организм человека водным, фекально-оральным или алиментарным путем. В связи с этим актуальна разработка нового безопасного и эффективного энтеросорбента от протозойных заболеваний, поражающих желудочно-кишечный тракт (ЖКТ).

Цель: изучить эффективность применения комбинированного энтеросорбента на основе гидроксиапатита кальция, сравнить эффективность его использования с коллоидным диоксидом кремния (Полисорбом) в отношении простейших (эймерий) в эксперименте на кроликах.

Материал и методы. Была проведена разработка комбинированного энтеросорбента на основе гидроксиапатита кальция и экспериментальное лечение им лабораторных животных (кроликов – 40 животных), зараженных протозойным заболеванием – эймериозом. Сформированы четыре группы: здоровый контроль, зараженный контроль, зараженная опытная группа, зараженная группа сравнения (препарат сравнения – Полисорб). Терапию проводили в течение 5 сут, препараты применяли перорально.

Результаты. Показано, что применение комбинированного энтеросорбента на основе гидроксиапатита кальция в суточной дозе 0,05 г на 1 кг массы тела привело к снижению интенсивности инвазии ЖКТ кроликов ооцистами на 80% по сравнению с контролем, а использование коллоидного диоксида кремния в суточной дозе 0,1–0,2 г на 1 кг массы тела – на 49% по сравнению с контролем.

Выводы. Комбинированный препарат на основе гидроксиапатита кальция эффективно снижает интенсивность инвазии ооцистами эймерий ЖКТ кроликов в эксперименте. Его интенсэффективность на 31% превосходит интенсэффективность коллоидного диоксида кремния.

Ключевые слова:	энтеросорбент, гидроксиапатит кальция, эймериоз, терапия, протозойные заболевания, кролики.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	эксперименты на животных проводили строго в соответствии с законодательной базой, Хельсинкской декларацией о гуманном отношении к животным, нормативными актами (Приказ Минздрава СССР «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных» № 755 от 12.08.1977 г.; Приказ Минздрава РФ «Об утверждении правил лабораторного практикума» № 266 от 19.06.2003 г.), с одобрения локального этического комитета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, протокол № 03 от 04.10.2022 г.

Глухова Иулиания Вячеславовна, e-mail: iulianiya.g@mail.ru.

Для цитирования: Злобина О.В., Бугаева И.О., Глухова И.В., Ларионов С.В., Коротова Д.М., Глухова А.В, Пичхидзе С.Я. Изучение эффективности применения комбинированного энтеросорбента на основе гидроксиапатита кальция при лечении эймериоза. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2023;39(3):209–215. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-209-215.

The study the effectiveness of the combined enterosorbent based on calcium hydroxyapatite in eimeriosis treatment

Olga V. Zlobina[1], Irina O. Bugaeva[1], Iulianiya V. Glukhova[1], Sergey V. Larionov[2], Darya M. Korotova[2], Anna V. Glukhova[1], Sergey Ya. Pichkhidze[3]

[1] Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, 112, Bolshaya Kazachya str., Saratov, 410012, Russian Federation

[2] Saratov State Agrarian University named after N.I. Vavilov, 1, Teatralnaya sq., Saratov, 410012, Russian Federation

[3] Saratov State Technical University named after Yu.A. Gagarin, 77, Politechnicheskaya str., Saratov, 410054, Russian Federation

Abstract

Introduction. Protozoal intestinal infections are quite common in the modern world. They cause severe clinical manifestations, and in some cases, more often, in countries with a hot climate, lead to death. This is due to the ability of the pathogen to enter the human body through water, fecal-oral or alimentary routes. In this regard, the development of a new safe and effective enterosorbent for protozoal diseases affecting the gastrointestinal tract is relevant.

Aim: To study the effectiveness of the combined enterosorbent based on hydroxyapatite and compare the effectiveness of its use with colloidal silicon dioxide (Polysorb) in relation to protozoa (eimeria) in an experiment on rabbits.

Material and Methods. The development of a combined enterosorbent based on calcium hydroxyapatite and experimental treatment of laboratory animals (rabbits - 40 animals) infected with protozoal disease - eimeriosis was carried out. Four groups were formed: healthy control, infected control, infected experimental group, infected comparison group (comparison drug – Polysorb). The therapy was carried out for 5 days. The drugs were administered orally.

Results. It is shown that the use of a combined enterosorbent based on calcium hydroxyapatite in a daily dose of 0.05 g per 1 kg of body weight led to a decrease in the intensity of invasion of the gastrointestinal tract of rabbits by oocysts by 80% compared with the control, and the use of colloidal silicon dioxide in a daily dose of 0.1-0.2 g per 1 kg of body weight by 49% compared with control.

Conclusion. The combined preparation based on calcium hydroxyapatite effectively reduces the intensity of invasion by oocysts of the gastrointestinal tract of rabbits in the experiment. Its intensity efficiency exceeds the intensity of colloidal silicon dioxide by 31%.

Keywords:	enterosorbent, calcium hydroxyapatite, eimeriosis, therapy, protozoal diseases, rabbits.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Adherence to ethical standards:	Experiments on animals were carried out strictly in accordance with the legislative framework, the Helsinki Declaration on Humane Treatment of Animals, the approval of the local Ethics Committee of the Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation Protocol No. 03 of 04.10.2022, regulations (Order of the Ministry of Health of the USSR “On measures to further improve organizational forms of work using experimental animals” No. 755 of 12.08.1977; Order of the Ministry of Health of the Russian Federation “On approval of the rules of laboratory practice” No. 266 of 19.06.2003).

For citation: Zlobina O.V., Bugaeva I.O., Glukhova I.V., Larionov S.V., Korotova D.M., Glukhova A.V., Pichkhidze S.Ya. The study the effectiveness of the combined enterosorbent based on calcium hydroxyapatite in eimeriosis treatment. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2023;38(3):209–215. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-3-209-215.

Введение

Простейшие, поражающие желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), вызывают кишечные инфекции, которые встречаются практически на всех континентах мира [1–3] с преимущественным распространением в странах с жарким климатом и представляют наибольшую опасность для детей и лиц с иммунодефицитом [4]. Наиболее распространены такие заболевания, как эймериоз, бластоцистоз, балантидиаз, являющийся профессиональной болезнью работников свиноводческих ферм, так как естественным носителем *Balantidium coli* являются свиньи, криптоспоридиоз и др. Большинство протозойных кишечных инфекций имеют фекально-оральный путь передачи [5], но существуют и другие способы распространения протозойной инфекции, к ним относят респираторные формы кокцидиозов с воздушно-капельным путем передачи. Чаще заражение происходит при проглатывании с пищей и водой ооцист, выделяющихся с калом больных. В кишечнике человека из ооцист выходят спорозоиты, внедряются в эпителий, разрушают его, возникает воспаление, иногда образуются язвы.

Помимо того, что спорозоиты могут проникать в эпителиальные клетки кишечника хозяина и разрушать их, они также мигрируют в желчные ходы, в дальнейшем поражают печень, также возможно попадание спорозоитов в почечные канальцы, при этом миграции эймерий в кровь при заболевании не происходит. Появляются лихорадка с температурой до 39 °С, слабость, снижение аппетита, обезвоживание, нарушения пищеварения, диарея. Для лечения кокцидиозов применяют сульфаниламидные препараты, которые системно действуют на организм и могут вызывать аллергические реакции. Паразитирование данных простейших приводит к нарушению архитектоники ворсинок, из-за чего снижается всасывание питательных веществ.

При лечении кокцидиозов [6] применяют сорбенты (смекта, неосмектин и др.), содержащие в составе алюминий, который, по современным данным, может накапливаться в организме, что приводит к нарушению функций организма, дестабилизации структуры и количества хромосом, развитию болезни Альцгеймера и другим токсическим явлениям [7–10]. В связи с этим актуально проведение разработки более безопасного и эффективного энтеросорбента для лечения протозойных заболеваний.

Гидроксиапатит кальция (ГА), используемый в качестве действующего вещества при разработке энтеросорбента, является естественной составляющей костной ткани человека [11]. ГА широко применяется в медицине [11, 12], он используется в стоматологии для восстановления структуры эмали и наращивания костной ткани, в ортопедии и травматологии для замещения костной ткани и остеоиндукции, в косметологии и пластической хирургии как инъекционный филлер для контурной пластики. Кроме того, ГА обладает сорбционными свойствами, что и позволило использовать его как экспериментальный энтеросорбент.

Цель исследования: изучить эффективность применения комбинированного энтеросорбента на основе ГА и сравнить эффективность его использования с коллоидным диоксидом кремния (Полисорбом) в отношении простейших (эймерий) в эксперименте на кроликах.

Материал и методы

Для получения комбинированного энтеросорбента использовали ГА, изготовленный по патенту [13]. Гидроксиапатит кальция $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ является основным неорганическим компонентом костной и зубной ткани человека и применяется во многих областях медицины [11], так как обладает реминерализирующими, остеогенными и сорбционными свойствами. ГА синтезированный по ТУ 9398-001-00882879-2016, соответствует стандартам ГОСТ Р ИСО 10993 «Оценка биологического действия медицинских изделий», ГОСТ Р 51148-98 «Изделия медицинские. Требования к образцам и документации, представляемым на токсикологические, санитарно-химические испытания, испытания на стерильность и пирогенность», соответствуют протоколу токсикологических испытаний местнораздажающего действия и гемолитической активности медицинских изделий (материалов), устанавливающих их биологическую безопасность, № 616.016Р от 13 сентября 2016 г.

Получение кремнийзамещенного ГА проводили с молярным отношением Ca/*P* – 2,5, молярным отношением Ca/(P+Si) – 1,67 и содержанием кремния около 5,8 мас.% (19 мас.% силикат-иона), по патенту [14]. Получен комбинированный препарат формулы:

$$Ca_{10}(PO_4)_{6-x}(SiO_4)_x(OH)_{2-x},$$

где $1 \le x \le 2$.

Исследование эффективности применения разработанного препарата выполняли на кроликах, зараженных эймериозом [15]. Перед началом эксперимента у кроликов фиксировали клиническое состояние и вес. Для заражения кроликов поместили на подстилку, собранную из неблагополучного по эймериозу фермерского хозяйства. Эксперименты на животных проводили строго в соответствии с законодательной базой, Хельсинкской декларацией о гуманном отношении к животным, нормативными актами (Приказ Минздрава СССР «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных» № 755 от 12.08.1977 г.; Приказ Минздрава РФ «Об утверждении правил лабораторного практикума» № 266 от 19.06.2003 г.), с одобрения локального этического комитета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, протокол № 03 от 04.10.2022 г.

Эксперимент проводили в условиях вивария Саратовского ГАУ на базе «Факультета ветеринарной медицины пищевых и биотехнологий». Были смоделированы условия напольного содержания кроликов. Животные содержались группами в клетках по 10 особей на несменяемой подстилке. Для поения использовали чистую воду в соответствии с нормами СанПиН 2.1.4.1074-01. Поение

осуществляли посредством ниппельных поилок. Кормление кроликов производили в соответствии с возрастными потребностями комбикормом производства ООО «РОСТок». Производитель отрицает использование антикокцидийных препаратов в составе комбикорма. В помещении поддерживали микроклимат согласно нормам содержания лабораторных животных.

Для изучения эффективности применения комбинированного препарата ГА+Si при эймериозе был проведен эксперимент, в котором использовали 40 кроликов в возрасте 21 сут. Животных разделили на четыре группы, по 10 кроликов в группе, следующим образом: 1-я группа – здоровый контроль, заражение и терапию не проводили; 2-я группа – зараженный контроль, терапия не проводилась; 3-я группа – зараженная опытная группа, препарат для терапии – комбинированный энтеросорбент на основе ГА; 4-я группа – зараженная группа сравнения, препарат терапии – Полисорб («Полисорб МП» – кремния диоксид коллоидный, АО «Полисорб», Россия).

Начиная с 7-х сут после заражения, во 2, 3 и 4-й группах проводили лабораторное исследование помета на наличие ооцист через каждые 7 сут до выявления простейших. Ежедневно учитывали клиническое состояние кроликов. Обнаружение ооцист эймерий производили флотационным методом с определением видового состава эймерий. Интенсивность инвазии определяли количественным методом в 1 г фекалий с использованием камеры МакМастера или камеры Горяева, таким образом определяли OPG (oocysts per gram – ооцист в 1 г).

После лабораторного и клинического выявления заболевания на 21-й день после заражения в опытной группе применяли комбинированный препарат ГА в дозе 0,05 г на 1 кг массы тела животного, перорально с кормом, в течение 5 дней. Использование энтеросорбента на основе ГА в указанной дозировке обусловлено экспериментально установленным отсутствием эффективности применения препарата в дозе 0,025 г/кг/сут в отношении простейших (эймерий) у кроликов.

В группе сравнения применяли Полисорб в дозе 0,1–0,2 г на 1 кг массы тела животного, перорально в смеси с кормом, в течение 5 дней.

Полученные результаты анализировали в системе MatLab R2018b при помощи пакета Statistics Toolbox. Для проверки нормальности распределения выборочных данных проводили тест Лиллиефорса. Количественные показатели описывали медианой и межквартильным интервалом *Me* (Q_1; Q_3). Категориальные показатели представлены относительными (в %) частотами встречаемости. В связи с тем, что полученные данные имели распределение, отличное от нормального, при дальнейшей статистической обработке уровень статистической значимости различий количественных показателей в группах оценивали с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни. Для оценки статистической значимости межгрупповых различий относительных частот использовали критерий χ^2. Пороговый уровень статистической значимости различий составлял $p = 0,05$.

Результаты и обсуждение

Начало выделения ооцист у животных было зарегистрировано на 8-е сут после заражения. В течение первой недели заболевания клинические симптомы не были выявлены. Со второй недели стали появляться клинические признаки в виде размягчения фекалий. На третьей неделе признаки достигли максимума, масса тела кроликов снижалась, наблюдали кровавую диарею с примесями слизи у некоторых особей. Нарастание клинических признаков заболевания сопровождалось ростом интенсивности инвазии.

Установили видовой состав эймерий [16], обнаруженных у зараженных кроликов: *Eimeria (E.) perfringens*, *E. magna*, *E. media*, *E. coecicola, E. exiqua*. При определении вида эймерий учитывали размеры ооцист, их форму, особенности строения (наличие или отсутствие микропиле). При этом индекс обилия *Eimeria perfringens* превосходил аналогичный показатель остальных видов (таблица).

Таблица. Видовой состав и морфологические особенности эймерий, обнаруженных у кроликов

Table. Species composition and morphological features of eimeria found in rabbits

Вид эймерий Type of Eimeria	Длина, мкм Length, μm	Ширина, мкм Width, μm	Индекс обилия, экз. Abundance index, ex.
E. perfringens	22,45 (19,50; 24,85)	19,44 (15,69; 23,17)	58 000
E. magna	30,40 (21,65; 32,05)	20,35 (12,40; 21,66)	22 000
E. media	34,81 (29,90; 35,75)	21,09 (17,33; 27,84)	5 600
E. coecicola	36,31 (27,58; 40,10)	21,90 (29,20; 31,23)	2 300
E. exiqua	22,23 (16,11; 25,59)	20,08 (18,66; 26,20)	2 500

После начала лечения интенсивность инвазии учитывали ежедневно. На 1-е сут терапии значимых различий в интенсивности инвазии ЖКТ кроликов контрольной, опытной и группы сравнения не наблюдалось. Со 2-х сут зарегистрировано плавное снижение интенсивности инвазии в группах, получающих терапию. При этом резкое снижение интенсивности инвазии более чем на 30% от значений 1-х сут терапии зарегистрировано в группе применения препарата ГА+Si на 3-и сут терапии. Количество выделяемых животными ооцист на 4-е сут терапии в группе применения ГА+Si снизилось на 46% по сравнению с группой контроля и на 26% – по сравнению с группой применения Полисорба. К 5-м сут в опытной группе и группе сравнения значения интенсивности инвазии достигли показателей ниже 20 000 OPG (рис. 1).

Установлено, что комбинированный препарат ГА обладает сорбционными свойствами, необходимыми для лечения протозойной инфекции ЖКТ (эймериоза) [17, 18]. При этом интенсэффективность комбинированного препарата ГА на 31% превосходит интенсэффективность коллоидного диоксида кремния, что обеспечивает более выраженный терапевтический эффект при лечении эймериоза в сравнении с Полисорбом. Выявлено, что терапевтическая доза ГА+Si ниже дозы Полисорба 0,05 г/кг и 0,1–0,2 г/кг соответственно. Интенсэффективность коллоидного диоксида кремния равна 49% в сравнении с комбинированным препаратом ГА+Si (80%).

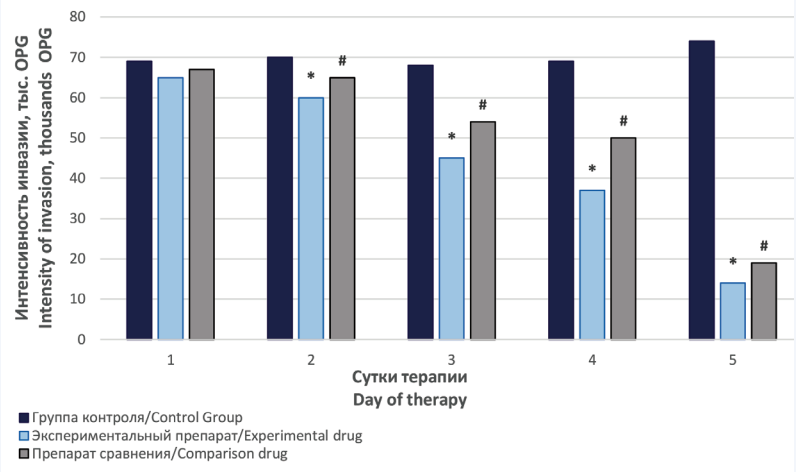


Рис. 1. Влияние комбинированного энтеросорбента на основе гидроксиапатита и энтеросорбента коллоидного диоксида кремния на интенсивность инвазии ооцист эймерий в желудочно-кишечном тракте кроликов
Примечание: */# – $p < 0,05$ различия между группой контроля и экспериментальной группой/группой сравнения, **– в группе контроля терапия не проводилась, в качестве экспериментального препарата использовали комбинированный препарат гидроксиапатита кальция, в качестве препарата сравнения применяли коллоидный диоксид кремния («Полисорб»).
Fig. 1. Effect of a combined enterosorbent based on hydroxyapatite and an enterosorbent of colloidal silicon dioxide on the intensity of invasion of oocysts of eimeria in the gastrointestinal tract of rabbits
Note: */# – $p < 0.05$ differences between the control group and the experimental/comparison group, ** – no therapy was carried out in the control group, a combined preparation of calcium hydroxyapatite was used as an experimental drug, colloidal silicon dioxide («Polysorb») was used as a comparison drug.

Известны исследования гидроксиапатита кальция, используемого для удаления билирубина [19] из крови свиней посредством экстракорпоральной гемоперфузии, в других исследованиях гранулы кремний-замещенного гидроксиапатита, имплантированного подкожно мышам, применяли для адсорбции инсулина, также исследовалась способность адсорбции токсинов, выделяемых различными патогенными штаммами микроорганизмов на гидроксиапатит. Проведенное нами исследование также подтвердило адсорбционную способность ГА, которая проявлялась в снижении интенсивности инвазии ЖКТ кроликов ооцистами простейших. Результаты проведенного эксперимента представляют возможность дальнейшего изучения ГА в качестве желудочно-кишечного адсорбента при лечении не только протозойных инфекций, но и отравлений различными экзогенными токсическими веществами, для перспективного применения энтеросорбента на основе ГА в клинической медицине.

Выводы

1. Установлено, что интенсэффективность комбинированного препарата ГА+Si (кремнийзамещенный гидроксиапатит кальция), используемого перорально в суточной дозе из расчета 0,05 г на 1 кг массы тела ежедневно в течение 5 дней, при экспериментальном лечении протозойной кишечной инфекции (эймериоза) у кроликов составляет 80% (контроль 0%).

2. Интенсэффективность комбинированного препарата (кремнийзамещенный гидроксиапатит кальция) на 31% превосходит интенсэффективность коллоидного диоксида кремния (49%), применяемого при лечении эймериоза кроликов перорально в течение 5 дней в суточной дозе 0,1–0,2 г на 1 кг массы тела в эксперименте.

3. Применение комбинированного энтеросорбента на основе ГА эффективно при протозойных инфекциях ЖКТ (кокцидиозах), в связи с этим актуально проведение дальнейших исследований представленного препарата.

Литература / References

1. Sebaa S., Behnke J.M., Baroudi D., Hakem A., Abu-Madi M.A. Prevalence and risk factors of intestinal protozoan infection among symptomatic and asymptomatic populations in rural and urban areas of southern Algeria. *BMC Infect. Dis.* 2021;21(1):888. DOI: 10.1186/s12879-021-06615-5.
2. Zhao D.Y., Jiang T.T., Chen W.Q., Zhang Y.L., Deng Y., Xu B.L. et al. Prevalence of intestinal protozoan infections among rural children in Henan Province from 2014 to 2015. *Zhongguo Xue Xi Chong Bing Fang Zhi Za Zhi.* 2021;33(3):287–292. DOI: 10.16250/j.32.1374.2021074.
3. Bauhofer A.F.L., Cossa-Moiane I., Marques S., Guimarães E.L., Munlela B. Anapakala E. et al. Intestinal protozoan infections among children 0-168 months with diarrhea in Mozambique: June 2014 – January 2018. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2020;14(4):e0008195. DOI: 10.1371/journal.pntd.0008195.
4. Toychiev A., Abdujapparov S., Imamov A., Navruzov B., Davis N., Badalova N. et al. Intestinal helminths and protozoan infections in patients with colorectal cancer: prevalence and possible association with cancer pathogenesis. *Parasitology Research.* 2018;117(12):3715–3723. DOI: 10.1007/s00436-018-6070-9.
5. Никешина Т.В., Аракельян Р.С., Шендо Г.Л., Коваленео А.В., Киселева А.А., Аракелянц О.А. Контаминация водных объектов Астраханской области гельминтно-протозойными инвазиями. *Пермский медицинский журнал.* 2022;39(1):94–103.
[Nikeshina T.V., Arakelyan R.S., Shendo G.L., Kovalenko A.V., Kiseleva A.A., Arakelyants O.A. Contamination of water bodies of Astrakhan region with helminth-protozoan infestations. *Perm. Medical Journal.* 2022;39(1):94–103. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/pmj39194-103.
6. Olajide J.S., Qu Z., Yang S., Oyelade O.J., Cai J. Eimeria proteins: order amidst disorder. *Parasites & Vectors*. 2022;15(1):38. DOI: 10.1186/s13071-022-05159-0.
7. Tenan M.R., Nicolle A., Moralli D., Verbouwe E., Jankowska J.D., Durin M.A. et al. Aluminum enters mammalian cells and destabilizes chromosome structure and number. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(17):9515. DOI: 10.3390/ijms22179515.
8. Mold M., Cottle J., Exley C. Aluminium in brain tissue in epilepsy: A case report from Camelford. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2019;16(12):2129. DOI: 10.3390/ijerph16122129.

9. Niu Q. Overview of the relationship between aluminum exposure and health of human being. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2018;1091:1–31. DOI: 10.1007/978-981-13-1370-7_1.
10. Coulson J.M., Hughes B.W. Dose-response relationships in aluminium toxicity in humans. *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)*. 2022;60(4):415–428. DOI: 10.1080/15563650.2022.2029879.
11. Tian E., Watanabe F., Martin B., Zangari M. Innate biomineralization. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(14):4820. DOI: 10.3390/ijms21144820.
12. Cardoso G., Tondon A., Maia L., Cunha M.R., Zavaglia C., Kaunas R.R. *In vivo* approach of calcium deficient hydroxyapatite filler as bone induction factor. *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl.* 2019;(99):999–1006. DOI: 10.1016/j.msec.2019.02.060.
13. Способ переработки костей для получения гидроксиапатита. Патент RU 2642634 C1. Пивоваров А.В., Муктаров О.Д. Дата регистрации: 29.03.2017.
[A method of processing bones to obtain hydroxyapatite. Patent RU 2642634 C1. Pivovarov A.V., Muktarov O.D. Date of registration: 29.03.2017. (In Russ.)]. URL: https://www.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2642634&TypeFile=html (09.03.2023).
14. Способы получения кремнийзамещенного гидроксиапатита и биоактивного покрытия на его основе. Патент RU 2635189 C1. Лясникова А.В., Лясников В.Н., Дударева О.А., Маркелова О.А., Гришина И.П., Пичхидзе С.Я. Дата регистрации: 17.07.2016.
[Methods of obtaining silicon-substituted hydroxyapatite and bioactive coating based on it. Patent RU 2635189 C1. Lyasnikova A.V., Lyasnikov V.N., Dudareva O.A., Markelova O.A., Grishina I.P., Pichkhidze S.Ya. Date of registration: 17.07.2016. (In Russ.)]. URL: https://www.fips.ru/registers-doc view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2635189&TypeFile=html (09.03.2023).
15. Katsui K., Takami S., Ohashi K., Otsuka H., Uni S., Shibahara T. et al. Molecular identification of Eimeria species in liver and feces of naturally infected rabbits in Japan. *Parasitology Research*. 2022;121(9):2733–2738. DOI: 10.1007/s00436-022-07580-x.
16. Burrell A., Tomley F.M., Vaughan S., Marugan-Hernandez V. Life cycle stages, specific organelles and invasion mechanisms of Eimeria species. *Parasitology*. 2020;147(3):263–278. DOI: 10.1017/S0031182019001562.
17. Heo I., Dutta D., Schaefer D.A., Iakobachvili N., Artegiani B., Sachs N. et al. Modelling Cryptosporidium infection in human small intestinal and lung organoids. *Nature Microbiology*. 2018;3(7):814–823. DOI: 10.1038/s41564-018-0177-8.
18. Laurent F., Lacroix-Lamandé S. Innate immune responses play a key role in controlling infection of the intestinal epithelium by Cryptosporidium. *International Journal for Parasitology*. 2017;47(12):711–721. DOI: 10.1016/j.ijpara.2017.08.001.
19. Chai Y., Liu Z., Du Y., Wang L., Lu J., Zhang Q. et al. Hydroxyapatite reinforced inorganic-organic hybrid nanocomposite as high-performance adsorbents for bilirubin removal *in vitro* and in pig models. *Bioactive Materials*. 2021;6(12):4772–4785. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2021.05.017.

Информация о вкладе авторов

Бугаева И.О., Злобина О.В., Ларионов С.В. – концепция и дизайн исследования.

Злобина О.В., Глухова И.В., Глухова А.В., Пичхидзе С.Я. – написание текста.

Злобина О.В., Глухова И.В., Коротова Д.М. – сбор и обработка материала.

Глухова И.В., Пичхидзе С.Я. – обзор литературы.

Глухова А.В. – статистическая обработка.

Злобина О.В., Коротова Д.М., Глухова И.В., Пичхидзе С.Я. – анализ материала.

Бугаева И.О., Злобина О.В., Ларионов С.В. – утверждение окончательного варианта статьи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Information on author contributions

Bugaeva I.O., Zlobina O.V., Larionov S.V. – article concept and design.

Zlobina O.V., Glukhova I.V., Glukhova A.V., Pichkhidze S.Ya. – text writing.

Zlobina O.V., Glukhova I.V., Korotova D.M. – collection and processing of material.

Glukhova I.V., Pichkhidze S.Ya. – literature review.

Glukhova A.V. – statistical processing.

Zlobina O.V., Korotova D.M., Glukhova I.V., Pichkhidze S.Ya. – material analysis.

Bugaeva I.O., Zlobina O.V., Larionov S.V. – 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.

Сведения об авторах

Злобина Ольга Вячеславовна, канд. мед. наук, доцент кафедры гистологии, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-9506-7210.
E-mail: zlobinaow@mail.ru.

Бугаева Ирина Олеговна, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, проректор по учебной работе, директор института подготовки кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-0334-2471
E-mail: bugaeva@sgmu.ru.

Глухова Иулиания Вячеславовна, студент 3-го курса, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-4840-4744.
E-mail: iulianiya.g@mail.ru.

Ларионов Сергей Васильевич, д-р вет. наук, чл.-корр. РАН, профессор, кафедра болезни животных и ветеринарно-санитарная экспертиза, Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова.
E-mail: larionov.sgau@gmail.com.

Information about the authors

Olga V. Zlobina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Histology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky. ORCID 0000-0002-9506-7210.
E-mail: zlobinaow@mail.ru.

Irina O. Bugaeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Histology, Vice-Rector for Academic Affairs, Director of the Institute of Training of Highly Qualified Personnel and Additional Professional Education, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky. ORCID 0000-0003-0334-2471.
E-mail: bugaeva@sgmu.ru.

Iulianiya V. Glukhova, 3rd Year Student, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky. ORCID 0000-0003-4840-4744.
E-mail: iulianiya.g@mail.ru.

Sergey V. Larionov, Dr. Sci. (Vet.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Department of Animal Diseases and Veterinary and Sanitary Expertise, Saratov State Agrarian University named after N.I. Vavilov.
E-mail: larionov.sgau@gmail.com.

Darya M. Korotova, Cand. Sci. (Vet.), Associate Professor, Department of Animal Diseases and Veterinary and Sanitary Expertise, Saratov State Agrarian University named after N.I. Vavilov.
E-mail: koronovadm@sgau.ru.

Коротова Дарья Михайловна, канд. вет. наук, доцент, кафедра болезни животных и ветеринарно-санитарная экспертиза, Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова.
E-mail: koronovadm@sgau.ru.

Глухова Анна Вячеславовна, студент 3-го курса, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-9945-2290.
E-mail: gluhovaaaanna@gmail.com.

Пичхидзе Сергей Яковлевич, д-р техн. наук, профессор, кафедра материаловедения и биомедицинской инженерии, Саратовский государственный технический университет имени Ю.А. Гагарина. ORCID 0000-0001-6513-9386.
E-mail: serg5761@yandex.ru.

Глухова Иулиания Вячеславовна, e-mail: iulianiya.g@mail.ru.

Поступила 06.02.2023

Anna V. Glukhova, 3rd Year Student, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky. ORCID 0000-0001-9945-2290.
E-mail: gluhovaaaanna@gmail.com.

Sergey Ya. Pichkhidze, Dr. Sci. (Tech.), Professor, Department of Materials Science and Biomedical Engineering, Saratov State Technical University named after Gagarin Yu.A. ORCID 0000-0001-6513-938.
E-mail: serg5761@yandex.ru.

Iulianiya V. Glukhova, e-mail: iulianiya.g@mail.ru.

Received February 06, 2023

CC BY 4.0

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-216-222
УДК 616-099:546.815:615.246.9]-092.9

Эффекты фабоматизола в условиях свинцовой интоксикации в эксперименте у крыс

С.Г. Дзугкоев, Ф.С. Дзугкоева, О.И. Маргиева, А.Е. Хубулова

Институт биомедицинских исследований – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук»,
362025, Российская Федерация, Владикавказ, ул. Пушкинская, 47

Аннотация

Проведенное исследование свидетельствует о приоритетности использования препарата фабоматизола для защиты живых систем от негативного влияния ацетата свинца.

Цель исследования: изучение механизмов влияния фабоматизола на характер изменений окислительно-восстановительных реакций, NO-образующую функцию эндотелия, обмен холестерина и функциональные показатели у крыс при свинцовой интоксикации.

Материал и методы. Исследования были проведены на 60 крысах линии Wistar. Свинцовую интоксикацию вызывали внутримышечным введением ацетата свинца в дозе 5 мг/кг веса животного в течение месяца. По окончании интоксикационного периода вводили фабоматизол в дозе 10 мг/кг в течение месяца. Далее у крыс забирали образцы крови и тканей для определения активности окислительных, антиоксидантных, ферментативных систем, обмена оксида азота (NOx) и липидного спектра крови.

Результаты. Полученные данные показали, что внутримышечное введение фабоматизола при свинцовой интоксикации оказывает антиоксидантное действие и ингибирует активность перекисного окисления липидов (ПОЛ). Под влиянием фабоматизола метаболизм оксида азота и содержание NOx достоверно возросли, причем между уровнем диальдегида малоновой кислоты (МДА), активностью супероксиддисмутазы (СОД) и NOx выявлена отрицательная корреляционная связь. Вместе с тем в исследовании установлено уменьшение уровня экспрессии эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) как причины сниженной концентрации NOx в крови. В нарушение доступности L-аргинина для eNOS свое участие внесли атерогенные липопротеины низкой плотности (ЛПНП). Лечение фабоматизолом на фоне свинцовой интоксикации вызвало снижение содержания общего холестеринового обмена (ОХС), холестеринового обмена (ХС) ЛПНП и повышение ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Ингибируя ПОЛ в клетках почечной, печеночной тканей, фабоматизол способствовал восстановлению липид-белковых взаимодействий и функциональной активности аденозинтрифосфатазы (АТФ-азы), активируемой Na и K, в интерстиции почек. Одновременно происходит активация Na,K-АТФ-азы в гепатоците и снижение уровня органоспецифических ферментов в плазме крови.

Заключение. Полученные результаты являются доказательными данными антиоксидантных свойств фабоматизола при свинцовой интоксикации, его способности индуцировать активность ферментов антиоксидантной системы (АОС), стимулировать NO-образующую функцию эндотелия, продукцию NOx и активность мембранного энзима – Na,K-АТФ-азы почечной и печеночной тканей и снижение уровня органоспецифических ферментов в плазме крови.

Ключевые слова:	липопероксидация, свинцовая интоксикация, оксид азота, фабоматизол, L-аргинин, дисфункция эндотелия.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	работа выполнена в рамках плановой НИР за счет средств федерального бюджета, выделяемых на выполнение Государственного задания.
Соответствие принципам этики:	исследование одобрено этическим комитетом ИБМИ ВНЦ РАН (протокол № 6 от 26.12.2018 г.).
Для цитирования:	Дзугкоев С.Г., Дзугкоева Ф.С., Маргиева О.И., Хубулова А.Е. Эффекты фабоматизола в условиях свинцовой интоксикации в эксперименте у крыс. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2023;39(3):216–222. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-216-222.

Дзугкоев Сергей Гаврилович, e-mail: patbiochem@mail.ru.

Effects of fabomatisol under lead intoxication in rat experiment

Sergey G. Dzugkoev, Fira S. Dzugkoeva, Olga I. Margieva, Anna E. Khubulova

Institute for Biomedical Research - branch of the Federal State Budgetary Institution of Science of the Federal Scientific Center "Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences",
47, Pushkinskaya str., Vladikavkaz, 362025, Russian Federation

Abstract

The conducted study indicates the priority use of the drug fabomatizole to protect living systems from the negative effects of lead acetate.

Aim: To study the mechanisms of fabomatizole effect on the nature of changes in redox reactions, NO-forming function of the endothelium, cholesterol metabolism and functional parameters in rats with lead intoxication.

Material and Methods. The study was carried out on 60 Wistar rats. Lead intoxication was induced by intramuscular administration of lead acetate at a dose of 5 mg/kg of animal weight for a month. At the end of the intoxication period, Fabomatizol was administered at a dose of 10 mg/kg for a month. Next, blood and tissue samples were taken from rats to determine the activity of oxidative, antioxidant, enzymatic systems, nitric oxide metabolism, and blood lipid spectrum.

Results. The data obtained showed that intramuscular administration of fabomatisol in case of lead intoxication has an antioxidant effect and inhibits lipid peroxidation (LPO) activity. Under the influence of fabomatizol, nitric oxide metabolism andtotal nitric oxide metabolites (NOx) content significantly increased, and a negative correlation was found between the malondialdehyde level, superoxide dismutase activity and NOx. At the same time, the study found a decrease in the expression level of eNOS as the cause of a reduced concentration of NOx in the blood. L-arginine availability for eNOS was disturbed by atherogenic low density lipoprotein (LDL). Treatment with fabomatizol against the background of lead intoxication caused a decrease in total cholesterol, LDL cholesterol and an increase inhigh density lipoprotein cholesterol. By inhibiting lipid peroxidation in the cells of the renal and hepatic tissues, fabomatizol contributed to the restoration of lipid-protein interactions and the functional activity of Na and K-activated ATPase in the renal interstitium. Simultaneously, there is an activation of Na,K-ATP-ase in the hepatocyte and a decrease in the level of organ-specific enzymes in the blood plasma.

Conclusion. The results obtained are evidence of the antioxidant properties of fabomatisol in lead intoxication, its ability to induce the activity of antioxidant system (AOS enzymes, stimulate the NO-forming function of the endothelium, NOx production and the activity of the membrane enzyme – Na,K-ATP-ase in the renal and hepatic tissues and reduce the level of organ-specific enzymes in blood plasma.

Keywords:	lipid peroxidation, lead intoxication, nitric oxide, fabomatizol, L-arginine, endothelial dysfunction.
Conflict of interest:	the authors declare no conflict of interest.
Financial disclosure:	the work was carried out as part of the planned research work at the expense of federal budget funds allocated for the implementation of the State task.
Adherence for ethical standards:	the study was approved by the ethics committee of the IBMI VSC RAS (protocol No. 6 dated December 26, 2018).
For citation:	Dzugkoev S.G., Dzugkoeva F.S., Margieva O.I., Khubulova A.E. Effects of fabomatisol under lead intoxication in rat experiment. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2023;38(3):216–222. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-3-216-222.

Введение

Изучение механизмов негативного влияния экотоксикантов на здоровье человека не перестает быть актуальной проблемой для отечественных и зарубежных ученых. Среди ксенобиотиков отдельное место занимают тяжелые металлы и их соединения, содержание которых в экосистеме, по данным систематического мониторинга Роспотребнадзора в стране, зачастую превышает уровень предельно допустимой концентрации. В этой группе свинец занимает особое место, таккак является поливалентным ядом, по мнению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Систематизация данных международной деятельности по защите живых систем от химических веществ определяет приоритетность изучения механизмов влияния, учитывая их распространенность в экосистеме [1–4]. Анализируя эффекты действия соединений свинца на животных и человека, следует отметить следующие факторы: уровень загрязнения экосистемы, стойкость, способность к накоплению в биосфере и, соответственно, высокий уровень риска кумуляции в живом организме [5, 6].

Как правило, свинец накапливается в сосудистой системе, аорте и жизненно важных органах: в почках и печени. Вызывая гипоксию, ацетат свинца индуцирует развитие оксидативного стресса и нарушение продукции

оксида азота (NOx) как основного вазодилататора. Развивается патологический процесс – дисфункция эндотелия, приводящая к повышению тонуса сосудов, вазоконстрикции и гипертензии. Кроме этого, в условиях окислительного стресса происходит повреждение клеток внутренних органов, в частности почек и печени. Экспериментально доказано, что хроническое воздействие свинца приводит к его накоплению в почках, нарушению их структуры и функции [7]. Анализируя изменение функционального состояния почек под влиянием свинца, выявляется его диуретическое и натрийуретическое действие из-за снижения канальцевой реабсорбции воды и натрия. Важная роль при токсическом поражении почек отводится Na,K-АТФ-азе как компоненту Na-транспортирующей системы, определяющей обратный транспорт ионов в канальцах почек [8].

На основании данных литературы об участии окислительного стресса в механизмах токсичности ацетата свинца ряд исследователей предложили использовать вещества с антиоксидантными и противовоспалительными свойствами для нейтрализации его негативных проявлений [9–11]. Существуют многочисленные данные о позитивном влиянии фабоматизола, в том числе результаты деятельности ученых НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН [12]. Известно положительное влияние препарата на соотношение индуцибельной и эндотелиальной NO-синтаз. При этом фабоматизол, тормозя деятельность индуцибельной NO-синтазы (NOS-2), повышает функциональную активность эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) [13]. Вышеизложенное послужило основанием для проведения данного исследования.

Цель исследования: изучение механизмов влияния фабоматизола на характер изменений окислительно-восстановительных реакций, NO-образующую функцию эндотелия, обмен холестерина и функциональные показатели у крыс при свинцовой интоксикации.

Материал и методы

Эксперимент проведен на крысах линии Wistar в возрасте одного года, весом 230–250 г (n = 60). Подопытные животные находились в виварии, и их содержание соответствовало Правилам проведения работ с ними (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР № 755 от 12.03.1977 г.). Для выбора дозировки ацетата свинца мы предварительно определяли DL_{50} и затем постепенно уменьшали дозу вводимого вещества до получения той минимальной концентрации, которая способна вызывать изменения изучаемых параметров.

Животных в количестве 20 голов включили в контрольную группу; 2-ю группу составили животные (20 голов) с введением ацетата свинца (5 мг/кг веса животного) в течение 30 дней; животные 3-й основной группы получали фабоматизол в дозе 10 мг/кг 30 дней по окончании интоксикации (20 голов). После интоксикационного периода и последующего введения фабоматизола у крыс забирали образцы крови и тканей. В плазме крови, гомогенатах почечной и печеночной тканей определяли концентрацию диальдегида малоновой кислоты (МДА), а также концентрацию церулоплазмина (ЦП), активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы. Об изменении холестеринового обмена (ХС) судили по данным общего ХС (ОХС) и липопротеиновых фракций: липопротеинов низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП). Содержание суммарных метаболитов NOx исследовали в модификации В.А. Метельской (цит. по С.Г. Дзугкоеву) [14], а также экспрессию эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) в эндотелии аорты методом Вестерн-блотта. Функциональное состояние Na^+,K^+-АТФ-азы в почечной и печеночной тканях определяли методом T.C. Scou (1957). О состоянии гепатоцита судили по данным активности органоспецифических ферментов в плазме крови: аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) и экскреторного энзима – щелочной фосфатазы.

С помощью программы Microsoft Excel 2006 и пакета STATISTICA 6.0 проводили статистическую обработку результатов, которые представили в виде среднего значения (M) и ошибки среднего (± m). Достоверность различий определяли по t-критерию Стьюдента, проверяли статистическую достоверность различий между группами и считали $p < 0,05$ уровнем статистической значимости. Коэффициенты корреляции определяли по Пирсону.

Результаты и обсуждение

При систематической интоксикации, вызванной экспозицией ацетатом свинца в дозе 5 мг/кг веса тела животного в течение 30 дней, выявлены метаболические и функциональные нарушения. Следует отметить, что свинец, ингибируя гемовую группу гемоглобина, способствует развитию анемии и гипоксии тканей внутренних органов. В этих условиях активируется образование активных метаболитов кислорода (АМК), индуцирующих развитие процесса липопероксидации в мембранах эритроцитов и клетках внутренних органов.

Данные показали повышение содержания МДА в гемолизате эритроцитов, клетках коркового и мозгового слоев интерстиция почек и гепатоците. Наряду с АМК развитию окислительного стресса способствовало нарушение ферментативной составляющей антиоксидантной системы (АОС). Полученные результаты свидетельствуют о снижении активности СОД в эритроцитах и повышении уровня каталазы и ЦП в плазме крови.

Нужно учитывать, что повышенные данные активности каталазы и концентрации ЦП являются проявлением компенсаторной реакции в условиях свинцовой интоксикации. Окислительный стресс при сатурнизме сопровождается уменьшением концентрации NOx в плазме крови подопытных крыс. В изменении продукции NO могут играть роль следующие факторы: наличие аминокислоты L-аргинина, его модифицированного аналога, уровня экспрессии eNOS, а также снижение биодоступности L-аргинина как регулятора eNOS.

Поскольку доступность L-аргинина для эндотелиоцита и NO-синтазы определяется функционированием транспортного механизма и влиянием атерогенных ЛПНП, мы изучали состояние метаболизма холестерина при интоксикационном синдроме. Наши данные свидетельствуют о повышенном уровне ОХС и ХС ЛПНП, тогда как ХС ЛПВП был достоверно снижен. Окислительно-модифицированные ЛПНП становятся фактором риска развития атерогенных изменений в эндотелии сосудов и нарушенного транспортного механизма для субстрата eNOS–L-аргинина. Дефицит L-аргинина и нарушение его биодоступности могут быть факторами нарушенной экспрессии eNOS. Данные показали снижение уровня экспрессии eNOS в эндотелии аорты крыс в среднем на 58,2% под влиянием ацетата свинца.

Исходя из сведений литературы, причинами, способствующими нарушению уровня экспрессии eNOS и функциональной активности фермента, являются окисленное состояние кофакторов, особенно тетрабиоптерина (BH4), вызывающих разобщение в молекуле eNOS и снижение продукции NO *de novo* [15]. Совокупность биохимических изменений: процесс ПОЛ, дефицит NOx, нарушение обмена ХС могут быть причиной изменения микроциркуляторной гемодинамики в нефроне и функции почек. Результаты исследования показали снижение уровня канальцевой реабсорбции натрия и активности Na-транспортирующего фермента Na^+,K^+-АТФ-азы в корковом и мозговом веществе почек.

Для коррекции выявленных метаболических и функциональных нарушений применяли фабоматизол, созданный научными сотрудниками Института фармакологии РАМН им. В.В. Закусова. Данные показали положительный эффект фабоматизола: уменьшение уровня ОХС, снижение содержания ХС ЛПНПи повышение ХС ЛПВП в крови (табл. 1). На основании анализа результатов можно предположить, что анксиолитик, препятствуя окислительным процессам, восстанавливает молекулярную структуру цитоплазматических мембран, встраивая в них сигма1-рецепторы. При этом препарат одновременно повышает афинность рецепторов ЛПНП и транспорт ХС в клетки.

Внутримышечное введение фабоматизола при интоксикационном синдроме в течение 30 дней выявило статистически достоверное снижение уровня липопероксидации по данным содержания МДА в эритроцитах, почечной и печеночной тканях. Анализ результатов влияния анксиолитика на ПОЛ свидетельствует о проявлении его антиоксидантного действия. Причем противодействие фабоматизолом активности окислительных процессов было обусловлено ферментативной составляющей антиоксидантной защиты (АОЗ) клеток. Статистически достоверно повысилась активность СОД, а каталазы и концентрация ЦП снизились, но остались повышенными сравнительно с нормативными данными (см. табл. 1).

Таблица 1. Метаболические показатели крови, почечной и печеночной тканей на фоне фабоматизола при свинцовой интоксикации у крыс

Table 1. Metabolic parameters of blood, kidney and liver tissues against the background of fabomatizol in lead intoxication in rats

Показатели Parameters	Контроль Control	Ацетат свинца Lead acetate	Ацетат свинца + фабоматизол Leadacetate + fabomotizole
МДА, эритроциты, нмоль/мл MDA, erythrocytes, nmol/ml	4,74 ± 0,016	6,32 ± 0,015[1111]	5,33 ± 0,01[2222]
МДА, корк. вещество, нмоль/мг белка MDA, cortex, nmol/mg protein	3,18 ± 0,22	5, 54 ± 0,014[1111]	4,76 ± 0,008[2222]
МДА, мозг. вещество, нмоль/мг белка MDA, medulla, nmol/mg protein	4,28 ± 0,13	5,19 + 0,009[1111]	4,13 ± 0,008[2222]
МДА, печень, нмоль/мг белка MDA, liver, nmol/mgprotein	1,763 ± 0,05	3,37 ± 0,07[1111]	2,51 ± 0,09[2222]
СОД, эритроциты, усл.ед. SOD, erythrocytes, r.u.	88,2 ± 1,65	54,94 ± 0,08[1111]	69,42 ± 0,02[2222]
Каталаза, сыворотка крови, мкат/л Catalase, bloodserum, mkat/l	225,56 ± 5,51	382,36 ± 3,1[1111]	299,15 ± 0,53[2222]
ЦП, сыворотка крови, мг/л CP, bloodserum,mg/l	338,66 ± 10,4	432,29 ± 1,14[1111]	385,41 ± 0,20[2222]
NOx, сыворотка крови, мкМ NOx, bloodserum, μM	50,95 ± 0,65	28,38 ± 0,32[1111]	40,61 ± 0,001[2222]
ОХС, ммоль/л Total cholesterol, mmol/l	1,88 ± 0,033	4,67 ± 0,009[1111]	3,32 ± 0,01[2222]
ХС ЛПВП, ммоль/л HDL cholesterol, mmol/l	0,673 ± 0,01	0,27 ± 0,006[1111]	0,64 ± 0,008[2222]
ХС ЛПНП, ммоль/л LDL cholesterol, mmol/l	1,098 ± 0,026	4,15 ± 0,01[1111]	2,57 ± 0,01[2222]

Примечание: МДА – малоновый диальдегид, СОД – супероксиддисмутаза, ЦП – церулоплазмин, NOx – суммарные метаболиты оксида азота, ОХС – общий холестерин, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности.[1111] $p < 0,001$ – достоверность относительно контроля; [2222] $p < 0,001$ – достоверность ацетата свинца + фабоматизол относительно ацетата свинца.

Note: MDA – malondialdehyde; SOD – superoxide dismutase; CP – ceruloplasmin; NOx – total nitric oxide metabolites; HDL – high density lipoprotein, LDL – low density lipoprotein. [1111] $p < 0,001 < 0.001$ – significance relative to control; [2222] $p < 0,001$ – significance of lead acetate + fabomatizol relative to lead acetate.

Фермент каталаза является функционально более востребованным, так как пероксид является продуктом деятельности многих химических реакций. Повышенная активность каталазы является проявлением компенсаторной реакции в условиях интоксикации ацетатом свинца. Наши результаты перекликаются с данными исследователей из НИИ фармакологии РАМН, которые показали способность фабоматизола ингибировать оксидативный стресс на клетках головного мозга [16].

Данные, приведенные в таблице 1, демонстрируют влияние фабоматизола на активность процесса ПОЛ и ферментативную составляющую АОЗ клеток. Повышенная функциональная активность СОД способствует снижению уровня супероксид-анион радикала и образованию пероксида. Происходит устранение дисбаланса между ферментами АОС под влиянием фабоматизола и повышение уровня NOx в крови (см. табл. 1). Изменения, характеризующие метаболизм NOx, указывают на эффективность анксиолитика. Оценка корреляционной связи между активностью СОД, уровнем NO и концентрацией МДА показала наличие отрицательной связи ($r = –0,58$; $r = –0,66$; $p < 0,001$).

Таким образом, полученные данные являются вполне доказательными, свидетельствуют об ингибирующем влиянии фабоматизола на перекисное окисление и перекликаются со сведениями литературы. Коррекция фабоматизолом окислительно-восстановительных реакций и обмена ХС способствовала повышению уровня NOx в плазме крови.

Для убедительности этого положения был проведен анализ взаимодействия между липопротеиновыми фракциями и гомеостазом NOx, который показал, что между показателями ОХС, ХС ЛПНП, концентрацией NOx существует отрицательная связь (r = –0,58; r = –0,61). Восстановление обмена ХС и противодействие окислительным процессам приводит к возрастанию уровня и доступности L-аргинина для eNOS и, соответственно, повышению содержания NOx. Такого плана исследования представлены в литературе; в них установлено, что экспрессия NOS-3 снижается при повышении содержания МДА [17]. Полученные данные показали снижение концентрации МДА в слоях интерстиция почек и печени под влиянием фабоматизола.

Таким образом, анализ результатов позволяет утверждать о противодействии фабоматизола процессу ПОЛ в эритроцитах, клетках почечной и печеночной тканей, способствуя повышению антиоксидантного статуса и одновременно содержания NOx (см. табл. 1). На фоне фабоматизола происходит позитивный сдвиг в мембранах почечных и печеночных клеток, восстановление липид-липидных и липид-белковых взаимодействий. Показателем этих изменений в клетках внутренних органов являются данные функциональной активности Na,K-АТФ-азы, которые демонстрируют позитивный эффект действия препарата фабоматизола (табл. 2).

Таблица 2. Влияние фабоматизола на активность Na,K-АТФ-азы в клетках органов и уровень органоспецифических ферментов в плазме крови при свинцовой интоксикации у крыс

Table 2. Effect of fabomatizole on the activity of Na,K-ATPase in organ cells and the level of organ-specific enzymes in blood plasma during lead intoxication in rats

Показатели Parameters		Контроль Control	Ацетат свинца Lead acetate	Ацетат свинца + фабоматизол Leadacetate + fabomotizole
Na,K-АТФ-аза (мкмольРн/мг белка/час) Na,K-ATP-aza (μmolRn/mgprotein/h)				
	почка (корковый слой) kidney (cortex)	4,39 ± 0,18	1,307 ± 0,006^{1111}	2,31 ± 0,088^{2222}
	почка (мозговой слой) kidney (medulla)	6,62 ± 0,35	3,35 ± 0,06^{1111}	4,23 ± 0,07^{2222}
	печень liver	1,31 ± 0,037	0,36 ± 0,005^{1111}	0,76 ± 0,08^{2222}
АлАТ, мкмоль/с*л ALT, μmol/s*l		1,13 ± 0,027	1,98 ± 0,016^{1111}	1,572 ± 0,014^{2222}
АсАТ, мкмоль/с*л AST, μmol/s*l		1,06 ± 0,03	2,69 ± 0,031^{1111}	1,705 ± 0,019^{2222}
ГГТП, нмоль/с*л GGTP, nmol/s*l		535,78 ± 53,32	1678,1 ± 1,184^{1111}	1089,85 ± 0,769^{2222}
ЩФ, нмоль/с*л AP, nmol/s*l		348,05 ± 15,51	835,4 ± 0,649^{1111}	532,14 ± 0,857^{2222}

Примечание: АлАТ – аланинаминотрансфераза, АсАТ – аспартатаминотрансфераза, ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза, ЩФ – щелочная фосфатаза. 1111) – p < 0,001 – достоверность относительно контроля; 2222) – p < 0,001 – достоверность ацетата свинца + фабоматизол относительно ацетата свинца.

Note: ALT– alanine aminotransferase, AST– aspartate aminotransferase, GGTP – gamma-glutamyltranspeptidase, AP– alkaline phosphatase.1111) – p < 0.001 – significance relative to control; 2222) – p < 0.001 – significance of lead acetate + fabomatizol relative to lead acetate.

Корреляционный анализ функциональной активности АТФ-азы, активируемой Na и K и МДА, выявил наличие отрицательной связи данных в корковом и мозговом слоях почек (r = –0,82; r = –0,78).

Заключение

Свинцовая интоксикация вызывает нарушение окислительно-восстановительных реакций: снижает антиоксидантный статус, ингибирует активность СОД, повышает интенсивность липопероксидации в эритроцитах и почечной ткани. Окислительный стресс вызывает снижение содержания NOx и его биодоступности вследствие нарушенного обмена ХС. Атерогенные ЛПНП, вызывающие структурные изменения в эндотелии сосудов, способствовали снижению доступности L-аргинина для eNOS. Данные свидетельствуют о пониженном уровне экспрессии eNOS при свинцовой интоксикации, продукции NOx, о нарушении гемодинамики в нефроне и гепатоците. Проявлением функциональных нарушений является угнетение активности Na-транспортирующего фермента – Na,K-АТФ-азы в клетках коркового и мозгового слоев почек, а также в печени.

Для коррекции выявленных нарушений использовался препарат фабоматизол, который вводили в/м в течение 30 дней после интоксикации ацетатом свинца. Результаты проведенной работы продемонстрировали антиоксидантные свойства фабоматизола при свинцовой интоксикации по данным снижения содержания

диальдегида малоната в крови, почечной, печеночной тканях и повышения активности ферментов АОС. Эти антиоксидантные свойства фабоматизола способствовали возрастанию уровня образования NOx. Другим вспомогательным фактором, повышающим биодоступность L-аргинина для eNOS, оказалось восстановление обмена ХС. Возможно предположить влияние фабоматизола на уровень экспрессии eNOS, что ранее в других условиях также было установлено исследованиями сотрудников лаборатории.

Таким образом, полученные данные установили способность фабоматизола тормозить окислительные процессы в крови, почечной и печеночной тканях и, соответственно, повышать продукцию NOx при интоксикационном синдроме, а также активность Na,K-АТФ-азы в почечной и печеночной тканях. Одновременно с этим препарат вызывает снижение повышенного уровня органоспецифических ферментов в плазме крови на фоне фабоматизола по сравнению с данными при свинцовой интоксикации.

Литература / References

1. De Souza I.D., de Andrade A.S., Dalmolin R.J.S. Lead-interacting proteins and their implication in lead poisoning. *Crit. Rev.Toxicol.* 2018;48(5):375–386. DOI: 10.1080/10408444.2018.1429387.
2. Ericson B., Gabelaia L., Keith J., Kashibadze T., Beraia N., Sturua L. et al. Elevated levels of lead (Pb) identified in Georgian Spices. *Ann. Glob. Health.* 2020;86(1):124. DOI: 10.5334/aogh.3044.
3. Mani M.S., Kabekkodu S.P., Joshi M.B., Dsouza H.S. Ecogenetics of lead toxicity and its influence on risk assessment. *Hum. Exp.Toxicol.* 2019;38(9):1031–1059. DOI: 10.1177/0960327119851253.
4. Obeng-Gyasi E. Sources of lead exposure in various countries. *Rev. Environ. Health*. 2019;34(1):25–34. DOI:10.1515/reveh-2018-0037.
5. Boskabady M., Marefati N., Farkhondeh T., Farzaneh Sh., Farshbaf A., Boskabady M.H. The effect of environmental lead exposure on human health and the contribution of inflammatory mechanisms, a review. *Environment International.* 2018;120:404–420. DOI: 10.1016/j.envint.2018.08.013.
6. Dobrakowski M., Machoń-Grecka A., Nowak P., Szczęsny P., Maciejczyk M., Kasperczyk A.et al. The influence of erdosteine administration on lead-induced oxidative stress in rat muscle. *Drug.Chem. Toxicol.* 2022;45(1):88–92. DOI: 10.1080/01480545.2019.1659810.
7. Кокаев Р.И., Брин В.Б. Эффекты физиологической дозировки цинка на функции почек и метаболизм кальция в условиях свинцовой интоксикации. *Современные проблемы науки и образования.* 2021;2.
[Kokaev R.I., Brin V.B. Effects of physiological zinc dosage on kidney function and calcium metabolism under conditions of lead intoxication. *Modern Problems of Science and Education*. 2021;2.(In Russ.)]. DOI: 10.17513/spno.30633.
8. Oluranti O.I., Adeyemo V.A., Achile E.O., Fatokun B.P., Ojo A.O. Rutin-improves cardiac and erythrocyte membrane-bound ATPase activities in male rats exposed to cadmium chloride and lead acetate. *Biol. Trace Elem. Res.* 2022;200(3):1181–1189. DOI: 10.1007/s12011-021-02711-4.
9. Abdel-Daim M.M., Alkahtani S., Almeer R., Albasher G. Alleviation of lead acetate-induced nephrotoxicity by Moringa oleifera extract in rats: highlighting the antioxidant, anti-inflammatory, and anti-apoptotic activities. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int*. 2020;27(27):33723–33731. DOI: 10.1007/s11356-020-09643-x.
10. Alhusaini A.M., Faddah L.M., Hasan I.H., Jarallah S.J., Alghamdi S.H., Alhadab N.M.et al. Vitamin C and turmeric attenuate bax and Bcl-2 proteins' expressions and DNA damage in lead acetate-induced liver injury. *Dose Response*. 2019;17(4):1559325819885782. DOI: 10.1177/1559325819885782.
11. Li Y., Lv H., Xue C., Dong N., Bi C., Shan A. Plant polyphenols: potential antidotes for lead exposure. *Biol. Trace Elem. Res.* 2021;199(10):3960–3976. DOI: 10.1007/s12011-020-02498-w.
12. Мирзоян Р.С., Баласанян М.Г., Топчян А.В., Акопян В.П., Ганьшина Т.С., Хайлов Н.А. и др. Цереброваскулярные, нейропротекторные и антиаритмические свойства анксиолитика афобазола. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2022;16(3):65–73.
[Mirzoyan R.S., Balasanyan M.G., Topchyan A.V. Akopyan V.P., Ganshina T.S., Khailov N.A. et al. Cerebrovascular, neuroprotective and antiarrhythmic properties of the anxiolytic afobazole. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2022;16(3):65–73. (In Russ.)]. DOI: 10.54101/ACEN.2022.3.8.
13. Tsorin I.B., Barchukov V.V., Vititnova M.B., Kryzhanovskii S.A., Seredenin S.B. Anti-ischemic activity of fabomotizole hydrochloride under conditions of endothelial dysfunction. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2019;167(5):634–636. DOI: 10.1007/s10517-019-04586-x.
14. Дзугкоев С.Г., Дзугкоева Ф.С., Маргиева О.И., Можаева И.В. Коррекция эндотелиальной дисфункции при никелевой интоксикации ингибиторами экспрессии eNOS и аргиназы в эксперименте. *Современные проблемы науки и образования.* 2018;4:175.
[Dzugkoev S.G., Dzugkoeva F.S., Margieva O.I., Mozhaeva I.V. Correction of endothelial dysfunction in nickel intoxication with inhibitors of eNOS and arginase expression in the experiment. *Modern Problems of Science and Education.* 2018;4:175. (In Russ.)].
15. Куркин Д.В., Абросимова Е.Е., Бакулин Д.А., Ковалев Н.С., Дубровина М.А., Борисов А.В. и др. Модуляция активности различных синтаз оксида азота в качестве подхода к терапии эндотелиальной дисфункции. *Фармация и фармакология.* 2022;10(2):130–153.
[Kurkin D.V., Abrosimova E.E., Bakulin D.A., Kovalev N.S., Dubrovina M.A., Borisov A.V. et al. Modulation of the activity of various nitric oxide synthases as an approach to the therapy of endothelial dysfunction. *Pharmacy and Pharmacology.* 2022;10(2):130–153. (In Russ.)]. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-2-130-153.
16. Поварнина П.Ю., Волкова А.А., Воронцова О.Н., Каменский А.А., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Низкомолекулярный миметик BDNF, дипептид ГСБ-214, предотвращает ухудшение памяти у крыс на моделях болезни Альцгеймера. *ActaNaturae (русскоязычная версия).* 2022;14(4):94–100.
[Povarnina P.Yu., Volkova A.A., Vorontsova O.N., Kamensky A.A., Gudasheva T.A., Seredenin S.B. A low molecular weight BDNF mimetic, dipeptide GSB-214, prevents memory impairment in rat models of Alzheimer's disease. *Acta Naturae (Russian version).* 2022;14(4):94–100. (In Russ.)]. DOI: 10.32607/actanaturae.11755.
17. Herur A., Aithala M., Das K.K., Mallapur A., Hegde R., Kulkarni S. Interplay of oxidative stress and nitric oxide synthase gene expression on cardiovascular responses in preeclampsia. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2022;44(3):214–219. DOI: 10.1055/s-0042-1742313.
18. Дзугкоев С.Г., Дзугкоева Ф.С., Отиев М.А., Маргиева О.И., МожаеваИ.В. Эффекты монотерапии фабомотизолом при кобальтовой интоксикации в эксперименте. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2019;14(1–2):192–195.
[Dzugkoev S.G., Dzugkoeva F.S., Otiev M.A., Margieva O.I., Mozhaeva I.V. Effects of monotherapy with fabomotizol in cobalt intoxication in the experiment. *Medical Bulletin of the North Caucasus.* 2019;14(1–2):192–195. (In Russ.)]. DOI: 10.14300/mnnc.2019.14012.

Информация о вкладе авторов

Дзугкоев С.Г., Дзугкоева Ф.С. предложили концепцию и дизайн исследования.

Дзугкоева Ф.С., Маргиева О.И. осуществили сбор данных и обработку материала.

Маргиева О.И., Хубулова А.Е. подготовили, провели эксперимент и статистическую обработку результатов.

Дзугкоева Ф.С. анализировала и интерпретировала данные, написала первую версию рукописи.

Дзугкоева Ф.С, Маргиева О.И. редактировали статью и внесли вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Information on author contributions

Dzugkoev S.G., Dzugkoeva F.S. – proposed the study concept and design.

Dzugkoeva F.S., Margieva O.I. – performed data collection and material processing.

Margieva O.I., Khubulova A.E. – prepared, conducted the experiment and statistical processing of the results.

Dzugkoeva F.S. – analyzed and interpreted the data, wrote the first version of the manuscript.

Dzugkoeva F.S., Margieva O.I. – edited and contributed to the revision of the original version of the manuscript.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

All authors gave their final consent to the submission of the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and flawlessness.

Сведения об авторах

Дзугкоев Сергей Гаврилович, д-р мед. наук, заведующий лабораторией патобиохимии, Институт биомедицинских исследований – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук». ORCID0000-0002-0597-6104.
E-mail: patbiochem@mail.ru.

Дзугкоева Фира Соломоновна, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, лаборатория патобиохимии, Институт биомедицинских исследований – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук».ORCID 0000-0002-4208-8157.
E-mail: firadzugkoeva@mail.ru.

Маргиева Ольга Ивановна, младший научный сотрудник, лаборатория патобиохимии, Институт биомедицинских исследований – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук». ORCID 0000-0002-3557-0586.
E-mail: margievaolga@mail.ru.

Хубулова Анна Елизбаровна, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория патобиохимии, Институт биомедицинских исследований – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук». ORCID 0000-0001-7955-779X.
E-mail: kvizia@mail.ru.

Дзугкоев Сергей Гаврилович, e-mail: patbiochem@mail.ru.

Поступила 04.05.2023

Information about authors

Sergey G. Dzugkoev, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Pathobiochemistry, Institute of Biomedical Investigations – the Affiliate of Vladikavkaz Scientific Centre of Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-0597-6104.
E-mail: patbiochem@mail.ru.

Fira S. Dzugkoeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Laboratory of Pathobiochemistry, Institute of Biochemistry, Institute of Biomedical Investigations – the Affiliate of Vladikavkaz Scientific Centre of Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-4208-8157.
E-mail: firadzugkoeva@mail.ru.

Olga I. Margieva, Junior Research Scientist, Laboratory of Pathobiochemistry, Institute of Biochemistry, Institute of Biomedical Investigations – the Affiliate of Vladikavkaz Scientific Centre of Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-3557-0586.
E-mail: margievaolga@mail.ru.

Anna E. Khubulova, Can. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Pathobiochemistry, Institute of Biochemistry, Institute of Biomedical Investigations – the Affiliate of Vladikavkaz Scientific Centre of Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-7955-779X.
E-mail: kvizia@mail.ru.

Sergey G. Dzugkoev, e-mail: patbiochem@mail.ru.

Received May 4, 2023

CC BY 4.0

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-223-230
УДК 616.71-018.46-005.98:616.728.3-001]-079.4

Отек костного мозга в дифференциальной диагностике травматических повреждений коленного сустава

А.Н. Торгашин[1], С.С. Родионова[1], А.К. Морозов[1], А.В. Торгашина[2], Р.М. Магомедгаджиев[1], И.А. Федотов[3]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова, 127299, Российская Федерация, Москва, ул. Приорова, 10

[2] Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой, 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 35а

[3] Лечебно-диагностический центр «Кутузовский», 121352, Российская Федерация, Москва, ул. Давыдковская, 5

Аннотация

Введение. Отек костного мозга – это радиологический термин, который встречается на изображениях магнитно-резонансной томографии (МРТ) и определяется гипоинтенсивной инфильтрацией на Т1-взвешенных последовательностях и высокой интенсивностью сигнала в режиме Т2 с подавлением жира (T2w-STIR).

Цель публикации: демонстрация особенностей проявления «отека костного мозга» («bone marrow edema») при различной тяжести и характере травматического повреждения области коленного сустава.

Материал и методы. На примере коленного сустава, как наиболее часто встречающейся области использования МРТ для дифференциальной диагностики, представлена серия клинических случаев с вовлечением субхондральной кости в виде «отека костного мозга», возникшего в результате травмы.

Результаты. На клинических примерах проведен разбор особенностей «отека костного мозга» мыщелков бедренной и большеберцовой костей. Было показано, что по характеру отека, наличию гипоинтенсивных линий, деформации суставной поверхности возможно судить о тяжести и характере травмы.

Заключение. Оценка «отека костного мозга», выявленного на МРТ исследовании при болевом синдроме после травмы коленного сустава, позволяет своевременно уточнить диагноз и провести адекватное лечение.

Ключевые слова:	отек костного мозга, асептический некроз, субхондральный перелом.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	данное исследование не получило специального гранта от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом или некоммерческом секторах.
Соответствие принципам этики:	исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации.
Для цитирования:	Торгашин А.Н., Родионова С.С., Морозов А.К., Торгашина А.В., Магомедгаджиев Р.М., Федотов И.А. Отек костного мозга в дифференциальной диагностике травматических повреждений коленного сустав. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2023;39(3):223–230. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-223-230.

“Bone marrow edema” in the differential diagnosis of traumatic injuries of the knee

Alexander N. Torgashin[1], Svetlana S. Rodionova[1], Alexander K. Morozov[1], Anna V. Torgashina[2], Ruslan M. Magomedgadzhiev[1], Ivan A. Fedotov[3]

[1] National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics named after N.N. Priorov, 10, Priorova str., Moscow, 127299, Russian Federation

Торгашин Александр Николаевич, e-mail: Dr.torgashin@gmail.com.

[2] V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology,
35a, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation

[3] Therapeutic and diagnostic center “Kutuzovsky”,
5, Davydkovskaya str., Moscow, 121352, Russian Federation

Introduction

Bone marrow edema is MR images is defined by the presence of hypointense infiltration on T1-weighted images and clear high signal intensity on fat-saturated T2-weighted sequences (T2 FSE FAT SATURATED, T2-weighted short-tau inversion recovery (T2w-STIR)).

Aim: To demonstrate the features of manifestation of “bone marrow edema” at different severity and character of traumatic injury of the knee.

Materials and Methods. A series of clinical cases with subchondral bone involvement in the form of “bone marrow edema” resulting from trauma is presented using the example of the knee joint as the most common area of MRI for differential diagnosis.

Results. The features of “marrow edema” of the femoral and tibial condyles were analyzed using clinical examples. It was shown that the severity and nature of injury can be judged by the nature of the edema, presence of linear hypointensities, articular surface deforms and the bone defects.

Conclusion. Evaluation of “bone marrow edema” revealed on MRI examination in case of pain syndrome after a knee joint injury allows timely clarification of the diagnosis and adequate treatment.

Keywords:	bone marrow edema, avascular necrosis (osteonecrosis), subchondral insufficiency fracture of the knee (SIF/SIFK).
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	this research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.
Adherence to ethical standards:	the study was performed in accordance with the standards of clinical practice and the principles of the Declaration of Helsinki.
For citation:	Torgashin A.N., Rodionova S.S., Morozov A.K., Torgashina A.V., Magomedgadzhiev R.M., Fedotov I.A. “Bone marrow edema” in the differential diagnosis of traumatic injuries of the knee . *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;39(3):223–230. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-223-230.

Введение

Болевой синдром в коленном суставе – наиболее частая причина обращений пациентов к травматологу-ортопеду. Боль может быть как острой, возникшей в результате травмы или без четкого указания на травму, так и хронической, если сохраняется более 3 мес. [1]. Часто боль сопровождается ограничением движений или отеком мягких тканей. Повсеместно используемая в этих случаях для уточнения диагноза рентгенография не всегда информативна [2], так как не позволяет выявить повреждения мягкотканных структур (связки, мениски), а также изменения субхондральной кости.

Для этих целей диагностическим инструментом служит магнитно-резонансная томография (МРТ) [3], которая в последнее время стала широкодоступной.

Формирование изображения органов и тканей при МРТ основано на эффекте ядерного магнитного резонанса. В данном методе источником сигнала являются атомы водорода, которые входят в состав молекул воды, жира, органических молекул. Электромагнитный сигнал регистрируется от исследуемой области у пациента (который помещен в сильное постоянное магнитное поле) после воздействия радиочастотного импульса [4]. Время возвращения атома водорода в первоначальное состояние после отключения радиочастотного импульса называется временем релаксации. Различия во времени релаксации используется для отличия нормальных и патологических тканей. Каждую ткань при МРТ характеризует: протонная плотность (PD), время продольной (T1) и поперечной (T2) релаксации [4].

После травмы в результате повреждения стенок сосудов или увеличения их проницаемости в окружающих тканях, включая и кость, происходит локальное накопление жидкости, что, по данным МРТ, выявляется как симптом отека. Важную роль в МРТ визуализации отека имеют технологии жироподавления. В этих режимах подавлен сигнал от протонов водорода жира, при этом сигнал от протонов воды остается интенсивным.

Несмотря на то что до настоящего времени сам термин «отек костного мозга» остается предметом обсуждения и представляет определенные трудности для интерпретации, его объем, локализация и время выявления позволяют косвенно судить о связи изменений с травмой, провести дифференциальную диагностику с патологией, не связанной с травмой, уточнить повреждение смежных мягкотканных структур.

Изменения субхондральной кости в результате травмы распределяют по степени тяжести: ушиб (контузия) кости, субхондральный (трабекулярный) перелом, остеохондральный (костно-хрящевой) перелом без смещения или с вдавлением суставной поверхности гиалинового хряща (субхондральной импрессионный перелом кости) [5].

Цель данной публикации: демонстрация особенностей проявления «отека костного мозга» («bone marrow edema») при различной тяжести и характере травматического повреждения области коленного сустава.

Материал и методы

На примере коленного сустава, как наиболее часто встречающейся области использования МРТ для дифференциальной диагностики, представлена серия клинических случаев с вовлечением субхондральной кости в виде «отека костного мозга», возникшего в результате травмы.

Все исследования были выполнены на МРТ-сканере с индукцией магнитного поля 1,5 Т. Использованы режимы визуализации: PD FS протонная плотность с радиочастотным подавлением сигнала от жировой ткани (Fat Saturation, FS). Метод основан на разности резонансных частот протонов жира и воды (для воды частота выше), T2-STIR – это Т2-взвешенные изображения с подавлением сигнала от жира методом – Short Time Inversion Recovery (STIR). В данном методе жироподавления используется другая особенность жира – короткое Т1 время релаксации. Также применялись Т1- и Т2-взвешенные изображения.

У пациентов получено информированное согласие на публикацию их клинических случаев, предприняты меры, позволяющие сохранить анонимность МРТ изображений [6].

Результаты

Клинический случай 1. Ушиб кости (контузия, трабекулярная контузия, *Bone Bruise*)

Пациентка 32 лет получила прямой удар в область левого коленного сустава. Наблюдалась по месту жительства с диагнозом: Ушиб коленного сустава (S80.0). В связи с сохранением болевого синдрома через 2 нед. после травмы выполнено МРТ исследование. Выявлено усиление сигнала костной ткани в Т2 режиме с подавлением сигнала от жировой ткани (рис. 1) в области наружного мыщелка бедренной кости, плавно переходящее на внутренний мыщелок. Состояние расценено как ушиб кости.

Особенности МРТ, характерные для ушиба кости: отек костной ткани достаточно равномерный без каких-либо характерных для перелома линий. Гиалиновый хрящ не вовлечен в патологический процесс, имеет ровную поверхность без деформации.

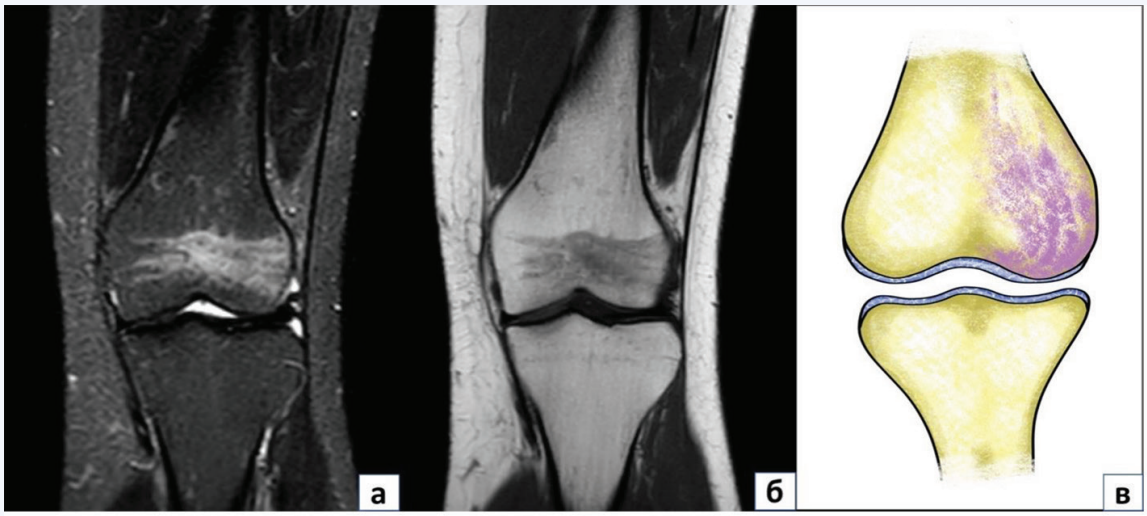


Рис. 1. МР-томограммы коленного сустава (а – изображение в T2w-STIR режиме, б – изображение в режиме Т1) в корональной проекции и графическое изображение ушиба кости (в)
Fig. 1. MR images of the knee (a – T2-weighted short-tau inversion recovery (T2w-STIR), b – T1-weighted sequences) in the coronal projection and a graphic image of a bone bruise (c)

Клинический случай 2. Ушиб кости с остеохондральным повреждением.

Пациент В. 28 лет обратился с жалобами на боль в коленном суставе, усиливающуюся при движении. Из анамнеза известно, что травму получил во время игры в футбол, резко «подвернул» ногу в коленном суставе, после чего отметил выраженную боль.

Особенности МРТ, характерные для ушиба кости с остеохондральным повреждением: отек костной ткани равномерный без наличия линий перелома, однако имеются изменения гиалинового хряща, в том числе в виде деформации суставной поверхности (вдавление, notch). Как представлено в данном клиническом примере (рис. 2), ушиб кости часто сопровождается повреждением смежных структур коленного сустава.

Данный тип ушиба наружного мыщелка бедренной кости с вдавлением часто сопровождает повреждение передней крестообразной связки (ПКС).

Как правило, достаточно затруднительно особенно в остром периоде, клинически проверить, например, симптомы разрыва ПКС или боковых коллатеральных связок. Уточнить диагноз позволяют изменения, обнаруженные в субхондральной кости.

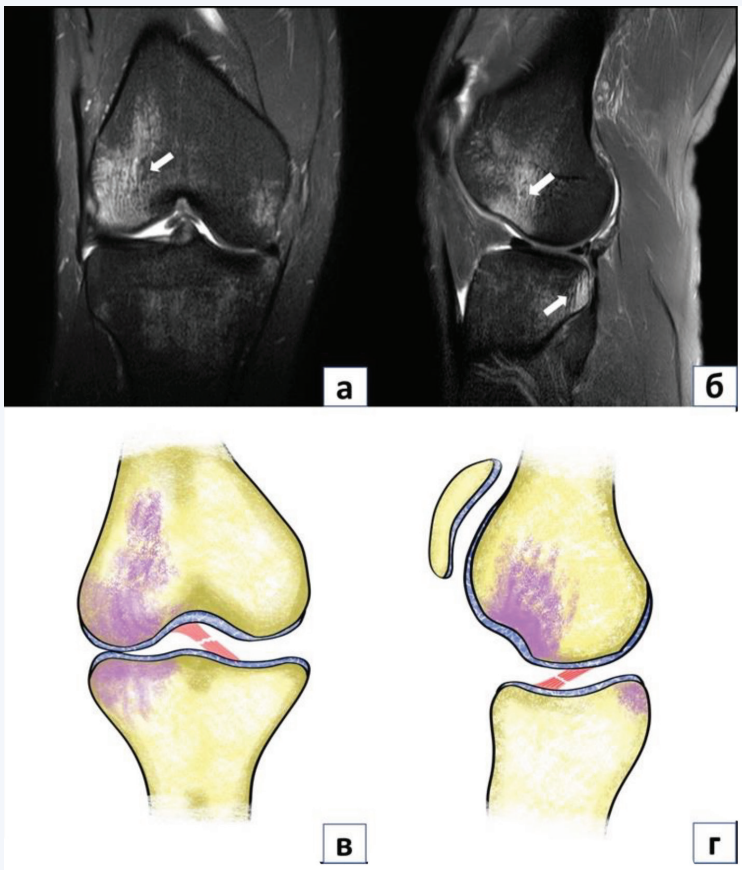
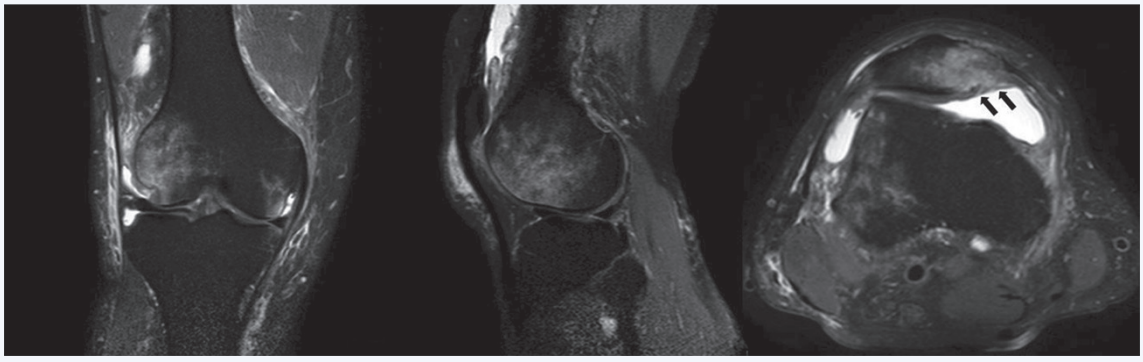


Рис. 2. МР-томограммы коленного сустава в режиме PD FS с подавлением сигнала от жировой ткани (а – корональная проекция, б – сагиттальная проекция) и графическое изображение (в, г) ушиба кости с остеохондральным повреждением при разрыве передней крестообразной связки. Стрелками отмечено характерное расположение контузии (ушиба) костного мозга в виде отека соприкасающихся «целующихся» зон наружного мыщелка бедренной и большеберцовой костей с деформацией гиалинового хряща [7]
Fig. 2. MR images of the knee in PD FS mode *with signal* suppression *from adipose tissue* (a – coronal view, b sagittal view) and a graphic image (c, d) of a bone with osteochondral damage and the anterior cruciate ligament injuries (ACL). The arrows indicate the characteristic location of the contusion of the bone marrow in the form of edema of the adjacent “kissing” zones of the lateral condyle of the femur and tibia with deformity of the cartilage [7]

Клинический случай 3. Ушиб кости при привычном вывихе надколенника (S83.0).

Пациент Б. 42 лет обратился с жалобами на боль в переднем отделе коленного сустава, которая усиливается при сгибании. В анамнезе неоднократные вывихи надколенника, последний произошел около 2 нед. назад. В момент обращения выполнена рентгенография, на которой патологии не выявлено. При МРТ исследовании (рис. 3) отмечен отек передней поверхности латерального мыщелка бедренной кости и медиальной части надколенника, что характерно именно для привычного латерального вывиха надколенника [8].



а *б* *в*

Рис. 3. МР-томограммы коленного сустава в режиме PD FS с подавлением сигнала от жировой ткани (*а* – корональная проекция, *б* – сагиттальная проекция, *в* – аксиальная проекция) при привычном вывихе надколенника. Стрелками отмечено характерное расположение зон ушиба кости передней поверхности латерального мыщелка бедренной кости и медиальной части надколенника
Fig. 3. MRI images of the knee in PD FS mode with signal suppression f*rom adipose tissue* (*a* – coronal view, *b* – sagittal view, *c* – axial view) with habitual dislocation of the patella. The arrows indicate the characteristic location of the bone bruise zones of the anterior surface of the lateral condyle of the femur and the medial part of the patella

В данном случае травма носит импакционный характер. Импакционные травмы обычно вызывают более выраженный отек костного мозга, чем дистракционные, связанные с разрывом связок [5].

Именно характерное расположение отека костной ткани позволяет с высокой точностью определить характер травмы у данного пациента [8].

Клинический случай 4. Субхондральный перелом (трабекулярный перелом) внутреннего мыщелка большеберцовой кости

Пациент 72 лет обратился с жалобами на боль в области коленного сустава, которая появилась через сутки после длительной (3-часовой) прогулки. На выполненных рентгенограммах патологии не выявлено. При МРТ исследовании отмечен отек области внутреннего мыщелка большой берцовой кости. В зоне отека костной ткани прослеживается искривленная линия, которая является гипоинтенсивной на Т1-взвешенных и в режиме PD с подавлением сигнала от жировой ткани и проходит параллельно суставной поверхности (рис. 4).

Эти изменения расцениваются [9] как субхондральный перелом или остеохондральный перелом, если линия заходит на суставную поверхность. В случае появления данного вида перелома без предшествующей травмы его следует рассматривать как субхондральный стрессовый перелом на фоне повышенных (повторяющихся) нагрузок или недостаточности (ослаблении) кости, возникающее, как правило, у пациентов с остеопорозом и снижением минеральной плотности костной ткани, встречающийся в зарубежной литературе под аббревиатурой SIF/SIFK (Subchondral insufficiency fracture of the knee) [10].

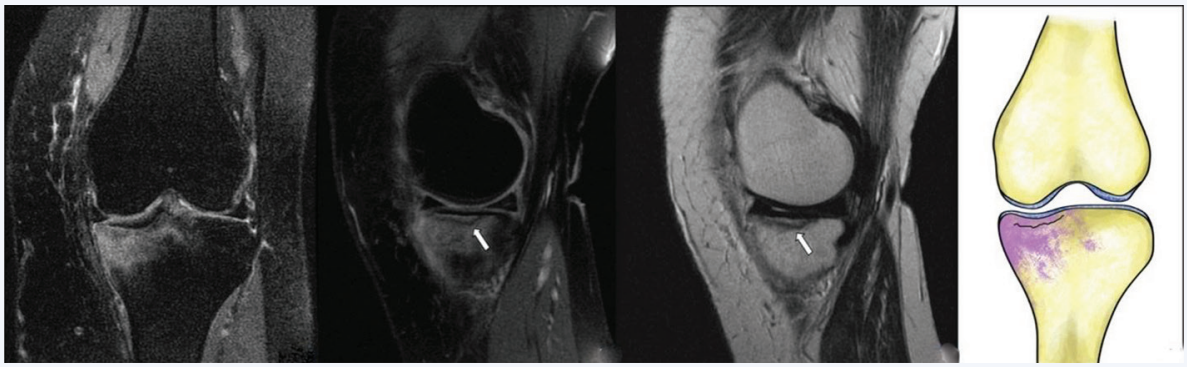


Рис. 4. МР-томограммы коленного сустава (*a* –корональная проекция в режиме PD FS с подавлением сигнала от жировой ткани, *b* – сагиттальная проекция в режиме PD FS с подавлением сигнала от жировой ткани, *c* – сагиттальная проекция в режиме Т1) и графическое изображение (*d*) при субхондральном переломе внутреннего мыщелка большеберцовой кости. Стрелками отмечена линия перелома
Fig. 4. MRI images of the knee (*a* – coronal view in PD FS mode with signal suppression *from adipose tissue*, *b* – sagittal view in PD FS mode with signal suppression *from adipose tissue*, *c* – sagittal view in T1-weighted sequences) and a graphic image (*d*) with a subchondral fracture of the medial condyle of the tibia. The arrows mark the fracture line

Клинический случай 5. Остеохондральный перелом (костно-хрящевой перелом) наружного мыщелка бедренной кости

Пациент Б. 43 года обратился с жалобами на боль в области левого коленного сустава. В анамнезе травма около 3 нед. назад: падение на улице с упором на область коленного сустава. Особенности МРТ: на фоне отека костной ткани прослеживается линия остеохондрального перелома (рис. 5), которая проходит через субхондральную кость с переходом на суставную поверхность и гиалиновый хрящ, что подчеркивает именно остеохондральный характер повреждения. Наличие характерной для перелома линии отличает данное повреждение от ушиба костной ткани или начальной стадии асептического некроза мыщелка.

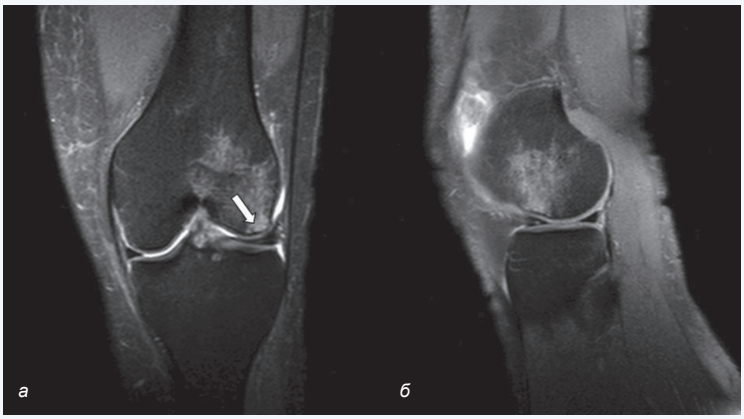


Рис. 5. МР-томограммы коленного сустава в режиме PD FS с подавлением сигнала от жировой ткани (а корональная проекция, б сагиттальная проекция) при остеохондральном переломе наружного мыщелка бедренной кости. Стрелкой отмечена линия перелома
Fig. 5. MRI images of the knee in PD FS mode with signal suppression from adipose tissue (a coronal view, b sagittal view) in osteochondral fracture of the lateral condyle of the femur. The arrow marks the fracture line

Клинический случай 6. Импрессионный перелом внутреннего мыщелка большеберцовой кости слева

Пациентка Б. 31 год. Обратилась с жалобами на боль в области левого коленного сустава.

В анамнезе (4 нед. назад) падение на улице с упором на область левого сустава. Выполнена рентгенография, на которой не замечено патологии. На МРТ (рис. 6) на фоне выраженного отека медиального мыщелка большой берцовой кости определяется вдавление костного фрагмента с деформацией поверхности суставного хряща и субхондральной костной пластинки.

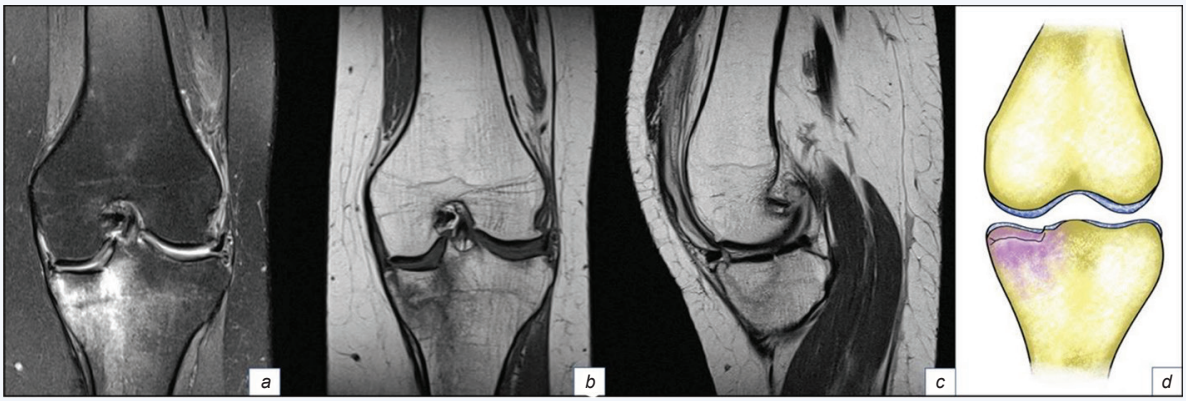


Рис. 6. МР-томограммы коленного сустава (*a* – корональная проекция в режиме PD FS с подавлением сигнала от жировой ткани, *b* – корональная проекция в режиме T1, *c* – сагиттальная проекция в режиме T2) и графическое изображение (*d*) при импрессионном переломе внутреннего мыщелка большеберцовой кости
Fig. 6. MRI images of the knee (*a* – coronal view in PD FS mode with signal suppression from adipose tissue, *b* – coronal view in T1-weighted sequences, *c* – sagittal view in T2-weighted sequences) and a graphic image (*d*) with an impression medial tibia plateau fracture

Клинический случай 7. Остеохондральный дефект

Пациент Б. 29 лет обратился с жалобами на боль в области коленного сустава, которая возникла 5 мес. назад. Появление боли связывал с пробежкой.

Характерной чертой МРТ изображения (рис. 7) является наличие дефекта гиалинового хряща, а незначительный отек костного мозга над областью костно-хрящевого дефекта говорит о хроническом характере процесса [11].

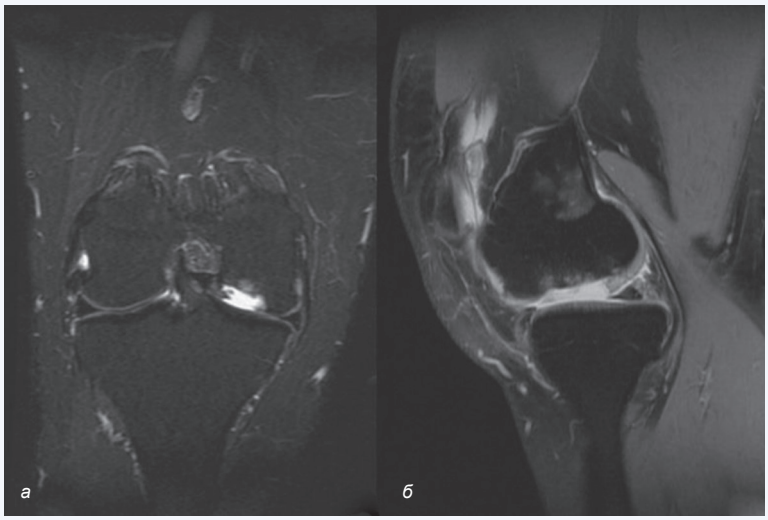


Рис. 7. МР-томограммы коленного сустава (а корональная проекция в режиме T2w-STIR, б сагиттальная проекция в режиме PD FS с подавлением сигнала от жировой ткани) при костно-хрящевом дефекте мыщелка бедренной кости
Fig. 7. MRI images of the knee (a coronal view in T2w-STIR, b sagitta view in PD FS mode with signal suppression from adipose tissue) with an osteochondral defect of the femoral condyle

Обсуждение

Приведенные клинические случаи показали, что при одинаковой жалобе и схожих обстоятельствах травмы вовлечение в процесс субхондральной кости может быть разной степени тяжести, в том числе с включением гиалинового хряща. Провести дифференциальный диагноз этих повреждений на основании только клиники и анамнеза не всегда возможно. Картина отека костной ткани, по данным МРТ, часто раскрывает механизм повреждения, даже если пациент затрудняется точно описать характер травмы. При оценке посттравматического «отека

костного мозга» и постановки правильного диагноза основное внимание уделяется его однородности, наличию гипоинтенсивной линии перелома в Т1-последовательностях и режимах с подавлением сигнала от жировой ткани, перехода данной линии на суставную поверхность, наличию или отсутствию деформации суставной поверхности и свободных внутрисуставных тел.

Ранее показано [12], что выявляемые на МРТ изменения в субхондральной кости при ушибе обусловлены микропереломами костных балок, повреждением кровеносных сосудов и проникновением интерстициальной жидкости и крови в межтрабекулярное пространство. Следует подчеркнуть, что эти изменения являются рентгеннегативными и выявляются только при МРТ исследовании.

Наиболее легко распознаваемые паттерны вызваны варусными (разрыв латеральной коллатеральной связки) и вальгусными (разрыв медиальной коллатеральной связки) повреждениями в области сустава [13], острыми разрывами ПКС с развитием контузии (ушиба) кости соприкасающихся «целующихся» поверхностей заднелатерального отдела плато большеберцовой кости и наружного мыщелка бедренной кости [7].

Так, соприкосновение поверхностей заднелатерального отдела плато большеберцовой кости и наружного мыщелка бедренной кости возникает во время травмы при краткосрочной дислокации большеберцовой кости кпереди относительно бедренной кости за счет напряжения четырехглавой мышцы с дальнейшим разрывом ПКС и возвращением голени в исходное положение. Отмечается вовлечение гиалинового хряща мыщелка бедренной кости в патологический процесс с развитием деформации суставной поверхности. Патология описывается как остеохондральное повреждение в тех случаях, когда отек кости сопровождается деформацией суставного хряща [5], что прослеживается на МРТ и представлено графически на рисунке 2.

Еще одной патологией, которую можно заподозрить по отеку костной ткани, является первичный или привычный вывих надколенника. Как правило, пациент попадает на прием к врачу после вправления надколенника, которое может происходить самостоятельно. При первичном вывихе пациент не всегда может объяснить, что произошло с коленным суставом во время травмы, тем более что при рентгенографии положение надколенника может быть не нарушено, и отсутствуют костные изменения. И только отек кости, выявленный по МРТ, может стать подтверждением произошедшего вывиха (см. рис. 3). Подобные повреждения в дальнейшим могут потребовать не только консервативной терапии с разгрузкой сустава, фиксации в ортезе и фармакотерапии, но и оперативного лечения.

Как правило, за счет хорошей васкуляризации трабекулярной кости посттравматический отек восстанавливаются достаточно хорошо [14], однако этот процесс занимает не менее 3 мес. после травмы. При этом ранее отмечено, что через 4 мес. отек костного мозга все еще присутствует у 69% пациентов, а через 12 мес. – у 12% [15]. Наличие гипоинтенсивной линии на Т1-взвешенных изображениях и в режимах с подавлением сигнала от жировой ткани позволяет с высокой достоверностью поставить диагноз субхондрального перелома [16]. Микроскопически это массивное повреждение костных трабекул в единой плоскости. При этом конфигурация кости не меняется – перелом остается рентгеннегативным, в том числе и при компьютерной томографии.

Несмотря на то, что субхондральные переломы могут происходить на фоне однократной травмы, чаще они возникают без травмы, на фоне повышенной нагрузки на сустав в сочетании с исходной недостаточной прочностью костной ткани [10] (см. рис. 4). Переход линии перелома на суставную поверхность и гиалиновый хрящ формирует остеохондральный перелом (см. рис. 5), который микроскопически также представляет собой массивное повреждение компактного вещества и костных трабекул субхондральной кости в одной плоскости, но уже является рентгенпозитивным типом повреждения [17].

Смещение (вдавление) костного фрагмента с деформацией поверхности суставного хряща и субхондральной костной пластинки при остеохондральном переломе рассматривается как особый тип костно-хрящевого перелома или импрессионный перелом [10] (см. рис. 6). В случае фрагментации субхондральной кости и отделения фрагмента в месте повреждения образуется остеохондральный дефект. Костно-хрящевые дефекты в этом случае могут быть результатом как острого травматического повреждения, так и смещения нестабильного фрагмента у пациентов с рассекающим остеохондритом [18] (см. рис. 7). Этот тип костно-хрящевого повреждения характеризуется локализованным очаговым дефектом суставного хряща и субхондральной кости.

Основной характерной чертой представленных случаев с развитием отека костного мозга является наличие травмы в анамнезе пациента. При отсутствии указаний на предшествующую травму либо сохранении отека кости более 6 мес. с момента травмы следует проводить дифференциальную диагностику с такими патологиями, как асептический некроз костей, остеит, ревматоидный артрит, метаболические артропатии, инфекционный артрит и неопластический процесс.

Заключение

В работе продемонстрированы особенности проявления «отека костного мозга» («bone marrow edema») при различной тяжести и характере травматического повреждения области коленного сустава.

Литература / References

1. Nguyen U.S., Zhang Y., Zhu Y., Niu J., Zhang B., Felson D.T. Increasing prevalence of knee pain and symptomatic knee osteoarthritis: survey and cohort data. *Ann. Intern. Med.* 2011;155(11):725–732. DOI: 10.7326/0003-4819-155-11-201112060-00004.
2. Azad H., Ahmed A., Zafar I., Bhutta M.R., Rabbani M.A., Kc H.R. X-ray and MRI correlation of bone tumors using histopathology as gold standard. *Cureus.* 2022; 14(7):e27262. DOI: 10.7759/cureus.27262.
3. Hodgson R.J., O'Connor P.J., Grainger A.J. Tendon and ligament imaging. *Br. J. Radiol.* 2012;85(1016):1157–1172. DOI: 10.1259/bjr/34786470.
4. Berger A. Magnetic resonance imaging. *BMJ.* 2002;324(7328):35. DOI: 10.1136/bmj.324.7328.35.
5. Eustace S., Keogh C., Blake M., Ward R.J., Oder P.D., Dimasi M. MR imaging of bone oedema: mechanisms and interpretation. *Clinical. Radiolol.* 2001;56(1):4–12. DOI: 10.1053/crad.2000.0585.
6. Smith R. Publishing information about patients. *BMJ.* 1995;311(7015):1240–1241. DOI: 10.1136/bmj.311.7015.1240.
7. Filardo G., Kon E., Tentoni F., Andriolo L., Di Martino A., Busacca M. et al. Anterior cruciate ligament injury: post-traumatic bone marrow oedema correlates with long-term prognosis. *Int. Orthop.* 2016;40(1):183–190. DOI: 10.1007/s00264-015-2672-3.

8. Sanders T.G., Paruchuri N.B., Zlatkin M.B. MRI of osteochondral defects of the lateral femoral condyle: incidence and pattern of injury after transient lateral dislocation of the patella. *AJR.* 2006;187(5):1332–1337. DOI: 10.2214/AJR.05.1471.
9. Viana S.L., Machado B.B., Mendlovitz P.S. MRI of subchondral fractures: a review. *Skeletal. Radiol.* 2014;43(11):1515–1527. DOI: 10.1007/s00256-014-1946-y.
10. Ochi J., Nozaki T., Nimura A., Yamaguchi T., Kitamura N. Subchondral insufficiency fracture of the knee: review of current concepts and radiological differential diagnoses. *Jpn. J. Radiol.* 2022;40(5):443–457. DOI: 10.1007/s11604-021-01224-3.
11. Gorbachova T., Melenevskky Y., Cohen M., Cerniglia B.W. Osteochondral lesions of the knee: Differentiating the most common entities at MRI. *Radiographics.* 2018;38(5):1478–1495. DOI: 10.1148/rg.2018180044.
12. Mink J.H., Deutsch A.L. Occult cartilage and bone injuries of the knee. Detection, classification and assessment with MR imaging. *Radiology.* 1989;170(3 Pt. 1):823–829. DOI: 10.1148/radiology.170.3.2916038.
13. Miller M.D., Osborne J.R., Gordon W.T., Hinkin D.T., Brinker M.R. The natural history of bone bruises. A prospective study of magnetic resonance imaging-detected trabecular microfractures in patients with isolated medial collateral ligament injuries. *Am. J. Sports Med.* 1998;26(1):15–19. DOI: 10.1177/03635465980260011001.
14. Vellet A.D., Marks P.H., Fowler P.J., Munro T.G. Occult posttraumatic osteochondral lesions of the knee: prevalence, classification and short-term sequelae evaluated with MR imaging. *Radiology.* 1991;178(1):271–276. DOI: 10.1148/radiology.178.1.1984319.
15. Bretlau T., Tuxøe J., Larsen L., Jørgensen U., Thomsen H.S., Lausten G. Bone bruise in the acutely injured knee. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2002;10(2):96–101. DOI: 10.1007/s00167-001-0272-9.
16. Maraqhelli D., Brandi M.L., Matucci Cerinic M., Peired A.J., Colagrande S. Edema-like marrow signal intensity: a narrative review with a pictorial essay. *Skeletal. Radiol.* 2021;50(4):645–663. DOI: 10.1007/s00256-020-03632-4.
17. Zanetti M, Bruder E, Romero J, Hodler J. Bone Marrow Edema Pattern in Osteoarthritic Knees: Correlation between MR Imaging and Histologic Findings. *Radiology*. 2000;215(3):835–840. DOI: 10.1148/radiology.215.3.r00jn05835.
18. Accadbled F., Vial J., de Guazy J.S. Osteochondritis dissecans of the knee. *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* 2018;104(1S):S97–S105. DOI: 10.1016/j.otsr.2017.02.016.

Информация о вкладе авторов

Торгашин А.Н. написание, коррекция статьи, изготовление графических рисунков.

Родионова С.С. – редакция текста статьи.

Морозов А.К. – редакция статьи, проверка соответствия материала.

Торгашина А.В. – оценка клинических случаев с проведением дифференциальной диагностики.

Магомедгаджиев Р.М. – набор клинических случаев, оценка МРТ исследований.

Федотов И.А. – набор клинических случаев, описание МРТ сканов, коррекция статьи.

Information on author contributions

Torgashin A.N. – writing, editing, graphic drawings.

Rodionova S.S. – editing.

Morozov A.K. – editing, material correspondence check.

Torgashina A.V. – assessment of clinical cases with differential diagnosis.

Magomedgadzhiev R.M. – clinical cases enrollment, evaluation of MRI studies.

Fedotov I.A. – clinical cases enrollment, description of MRI images, editing.

Сведения об авторах

Торгашин Александр Николаевич, канд. мед. наук, врач травматолог-ортопед, клинико-диагностическое отделение, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова. ORCID 0000-0002-2789-6172.
E-mail: Dr.torgashin@gmail.com.

Родионова Светлана Семеновна, д-р мед. наук, профессор, руководитель научного отдела метаболических остеопатий и опухолей костей, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова. ORCID 0000-0002-2726-8758.
E-mail: rod06@inbox.ru.

Морозов Александр Константинович, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением лучевой диагностики, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова. ORCID 0000-0002-9198-7917.
E-mail: morozovak@cito-priorov.ru.

Торгашина Анна Васильевна, канд. мед. наук, врач-ревматолог, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой. ORCID 0000-0001-8099-2107.
E-mail: anna.torgashina@gmail.com.

Магомедгаджиев Руслан Магомедгаджиевич, врач травматолог-ортопед, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова.
E-mail: arthro@list.ru.

Федотов Иван Андреевич, врач рентгенолог, Лечебно-диагностический центр «Кутузовский».
E-mail: fedotovmed@gmail.com.

Торгашин Александр Николаевич, e-mail: Dr.torgashin@gmail.com.

Поступила 15.05.2023

Information about the authors

Alexander N. Torgashin, Cand. Sci. (Med.), Traumatologist-Orthopedist, National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics named after N.N.Priorov. ORCID 0000-0002-2789-6172.
E-mail: Dr.torgashin@gmail.com.

Svetlana S. Rodionova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Scientific Department of Metabolic Osteopathies and Bone Tumors, National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics named after N.N. Priorov. ORCID 0000-0002-2726-8758.
E-mail: rod06@inbox.ru.

Alexander K. Morozov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Radiation Diagnostics Department, National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics named after N.N. Priorov. ORCID 0000-0002-9198-7917.
E-mail: morozovak@cito-priorov.ru.

Anna V. Torgashina, Cand. Sci. (Med.), Rheumatologist, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. ORCID 0000-0001-8099-2107.
E-mail: anna.torgashina@gmail.com.

Ruslan M. Magomedgadzhiev, Traumatologist-Orthopedist, National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics named after N.N. Priorov.
E-mail: arthro@list.ru.

Ivan A. Fedotov, Radiologist, Therapeutic and Diagnostic Center "Kutuzovsky".
E-mail: fedotovmed@gmail.com.

Alexander N. Torgashin, e-mail: Dr.torgashin@gmail.com.

Received May 15, 2023

CC BY 4.0

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-231-242
УДК 616-082-05:614.2]-036.8(571.16)

Оценка результативности мероприятий по совершенствованию системы маршрутизации пациентов при оказании плановой медицинской помощи (опыт Томской области)

М.А. Бабешина[1], С.В. Барановская[1], В.А. Бойков[1], И.А. Деев[2], О.С. Кобякова[2], Д.Ю. Перфильева[1], Л.М. Протасова[1], А.С. Сиротина[1], А.А. Таранов[3], И.П. Шибалков[2]

[1] Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации
634002, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

[2] Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации,
127254, Российская Федерация, Москва, ул. Добролюбова, 11

[3] Департамент здравоохранения Томской области,
634041, Российская Федерация, Томск, просп. Кирова, 41

Аннотация

Введение. В данной статье рассмотрены результаты разработки и внедрения организационных решений, направленных на сокращение сроков оказания плановой медицинской помощи (МП) пациентам в амбулаторных условиях и повышение ее доступности. Проблемы своевременности оказания плановой МП критически важны для сохранения здоровья населения и могут быть эффективно решены через создание системы управления потоками пациентов на всех этапах лечебно-диагностического процесса.

Цель исследования: разработать и оценить результативность мероприятий по совершенствованию системы организации плановой МП на примере медицинских организаций (МО) Томской области.

Материал и методы. В исследование были включены МО, оказывающие первичную медико-санитарную помощь в амбулаторных условиях (31 учреждение). Исследование проводилось поэтапно: 2018–2019 гг. – разработан и внедрен основной комплекс мероприятий (организация кабинетов плановой помощи (КОПП)), 2020–2021 гг. – подведены промежуточные итоги, 2022 г. – проведена оценка результативности. В зависимости от внедрения комплекса запланированных мероприятий все участники были разделены на две группы: группа А *(КОПП* организованы*)* и группа В (КОПП не организованы). Статистическая обработка выполнена программным пакетом STATISTICA 10.0.228.8.

Результаты. Установлено, что в МО, организовавших маршрутизацию через КОПП, удалось сократить длительность ожидания приема врача-специалиста в 2019 г. на 5,5% (p = 0,025) и длительность ожидания диагностического обследования на 16,6% (p = 0,041) по сравнению с 2018 г. В МО группы *В,* наоборот, по ряду параметров были зафиксированы негативные отклонения или значения остались без изменения.

Заключение. Проблемы доступности плановой МП могут быть эффективно решены через создание системы управления потоками пациентов на всех этапах лечебно-диагностического процесса.

Ключевые слова:	первичная медико-санитарная помощь, длительность ожидания плановой медицинской помощи, доступность медицинской помощи, маршрутизация пациентов, преемственность, координация, межуровневое взаимодействие, организация плановой помощи, управление потоками пациентов.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование не имело спонсорской поддержки.

Бабешина Марина Александровна, e-mail: mary.babeshina@gmail.com.

Для цитирования: Бабешина М.А., Барановская С.В., Бойков В.А., Деев И.А, Кобякова О.С., Перфильева Д.Ю., Протасова Л.М, Сиротина А.С., Таранов А.А., Шибалков И.П. Оценка результативности мероприятий по совершенствованию системы маршрутизации пациентов при оказании плановой медицинской помощи (опыт Томской области). *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2023;39(3):231–242. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-231-242.

Assessment of the effectiveness of measures to improve the patient routing system in the provision of planned medical care (experience of Tomsk region)

Marina A. Babeshina[1] Svetlana V. Baranovskaya[1], Vadim A. Boykov[1], Ivan A. Deev[2], Olga S. Kobyakova[2], Daria Y. Perfilieva[1], Lubov M. Protasova[1], Alina S. Sirotina[1], Alexander A. Taranov[3], Ivan P. Shibalkov[2]

[1] Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation,
2, Moskovsky Tract, Tomsk, 634002, Russian Federation

[2] Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation,
11, Dobrolubova str., Moscow, 127254, Russian Federation

[3] Department of Health of Tomsk region,
41, Kirova avenue, Tomsk, 634041, Russian Federation

Abstract

Introduction. This article reviews the results of the development and implementation of organizational solutions aimed at reducing the time of providing routine medical care to patients in outpatient settings and increasing its availability. Among the reasons negatively affecting the waiting times for medical care are complex routing schemes and the high level of administrative overhead that accompanies each stage of the treatment and diagnostic process.

Aim: To develop and evaluate the effectiveness of measures to improve the system of organization of planned medical care on the example of medical organizations of Tomsk region.

Material and Methods. The study included medical organizations providing primary health care in outpatient settings (31 institutions). The study was conducted in stages: 2018–2019 the main set of measures (creation of offices of the organization of planned care) was developed and implemented, 2020–2021 – summarized interim results, 2022 – performance assessment was carried out. For comparative analysis all medical organizations were divided into 2 groups (group A and group B) depending on implementation of planned activities. Statistical processing was performed using the Statistica 10.0.228.8 software package.

Results. It was found that the waiting time for a doctor's consultation Group A reduced by 5.5% ($p = 0.025$) in 2019 compared with 2018, in contrast to Group B. The waiting time for a routine diagnostic examination in Group A also reduced by 16.6% in 2019 compared to 2018 ($p = 0.041$), while no differences were found between waiting times for routine diagnosis in Group B for the same period ($p = 0.101$).

Summary. The study has shown that the problems of accessibility of planned medical care can be effectively solved through the creation of a patient flow management system at all stages of the treatment and diagnostic process.

Keywords:	primary health care, waiting time for planned care, accessibility of medical care, routing of patients, continuity, coordination, interlevel interaction, organization of planned care, management of patient flows.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the study had no sponsorship.
For citation:	Babeshina M.A., Baranovskaya S.V., Boykov V.A., Deev I.A., Kobyakova O.S., Perfilieva D.Y., Protasova L.M., Sirotina A.S., Taranov A.A., Shibalkov, I.P. Assessment of the effectiveness of measures to improve the patient routing system in the provision of planned medical care (experience of Tomsk region). *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2023;38(3):231–242. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-3-231-242.

Актуальность

Первичная медико-санитарная помощь (ПМСП) представляет собой самый массовый сегмент системы организации медицинской помощи (МП), условия ее оказания во многом определяют общественное мнение о функционировании отрасли здравоохранения и влияют на уровень удовлетворенности населения качеством и доступностью МП [1–3].

В настоящее время вопросы повышения доступности МП как одного из индикаторов качества широко обсуждаются экспертами в области здравоохранения, экономики и социологии, что свидетельствует о высокой социальной значимости данной проблематики [2–5].

Среди факторов, сдерживающих развитие ПМСП на современном этапе, эксперты отмечают кадровый дефицит в первичном звене здравоохранения, неоптимальное использование потенциала квалифицированных медицинских специалистов, отсутствие координации и преемственности как между структурными подразделениями внутри МО, так и между МО различного уровня при оказании МП [5–6]. Организационные барьеры в процессе оказания МП оказывают негативное воздействие на результативность лечебно-диагностических мероприятий в целом и на уровень комплаентности пациентов в частности [3]. Как следствие, затягиваются сроки первичной диагностики, повышается риск неблагоприятного исхода заболевания и формирования хронических патологий.

В Томской области в качестве системного решения проблемы доступности плановой МП в 2018–2019 гг. был реализован комплекс мероприятий по совершенствованию взаимодействия субъектов регионального здравоохранения, включавший создание кабинетов организации плановой помощи (КОПП) и координацию деятельности МО по сопровождению пациентов от обращения в МО до получения МП.

Цель исследования: разработать и провести оценку результативности мероприятий по совершенствованию системы организации плановой МП на примере МО Томской области.

Материал и методы

В период проведения исследования система здравоохранения Томской области включала 72 государственные МО, из них 69 учреждений подчинения субъекта, две федеральных и одна ведомственная МО.

Одним из ключевых решений по устранению организационных факторов, негативно влияющих на длительность ожидания плановой МП, стало создание КОПП на базе МО, оказывающих ПМСП взрослому населению по территориально-участковому принципу. Задача новых структур состояла в координации взаимодействия между пациентами и МО в процессе оказания плановой МП, включая:

– определение последовательности прохождения пациентом назначенных лечебно-диагностических мероприятий;

– запись в расписание на медицинские услуги (МУ), включая сторонние МО;

– формирование пакета документов, необходимых для получения МУ;

– мониторинг прохождения пациентом назначенных лечебно-диагностических мероприятий.

Таким образом, решения были направлены на исключение непрофильных функций у врача и сведение к минимуму участия пациента в документообороте между медицинскими кабинетами и МО. Важно отметить, что при полноценном выполнении всех задач МО разделяла с пациентом ответственность за своевременное завершение обследования.

Комплекс организационных решений вошел в региональный стандарт организации МП (Стандарт), основные положения которого были реализованы в 2019 г. на основании распоряжения Департамента здравоохранения Томской области (ДЗТО) от 10.09.2018 г. № 817 «Об утверждении Стандарта организации амбулаторной помощи на территории Томской области» [6]. Мероприятия распространялись на МО, подведомственные ДЗТО (31 МО), в том числе:

– городские поликлиники – 6;

– поликлиники и поликлинические отделения в составе районных больниц – 19;

– поликлиники и поликлинические отделения в составе городских больниц – 6.

Все МО входили в единое информационное пространство на платформе медицинской информационной системы Томской области (МИС ТО). Система обеспечивала технические условия и возможности для обмена цифровыми данными между МО и централизованного сбора показателей со всей сети МО, подведомственных ДЗТО, для анализа объективных данных и принятия управленческих решений.

Мероприятия по внедрению функционала КОПП в деятельность МО проводились в соответствии с разработанным планом при методическом сопровождении и мониторинге со стороны ДЗТО. В 2020 г. по результатам первичной оценки уровня реализации мероприятий из общего количества МО были выделены 16 учреждений, выполнивших запланированные задачи в полном объеме, включая следующие ключевые требования Стандарта к организации КОПП:

– кабинет был выделен как отдельное структурное подразделение;

– организовано оформление комплекта документов и взаимодействие с внешними МО;

– организована предварительная запись пациентов на МУ и консультации врачей-специалистов как внутри МО, так и во внешние учреждения здравоохранения;

– обеспечен доступ к МИС ТО и опциям электронного расписания для первоочередной записи пациентов.

В остальных МО мероприятия по организации плановой помощи не удалось завершить в течение 2019 г., и сроки реализации были продлены до конца первого полугодия 2020 г. Однако в марте 2020 г. в связи с эпидемией новой коронавирусной инфекции COVID-19 в регионе был принят ряд организационных мер, направленных на предотвращение рисков распространения инфекции, включая приостановление оказания МП в плановой форме (распоряжение ДЗТО от 18.03.2020 г. № 233 «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на территории Томской области»).

В 2021–2022 гг. после снятия ограничений исследование было продолжено с целью оценки результативности управленческих решений и обоснования целесообразности продолжения работы по централизации управления потоками пациентов через специально созданные

структуры – КОПП. Для проведения сравнительного анализа были сформированы две группы МО из числа включенных в исследование: группа А, в которых КОПП были организованы и соответствовали требованиям Стандарта и группа *В*, в которых запланированные мероприятия в 2019 г. не были реализованы.

В группу *А* вошли 16 МО, в том числе 9 поликлиник в составе районных больниц, 4 городские поликлиники и 3 поликлиники в составе городских больниц. Группа *В* включала 15 МО, в том числе 10 поликлиник в составе районных больниц, 2 городские поликлиники и 3 поликлиники в составе городских больниц.

Данные для проведения исследования были экспортированы из МИС ТО, включавшие следующие деперсонализированные сведения: номер направления; дата выдачи направлений; пол пациента; диагноз пациента; код медицинской услуги, МО, выдавшая направление; МО, оказавшая МУ; дата обращения в МО; статус оказания медицинской услуги. За единицы наблюдения были приняты случаи направлений пациентов старше 18 лет с установленным диагнозом хронического неинфекционного заболевания (ХНИЗ) во внешние МО (подведомственные ДЗТО) за 2018–2019 гг.

В диапазон заболеваний вошли диагнозы ХНИЗ, которые, по данным официальной статистики, являются наиболее распространенными причинами инвалидизации и смертности как в России, так и во всем мире: злокачественные новообразования (коды диагнозов по МКБ-10: С00–С97), болезни системы кровообращения (коды диагнозов по МКБ-10: I10–I15, I20–I25, I44–I49, I50, I65.2, I67.8, I69.0–I69.4), болезни органов дыхания (коды диагнозов по МКБ-10: J41.0, J41.1, J41.8, J44.0 J44.8, J44.9, J47.0, J45.0, J45.1, J45.8, J45.9, J84.1) и сахарный диабет (коды диагнозов по МКБ-10: Е10-Е14) [7].

Общее количество наблюдений для проведения исследования включало 80195 случаев направлений пациентов во внешние МО, в том числе 27508 мужчин (34,4%) и 52687 женщин (65,6%). Процентное соотношение в структуре направлений по нозологическом категориям представлено на рисунке 1.

На консультации врачей-специалистов в 2018 г. было выдано 11674 (38,5%) направлений и 14597 (29,3%) направлений в 2019 г., на диагностические исследования – 10948 (36,1%) и 12292 (24,6%) в 2018 и 2019 гг. соответственно, на плановую госпитализацию – 7707 (25,4%) в 2018 г. и 22977 (46,1%) в 2019 г.

Анализ результативности организационных мероприятий проводился на основе разработанных критериев, оценивающих степень достижения запланированных результатов (рис. 2).

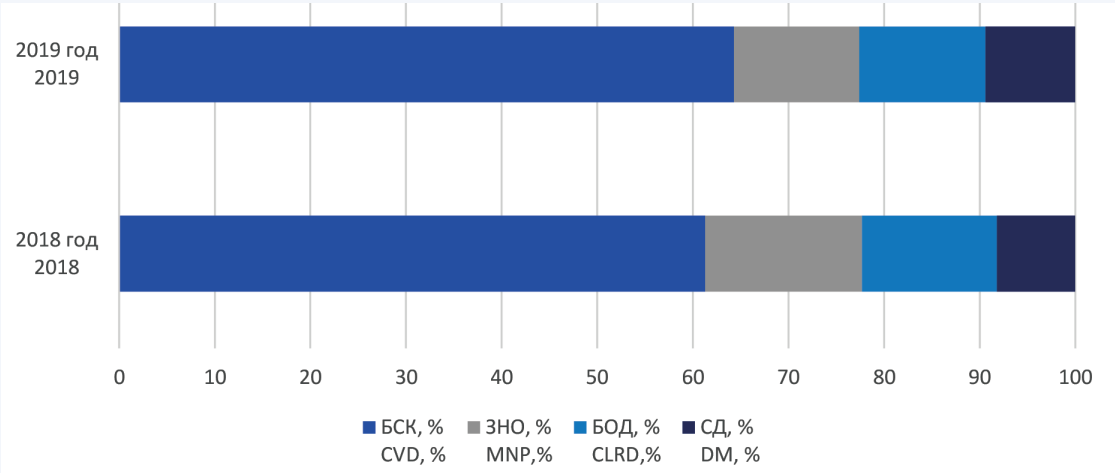


Рис. 1. Структура направлений по нозологическим группам за 2018–2019 гг., %
Примечание: БСК – болезни системы кровообращения, ЗНО – злокачественные новообразования, БОД – болезни органов дыхания, СД – сахарный диабет.
Fig. 1. Structure of referrals by nosological groups for 2018–2019
Note: CVD – cardiovascular Disease, MNP – malignant neoplasms, CLRD – chronic lower respiratory diseases, DM – diabetes mellitus.

В настоящей статье представлены итоги предварительного анализа результативности по критериям, оценивающим удовлетворенность пациентов сроками ожидания плановой МП (сокращение средней длительности ожидания консультации врача-специалиста; сокращение средней длительности ожидания диагностического обследования) и преемственность между этапами лечебно-диагностического процесса (увеличение доли пациентов, записанных к врачам сотрудниками МО, от общего количества пациентов, направленных на консультации; сокращение доли пациентов, записавшихся на повторный прием через регистратуру). Для статистической обработки результатов исследования был использован пакет прикладных программ STATISTICA 10.0.228.8. В результате применения критерия Шапиро – Уилка было установлено, что распределение количественных данных, полученных в ходе исследования, не соответствует нормальному закону. Поэтому все количественные показатели представлены в виде медианы (*Me*) и межквартильного размаха [Q_1; Q_3] в формате *Me* [Q_1; Q_3]. Динамика исследуемых показателей оценивалась с помощью критерия Уилкоксона, межгрупповые сравнения проводились с использованием *U*-критерия Манна – Уитни. Критическое значение уровня значимости (*p*) принималось равным 0,05.

Рис. 2. Запланированные результаты реализации мероприятий по совершенствованию системы организации плановой МП в сопоставлении с критериями, оценивающими степень их достижения
Примечание: ТПГГ – территориальная программа государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи.
Fig. 2. Planned results of the implementation of measures to improve the system of organization of planned medical care in comparison with the criteria assessing the degree of their achievement
Note: TPSG – Territorial program of state guarantees of free medical care.

Таблица 1. Динамика показателей результативности мероприятий по совершенствованию системы организации плановой медицинской помощи за 2018–2019 гг.

Table 1. Dynamics of performance indicators of measures to improve the system of organizing of planned medical care for 2018-2019 years

№	Показатели Indicators	Все МО Томской области All medical organizations of Tomsk region *(n = 31)*		Группа А Group *A* (*n* = 16)		Группа *B* Group *B* *(n = 15)*	
		2018	2019	2018	2019	2018	2019
1	Медиана длительности ожидания приема врача-специалиста *Me* [Q_1; Q_3], дней Average waiting time to see a doctor *Me* [Q_1; Q_3], days	18 [8; 31]	19 [8; 32]	18 [7; 31]	17 [7; 30]	18 [8; 31]	20 [9; 33]
2	Медиана длительности ожидания диагностического исследования, *Me* [Q_1; Q_3], дней Average waiting time for planned diagnostics, *Me* [Q_1; Q_3], days	16 [7;28]	17 [8; 29]	18 [8;29]	15 [7; 27]	14 [7; 27]	19 [9; 30]
3	Доля пациентов, записанных к врачам сотрудниками медицинской организации, от общего количества пациентов, направленных на консультации, *Me* [Q_1; Q_3], % Proportion of patients registered with doctors by employees of the medical organization out of the total number of patients referred for consultations, *Me* [Q_1; Q_3], %	58,35 [50,29; 68,13]	66,56 [52,70; 72,70]	58,28 [46,60; 64,43]	69,03 [56,57; 76,47]	59,16 [51,21; 70,39]	60,29 [41,69; 67,01]
4	Доля пациентов, записавшихся на повторный прием через регистратуру, *Me* [Q_1; Q_3], % Proportion of patients who made a repeat appointment with a doctor through the registrar's office, *Me* [Q_1; Q_3], %	4,68 [2,30; 13,50]	3,16 [1,30; 6,18]	5,76 [2,30; 13,55]	2,71 [0,82; 6,18]	3,89 [1,78; 14,12]	3,95 [1,50; 7,58]

Примечание: в ячейках с серой заливкой уровень значимости различий $p \le 0,05$.

Note: in cells with gray shading the significance level of differences $p \le 0,05$.

Результаты

В таблице 1 представлены предварительные итоги сравнительной оценки показателей результативности организационных решений за 2018–2019 гг. в целом по МО, участвующим в реализации Стандарта и в стратификации по группам *A* и *B*.

Данные, полученные по итогам проведенного статистического анализа, демонстрируют позитивные изменения в МО группы А по показателям, на которые были направлены ключевые мероприятия по совершенствованию системы организации плановой МП в МО Томской области. Далее представленные результаты будут рассмотрены более детально.

Анализ длительности ожидания оказания плановой МП

Оценка средней длительности сроков ожидания приема врача-специалиста

В масштабах региона статистически значимых различий между сроками ожидания плановой консультации врача-специалиста в 2018 и в 2019 гг. не зарегистрировано (p = 0,689). Однако данные сравнительного анализа динамики в группах *A* и *B* продемонстрировали позитивные изменения в сроках ожидания приема врача-специалиста в МО группы *A* (↓5,55%, p = 0,025). В МО группы *B* наблюдалась противоположная ситуация – сроки ожидания консультации врача-специалиста увеличились с 18 [8; 31] дней в 2018 г. до 20 [9; 33] дней в 2019 г. (p = 0,006) (табл. 2).

Сравнение значений исследуемого показателя в разрезе нозологических категорий показало, что в целом по региону длительность ожидания консультации врача-специалиста в 2019 г. увеличилась среди пациентов с БОД на 22,22% по сравнению с 2018 г. (2018 г. – 18 [18; 29] дней; 2019 г. – 22 [12; 34] дня; p = 0,003) и СД – 7,69% (2018 г. – 13 [6; 28] дней, 2019 г. – 14 [6; 28] дней; p = 0,010). В этом же периоде в МО группы *A* статистически значимых изменений исследуемого показателя не зарегистрировано. В МО группы *B*, напротив, выявлена негативная динамика средней длительности ожидания консультации врача-специалиста среди пациентов с БСК – значение данного параметра стало больше на 5,00% (2018 г. – 20 [10; 31] дней; 2019 г. – 21 [11; 32] день, p = 0,028).

Таблица 2. Динамика показателя «Медиана длительности ожидания плановой консультации врача-специалиста» за 2018–2019 гг.

Table 2. Dynamics of the indicator “Average waiting time for a doctor’s consultation” for 2018–2019

№	Показатели Indicators	Все МО Томской области *Me* [Q_1; Q_3], дней All medical organizations of Tomsk region *Me* [Q_1; Q_3], days *(n = 31)*			Группа А *Me* [Q_1; Q_3], дней Group A *Me* [Q_1; Q_3], days *(n = 16)*			Группа *B* *Me* [Q_1; Q_3], дней Group B *Me* [Q_1; Q_3], days *(n = 15)*		
		2018	2019	*p*	2018	2019	*p*	2018	2019	*p*
1	Медиана длительности ожидания приема врача-специалиста, в том числе: Average waiting time to see a doctor, including:	18 [8; 31]	19 [8; 32]	0,689	18 [7; 31]	17 [7; 30]	0,025	18 [8; 31]	20 [9; 33]	0,006
1.1	пациентами с диагнозами БСК by patients diagnosed with CVD	20 [9; 31]	21 [10; 33]	0,286	20 [9; 31]	20 [8; 33]	0,068	20 [10; 31]	21 [11; 32]	0,028
1.2	пациентами с диагнозами ЗНО by patients diagnosed with MNP	16, [7; 34]	15 [7; 32]	0,333	16 [7; 35]	13 [6; 29]	0,233	16 [7; 33]	18 [8; 36]	0,861
1.3	пациентами с диагнозами БОД by patients diagnosed with CLRD	18 [8; 29]	22 [12; 34]	0,003	18 [8; 28]	20 [10; 30]	0,397	19 [8; 30]	24 [13; 35]	0,191
1.4	пациентами с диагнозами СД by patients diagnosed with DM	13 [6; 28]	14 [6; 28]	0,010	13 [5; 28]	12 [6; 26]	0,333	14 [6; 29]	14 [6; 27]	0,101

Примечание: БСК – болезни системы кровообращения, ЗНО – злокачественные новообразования, БОД – болезни органов дыхания, СД – сахарный диабет.

Note: CVD – cardiovascular disease, MNP – malignant neoplasms, CLRD - chronic lower respiratory diseases, DM – diabetes mellitus.

Для оценки результативности решений в зависимости от внедрения в МО мероприятий по организации КОПП был проведен сравнительный анализ сроков ожидания плановой консультации врача-специалиста между группами *A* и *B* в 2018 и 2019 гг., результаты которого представлены в таблице 3.

Таблица 3. Межгрупповое сравнение показателя «Медиана длительности ожидания плановой консультации врача-специалиста» в разрезе нозологических категорий пациентов за 2018–2019 гг.

Table 3. Cross-group comparison of the indicator “Average waiting time for medical consultation” by nosological categories of patients for 2018–2019

№	Показатели Indicators	2018			2019		
		Группа А, *Me* [Q_1; Q_3] дней Group A *Me* [Q_1; Q_3], days *(n = 16)*	Группа *B*, *Me* [Q_1; Q_3], дней Group B *Me* [Q_1; Q_3], days *(n = 15)*	*p*	Группа А, *Me* [Q_1; Q_3], дней Group A *Me* [Q_1; Q_3], days *(n = 16)*	Группа *B*, *Me* [Q_1; Q_3], дней Group B *Me* [Q_1; Q_3], days *(n = 15)*	*p*
1	Медиана длительности ожидания приема врача-специалиста, в том числе: Average waiting time to see a doctor, including:	18 [7; 31]	18 [8; 31]	0,886	17 [7; 30]	20 [9; 33]	< 0,001

Окончание табл. 3
End of table 3

№	Показатели Indicators	2018			2019		
		Группа А, *Me* [Q_1; Q_3] дней Group A *Me* [Q_1; Q_3], days *(n = 16)*	Группа *B*, *Me* [Q_1; Q_3], дней Group B *Me* [Q_1; Q_3], days *(n = 15)*	*p*	Группа А, *Me* [Q_1; Q_3], дней Group A *Me* [Q_1; Q_3], days *(n = 16)*	Группа *B*, *Me* [Q_1; Q_3], дней Group B *Me* [Q_1; Q_3], days *(n = 15)*	*p*
1.1	пациентами с диагнозами БСК by patients diagnosed with CVD	20 [9; 31]	20 [10; 31]	0,886	20 [8; 33]	21 [11; 32]	0,136
1.2	пациентами с диагнозами ЗНО by patients diagnosed with MNP	16 [7; 35]	16 [7; 33]	0,530	13 [6; 29]	18 [8; 36]	< 0,001
1.3	пациентами с диагнозами БОД by patients diagnosed with CLRD	18 [8; 28]	19 [8; 30]	0,192	20 [10; 30]	24 [13; 35]	< 0,001
1.4	пациентами с диагнозами СД by patients diagnosed with DM	13 [5; 28]	14 [6; 27]	0,125	12 [6; 26]	14 [6; 27]	0,014

Примечание: БСК – болезни системы кровообращения, ЗНО – злокачественные новообразования, БОД – болезни органов дыхания, СД – сахарный диабет.

Note: CVD – cardiovascular disease, MNP – malignant neoplasms, CLRD – chronic lower respiratory diseases, DM - diabetes mellitus.

Межгрупповое сравнение показателей средней длительности ожидания планового приема врача-специалиста в 2018 г. статистически значимых различий между группами *A* и *B* не показало. В 2019 г. ситуация изменилась, так, в МО группы *A* средняя длительность ожидания консультации стала меньше, чем в МО группы *B* (группа А – 17 [7; 30] дней, группа *B* – 20 [9; 33] дней), $U = 24271678{,}0$; $p < 0{,}001$.

Кроме того, в группе *B* отмечены более длительные сроки ожидания плановой консультации врача-специалиста среди пациентов с ЗНО, БОД и СД, чем в группе А, тогда как в 2018 г. статистически значимых различий по данным параметрам выявлено не было. Полученные результаты свидетельствуют о положительной динамике показателя в МО группы А, реализовавших требования к логистическим процессам при планировании маршрута пациента.

Оценка медианы длительности ожидания планового диагностического обследования

В таблице 4 представлены результаты динамики исследуемого показателя в целом по Томской области и в разрезе анализируемых групп МО за 2018–2019 гг. Значимых изменений в сроках ожидания диагностического обследования за 2018–2019 гг. на уровне региона не выявлено ($p = 0{,}600$).

При стратификации МО по группам, внедривших и не внедривших КОПП, было установлено, что в группе А длительность ожидания планового диагностического обследования в 2019 г. снизилась относительно 2018 г. на 16,66% ($p = 0{,}041$), в то время как в группе *B* изменений за этот же период не выявлено ($p = 0{,}101$).

Сравнительный анализ показателя в разрезе нозологий за 2018–2019 гг. продемонстрировал негативную динамику в группе *B* по категории БОД в 2019 г., темп прироста составил 33,33% ($p = 0{,}021$). В МО группы А статистически значимых различий в этом же периоде не выявлено.

Межгрупповое сравнение показателей в группах МО выявило, что длительность ожидания планового диагностического обследования в МО группы А в 2019 г. на 21,05% меньше, чем в группе *B*, при этом в 2018 г. значения этого параметра в группе А были больше на 28,57%, чем в группе *B* ($U = 13415820{,}0$; $p < 0{,}001$). Аналогичная картина наблюдалась при рассмотрении исследуемого показателя в разрезе нозологических категорий за 2019 г. Так, в МО группы *B* отмечены более длительные сроки ожидания планового диагностического обследования среди пациентов с БСК на 26,66% ($p < 0{,}001$), ЗНО на 40,00% ($p < 0{,}001$), БОД на 77,77% ($p < 0{,}001$) по сравнению с МО группы А (табл. 5).

Таблица 4. Динамика показателя «Медиана длительности ожидания планового диагностического обследования» за 2018–2019 гг.
Table 4. Dynamics of the indicator “Average waiting time for a planned diagnostic examination” for 2018–2019

№	Показатели Indicators	Все МО Томской области *Me* [Q_1; Q_3], дней All medical organizations of Tomsk region *Me* [Q_1; Q_3], days *(n = 31)*			Группа А *Me* [Q_1; Q_3], дней Group A *Me* [Q_1; Q_3], days *(n = 16)*			Группа *B* *Me* [Q_1; Q_3], дней Group B *Me* [Q_1; Q_3], days *(n = 15)*		
		2018	2019	*p*	2018	2019	*p*	2018	2019	*p*
1	Медиана длительности ожидания планового диагностического обследования, в том числе Average waiting time for planned diagnostics, including:	16 [7; 28]	17 [8; 29]	0,604	18 [8; 29]	15 [7; 27]	0,041	14 [7; 27]	19 [9; 30]	0,101
1.1	пациентами с диагнозами БСК by patients diagnosed with CVD	20 [9; 30]	19 [9; 30]	0,657	21 [11; 32]	17 [8; 28]	0,069	17 [7; 28]	20 [11; 31]	0,117

Окончание табл. 4
End of table 4

№	Показатели Indicators	Все МО Томской области *Me* [Q_1; Q_3], дней All medical organizations of Tomsk region *Me* [Q_1; Q_3], days *(n = 31)*			Группа А *Me* [Q_1; Q_3], дней Group A *Me* [Q_1; Q_3], days *(n = 16)*			Группа *B* *Me* [Q_1; Q_3], дней Group B *Me* [Q_1; Q_3], days *(n = 15)*		
		2018	2019	*p*	2018	2019	*p*	2018	2019	*p*
1.2	пациентами с диагнозами ЗНО by patients diagnosed with MNP	11 [6; 20]	12 [6; 23]	0,869	11 [6; 18]	10 [5; 21]	0,177	12 [6; 23]	14 [7; 24]	0,367
1.3	пациентами с диагнозами БОД by patients diagnosed with CLRD	11 [5; 23]	12 [6; 24]	0,206	10 [5; 22]	9 [4; 20]	0,530	12 [6; 24]	16 [7; 29]	0,021
1.4	пациентами с диагнозами СД by patients diagnosed with DM	15 [7; 28]	19 [9; 29]	0,861	15 [7; 28]	19 [10; 28]	0,433	14 [6; 28]	17 [8; 30]	0,266

Примечание: БСК – болезни системы кровообращения, ЗНО – злокачественные новообразования, БОД – болезни органов дыхания, СД – сахарный диабет.

Note: CVD – cardio-vascular disease, MNP – malignant neoplasms, CLRD – chronic lower respiratory diseases, DM – diabetes mellitus.

Таблица 5. Межгрупповое сравнение показателя «Медиана длительности ожидания планового диагностического обследования» в разрезе нозологических категорий пациентов за 2018–2019 гг.
Table 5. Cross-group comparison of the indicator “Average waiting time for a planned diagnostic examination” by nosological categories of patients in 2018–2019

№	Показатели Indicators	2018			2019		
		Группа А, *Me* [Q_1; Q_3] Group A *Me* [Q_1; Q_3], days *(n = 16)*	Группа *B*, *Me* [Q_1; Q_3] Group B *Me* [Q_1; Q_3], days *(n=15)*	*p*	Группа А, *Me* [Q_1; Q_3] Group A *Me* [Q_1; Q_3], days *(n = 16)*	Группа *B*, *Me* [Q_1; Q_3] Group B *Me* [Q_1; Q_3], days *(n = 15)*	*p*
1	Медиана длительности ожидания планового диагностического обследования, в том числе Average waiting time for planned diagnostics, including:	18 [8; 29]	14 [7; 27]	< 0,001	17 [8; 29]	19 [9; 30]	< 0,001
1.1	пациентами с диагнозами БСК by patients diagnosed with CVD	21 [11; 32]	17 [7; 28]	< 0,001	19 [9; 30]	20 [11; 31]	< 0,001
1.2	пациентами с диагнозами ЗНО by patients diagnosed with MNP	11 [6; 18]	12 [6; 23]	0,007	12 [6; 23]	14 [7; 24]	0,001
1.3	пациентами с диагнозами БОД by patients diagnosed with CLRD	10 [5; 22]	12 [6; 24]	0,017	12 [6; 24]	16 [7; 29]	< 0,001
1.4	пациентами с диагнозами СД by patients diagnosed with DM	15 [7; 28]	14 [6; 28]	0,139	19 [9; 29]	17 [8; 30]	0,368

Примечание: БСК – болезни системы кровообращения, ЗНО – злокачественные новообразования, БОД – болезни органов дыхания, СД – сахарный диабет.

Note: CVD – cardiovascular disease, MNP – malignant neoplasms, CLRD – chronic lower respiratory diseases, DM – diabetes mellitus.

Результаты проведенного анализа свидетельствуют о положительной динамике показателя «Медиана длительности ожидания диагностического обследования, дней» в МО группы А в 2019 г., здесь сроки ожидания сократились на 16,66% по сравнению с 2018 г. При этом в МО группы В сроки ожидания в 2019 г. значимо не изменились относительно 2018 г.

Анализ показателей преемственности между этапами оказания плановой МП

Вторая группа показателей оценивала влияние проведенных организационных мероприятий на степень участия пациентов и сотрудников МО в логистике лечебно-диагностических процессов, а именно в процессах записи пациентов на прием к врачу.

Оценка показателя «Доля пациентов, записанных к врачам сотрудниками медицинской организации, от общего количества пациентов, направленных на консультации, %»

Данный показатель оценивал процесс маршрутизации пациентов при направлении врачом-терапевтом участковым на дополнительные консультации врачей-специалистов.

На уровне региона медиана исследуемого показателя в 2018 г. составила 58,35 [50,29; 68,13]%, статистически значимой динамики по итогам 2019 г. не выявлено (66,56 [52,70; 72,70]%), $p = 0,065$.

Однако при сравнении внутригрупповой динамики было установлено, что в МО группы А доля пациентов, записанных на прием к врачу-специалисту сотрудниками МО, увеличилась на 10,76% (2019 г. – 69,03 [56,57; 76,47]%; 2018 г. – 58,28 [46,60; 64,43]%, $p = 0,013$). В МО группы *B* динамики показателя за аналогичный период не зарегистрировано (рис. 3).

При межгрупповом сравнении исследуемого показателя в рассматриваемый период статистически значимых различий не выявлено: в 2018 г. в группе А доля пациентов, записанных на прием к врачам-специалистам без обращения в регистратуру, составила 58,28 [46,60; 64,43]%, в группе *B* – 59,16 [51,21; 70,39]% ($U = 112,0$; $p = 0,767$). В 2019 г. значение этого показателя в группе А составило 69,03 [56,57; 76,47]%, в группе *B* – 60,29 [41,69; 67,01]%, ($U = 70,0$; $p = 0,050$).

Таким образом, положительная динамика в группе А в 2019 г. по сравнению с 2018 г. позволяет зафиксировать результативность проведенных организационных мero-

приятий по показателю «Доля пациентов, записанных к врачам-специалистам без обращения в регистратуру».

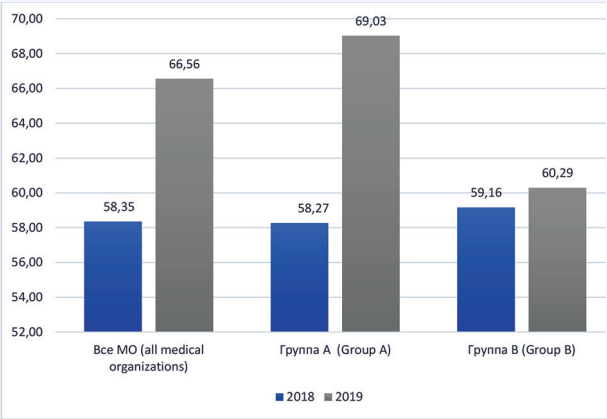


Рис. 3. Показатель «Доля пациентов, записанных к врачам сотрудниками медицинской организации, от общего количества пациентов, направленных на консультации, *Me* [Q_1; Q_3], %» в динамике по годам (2018–2019 гг.) и в распределении по группам
Fig. 3. The indicator "Proportion of patients registered with doctors by employees of the medical organization out of the total number of patients referred for consultations, *Me* [Q_1; Q_3], %" in dynamics by years (2018–2019) and in the distribution by groups

Оценка соотношения записей на повторный прием пациентами через регистратуру или call-центр

Важным параметром в обеспечении последовательности лечебно-диагностических мероприятий является запись на повторные явки сразу на приеме врачом или медицинской сестрой. В 2019 г. доля самостоятельных записей пациентов на повторный прием через обращение в регистратуру снизилась на 1,52% относительно 2018 г. (2018 г. – 4,68 [2,30; 13,50]) %; 2019 г. – 3,16 [1,30; 6,18]%, p = 0,006), что характеризует результат как положительный.

В группе А также отмечена позитивная динамика, что подтверждается снижением показателя на 3,06% в 2019 г. (2,71 [0,82; 6,18]%) по сравнению с 2018 г. (5,76 [2,30; 13,55]%), p = 0,002. В группе *В* за этот же период различий в динамике исследуемого показателя не выявлено (рис. 4).

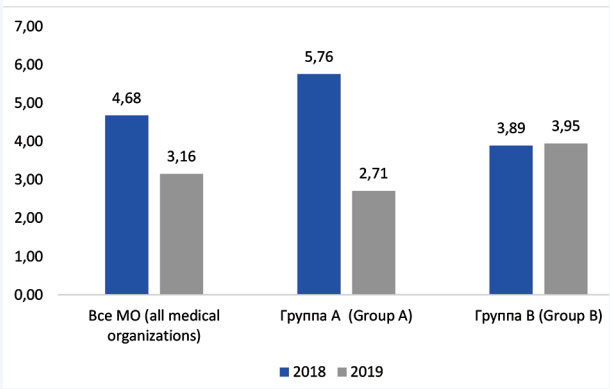


Рис. 4. Сравнительная характеристика показателя «Доля пациентов, записавшихся на повторный прием к врачу через регистратуру, %» в динамике по годам (2018–2019 гг.) и в распределении по группам
Fig. 4. Comparative characteristics of the indicator "Proportion of patients who made a repeat appointment with a doctor through the registrar's office, %" in dynamics by years (2018–2019) and in the distribution by groups

Полученные данные свидетельствуют о выраженной положительной динамике показателя «Доля пациентов, записавшихся на повторный прием самостоятельно (через регистратуру или call-центр), %» в целом по региону. Наибольший вклад в достижение такого результата внесли МО группы А, максимально реализовавшие задачи в соответствии с комплексом мероприятий, направленных на совершенствование системы маршрутизации пациентов при оказании плановой МП.

Обсуждение

Вопросы организации ПМСП актуальны для многих регионов Российской Федерации на протяжении последних десятилетий [5, 8, 9, 11]. Среди ключевых проблем, снижающих доступность МП, эксперты отмечают отдаленность МО от населенных пунктов, недостаточное материально-техническое оснащение, дефицит медицинских кадров в МО, оказывающих ПМСП, а также неоптимальное управление имеющимися ресурсами [5, 6, 8–11]. Авторы исследований предлагают различные способы для обеспечения доступности МП, включая внутреннюю реструктуризацию процессов организации ПМСП, развитие выездных форм при оказании МП жителям отдаленных населенных пунктов [8], оптимизацию процессов ресурсопотребления за счет сокращения непроизводственных затрат МО [4], использование информационных систем для оценки ресурсных возможностей МО и принятия управленческих решений [10].

В Томской области для решения вышеуказанных проблем в 2018–2022 гг. был реализован ряд системных решений, направленных на формирование оптимальной модели маршрутизации пациентов при оказании плановой МП, включая:

– анализ текущей модели организации МП в амбулаторных условиях на примере МО государственной системы здравоохранения Томской области;

– планирование целевого состояния модели с разработкой методологии организации КОПП и мероприятий по его внедрению в МО Томской области;

– реализацию плана мероприятий в МО Томской области с контролем и мониторингом ключевых событий со стороны ДЗТО;

– разработку методики оценки и проведения анализ результативности реализованных мероприятий.

В течение первого года реализации мероприятий (2019 г.) в 16 из 31 МО были организованы КОПП, кабинеты выполняли задачи по формированию маршрута пациентов и взаимодействовали с медицинскими учреждениями при планировании сроков прохождения каждого этапа лечебно-диагностического процесса. В 2022 гг. после снятия ограничений, связанных с риском распространения COVID-19, и возобновления работы КОПП в МО, было проведено исследование для оценки эффективности организационных решений и определения дальнейшей тактики внедрения модели.

Полученные данные, рассмотренные в настоящей статье, позволяют сделать выводы о результативности мероприятий по сокращению сроков ожидания плановой МП и преемственности между этапами ее оказания. Это подтверждается тем, что в МО, создавших структурные подразделения для маршрутизации и диспетчеризации потоков пациентов при направлении во внешние МО, достигнута положительная динамика по критериям, оценивающим сроки ожидания плановой МП и преемственность

между этапами ее оказания, в отличие от МО, не реализовавших запланированные изменения в период проведения исследования. Тот факт, что по ряду показателей до внедрения мероприятий ситуация в этих организациях была такой же или хуже, чем в МО группы *B*, свидетельствует о высоком потенциале предложенных организационных решений для обеспечения доступности плановой МП.

Что касается МО группы *B*, то здесь значения критериев не показали статистически значимой динамики в анализируемом периоде, более того, по некоторым показателям было выявлено ухудшение, внесшее свой вклад в негативный сдвиг динамики показателей средней длительности ожидания МП за 2018-2019 гг. в целом по Томской области.

Таким образом, проведенное исследование позволяет сделать выводы о перспективности выбранного направления для решения проблемы длительности ожидания плановой МП через создание КОПП в МО. Учитывая полученные результаты и проблемы, выявленные в ходе реализации мероприятий, включая взаимодействие между МО разных уровней, принято решение о продолжении исследования и тиражировании модели организации плановой помощи в МО Томской области, принимающих пациентов по направлению из других МО. В 2023 г. региональный Стандарт был дополнен соответствующим разделом, содержащим требования к организации КОПП в МО, оказывающих специализированную МП взрослому населению в плановой форме.

Заключение

В настоящее время вопросы повышения доступности МП для населения сохраняют свою актуальность на всех уровнях государственного управления. В рамках национального проекта «Здравоохранение» реализуются мероприятия по модернизации первичного звена здравоохранения, в регионах создают новые объекты для оказания ПМСП, проводится закупка медицинского оборудования, включая мобильные медицинские комплексы. Важность принимаемых государством мер определяет необходимость эффективного управления ресурсами здравоохранения на каждом уровне системы оказания МП.

Опыт Томской области по внедрению КОПП как связующих элементов логистических процессов взаимодействия МО при оказании плановой МП может быть рекомендован для повышения качества и доступности медицинской помощи населению в других регионах Российской Федерации.

Литература / References

1. Чукреев М.П., Калинкин Д.Е. Удовлетворенность качеством амбулаторно-поликлинической помощи студентов-медиков как элемент оценки действующей системы медицинского обслуживания. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2023;38(1):181–185.
[Chukreyev M.P., Kalinkin D.E. Satisfaction with the quality of outpatient care of medical students as an element of the assessment of the current system of medical care. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2023;38(1):181–185. (In Russ.)]. DOI: 10.29001/2073-8552-2023-38-1-181-185.
2. Вялых Н.А. Социальные представления о модели здравоохранения в Российском обществе. *Вестн. Том. гос. ун-та. Философия. Социология. Политология.* 2020;(56):157–172.
[Vyalyh N.A. Social perceptions of the health care model in Russian society. *Bulletin of Tomsk State University a. Philosophy. Sociology. Political Science.* 2020;(56):157–172. (In Russ.)]. DOI: 10.17223/1998863X/56/16.
3. Тимаков И.В. Реформа российского здравоохранения – угроза безопасности социальных групп или эволюция охраны здоровья? *Социодинамика.* 2020;(11).
[Timakov I.V. Reform of Russian health care – threat to the safety of social groups or evolution of health care? *Sociodynamics*. 2020;(11). (In Russ.)]. DOI: 10.25136/2409-7144.2020.11.33884.
4. Бакальская Е.В., Брыляева Е.В. Направления повышения эффективности медицинской организации. *Россия: тенденции и перспективы развития.* 2022;17(3):325–330.
[Bakalskaya E.V., Brylyaeva E.V. Trends in Improving the Efficiency of Medical Organization. *Russia: trends and prospects for development.* 2022;17(3):325–330. (In Russ.)]. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/napravleniya-povysheniya-effektivnosti-meditsinskoy-organizatsii/viewer (02.08.2023).
5. Шейман И.М., Шевский В.И., Сажина С.В. Приоритет первичной медико-санитарной помощи – декларация или реальность? *Социальные аспекты здоровья населения* [сетевое издание]. 2019;65(1).
[SHejman I.M., SHevskij V.I., Sazhina S.V. Priority of primary health care – a declaration or reality? *Social Aspects of Public Health* [online publication]. 2019;65(1). (In Russ.)]. DOI: 10.21045/2071-5021-2019-65-1-3.
6. Деев И.А., Кобякова О.С., Шибалков И.П., Протасова Л.М., Бойков В.А., Барановская С.В., Суворова Т.А., Бабешина М.А. Оптимизация маршрутизации потоков пациентов как основа повышения организационной эффективности оказания амбулаторно-поликлинической помощи (опыт Томской области). *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2020;35(4):95–102. DOI: 10.29001/2073-8552-2020-35-4-95-102.
[Deev I.A., Kobyakova O.S., Shibalkov I.P., Protasova L.M., Boykov V.A., Baranovskaya S.V., Suvorova T.A., Babeshina M.A. Optimization of patient flow routing as a basis for improving organizational efficiency of outpatient care (experience of the Tomsk region). *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2020;35(4):95–102. (In Russ.)]. DOI: 10.29001/2073-8552-2020-35-4-95-102.
7. Неинфекционные заболевания. Информационный бюллетень; Всемирная организация здравоохранения.
[Noncommunicable diseases. Fact sheets; World Health Organization. [Electronic resource]. (In Russ.)]. URL: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases (07.06.2022).
8. Руголь Л.В., Сон И.М., Кириллов В.И., Гусева С.Л. Организационные технологии, повышающие доступность медицинской помощи для населения. *Профилактическая медицина.* 2020;23(2):26–34.
[Rugol L.V., Son I.M., Kirillov V.I., Guseva S.L. Organizational technologies that increase the availability of medical care for the population. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2020;23(2):26–34. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/profmed20202302126.
9. Бойко А.Ю., Петросян К.М., Щербин А.В. Оценка качества и доступности амбулаторно-поликлинической помощи в г. Москве и отдельных регионах Российской Федерации. *Медицинский вестник МВД.* 2020;(3):7–14.
[Bojko A.YU., Petrosyan K.M., SHCHerbin A.V. Assessment of quality and accessibility of clinical outpatient medical carein moscow and some other regions. *Medical Bulletin of the Ministry of Internal Affairs.* 2020;(3):7–14. (In Russ.) URL: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43019628 (07.06.2022).
10. Бударин С.С., Эльбек Ю.В. Влияние качества управления ресурсами на доступность медицинской помощи. *Вестник Казанского государственного аграрного университета.* 2020;15(3(59)):88–93.
[Budarin S.S., Elbek Yu.V. Impact of resource management quality on access to health care. *Bulletin of the Kazan State Agrarian University*. 2020;15(3(59)):88–93. (In Russ.)]. URL: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44286306 (07.06.2022).
11. Жеребцова Т.А., Люцко В.В., Леонтьев С.Л., Михайлова Д.О., Ануфриева Е.В. Совершенствование организации первичной медико-санитарной помощи в Свердловской области. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики.* 2022;(3):427–446.
[Zherebtsova T.A., Liutsko V.V., Leontiev S.L., Mikhailova D.O., Anufrieva E.V. Improving the organization of primary health care in the Sverdlovsk region. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics.* 2022;(3):427–446. (In Russ.)]. DOI: 10.24412/2312-2935-2022-3-227-446.

Информация о вкладе авторов

Бабешина М.А. – разработка концепции плана мероприятий и дизайна исследования, разработка схемы маршрутизации пациентов, участие в реализации мероприятий, формирование базы данных, их анализ и интерпретация, написание и подготовка текста статьи.

Барановская С.В. – получение, анализ и интерпретация данных, написание и подготовка текста статьи.

Бойков В.А. – разработка концепции, плана мероприятий и дизайна исследования, разработка схемы маршрутизации пациентов, участие в реализации мероприятий, написание и подготовка текста статьи.

Деев И.А. – разработка концепции и дизайна исследования.

Кобякова О.С. – разработка концепции и дизайна исследования.

Перфильева Д.Ю. – получение, анализ и интерпретация данных для исследования; написание и подготовка текста статьи.

Протасова Л.М. – получение, анализ и интерпретация данных для исследования, написание и подготовка текста статьи.

Сиротина А.С. – получение, анализ и интерпретация данных, написание и подготовка текста статьи.

Таранов А.А. – разработка схемы маршрутизации пациентов, участие в реализации мероприятий, написание и подготовка текста статьи.

Шибалков И.П. – разработка схемы маршрутизации пациентов, написание и подготовка текста статьи.

Information on author contributions

Babeshina M.A. – development of research and design concept, patient flow routing procedure; participation in measures implementation; data analysis and interpretation; manuscript text preparation and writing.

Boykov V.A. – development of research concept and design, patient flow routing procedure, participation in the implementation of measures; manuscript text preparation and writing.

Baranovskaya S.V. – acquisition, analysis and interpretation of data, manuscript text preparation and writing.

Deev I.A. – development of research concept and design.

Kobyakova O.S. – development of research concept and design.

Perfilieva D.Y. – acquisition, analysis and interpretation of data; manuscript text preparation and writing.

Protasova L.M. – acquisition, analysis and interpretation of data; manuscript text preparation and writing.

Sirotina A.S. – acquisition, analysis and interpretation of data; manuscript text preparation and writing.

Taranov A.A. – development of patient flow routing procedure, participation in the implementation of measures; manuscript text preparation and writing.

Shibalkov I.P. – development of patient flow routing procedure, manuscript text preparation and writing.

Сведения об авторах

Бабешина Марина Александровна, ассистент, кафедра организации здравоохранения и общественного здоровья, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-2390-7935.
E-mail: mary.babeshina@gmail.com.

Барановская Светлана Викторовна, канд. мед. наук, доцент, кафедра организации здравоохранения и общественного здоровья, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-2587-2545.
E-mail: sv-baranovskaya@yandex.ru.

Бойков Вадим Андреевич, д-р мед. наук, доцент, кафедра организации здравоохранения и общественного здоровья, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-7532-7102.
E-mail: boykov85@mail.ru.

Деев Иван Анатольевич, д-р мед. наук, заместитель директора по организации здравоохранения Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-4449-4810.
E-mail: deevia@mednet.ru.

Кобякова Ольга Сергеевна, д-р мед. наук, профессор, директор Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-0098-1403.
E-mail: kobyakovaos@mednet.ru.

Перфильева Дарья Юрьевна, ассистент, кафедра организации здравоохранения и общественного здоровья, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-1168-7405.
E-mail: daria.perfileva@mail.ru.

Протасова Любовь Муратовна, ассистент, кафедра организации здравоохранения и общественного здоровья, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-6593-6585.
E-mail: zharmuhambetova.l@gmail.com.

Information about the authors

Marina A. Babeshina, Assistant Professor, Health Organization and Public Health Department, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0003-2390-7935.
E-mail: mary.babeshina@gmail.com.

Svetlana V. Baranovskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Health Organization and Public Health Department, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0003-2587-2545.
E-mail: sv-baranovskaya@yandex.ru.

Vadim A. Boykov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Health Organization and Public Health Department, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0001-7532-7102.
E-mail: boykov85@mail.ru.

Ivan A. Deev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Health Organization, Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-4449-4810.
E-mail: ivandeyev@yandex.ru.

Olga S. Kobyakova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0003-0098-1403.
E-mail: kobyakovaos@mednet.ru.

Daria Y. Perfileva, Assistant Professor, Health Organization and Public Health Department, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-1168-7405.
E-mail: daria.perfileva@mail.ru.

Lyubov M. Protasova, Assistant, Health Organization and Public Health Department, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0002-6593-6585.
E-mail: zharmuhambetova.l@gmail.com.

Alina S. Sirotina, Graduate Student, Health Organization and Public Health Department, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0003-1882-5038.
E-mail: sirotina.a1998@gmail.com.

Сиротина Алина Сергеевна, аспирант, кафедра организации здравоохранения и общественного здоровья, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-1882-5038.
E-mail: sirotina.a1998@gmail.com.

Таранов Александр Александрович, заместитель начальника по развитию, Департамент здравоохранения Томской области.
E-mail: taranovaa@dzato.tomsk.ru.

Шибалков Иван Петрович, канд. экон. наук, ведущий научный сотрудник отдела научных основ организации здравоохранения, Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-4255-6846.
E-mail: shibalkov.ivan@yandex.ru.

Бабешина Марина Александровна, e-mail: mary.babeshina@gmail.com.

Поступила 19.05.2023

Alexander A. Taranov, Deputy Head of the Department of Health of the Tomsk region for Development.
E-mail: taranovaa@dzato.tomsk.ru.

Ivan P. Shibalkov, Cand. Sci. (Econom.), Leading Research Scientist, Department of Scientific Bases of Healthcare Organization, Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-4255-6846.
E-mail: shibalkov.ivan@yandex.ru.

Marina A. Babeshina, e-mail: mary.babeshina@gmail.com.

Received May 19, 2023

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ! ДОРОГИЕ ДРУЗЬЯ!

Приглашаем вас принять активное участие в работе Пятого Всероссийского научно-образовательного форума с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал», который пройдет 24-26 апреля 2024 г. в формате онлайн (https://portal.cardio-tomsk.ru).

Форум становится авторитетным, ожидаемым и хорошо узнаваемым ежегодным научно-образовательным событием. Он позиционируется как мультидисциплинарное мероприятие, направленное на обмен передовыми научными знаниями и практическим опытом в области эпидемиологии, профилактики, диагностики, терапевтического и хирургического лечения широкого спектра заболеваний сердечно-сосудистой системы и коморбидной патологии, а также реабилитации здоровья пациентов с указанными проблемами.

В качестве лекторов, докладчиков и слушателей Форума приглашаются российские и зарубежные научные сотрудники и практикующие врачи, молодые ученые, аспиранты, ординаторы, работающие в современном тренде развития кардиологии, кардиохирургии и смежных клинических дисциплин.

В научную программу Форума будут включены пленарные и секционные заседания, сателлитные симпозиумы, круглые столы, мастер-классы, клинические разборы, образовательные семинары и школы, Конкурс на лучший доклад молодых ученых и специалистов, стендовые секции и др.

Программа Форума будет представлена к аккредитации в рамках системы Непрерывного медицинского образования (НМО) по широкому кругу клинических специальностей.

Ждем от вас: заявки на симпозиумы, доклады, Конкурс молодых ученых; тезисы.

Вся информация на https://portal.cardio-tomsk.ru/

Регистрация участников с 15.09.2023 г.

Уважаемые авторы статей издания «Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины»!

Редакция еженедельно получает большое количество рукописей, поэтому потребность в быстрых публикациях у авторов остается высокой. Исполнители как плановых научных исследований, так и инициативных работ, поддержанных различными фондами, в качестве элемента отчетов нуждаются в сведениях о публикациях результатов в высокорейтинговых журналах. С другой стороны, журнал обязан публиковать статьи высокого уровня, а задачи повышения качества иллюстративного материала и перевода на английский язык иногда вызывают сложности у авторов.

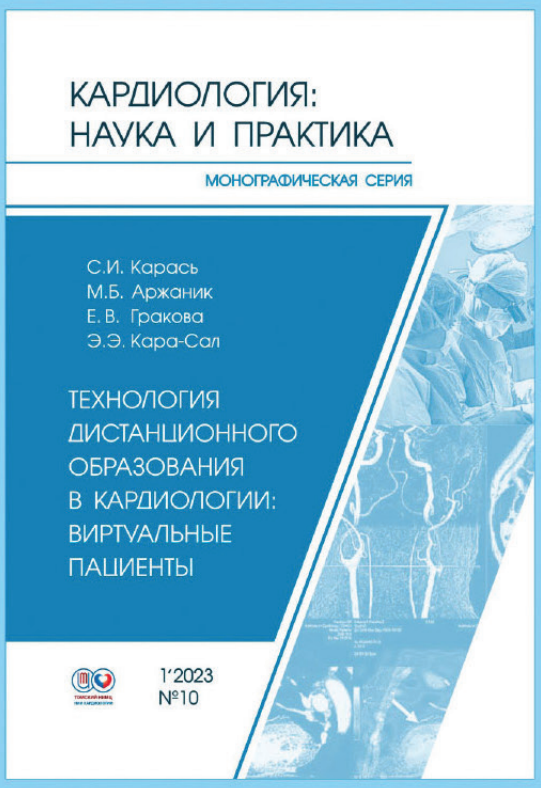
С 1 сентября 2023 года редакция «Сибирского журнала клинической и экспериментальной медицины» оказывает дополнительные платные услуги авторам рукописей.

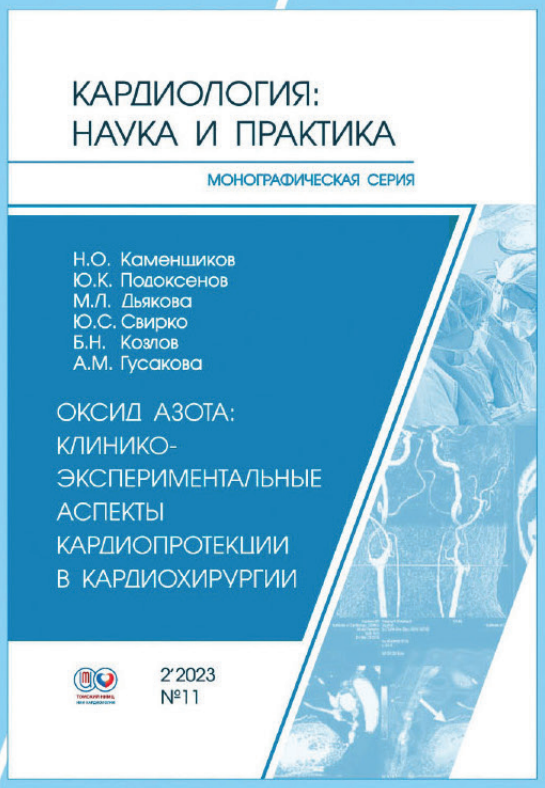
Публикация статей в журнале остается бесплатной, но при желании авторов рукописей, они могут воспользоваться услугами ускоренной редакционной обработки статьи, помощи в оформлении иллюстраций и переводе текста. Перечень дополнительных платных услуг для авторов рукописей размещен на сайте журнала, в разделе «Плата за публикацию» https://www.sibjcem.ru/jour/about/editorialPolicies#custom-3

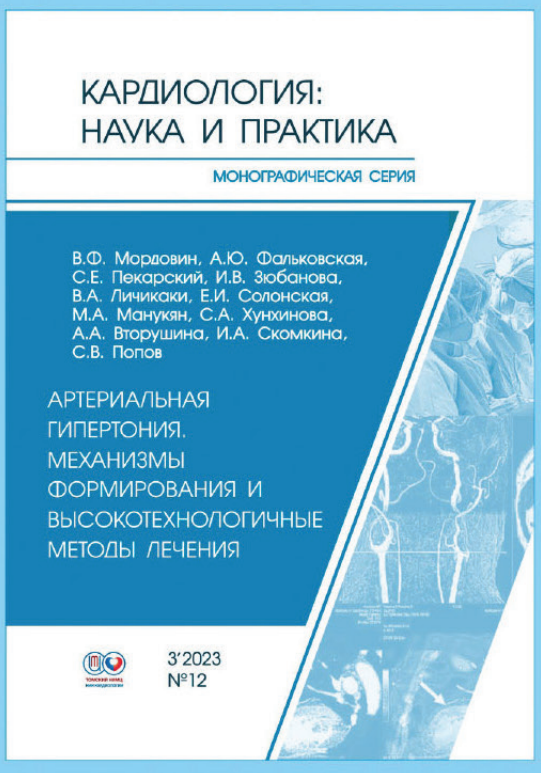
Для согласования дополнительных платных услуг редакции корреспондирующий автор отправляет письмо с перечнем дополнительных услуг, своим телефоном и WhatsApp на адрес ksi@cardio-tomsk.ru. Автор оплачивает услуги после получения ответного письма по реквизитам, содержащимся в нем, с указанием назначения платежа «За [Наименование услуги в соответствии с прейскурантом] рукописи [Фамилия И.О. первого автора, первые три слова названия]».

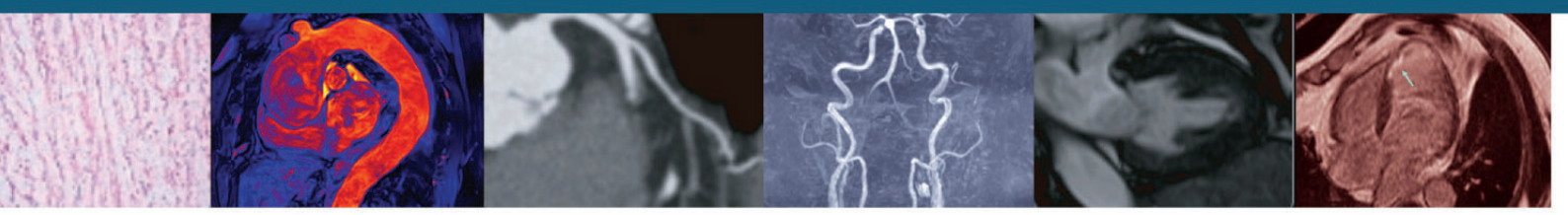
С уважением,
редакция издания «Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины»

ВЫШЛИ В СВЕТ


КАРДИОЛОГИЯ:
НАУКА И ПРАКТИКА
МОНОГРАФИЧЕСКАЯ СЕРИЯ
С.И. Карась
М.Б. Аржаник
Е.В. Гракова
Э.Э. Кара-Сал
ТЕХНОЛОГИЯ ДИСТАНЦИОННОГО ОБРАЗОВАНИЯ В КАРДИОЛОГИИ: ВИРТУАЛЬНЫЕ ПАЦИЕНТЫ
1'2023
№10


КАРДИОЛОГИЯ:
НАУКА И ПРАКТИКА
МОНОГРАФИЧЕСКАЯ СЕРИЯ
Н.О. Каменщиков
Ю.К. Подоксенов
М.Л. Дьякова
Ю.С. Свирко
Б.Н. Козлов
А.М. Гусакова
ОКСИД АЗОТА: КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ КАРДИОПРОТЕКЦИИ В КАРДИОХИРУРГИИ
2'2023
№11


КАРДИОЛОГИЯ:
НАУКА И ПРАКТИКА
МОНОГРАФИЧЕСКАЯ СЕРИЯ
В.Ф. Мордовин, А.Ю. Фальковская,
С.Е. Пекарский, И.В. Зюбанова,
В.А. Личикаки, Е.И. Солонская,
М.А. Манукян, С.А. Хунхинова,
А.А. Вторушина, И.А. Скомкина,
С.В. Попов
АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ. МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ И ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ
3'2023
№12



Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины

АУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ РЕЦЕН ЗИРУЕМОЕ ИЗДАНИЕ

3'2023
Том 38