

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Ивановская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

ВЕСТНИК ИВАНОВСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

Рецензируемый научно-практический журнал

Основан в 1996 г.

Том 28

№ 2

2023

Редакционная коллегия

Главный редактор О. А. НАЗАРОВА, доктор медицинских наук, профессор
Зам. главного редактора С. Н. ОРЛОВА, доктор медицинских наук, профессор

Е. К. БАКЛУШИНА, доктор медицинских наук, профессор
Е. В. БОРЗОВ, доктор медицинских наук, профессор
Е. Н. ДЬЯКОНОВА, доктор медицинских наук, доцент
Л. А. ЖДАНОВА, доктор медицинских наук, профессор
И. В. КИРПИЧЕВ, доктор медицинских наук, доцент
А. И. МАЛЫШКИНА, доктор медицинских наук, профессор
И. Е. МИШИНА, доктор медицинских наук, профессор
А. Е. НОВИКОВ, доктор медицинских наук, профессор
Е. Ж. ПОКРОВСКИЙ, доктор медицинских наук, доцент
В. В. ЧЕМОДАНОВ, доктор медицинских наук, профессор

Редакционный совет

С. Г. АХМЕРОВА, доктор медицинских наук, профессор
(Башкирский государственный медицинский университет)
Н. А. ВЕРЕЩАГИН, доктор медицинских наук
(Приволжский исследовательский медицинский университет)
В. П. ВОЛОШИН, доктор медицинских наук, профессор
(Московский областной научно-исследовательский клинический
институт им. М. Ф. Владимирского)
М. В. ЕРУГИНА, доктор медицинских наук, доцент (Саратовский
государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского)
Т. И. КАДУРИНА, доктор медицинских наук (Северо-Западный
государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова)
В. В. КОВАЛЬЧУК, доктор медицинских наук, профессор
(Городская больница № 38 им. Н.А. Семашко, Санкт-Петербург)
А. В. КОНЦЕВАЯ, доктор медицинских наук
(Национальный медицинский исследовательский центр
профилактической медицины)
А. Б. ЛАРИЧЕВ, доктор медицинских наук, профессор
(Ярославский государственный медицинский университет)
Ё. Н. МАДЖИДОВА, доктор медицинских наук, профессор
(Ташкентский педиатрический медицинский институт, Узбекистан)
В. В. МАЛЕЕВ, академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор (Центральный научно-исследовательский
институт эпидемиологии)
И. А. ПАНОВА, доктор медицинских наук, доцент
(Ивановский научно-исследовательский институт материнства
и детства им. В. Н. Городкова)
О. Г. ПЕКАРЕВ, доктор медицинских наук, профессор
(Национальный медицинский исследовательский центр
акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова)
В. В. РЫБАЧКОВ, доктор медицинских наук, профессор
(Ярославский государственный медицинский университет)
И. Г. СИТНИКОВ, доктор медицинских наук, профессор
(Ярославский государственный медицинский университет)
Д. В. СКВОРЦОВ, доктор медицинских наук
(Российский национальный исследовательский медицинский
университет им. Н.И. Пирогова)
А. П. СКОРОМЕЦ, доктор медицинских наук
(Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова)
О. Н. ТКАЧЕВА, доктор медицинских наук, профессор
(Российский национальный исследовательский медицинский
университет им. Н.И. Пирогова)
А. И. ФЕДИН, доктор медицинских наук, профессор
(Российский национальный исследовательский медицинский
университет им. Н.И. Пирогова)

Учредитель: федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Ивановская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Решением президиума Высшей аттестационной комиссии
Министерства образования и науки Российской Федерации
журнал «Вестник Ивановской медицинской академии»
рекомендован для публикации основных научных результатов диссертаций
на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук
<http://vak.ed.gov.ru>

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования
<http://elibrary.ru>

Сайт журнала в сети Интернет:
vestnik-ivgma.ru

Адрес редакции и издателя журнала:
153012, Ивановская обл., г. Иваново, Шереметевский просп., 8
ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия»
Минздрава России
Тел.: (4932) 32-95-74
E-mail: vestnik-ivgma@isma.ivanovo.ru

Свидетельство о регистрации № 013806 от 13 июня 1995 г.
выдано Комитетом Российской Федерации по печати

Подписной индекс Объединенного каталога «Пресса России»: 42143

Редактор *С. Г. Малытина*
Компьютерная верстка ИПК «ПресСто»

Дата выхода в свет: 27.11.2023. Формат 60×84¹/₈.
Бумага офсетная. Усл. печ. л. 6,98.
Тираж 50 экз. Заказ № 5899.

Распространяется бесплатно

Отпечатано в ООО «ПресСто»
153025, г. Иваново, ул. Дзержинского, 39, строение 8
Тел. 8-930-330-36-20



СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ EDITORIAL

- | | |
|---|--|
| <p>Л. Р. Пахнова, О. А. Башкина, М. А. Сомотруева
КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ: РОЛЬ
SARS-COV-2 В РАЗВИТИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ</p> | <p>L. R. Pakhnova, O. A. Bashkina, M. A. Samotrueva
CARDIOVASCULAR PATHOLOGY: THE ROLE OF
SARS-COV-2 IN DEVELOPMENT AND PROGRESSION</p> |
| 5 | |

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ HEALTH CARE MANAGEMENT

- | | |
|--|--|
| <p>А. А. Курмангулов, Ю. С. Решетникова
РАЦИОНАЛЬНАЯ НАВИГАЦИЯ В СОВРЕМЕННЫХ
МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ
БЕРЕЖЛИВОГО ПРОИЗВОДСТВА</p> | <p>A. A. Kurmangulov, Yu. S. Reshetnikova
RATIONAL NAVIGATION IN MODERN MEDICAL ORGA-
NIZATIONS FROM THE POINT OF VIEW OF LEAN PRO-
DUCTION</p> |
| 16 | |

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА CLINICAL MEDICINE

- | | |
|--|--|
| <p>Л. Х. Безирова, А. И. Малышкина, А. О. Назарова, В. С. Логинова, С. Б. Назаров
БИОЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МАТКИ В III ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ</p> | <p>L. H. Bezirova, A. I. Malyshkina, A. O. Nazarova, V. S. Loginova, S. B. Nazarov
BIOELECTRIC PARAMETERS OF CONTRACTILE ACTIVITY OF THE UTERUS IN THE III TRIMESTER OF PREGNANCY</p> |
| 23 | |
| <p>М. С. Бохонов, Л. Е. Галицина, И. Г. Ситников
ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА</p> | <p>M. S. Bokhonov, L. E. Galitsina, I. G. Sitnikov
FEATURES OF CLINICAL COURSE OF CHRONIC HEPATITIS C IN ELDERLY PATIENTS</p> |
| 27 | |

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ BOOK REVIEW

- | | |
|---|---|
| <p>А. В. Муромкина, С. К. Солнышков
СОВРЕМЕННЫЕ АЛГОРИТМЫ СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST</p> | <p>A. V. Muromkina, S. K. Solnyshkov
CURRENT ALGORITHMS OF RISK STRATIFICATION IN ACUTE CORONARY SYNDROME WITHOUT ST SEGMENT ELEVATION</p> |
| 31 | |
| <p>А. Е. Новиков, Е. А. Бiryukov
МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭПИЛЕПСИИ</p> | <p>A. E. Novikov, E. A. Biryukov
METABOLIC EPILEPSIES</p> |
| 41 | |

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ CASE REPORTS

**Л. Г. Киселева, Е. С. Лосева, М. М. Попова,
Ю. Н. Сазонова**
БИЛИАРНАЯ АТРЕЗИЯ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

**L. G. Kiseleva, E. S. Loseva, M. M. Popova,
Yu. N. Sazonova**
49 BILIARY ATRESIA: A CLINICAL CASE

**И. Е. Таланова, О. К. Барсегян, А. И. Малышки-
на, Е. Ж. Покровский, В. Н. Шагина**
ОПЫТ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ПАЦИ-
ЕНТКИ С ПОДПЕЧЕНОЧНОЙ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕР-
ТЕНЗИЕЙ

**I. E. Talanova, O. K. Barsegyan, A. I. Malyshkina,
E. J. Pokrovsky, V. N. Shagina**
53 EXPERIENCE IN THE MANAGEMENT OF PREGNANCY
AND CHILDBIRTH IN A PATIENT WITH SUBHEPATIC
PORTAL HYPERTENSION

**В. Р. Гауэрт, Л. Н. Чаплыгина, В. С. Карчев-
ский, Ю. С. Филатова, М. Е. Яновская,
Е. А. Яновская**
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АЛЬДОСТЕРОМЫ НАД-
ПОЧЕЧНИКА

**V. R. Gauert, L. N. Chaplygina, V. S. Karchevsky,
Yu. S. Filatova, M. E. Yanovskaya, E. A. Yanov-
skaya**
57 A CLINICAL CASE OF ADRENAL ALDOSTEROMA

Редакционная статья

УДК 616.12-008: 616.13

DOI 10.52246/1606-8157_2023_28_2_5

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ: РОЛЬ SARS-COV-2 В РАЗВИТИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ

Л. Р. Пахнова^{1*}, кандидат медицинских наук,

О. А. Башкина¹, доктор медицинских наук,

М. А. Самотруева¹, доктор медицинских наук

¹ ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

РЕЗЮМЕ Пандемия COVID-19 является глобальной проблемой, приводящей к смерти и жизнеугрожающим осложнениям во всем мире. Изначально COVID-19 рассматривали исключительно в контексте поражения дыхательной системы, однако вскоре выяснилось, что заболевание влечет за собой тяжелые последствия со стороны различных систем, в том числе и сердечно-сосудистой. С другой стороны, клинические данные свидетельствуют о том, что наличие хронических заболеваний у больного отягощает течение и исход инфекции SARS-CoV-2. Кардиоваскулярная патология в целом, атеросклероз магистральных и коронарных артерий в частности, обусловлены как непосредственным воздействием вируса SARS-CoV-2, так и системным воспалительным ответом эндотелия сосудистой стенки. Эндотелиальная дисфункция присуща многим кардиоваскулярным заболеваниям человека, включая атеросклероз, гипертоническую болезнь и сахарный диабет. Эндотелиальную дисфункцию также связывают с тяжелым течением COVID-19.

SARS-CoV-2 приводит к гиперпродукции цитокинов, факторов свертывания крови и вазоактивных молекул, вызывая повреждение эндотелия сосудистой стенки, вазоконстрикцию и пролиферацию тромбоцитов с последующим тромбообразованием. Возникающий в результате цитокиновый шторм приводит к секреции Th-клеток, которые стимулируют миграцию гладкомышечных клеток в интиму и выработку коллагена, вызывая развитие или прогрессирование атеросклеротических поражений. Имеются доказательства связи эндотелиальных клеток с инфекцией SARS-CoV-2, включая экспрессию рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) в сосудистой системе. Нарушения в выработке ACE2 и его функционировании могут привести к различным нарушениям, в том числе к атеросклерозу. В данном контексте эндотелиальная дисфункция представляет особый интерес для будущих исследований, в том числе для раннего выявления долгосрочных сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: COVID-19, эндотелий, SARS-CoV-2, кардиоваскулярная патология, атеросклероз, ACE2

* Ответственный за переписку (corresponding author): pahnova@mail.ru.

Согласно современным клиническим рекомендациям, оценка суммарного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) лежит в основе их первичной профилактики [1, 2]. Концепция выявления лиц с высоким риском опре-

деляет поиск неинвазивных, специфичных маркеров формирования патологии.

Атеросклероз и его сердечно-сосудистые ишемические осложнения являются наиболее распространенными причинами смерти и

инвалидизации во всем мире. Действительно, вследствие сердечно-сосудистой патологии наступает около 30 % смертей в мире, и, по оценкам, к 2030 г. более 23,3 млн человек будут ежегодно умирать от ССЗ [3].

Современная оценка факторов риска (ФР) ССЗ актуальна для раннего выявления патологии особенно у лиц молодого и среднего возраста. Так, в ряде исследований показано, что наличие ФР у молодых пациентов объясняет только примерно 50–65 % совокупности причин, приведших к развитию атеросклероза [4–6], а оставшиеся случаи рассматриваются как «необъясненный атеросклероз», который дебютирует в раннем возрасте, а его распространенность и выраженность увеличиваются в течение жизни [7].

В рамках аутопсийного исследования 2876 подростков и молодых людей от 15 до 34 лет, умерших от внешних причин, обнаружено атеросклеротическое поражение аорты и/или коронарных артерий [8], что может указывать на наличие латентного периода, предшествующего развитию острой коронарной патологии или инсульта. Наличие длительной латентной фазы определяет возможность выявления субклинического атеросклероза с последующим проведением профилактических мероприятий. Ведущим неинвазивным доступным методом визуализации стенотического атеросклеротического поражения артерий, в том числе субклинического течения, выступает ультразвуковое исследование (УЗИ) магистральных и периферических артерий [9].

Атеросклероз признан хроническим воспалительным заболеванием, при котором все стадии атеросклеротического поражения – от образования и роста бляшки до формирования осложнений в виде сосудистой «катастрофы» со стороны коронарных артерий, артерий головного мозга – считают первичным воспалительным ответом с повреждением эндотелия, вызванным воздействием специфических цитокинов [10].

Существующая инфекционная гипотеза развития атеросклеротических поражений рассматривает патогенетическую связь между серологически выявленными инфекциями (например, вызванными цитомегаловирусом, *Chlamydia pneumoniae*) и ишемической болезнью сердца: в результате воздействия инфекционных микроорганизмов образуются перекрестные анти-

тела и инициируется воспалительная реакция со стороны артериальной стенки. Тем не менее доказательства в пользу такой связи противоречивы, и считается, что инфекция играет незначительную роль в развитии атеросклероза [11]. С другой стороны, эндотелиальная дисфункция является распространенным механизмом, лежащим в основе повышенного риска развития атеросклероза у людей, инфицированных вирусом иммунодефицита человека [12, 13], вирусом гепатита С [14] и вирусом гриппа А [15].

Накопленные данные, связанные с пандемией COVID-19, демонстрируют выраженную связь между инфекциями SARS-CoV-2 и повышенным риском развития цереброваскулярных поражений. Так, механизмы как врожденного, так и приобретенного иммунного ответа влияют на каскад церебральных повреждений после ишемического инсульта. Нейтрофилы, моноциты и микроглия, а также Т- и В-лимфоциты играют сложные взаимозависимые роли, участвуя в апоптозе клеток головного мозга [16]. Хроническое системное воспаление и сопутствующие инфекции, в том числе и SARS-CoV-2, могут неблагоприятно влиять как на исход инсульта, так и повышать риск его рецидива. Кроме того, инсульт вызывает специфическую иммунодепрессию, которая в свою очередь может способствовать развитию инфекций. Недавние исследования все чаще обращаются к вопросу о том, в какой степени иммунные механизмы могут влиять на долгосрочный исход инсульта и, в частности, вызывать специфические осложнения, такие как постинсультная депрессия или постинсультная деменция. Измененные биохимические и микрососудистые нарушения при SARS-CoV-2 проявляются в виде аномальной коагулопатии, дисфункции эндотелия [17], аномальной активации тромбоцитов [18], появлении фиброзных изменений [19] и измененных функций микроРНК [20].

Результаты J. Zhang et al. (2022) показывают, что каскадная реакция со стороны системы комплемента и гемостаза наиболее значительно изменяется при SARS-CoV-2 в сочетании с атеросклерозом. В атеросклеротических бляшках активируется классический путь комплемента, распознавая аутоантигены к липопротеидам низкой плотности (ЛПНП) или напрямую связывая модифицированные ЛП и кристаллы холестерина. Активация системы комплемента инициирует развитие эндотелиальной дис-

функции как важного механизма формирования и развития атеросклероза. Доказано, что активированная система комплемента может быть тесно связана с системой свертывания крови, фибринолитической системой и воспалением у пациентов с SARS-CoV-2. Обнаружено, что последующая эндотелиальная дисфункция сохраняется у выживших после SARS-CoV-2 даже через 327 дней после постановки диагноза [21].

Многочисленными исследованиями доказано, что вирус SARS-CoV-2 тропен к ACE2. Взаимодействие SARS-CoV-2 – рецептор изменяет действие ACE2, повышая уровень ангиотензина II, мощного капиллярно- и артериолярного вазоконстриктора, который усиливает тромбогенность, окислительный стресс и системное воспаление [22, 23]. Доказано, что одними из основных клеток, экспрессирующими ACE2, являются капиллярные перициты сердца и головного мозга (включая обонятельную луковицу), встроенные в базальную мембрану капилляров и важные для формирования, поддержания и ремоделирования капилляров [24, 25]. Перициты берут на себя функции микрососудистого барьера и облегчают рекрутирование тканями иммунных клеток в ответ на вирусные и бактериальные факторы [26, 27]. Во время иммунного ответа перициты меняют фенотип, становясь мигрирующими [28], возможно, отказываясь от других важных функций, связанных с целостностью, функционированием и восстановлением капиллярного русла.

Воздействие SARS-CoV-2 сопровождается обширной потерей капиллярных перицитов – основного субстрата для ангиогенеза, что особенно выражено при тяжелой форме инфекции, сопровождающейся массивным поражением легочной ткани [29]. Перициты головного мозга и миокарда также крайне чувствительны к действию вируса, что приводит к выраженному повышению сократимости сосудов вплоть до состояния «окоченения», вызывая острую гипоксию и развитие окислительного стресса. Именно повреждение перицитов объясняет тяжесть SARS-CoV-2 на фоне сахарного диабета [30].

Аномальный цитокиновый «шторм» и эндотелиальная дисфункция, наблюдаемые при воздействии SARS-CoV-2, стимулируют образование тромбина и тромбоэмболические проявления. В аутопсийных образцах при SARS-CoV-2 были

обнаружены как венозные, так и артериальные тромбозы, тромбозы и микроциркуляторные повреждения [31, 32]. Имеются данные об индуцированной SARS-CoV-2 гипоксии, цитокиновом шторме, активации тромбоцитов, комплемента, стазе и дисфункции эпителия, вызывающих диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром) [33–35]. Доказано формирование при SARS-CoV-2 чрезмерной аутоиммунной реакции в виде развития синдрома Гийена – Барре, Кавасаки-подобных проявлений, антифосфолипидного синдрома и аутоиммунной гемолитической анемии [36]. Сообщения свидетельствуют о развитии заболеваний, подобных Кавасаки, у детей и подростков при положительном тесте на SARS CoV-2 [37]. Кавасаки-подобное заболевание представляет собой системный васкулит, вызванный отсроченным гипериммунным ответом, коррелирующим с неясным патогенезом [38, 39].

Необычные микрокровоизлияния и окклюзионные нарушения были отмечены в головном мозге нескольких пациентов в критическом состоянии [40]. Доказаны факты развития офтальмологических проявлений [41], пневматоза кишечника [42], ишемии кишечника [43], кровотечений и некротических изменений в тонкой кишке [44], неалкогольных жировых изменений в печени [45], микрокровоизлияний в сетчатку [46, 47] были засвидетельствованы у пациентов с SARS-CoV-2. У беременных женщин с бессимптомным течением и положительной реакцией на SARS-CoV-2 с инфицированной плацентой были зарегистрированы случаи трубной внематочной беременности и дистресс-синдром у плода [48, 49].

Оценку развития воспалительной реакции со стороны артериальных сосудов можно обнаружить и охарактеризовать с помощью метода магнитно-резонансной томографии (МРТ), который обеспечивает контрастную визуализацию стенки сосуда с высоким разрешением. Так, при помощи МРТ на основе длины вовлеченного сегмента и того, является ли аномальное усиление концентрическим или эксцентрическим, можно дифференцировать васкулитную артериальную от атеросклеротической патологии [50–52].

У пациентов с инфекцией SARS-CoV-2, осложненной развитием острого ишемического инсульта, при данных МРТ выявлены признаки, указыва-

ющие на воспаление сосудов [53]. Установлено наличие хронической эндотелиальной дисфункции у лиц с предшествующей инфекцией SARS-CoV-2, гистопатологически подтверждающее тропизм SARS-CoV-2 к эндотелию сосудов. Эндотелиальный тропизм SARS-CoV-2 связан с распространенным воспалением сосудов и сосудистой дисфункцией во многих системах органов, включая центральную нервную систему [54]. Ряд исследований продемонстрировали развитие цереброваскулярной патологии у пациентов с острой инфекцией SARS-CoV-2, особенно у лиц с тяжелым течением, требующим госпитализации и лечения в отделении интенсивной терапии. T. Scullen et al. (2020) [55] описали результаты визуализации васкулопатии у 19 % пациентов с острой инфекцией SARS-CoV-2. Исследование, включающее мониторинг состояния 1683 больных, госпитализированных с SARS-CoV-2 в течение 50-дневного периода, позволило выявить признаки цереброваскулярного заболевания лишь у 23 [56]. В серии случаев В. М. Henry et al. (2020) оценили состояние 20 лиц с энцефалопатией, связанной с SARS-CoV-2, и обнаружили, что у всех, кроме одного пациента, на МРТ была обнаружена аномальная церебральная перфузия в покое [57].

Считается, что генетический фон также может влиять на исход COVID-19. Наследственная восприимчивость может объяснить индивидуальную реакцию на вирусную инфекцию при некоторых вирусных заболеваниях человека [58]. Было проведено исследование, посвященное оценке мутации гена аполипопротеина Е (APOE генотип e4e4) на тяжесть симптомов COVID-19. Дефектный ген может влиять на тяжесть симптомов COVID-19, выявлена причинно-следственная связь уровня APOE4 с повышенной восприимчивостью к инфекции SARS-CoV-2 и смертностью от COVID-19 [59]. Как известно, мутации гена ApoE влияют на вероятность возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, при этом ApoE является терапевтической мишенью для статинов, подавляющих воспаление у пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов.

Подтверждением важной роли атеросклероза в развитии тяжелой формы коронавирусной инфекции являются многочисленные исследования, доказавшие положительный эффект ста-

тинов в отношении пневмонии и сепсиса, вызванных SARS-CoV-2. Статины могут оказывать прямое противовирусное действие на SARS-CoV-2, ингибируя его основную протеазу. Статины способны влиять на ACE2, что определяет важность при проникновении вируса в организм. Кроме того, снижение уровня холестерина может значительно подавлять действие SARS-CoV-2, что обусловлено разрушением липидных клеток хозяина и блокадой поступления вируса в клетку хозяина, а также подавлением его репликации. Доказано также, что данные препараты могут действовать как противовирусные агенты и иммуномодуляторы при COVID-19, обеспечивая защиту от серьезных осложнений, таких как острый респираторный дистресс-синдром и «цитокиновый шторм». Учитывая также их антиоксидантные, антиаритмические, антитромботические свойства и положительное влияние на эндотелиальную дисфункцию, статины оказались эффективными при кардиоваскулярных и тромбоэмболических осложнениях у пациентов с COVID-19. Также статины обладают противовоспалительными свойствами, что позволило улучшить кратко- и долгосрочные результаты у пациентов с COVID-19 [60].

Несмотря на то что большинство симптомов исчезает в течение нескольких недель и месяцев после коронавирусной инфекции, степень долгосрочных последствий COVID-19 остается неясной. Доказано, что инфекция SARS-CoV-2 влияет на сосудистую систему и коагуляционные свойства крови, повреждая стенки сосудов и вызывая образование тромбов как в крупных, так и в микроскопических кровеносных сосудах [61–63].

SARS-CoV-2 влияет на микроциркуляцию, вызывая отек и повреждение эндотелиальных клеток (эндотелиит), микротромбозы артериол и капилляров и повреждение перicyтов, которые являются неотъемлемой частью целостности капилляров и барьерной функции, восстановления тканей (ангиогенез) и рубцевания. Несмотря на многолетнее изучение патофизиологии, клинико-диагностических данных и лечения окклюзий крупных сосудов (например, острого инсульта, коронарной окклюзии, тромбоэмболии легочной артерии, тромбоза глубоких вен), последствия микроциркуляторных поражений различных капилляров остаются неясными [64,

65]. Капиллярный застой и микротромбоз являются частыми находками в легких пациентов, погибших вследствие дыхательной недостаточности, связанной с SARS-CoV-2 [66]. M. Ackermann et al. (2020) обнаружили, что у лиц, умерших в результате острой дыхательной недостаточности, вызванной SARS-CoV-2, микротромбы альвеолярных капилляров встречаются в девять раз чаще, чем у пациентов, умерших от острого респираторного дистресс-синдрома, вызванного гриппом А [H1N1] [67]. Микротромбоз также затрагивает и кожу [68], и капилляры клубочков почек [69].

Важную роль в формировании противовирусного иммунного ответа на инфекцию SARS-CoV-2 играют нейтрофилы. Благодаря их размеру они способны «закрывать» просвет капилляров, что приводит к значительным нарушениям капиллярного кровотока. Доказано, что именно адгезия нейтрофилов в капиллярах головного мозга ухудшает функцию памяти и вызывает значительное снижение мозгового кровотока [70]. Таким образом, адгезия гиперактивированных нейтрофилов к капиллярам легких, головного мозга, сердца и других органов является одним из важнейших факторов, определяющих неблагоприятный прогноз у пациентов с COVID-19 [28, 71].

Имеются доказательства того, что у больных с COVID-19 острые и отсроченные нарушения сердечно-сосудистой системы могут быть вызваны усилением передачи сигналов цитокина интерлейкина (IL) 6. Подтверждением является тот факт, что при атеросклерозе в аорте мышей с гиперлипидемией обнаруживается мРНК IL-6, а также то, что повышенный уровень IL-6 в плазме связан с развитием и прогрессированием аневризмы брюшной аорты. Усиленная передача сигналов IL-6 способствует активизации формирования сердечного фиброза, в то время как активация мембраносвязанного рецептора к IL-6 вызывает ремоделирование сосудов при легочной артериальной гипертензии [72].

Атеросклеротические поражения характеризуются накоплением ЛПНП и инфильтрацией макрофагов и Т-клеток. Экспрессия цитокинов при воспалении сосудистой стенки может существенно способствовать формированию бляшек. Экспериментальные данные подтверждают атерогенную роль IL-6. Кроме того, С-С-рецептор

хемокина 1 (CCR1) является важным медиатором поляризации моноцитов/макрофагов и тканевой инфильтрации, которые являются патогенетическими признаками тяжелого COVID-19 [73], что также важно на ранних стадиях атеросклероза.

В процессе прикрепления вирусов к антиген-презентирующим клеткам (APC) важную роль играют лектины (например, Ig-подобный лектин 1) (SIGLEC1/CD169), экспрессия которых индуцируется на APC при воздействии фактора некроза опухоли- α (TNF- α) и увеличивается в миелоидных клетках у пациентов с COVID-19 [74]. Ингибирование SIGLEC1 предотвращает адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам сосудов на ранней стадии атеросклероза, снижает фагоцитоз липидов и секрецию хемокинов макрофагами [75].

На ранних стадиях атеросклероза преобладают Т-хелперы (Th) 1, поскольку IL-12 и TNF- α преимущественно экспрессируются в ранних атероматозных поражениях на фоне дефицита индуцируемого азота. Доказано, что оксидсинтаза (iNOS) и интерферон γ вызывают снижение количества бляшек у лабораторных животных, склонных к атеросклерозу. Однако более поздние стадии атеросклероза связаны с переключением на Th2-доминантный ответ, который в значительной степени является противовоспалительным [76, 77].

В то время как проатерогенный эффект цитокинов Th 1, таких как интерферон- γ , хорошо известен, роль цитокинов Th2 менее ясна. L. Cardilo-Reis et al. (2012) изучали роль цитокина IL-13 в развитии атеросклероза. Введение IL-13 замедляет формирование атеросклеротических образований за счет увеличения содержания коллагена в пораженных участках. Доказано, что дефицит IL-13 приводит к ускоренному развитию атеросклероза, не связанному с изменениями уровня холестерина в плазме [78].

Члены семейства IL, включая IL-12, IL-23, IL-27 и IL-35, представляют собой класс цитокинов, которые регулируют множество биологических эффектов; они тесно связаны с прогрессированием различных сердечно-сосудистых заболеваний, включая атеросклероз, гипертонию, расслоение аорты, гипертрофию миокарда, инфаркт миокарда и острую сердечную недостаточность [79].

При повреждении сосудов, наблюдаемом при SARS-CoV-2, отмечается активация фактора транскрипции Krippel-подобного фактора 4 (KLF4), который регулирует дифференцировку клеток гладких мышц сосудов в макрофагоподобные клетки во время атерогенеза. Отмечаемая при атеросклерозе делеция KLF4 приводит к уменьшению размера атеросклеротического поражения и увеличению толщины фиброзной покрышки [80].

Несмотря на тот факт, что мировой клинический опыт продемонстрировал тропизм SARS-CoV-2 к эндотелию сосудов, остается малоизученным вопрос, сохраняется ли эндотелиальная дисфункция и воспаление сосудистой стенки после острой инфекции, что подтверждает важность разработки подходов к оценке постковидных осложнений, связанных с сосудистыми нарушениями.

Таким образом, новая коронавирусная инфекция COVID-19, вызванная SARS-CoV-2, является глобальной пандемией с начала 2020 года, зачастую помимо типичных симптомов у больных COVID-19 отмечаются серьезные кардиоваскулярные поражения. В настоящее время появля-

ется все больше информации о долгосрочных эффектах COVID-19, в том числе в рамках развития сердечно-сосудистой патологии, что требует особо пристального внимания специалистов.

За исключением традиционных установленных факторов риска развития атеросклероза, таких как возраст, курение, гиперлипидемия и гипертония, предполагается, что вирусная инфекция также может быть потенциальной причиной. SARS-CoV-2 связывается с ACE2, чтобы проникнуть внутрь клетки, что приводит к формированию эндотелиальной дисфункции. SARS-CoV-2 также способствует накоплению периваскулярной жировой ткани, что может приводить к ускоренному прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний. Исходя из вышеизложенного, эндотелиальная дисфункция, вызванная SARS-CoV-2, становится обоснованным фактором риска развития атеросклероза у пациентов после COVID-19. Следовательно, необходимы проспективные исследования связи эндотелиальной дисфункции с отдаленными сердечно-сосудистыми исходами, особенно с ранним началом атеросклероза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;(6):7-122. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122>.
2. 2021 Рекомендации ESC по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. Российский кардиологический журнал. 2022;27(7):5155. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5155>.
3. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями: проблемы и пути их решения на современном этапе. Вестник Росздравнадзора. 2015;5:7-11.
4. Бутина Е.К., Бочкарева Е.В. Значение субклинического атеросклероза сонных артерий для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Обзор основных международных исследований. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(5):558-566. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-5-558-566>.
5. Lucci FR, Schwartz E, Lagos R, Cisneros LF, Lereis VP, Ameriso SF. Detection of Subclinical Atherosclerosis in Subclavian Arteries of Subjects with Vascular Risk Factors and Normal Carotid Ultrasound. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*. 2018;27(9):2418-2422. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.04.034>.
6. Филиппов Е.В., Воробьев А.Н., Добрынина Н.В., Зотова Л.А., Лыгина Е.В., Никулина Н.Н., Селезнев С.В., Якушин С.С. Неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы и их связь с факторами риска по данным проспективного исследования МЕРИДИАН-РО. Российский кардиологический журнал. 2019;6:42-48. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-6-42-48>.
7. Baber U, Mehran R, Sartori S, Schoos MM, Sillesen H, Muntendam P, Garcia MJ, Gregson J, Pocock S, Falk E. Prevalence, impact and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: the BiImage Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(11):1065-1074. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.01.017>.
8. Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, Tracy RE, Newman WP, Herderick EE, Cornhill JF. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *Journal of the American Medical Association*. 1999;281(8):727-735. <https://doi.org/10.1001/jama.281.8.727>.
9. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, Cockcroft JR, Heffernan KS, Lakatta EG,

- McEnery CM, Mitchell GF, Najjar SS, Nichols WW, Urbina EM, Weber T, American Heart Association Council on Hypertension. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2015;66(3):698-722. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000033>
10. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2011;1(2):48-56.
 11. Endres M, Moro MA, Nolte CH, Dames C, Buckwalter MS, Meisel A. Immune Pathways in Etiology, Acute Phase, and Chronic Sequelae of Ischemic Stroke. *Circulation Research*. 2022;130(8):1167-1186. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.319994>.
 12. Eugenin EA, Morgello S, Klotman ME, Mosoian A, Lento PA, Berman JW, Schechter AD. Human immunodeficiency virus (HIV) infects human arterial smooth muscle cells in vivo and in vitro: implications for the pathogenesis of HIV-mediated vascular disease. *The American Journal of Pathology*. 2008;172(4):1100-1111. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2008.070457>.
 13. Longenecker CT, Sullivan C, Baker JV. Immune activation and cardiovascular disease in chronic HIV infection. *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2016;11(2):216-225. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000227>.
 14. Adinolfi LE, Restivo L, Zampino R, Guerrera B, Lonardo A, Ruggiero L, Riello F, Loria P, Florio A. Chronic HCV infection is a risk of atherosclerosis. Role of hcv and hcv-related steatosis. *Atherosclerosis*. 2012;221(2):496-502. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.051>.
 15. Campbell LA, Rosenfeld ME. Infection and atherosclerosis development. *Archives of Medical Research*. 2015;46(5):339-350. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2015.05.006>.
 16. Trougakos IP, Stamatelopoulos K, Terpos E, Tsitsilonis OE, Aivalioti E, Paraskevis D, Kastiritis E, Pavlakis GN, Dimopoulos MA. Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications. *Journal of Biomedical Science*. 2021;28(1):9. <https://doi.org/10.1186/s12929-020-00703-5>.
 17. Iba T, Connors JM, Levy JH. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. *Inflammation Research*. 2020;69(12):118-189. <https://doi.org/10.1007/s00011-020-01401-6>.
 18. Bussani R, Schneider E, Zentilin L, Collesi C, Ali H, Braga L, Volpe MC, Colliva A, Zanconati F, Berlot G, Silvestri F, Zacchigna S, Giacca M. Persistence of viral RNA, pneumocyte syncytia and thrombosis are hallmarks of advanced COVID-19 pathology. *EBioMedicine*. 2020;61:103-104. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.103104>.
 19. Vinken M. COVID-19 and the liver: an adverse outcome pathway perspective. *Toxicology*. 2021;455:152765. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2021.152765>.
 20. Aguiar D, Lobrinus JA, Schibler M, Fracasso T, Lardi C. Inside the lungs of COVID-19 disease. *International Journal of Legal Medicine*. 2020;134(4):1271-1274. <https://doi.org/10.1007/s00414-020-02318-9>.
 21. Zhang J, Zhang L. Bioinformatics approach to identify the influences of SARS-COV2 infections on atherosclerosis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;18(9):907665. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.907665>.
 22. Smadja DM, Guerin CL, Chocron R, Yatim N, Boussier J, Gendron N, Khider L, Hadjadj J, Goudot G, Debus B, Juvin P, Hauw-Berlemont C, Augy J-L, Peron N, Mes-sas E, Planquette B, Sanchez O, Charbit B, Gaussem P, Duffy D, Terrier B, Mirault T, Diehl J-L. Angiopoi-etin-2 as a marker of endothelial activation is a good predictor factor for intensive care unit admission of COVID-19 patients. *Angiogenesis*. 2020, 23(4):611-620. <https://doi.org/10.1007/s10456-020-09730-0>.
 23. Sunden-Cullberg J. Chronic Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers Is High Among Intensive Care Unit Patients With Non-COVID-19 Sepsis but Carry a Moderately Increased Risk of Death. *Hypertension*. 2020;75(6):15-16. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15178>.
 24. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovascular Research*. 2020;116(6):1097-1100. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa078>.
 25. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, Kneen R, Defres S, Sejvar J, Solomon T. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol*. 2020;19(9):767-783. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30221-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30221-0).
 26. Proebstl D, Voisin M.-B, Woodfin A, Whiteford J, D'Acquisto F, Jones GE, Rowe D, Nourshargh S. Pericytes support neutrophil subendothelial cell crawling and breaching of venular walls in vivo. *Journal of Experimental Medicine*. 2012;209(6):1219-1234 <https://doi.org/10.1084/jem.20111622>.
 27. Wang L, Sievert D, Clark AE, Lee S, Federman H, Gastfriend BD, Shusta EV, Palecek SP, Carlin AF, Gleeson JG. A human three-dimensional neural-perivascular 'assembloid' promotes astrocytic development and enables modeling of SARS-CoV-2 neuropathology. *Nature Medicine*. 2021;27(9):1600-1606. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01443-1>.
 28. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *Journal of the American Medical Association*. 2020;323(11):1061-1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.

29. Schaefer I-M, Padera RF, Solomon IH, Kanjilal S, Hammer MM, Hornick JL, Sholl LM. In situ detection of SARS-CoV-2 in lungs and airways of patients with COVID-19. *Modern Pathology*. 2020;33(11):2104-2114. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0595-z>.
30. Coate KC, Cha J, Shrestha S, Wang W, Gonçalves LM, Almaça J, Kapp ME, Fasolino M, Morgan A, Dai C, Saunders DC, Bottino R, Aramandla R, Jenkins R, Stein R, Kaestner KH, Vahedi G, HPAP Consortium, Brissova M, Powers AC. SARS-CoV-2 cell entry factors ACE2 and TMPRSS2 are expressed in the microvasculature and ducts of human pancreas but are not enriched in β cells. *Cell Metabolism*. 2020;32(6):1028-1040. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.11.006>.
31. Gąsecka A, Borovac JA, Guerreiro RA, Giustozzi M, Parker W, Caldeira D, Chiva-Blanch G. Thrombotic Complications in Patients with COVID-19: pathophysiological mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2021;35(2):215-229. <https://doi.org/10.1007/s10557-020-07084-9>.
32. Kipshidze N, Dangas G, White CJ, Kipshidze N, Siddiqui F, Lattimer CR, Carter CA, Fareed J. Viral Coagulopathy in Patients With COVID-19: Treatment and Care. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2020;26:1076029620936776. <https://doi.org/10.1177/1076029620936776>.
33. Janardhan V, Janardhan V, Kalousek V. COVID-19 as a blood clotting disorder Masquerading as a respiratory illness: A cerebrovascular perspective and therapeutic Implications for stroke thrombectomy. *Journal of Neuroimaging*. 2020;30(5):555-561. <https://doi.org/10.1111/jon.12770>.
34. Maiese A, Manetti AC, la Russa R, di Paolo M, Turillazzi E, Frati P, Fineschi V. Autopsy findings in COVID-19-related deaths: a literature review. *Forensic Science, Medicine and Pathology*. 2021;17(2):279-296. <https://doi.org/10.1007/s12024-020-00310-8>.
35. Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, Khattab R, Salem R. The COVID-19 cytokine storm; What we know so far. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:1446. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01446>.
36. Raahimi MM, Kane A, Moore CE, Alareed AW. Late onset of Guillain-Barré syndrome following SARS-CoV-2 infection: part of "long COVID-19 syndrome"? *British Medical Journal Case Reports*. 2021;14(1):e240178. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-240178>.
37. Diorio C, Mc Nerney KO, Lambert M, Paessler M, Anderson EM, Henrickson SE, Chase J, Liebling EJ, Burudpakdee C, Lee JH, Balamuth FB, Blatz AM, Chiotos K, Fitzgerald JC, Giglia TM, Gollomp K, Odom John AR, Jasen C, Leng T, Petrosa W, Vella LA, Witmer C, Sullivan KE, Laskin BL, Hensley SE, Bassiri H, Behrens EM, Teachey DT. Evidence of thrombotic microangiopathy in children with SARS-CoV-2 across the spectrum of clinical presentations. *Blood Advances*. 2020;4(23):51-63. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003471>.
38. Luglio M, Tannuri U, de Carvalho WB, Bastos KL de M, Rodriguez IS, Johnston C, Delgado AF. COVID-19 and liver damage: Narrative review and proposed clinical protocol for critically ill pediatric patients. *Clinics*. 2020;75:e2250. <https://doi.org/10.6061/клиники/2020/e2250>.
39. Larenas-Linnemann D, Luna-Pech J, Navarrete-Rodríguez EM, Rodríguez-Pérez N, Arias-Cruz A, Blandón-Vijil MV, Del Rio-Navarro BE, Estrada-Cardona A, Onuma-Takane E, Pozo-Beltrán CF, Valencia-Herrera AM, Ortiz-Aldana FI, Toledo-Bahena ME. Cutaneous manifestations related to COVID-19 immune dysregulation in the pediatric age group. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2021;21(2):13. <https://doi.org/10.1007/s11882-020-00986-6>.
40. Fitsiori A, Pugin D, Thieffry C, Lalive P, Vargas MI. COVID-19 is associated with an unusual pattern of brain microbleeds in critically ill patients. *Journal of Neuroimaging*. 2020;30(5):593-597. <https://doi.org/10.1111/jon.12755>.
41. Sen M, Honavar SG, Sharma N, Sachdev MS. COVID-19 and eye: A review of ophthalmic manifestations of COVID-19. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2021;69(3):488-509. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_297_21.
42. Meini S, Zini C, Passaleva MT, Frullini A, Fusco F, Carpi R, Piani F. Pneumatosis intestinalis in COVID-19. *British Medical Journal. Open Gastroenterology*. 2020;7(1):e000434. <https://doi.org/10.1136/bmj-gast-2020-000434>.
43. Cheung S, Quiwa JC, Pillai A, Onwu C, Tharayil ZJ, Gupta R. Superior mesenteric artery thrombosis and acute intestinal ischemia as a consequence of COVID-19 infection. *American Journal of Case Reports*. 2020;21:e925753. <https://doi.org/10.12659/AJCR.925753>.
44. Mönkemüller K, Fry LC, Rickes S. COVID-19, coronavirus, SARS-CoV-2 and the small bowel. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 2020;112(5):383-388. <https://doi.org/10.17235/trostnik.2020.7137/2020>.
45. Portincasa P, Krawczyk M, Smyk W, Lammert F, di Ciaula A. COVID-19 and non-alcoholic fatty liver disease: Two intersecting pandemics. *European Journal of Clinical Investigation*. 2020;50(10):e13338. <https://doi.org/10.1111/eci.13338>.
46. Lani-Louzada R, do Val Ferreira Ramos C, Cordeiro R.M, Sadun AA. Retinal changes in COVID-19 hospitalized cases. *PLoS One*. 2020;15(12):e0243346. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243346>.
47. Kumar MA, Krishnaswamy M, Arul JN. Post COVID-19 sequelae: Venous thromboembolism complicated by lower GI bleed. *British Medical Journal. Case report*. 2021;14(1):e241059. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-241059>.
48. Schoenmakers S, Snijder P, Verdijk RM, Kuiken T, Kamphuis SM, Koopman LP, Krasemann TB, Roussian M, Broekhuizen M, Steegers EAP, Koopmans

- MPG, Fraaij PLA, Reiss IKM. Severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 placental infection and inflammation leading to fetal distress and neonatal multi-organ failure in an asymptomatic woman. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2021;10(5):556-561. <https://doi.org/10.1093/jpids/piaa153>.
49. Dvash S, Cuckle H, Smorgick N, Vaknin Z, Padoa A, Maymon R. Increase rate of ruptured tubal ectopic pregnancy during the COVID-19 pandemic. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2021;259:95-99. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.01.054>.
50. Lindenholz A, van der Kolk AG, Zwanenburg JJM, Hendrikse J. The use and pitfalls of intracranial vessel wall imaging: how we do it. *Radiology*. 2018;286(1):12-28. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017162096>.
51. Young CC, Bonow RH, Barros G, Mossa-Basha M, Kim LJ, Levitt MR. Magnetic resonance vessel wall imaging in cerebrovascular diseases. *Neurosurgical Focus*. 2019;47(6):E4. <https://doi.org/10.3171/2019.9.FOCUS19599>.
52. Callen AL, Tanabe J, Thaker AA, Pollard R, Sauer B, Jones W, Pattee J, Steach B, Timpone VM. Evaluation of Cerebrovascular Reactivity and Vessel Wall Imaging in Patients With Prior COVID-19: A Prospective Case-Control MRI Study. *American Journal of Roentgenology*. 2022;220(2):1-8. <https://doi.org/10.2214/AJR.22.28267>.
53. Mandell DM, Mossa-Basha M, Qiao Y, Hess CP, Hui F, Matouk C, Johnson MH, Daemen MJAP, Vossough A, Edjlali M, Saloner D, Ansari SA, Wasserman BA, Mikulis DJ, Vessel Wall Imaging Study Group of the American Society of Neuroradiology. Intracranial vessel wall MRI: principles and expert consensus recommendations of the American Society of Neuroradiology. *American Journal of Roentgenology*. 2017;38(2):218-229. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4893>.
54. Wenzel J, Lampe J, Müller-Fielitz H, Schuster R, Zille M, Müller K, Krohn M, Körbelin J, Zhang L, Özorhan Ü, Neve V, Wagner JUG, Bojkova D, Shumliakivska M, Jiang Y, Fähnrich A, Ott F, Sencio V, Robil C, Pfefferle S, Sauve F, Coêlho CFF, Franz J, Spiecker F, Lembrich B, Binder S, Feller N, König P, Busch H, Collin L, Villaseñor R, Jöhren O, Altmeppen HC, Pasparakis M, Dimmeler S, Cinatl J, Püschel K, Zelic M, Ofengeim D, Stadelmann C, Trottein F, Nogueiras R, Hilgenfeld R, Glatzel M, Prevot V, Schwaninger M. The SARS-CoV-2 main protease Mpro causes microvascular brain pathology by cleaving NEMO in brain endothelial cells. *Nature Neuroscience*. 2021;24(11):1522-1533. <https://doi.org/10.1038/s41593-021-00926-1>.
55. Scullen T, Keen J, Mathkour M, Dumont AS, Kahn L. Coronavirus 2019 (COVID-19)-associated encephalopathies and cerebrovascular disease: the New Orleans experience. *World Neurosurgery*. 2020;141:e437-e446. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.05.192>
56. Hernández-Fernández F, Sandoval Valencia H, Barbellá-Aponte RA, Collado-Jiménez R, Ayo-Martín Ó, Barrena C, Molina-Nuevo JD, García-García J, Lozano-Setién E, Alcahut-Rodríguez C, Martínez-Martín Á, Sánchez-López A, Segura T. Cerebrovascular disease in patients with COVID-19: neuroimaging, histological and clinical description. *Brain*. 2020;143(10):3089-3103. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa239>.
57. Henry BM, Vikse J, Benoit S, Favalaro EJ, Lippi G. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. *Journal of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2020;507:167-173. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.04.027>.
58. Casanova JL, Su HC, COVID Human Genetic Effort. A Global Effort to Define the Human Genetics of Protective Immunity to SARS-CoV-2 Infection. *Cell*. 2020;181(6):1194-1199. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.016>.
59. Kuo CL, Pilling LC, Atkins JL, Masoli J, Delgado J, Kuchel GA, Melzer D. ApoE e4e4 genotype and mortality with COVID-19 in UK Biobank. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2020;75(9):1801-1803. <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa169>.
60. Datta PK, Liu F, Fischer T, Rappaport J, Qin X. SARS-CoV-2 pandemic and research gaps: Understanding SARS-CoV-2 interaction with the ACE2 receptor and implications for therapy. *Theranostics*. 2020;10(16):7448-7464. <https://doi.org/10.7150/thno.48076>.
61. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The science underlying COVID-19: Implications for the cardiovascular system. *Circulation*. 2020;142(1):68-78. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549>.
62. Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: The vasculature unleashed. *Nature Reviews Immunology*. 2020;20(7):389-391. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0343-0>.
63. Liu Y, Zhang HG. Vigilance on new-onset atherosclerosis following SARS-CoV-2 infection. *Frontiers in Medicine*. 2020;7:629413. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.629413>.
64. Østergaard L. SARS CoV-2 related microvascular damage and symptoms during and after COVID-19: Consequences of capillary transit-time changes, tissue hypoxia and inflammation. *Physiological Reports*. 2021;9(3):e14726. <https://doi.org/10.14814/phy2.14726>.
65. Fox SE, Li G, Akmatbekov A, Harbert JL, Lameira FS, Brown JQ, Vander Heide RS. Unexpected features of

- cardiac pathology in COVID-19 infection. *Circulation*. 2020;142(11):1123-1125. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049465>
66. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, Rech R, Colombo R, Antinori S, Corbellino M, Galli M, Catena E, Tosoni A, Gianatti A, Nebuloni M. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;20(10):1135-1140. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30434-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30434-5).
67. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(2):120-128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>.
68. Colmenero I, Santonja C, Alonso-Riaño M, Noguera-Morel L, Hernández-Martín A, Andina D, Wiesner T, Rodríguez-Peralto JL, Requena L, Torrelo A. SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of seven paediatric cases. *British Journal of Dermatology*. 2020;183(4):729-737. <https://doi.org/10.1111/bjd.19327>.
69. Hanley B, Naresh KN, Roufousse C, Nicholson AG, Weir J, Cooke GS, Thursz M, Manousou P, Corbett R, Goldin R, Al-Sarraj S, Abdolrasouli A, Swann OC, Baillon L, Penn R, Barclay WS, Viola P, Osborn M. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. *The Lancet Microbe*. 2020;1(6):245-253. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30115-4](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30115-4).
70. Cruz Hernández JC, Bracko O, Kersbergen CJ, Muse V, Haft-Javaherian M, Berg M, Park L, Vinarcsik LK, Ivasyk I, Rivera DA, Kang Y, Cortes-Canteli M, Peyrounette M, Doyeux V, Smith A, Zhou J, Otte G, Beverly JD, Davenport E, Schaffer CB. Neutrophil adhesion in brain capillaries reduces cortical blood flow and impairs memory function in Alzheimer's disease mouse models. *Nature Neuroscience*. 2019;22(3):413-420. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0329-4>.
71. Vlasov I, Panteleeva A, Usenko T, Nikolaev M, Izumchenko A, Gavrilova E, Shlyk I, Miroshnikova V, Shadrina M, Polushin Y, Pchelina S, Slonimsky P. Transcriptomic profiles reveal downregulation of low-density lipoprotein particle receptor pathway activity in patients surviving severe COVID-19. *Cells*. 2021;10(12):3495. <https://doi.org/10.3390/cells10123495>.
72. Drechsler M, Megens RT, van Zandvoort M, Weber C, Soehnlein O. Hyperlipidemia-triggered neutrophilia promotes early atherosclerosis. *Circulation*. 2010;122(18):1837-1845. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.961714>.
73. Stikker B, Stik G, Hendriks RW, Stadhouders R. Severe COVID-19 associated variants linked to chemokine receptor gene control in monocytes and macrophages. *BioRxiv : the preprint server for biology*. 2022;23(1):96. <https://doi.org/10.1186/s13059-022-02669-z>.
74. Perez-Zsolt D, Muñoz-Basagoiti J, Rodon J, Elosua-Bayes M, Raich-Regué D, Risco C, Sachse M, Pino M, Gumber S, Paiardini M, Chojnacki J, Erkizia I, Muñoz-Trabudua X, Ballana E, Riveira-Muñoz E, Noguera-Julian M, Paredes R, Trinité B, Tarrés-Freixas F, Blanco I, Guallar V, Carrillo J, Blanco J, Telenti A, Heyn H, Segalés J, Clotet B, Martínez-Picado J, Vergara-Alert J, Izquierdo-Useros N. SARS-CoV-2 interaction with Siglec-1 mediates trans-infection by dendritic cells. *Cellular & Molecular Immunology*. 2021;18(12):2676-2678. <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00794-6>.
75. Xiong YS, Wu AL, Mu D, Yu J, Zeng P, Sun Y, Xiong J. Inhibition of siglec-1 by lentivirus mediated small interfering RNA attenuates atherogenesis in apoE-deficient mice. *Clinical immunology (Orlando, Fla)*. 2017;174:32-40. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2016.11.005>.
76. Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circulation Research*. 2002;91(4):281-291. <https://doi.org/10.1161/01.res.0000029784.15893.10>.
77. Miyoshi T, Li Y, Shih DM, Wang X, Laubach VE, Matsumoto AH, Helm GA, Lusic AJ, Shi W. Deficiency of inducible NO synthase reduces advanced but not early atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Life Sciences*. 2006;79(6):525-531. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2006.01.043>.
78. Cardilo-Reis L, Gruber S, Schreier SM, Drechsler M, Papac-Milicevic N, Weber C, Wagner O, Stangl H, Soehnlein O, Binder CJ. Interleukin-13 protects from atherosclerosis and modulates plaque composition by skewing the macrophage phenotype. *EMBO Molecular Medicine*. 2012;4(10):1072-1086. <https://doi.org/10.1002/emmm.201201374>.
79. Ye J, Wang Y, Wang Z, Liu L, Yang Z, Wang M, Xu Y, Ye D, Zhang J, Lin Y, Ji Q, Wan J. Roles and Mechanisms of Interleukin-12 Family Members in Cardiovascular Diseases: Opportunities and Challenges. *Frontiers in Pharmacology*. 2020;4(11):129. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00129>.
80. Shankman LS, Gomez D, Cherepanova OA, Salmon M, Alencar GF, Haskins RM, Swiatlowska P, Newman AA, Greene ES, Straub AC, Isakson B, Randolph GJ, Owens GK. KLF4-dependent phenotypic modulation of smooth muscle cells has a key role in atherosclerotic plaque pathogenesis. *Nature Medicine*. 2015;21(6):628-637. <https://doi.org/10.1038/nm.3866>.

CARDIOVASCULAR PATHOLOGY: THE ROLE OF SARS-COV-2 IN DEVELOPMENT AND PROGRESSION**L. R. Pakhnova, O. A. Bashkina, M. A. Samotrueva**

ABSTRACT The COVID-19 pandemic is a global problem in the health care system that leads to mortality and life-threatening complications worldwide. Initially, COVID-19 was considered only in the context of respiratory system involvement, but it soon became clear that the disease leads to serious consequences for various systems, including the cardiovascular system. On the other hand, clinical data indicate that the presence of chronic diseases in the patient exacerbates the course and outcome of SARS-CoV-2 infection. Cardiovascular pathology in general, and atherosclerosis of the major and coronary arteries in particular, are caused by both the direct impact of the SARS-CoV-2 virus and the systemic inflammatory response of the vascular endothelium. Endothelial dysfunction is considered a hallmark of many human cardiovascular diseases, including atherosclerosis, hypertension, and diabetes, and endothelial dysfunction is also associated with a severe course of COVID-19.

SARS-CoV-2 leads to hyperproduction of cytokines, blood clotting factors, and vasoactive molecules, causing damage to the endothelial lining of blood vessels, vasoconstriction, and platelet proliferation leading to thrombosis. The resulting cytokine storm leads to secretion of Th-cells which stimulate the migration of smooth muscle cells into the intima and the production of collagen, leading to the development or progression of atherosclerotic lesions. There is evidence of the association of endothelial cells with SARS-CoV-2 infection, including the expression of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptors in the vasculature. Disruptions in the production and functioning of ACE2 may lead to various disorders, including atherosclerosis. In this context, endothelial dysfunction presents a particular interest for future research, including the early.

Key words: COVID-19, endothelium, SARS-CoV-2, cardiovascular pathology, atherosclerosis, ACE2.

Организация здравоохранения

УДК 614.2

DOI 10.52246/1606-8157_2023_28_2_16

РАЦИОНАЛЬНАЯ НАВИГАЦИЯ В СОВРЕМЕННЫХ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ БЕРЕЖЛИВОГО ПРОИЗВОДСТВА

А. А. Курмангулов^{1,2*}, кандидат медицинских наук
Ю. С. Решетникова¹, кандидат медицинских наук

¹ ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54

² Тюменский кардиологический научный центр – филиал Томского НИМЦ, 625026, Россия, г. Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111

РЕЗЮМЕ Проанализированы основные принципы навигационной информации (НИ) в системах визуализации медицинских организаций (МО) с позиций бережливого производства. С помощью авторских фотографий продемонстрированы примеры визуализации информации в МО различных регионов Российской Федерации. Сделан вывод о том, что навигационная система любой МО должна быть доступной, релевантной и уместной, что находит применение в реализации принципов точности, структурирования, необходимости, достаточности и единообразия передачи визуальной информации. Даны практические рекомендации для организаторов здравоохранения по совершенствованию систем навигации современных МО.

Ключевые слова: бережливое производство, бережливые технологии, навигация, визуализация, информация, комфорт, релевантность.

* Ответственный за переписку (corresponding author): 79091810202@yandex.ru

Система визуализации считается одним из важнейших показателей качества внутреннего и внешнего пространства любых объектов здравоохранения: госпиталей, диспансеров, медицинских и научных центров, бюро медико-социальной экспертизы и др. [1–3]. В настоящее время во всех реализуемых на территории Российской Федерации проектах по совершенствованию оказания медицинской помощи одной из ключевых задач ставится обеспечение комфортности условий пребывания пациентов в зданиях медицинского назначения [4]. В различных правовых документах федерального и регионального уровней, методических рекомендациях и пособиях по совершенствованию организации медицинской помощи под атрибутами комфортных условий понимают сервисные зоны ожидания, открытую регистратуру, электронное табло

с расписанием приема врачей, а также информационные и навигационные указатели, которые и составляют понятие «система визуализации» [5].

Формирование единых принципов построения информационных и навигационных указателей, правил применения текстовой и графической информации работает на создание российского стандарта визуализации государственных и муниципальных МО [6]. Для этого требуется детальное изучение перспективных подходов к проектированию систем визуализации, которые позволят модернизировать объекты здравоохранения в соответствии с современными концепциями управления, например: шесть сигм, бенчмаркинг, система менеджмента качества и бережливого производства [7].

Навигационная система в любой МО должна базироваться на принципах точности, струк-

турирования, необходимости, достаточности и единообразия передачи визуальной информации. Точность предполагает то, что НИ будет максимально однозначно восприниматься разными категориями граждан. Информационное сообщение не должно допускать разных толкований. Неточная информация способна привести к ошибочному пониманию и неправильным решениям. НИ, размещенная на навигационных элементах в структурированном виде, будет свидетельствовать о соблюдении принципа структурирования. Принцип необходимости проявляется в следующем: в навигационной системе должны присутствовать все сведения и данные, требующиеся посетителям МО на маршруте. Дополнительная зрительная, тактильная и звуковая информация затрудняет восприятие НИ (принцип достаточности). В рамках формирования научно обоснованной методологии практической валидации указанных принципов видится целесообразным анализ существующих практик размещения НИ в действующих системах визуализации в контексте ее доступности, релевантности и уместности.

Доступность навигационной информации

Целевую аудиторию навигационных элементов МО составляют ее посетители. Известный российский дизайнер графических сред, основа-

тель и директор крупнейшего в Российской Федерации дизайнерского бюро Артемий Лебедев, обосновывая необходимость максимального упрощения НИ для посетителей МО, утверждает: «Пациенты – обычные люди без медицинского, а иногда и вообще какого-либо образования. Писать надо так, будто разговор ведется с соседом по даче или знакомым автомехаником» [8]. Медицинская терминология является достаточно специфичной с точки зрения использования различных тавтологических сокращений, инициальных аббревиатур и сложносокращенных слов [9, 10]. При этом даже среди медицинских аббревиатур имеются понятные для большинства людей акронимы. Например, не каждый посетитель может дать правильную расшифровку аббревиатуры «ЭКГ», при этом затруднения в понимании функционального назначения кабинета с указателем «ЭКГ» у него вряд ли возникнут. Вопросы смыслового характера со стороны посетителей МО могут возникнуть к другим, менее распространенным медицинским аббревиатурам и словам, например, как это продемонстрировано на *рисунке 1* с аббревиатурой «КЭР». У посетителей в этом случае увеличится время на восприятие и анализ навигационной текстовой информации, а также повысится риск совершения ошибок в выборе маршрута.

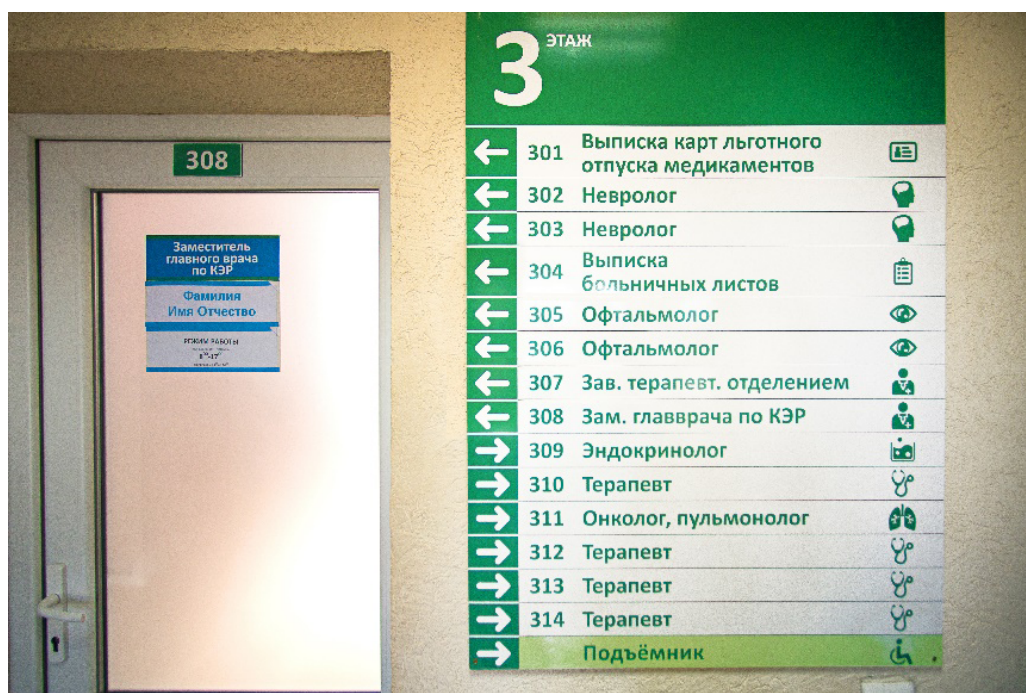


Рис. 1. Навигационный стенд в коридоре третьего этажа городской поликлиники (Калининградская область)

В МО, внедряющих в свою деятельность бережливое производство и другие ресурсосберегающие технологии, на навигационных элементах должна использоваться максимально понятная для широкой аудитории медицинская терминология [11]. Сложные слова следует дублировать более простыми (двойная терминология), а узкоспециализированные аббревиатуры необходимо расшифровать (рис. 2). В размещенном в свободном доступе в сети Интернет руководстве по оформлению московских поликлиник (2018) предлагается уйти от излишних канцеляризмов и использовать только понятные и простые – «дружелюбные» для посетителей слова [8].

№ КАБИНЕТА	НАИМЕНОВАНИЕ
1	ФГДС (фиброгастродуоденоскопия)
4	Предварительная запись к врачам
5	ФЛГ (флюорография)
6	Забор мочи, кала, мокроты
7	Прививочный кабинет
8	Инфекционный кабинет
8а	Страховой стол

Рис. 2. Навигационный стенд в коридоре первого этажа городской поликлиники (Новгородская область)

Организаторам здравоохранения при создании новой или совершенствовании действующей навигации необходимо оценивать, насколько информация, планируемая к включению в навигационную систему, будет понятна целевой аудитории. В большей степени это касается сложных слов, аббревиатур, сложносокращенных слов, редко используемых МО и т. п. Весьма уместным в данном отношении видится проведение небольшого социологического исследования посетителей медицинской организации, выбранных с помощью рандомизации. Если более чем у 20 % респондентов интерпретация того или иного термина вызывает затруднение, необходимо использовать дублирование либо заменить на более понятное слово или словосочетание. В качестве альтернативы опроса случайной выборки может служить метод фокус-группы, суть которого заключается в изучении динамики анализа предполагаемой к включе-

нию в проектируемую навигационную систему терминологии специально отобранной небольшой (до 10 человек) группы людей с оценкой их мнений, суждений и итоговой согласованной позиции.

При структурировании НИ необходимо учитывать, что многие названия специальностей и областей медицины близки по написанию и звучанию, но различны по значению: «неврология» и «нефрология», «ортопедия» и «ортодонтия», «педиатрия» и «подиатрия» [12]. В подобных случаях необходимо либо не допускать расположения названий близко друг к другу на одном навигационном элементе, либо акцентировать смысловые различия схожих по написанию слов цветовыми, символьными и(или) графическими решениями.

Релевантность навигационной информации

В современной медиасреде широко распространен термин «релевантность» (от англ. *relevance* – актуальность, уместность), который обозначает соответствие поискового намерения (интента), заложенного в запросе, выдаче в поисковой системе, полученной в результате этого запроса [13, 14]. Необходимость появления такой характеристики текстового контента связана со свершившейся в конце XX века цифровой революцией на фоне экспоненциального роста объема доступных данных и развития информационно-коммуникационных технологий.

Прямо противоположным относительно понятия релевантности лексическим значением в визуализации обладает термин «информационный шум». В навигационных системах информационным шумом принято считать элементы, усложняющие восприятие текста, искажающие смысл изложенного, препятствующие адекватному пониманию его содержания или делающие невозможной его рецепцию [15]. Некоторые авторы добавляют к указанным дефинициям информационного шума любую нерелевантную информацию, вызывающую трудности поиска основной информации в границах определенного визуального пространства [16].

Е. Н. Басовская считает, что возникновение информационного шума определяется количественными и качественными параметрами текстовой информации [17]. Избыточность информации в навигационной системе может быть

связана с графической информацией либо с элементами формальной (знаковой) организации текста. К графической информации, мешающей восприятию релевантной информации, относятся различные геометрические фигуры, орнаменты, рисунки фона и другие декоративные элементы навигационной системы. Текстовым информационным шумом навигационной системы принято считать любые элементы текстового контента системы ненавигационного информирования: объявления, реклама, аналитика, уведомления и пр. (рис. 3). К одним из основных причин появления информационного шума на навигационных элементах относят отсутствие в МО локальных нормативных правовых актов с алгоритмом внесения изменений в систему визуализации, в том числе с регламентированием круга лиц из числа персонала для внесения изменений или дополнений в навигационную систему и проведения периодического аудита на появление информационного шума.

Дополнительная информация мешает быстрому ориентированию в навигационном элементе,

а также получению, обработке и восприятию необходимой информации. Различные информационные стенды усиливают конкуренцию за внимание посетителей. Иерархия сообщений должна предоставлять посетителям достаточное количество информации, но при этом не создавать визуального загромождения пространства.

Организаторам здравоохранения, специалистам МО, ответственным за содержание системы визуализации, следует организовывать периодический аудит навигационной системы и системы информирования МО на наличие информационного шума (объявления, реклама, аналитика, уведомления и др.). При обнаружении нерелевантной и устаревшей информации необходимо немедленно удалять ее с навигационных и информационных элементов.

Уместность навигационной информации

Одним из основных видов потерь в концепции бережливого производства является перепроизводство, или дублирование [18].



Рис. 3. Настенная коридорная навигационная табличка, размещенная над информационным стендом (Свердловская область)

Тайити Оно (Taiichi Ohno), основоположник концепции бережливого производства, в своей книге «Производственная система Тойоты: за рамками крупномасштабного производства» («Toyota Production System: Beyond Large-Scale Production») называл перепроизводство главной проблемой в организации эффективного функционирования предприятия [19]. Перепроизводство – осуществление действий в большем объеме / количестве, чем требуется процессу или участнику процесса. В навигационных системах к перепроизводству можно отнести размещение дублирующей информации на одном и том же навигационном элементе либо наличие двух и более навигационных элементов в одной точке пространства с идентичной информацией (рис. 4). В навигации под точкой пространства понимается условно спроецированная на любую поверхность (стена, пол, потолок и др.) окружность с радиусом 1 м.

Дублирование информации не относится ни к методу защиты от непреднамеренных ошибок,

ни к инструментам принципа предупредительности. Данный вид потерь приводит к нерациональному использованию ресурсов МО, к визуальной перегрузке навигационных элементов и к снижению скорости восприятия основной информации. Значимость той или иной НИ для посетителей МО не должна стать аргументом в пользу дублирования навигационных элементов в одной точке пространства. Вместе с тем необходимо отметить, что дублирование НИ в определенных случаях является необходимым и регламентируется соответствующими нормативными правовыми актами, например, дублирование на нескольких языках, использование дублирующих систем ориентирования для инвалидов и других маломобильных групп населения.

Организаторам здравоохранения, специалистам МО, ответственным за содержание системы визуализации, следует проводить периодический аудит навигационной системы на наличие дублирования информации. Если в одной точке про-



Рис. 4. Настенные навигационные таблички и стенд с дублирующей информацией «Туалет» и «Лифт» (Тюменская область)

странства будет располагаться два и более навигационных элемента с идентичной информацией, необходимо удалять один из них. При выборе между несколькими навигационными элементами с одинаковой информацией рациональнее оставлять наиболее сохранный и соответствующий общей стилистике навигационной системы.

Следовательно, навигационная система любой МО должна основываться на принципах точности, структурирования, необходимости, достаточности и единообразия передачи визуальной информации. В качестве критериев квалитетической оценки системы навигации на соответствие принципам бережливого производства в контексте доступности, релевантности и уместности НИ можно сформулировать три правила:

1) на навигационном элементе сложная медицинская терминология должна дублироваться более понятными словами, а узкоспециализированные аббревиатуры расшифрованы;

2) на навигационных элементах и(или) в непосредственной близости от них (в радиусе не менее 0,5 м) должны отсутствовать объявления, реклама, листовки и другая информация, затрудняющая поиск и восприятие НИ;

3) на навигационных элементах информация в одной точке пространства (в радиусе не менее 1 м) не должна дублироваться, за исключением случаев, когда дублирование регламентировано в нормативных правовых актах (дублирование на нескольких языках, использование дублирующих систем ориентирования и позиционирования для инвалидов и других маломобильных групп населения и др.).

Дальнейшие исследования в области стандартизации правил создания и эксплуатации систем визуализации может способствовать формированию комфортной среды в объектах здравоохранения и повышению эффективности основных и вспомогательных процессов в МО.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдова Н.С. Бережливое производство: монография. Ижевск: изд-во Института экономики и управления ГОУ ВПО «УдГУ»; 2012:138.
2. Степанов В.Г., Жирнова Г.М., Матвеев Р.С., Михайлов М.Ю. Современные аспекты бережливых технологий в практике работы детских медицинских организаций. *Здравоохранение Чувашии*. 2020;4:5-13.
3. Курмангулов А.А., Крошка Д.В., Булычева Е.А. Основные правила пространственного размещения навигации в медицинской организации, оказывающей помощь при стоматологических заболеваниях. *Институт стоматологии*. 2021;3 (92):66-68.
4. Гарифуллин Т.Ю., Авдеева М.В., Панов В.П., Филатов В.Н. Направления и методы совершенствования деятельности регистратуры при реализации проекта «Новая модель медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь». *Социальные аспекты здоровья населения*. 2020;66(3):4.
5. Куприна И.К., Румянцева Е.Е., Смирнова Н.В., Бахышов Р.Д.О. Повышение эффективности медицинских учреждений на основе применения бережливых технологий. *Вестник Академии знаний*. 2020;4(39):248-252.
6. Царик Г.Н., Рытенкова О.Л., Грачева Т.Ю. Управление развитием медицинских организаций. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(1):8-15.
7. Toth Z. Ilona: indoor localization and navigation system. *Journal of Location Based Services*. 2016;10:285-302.
8. Руководство по оформлению московских поликлиник, подготовленное дизайнерской компанией «Студия Артемия Лебедева». М.: Студия Артемия Лебедева; 2018:333. URL: <https://en.ppt-online.org/594426> (дата обращения: 01.06.2020).
9. Ширинян М.В., Шустова С.В. Трудности медицинского перевода и способы их преодоления при обучении студентов неязыковых вузов. *Язык и культура*. 2018;43:295-316.
10. Montalt, V. *Medical Translation Step by Step: Learning by Drafting*. L.; N.Y.: Routledge; 2014:333.
11. Об утверждении Методических рекомендаций по формированию системы навигации в медицинских организациях, подведомственных Министерству здравоохранения Мурманской области: Приказ министерства здравоохранения Мурманской области от 23 августа 2019 г. № 469. URL: https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/pr/2019/pr469_23082019.pdf (дата обращения: 01.12.2022).
12. Эффективная система навигации в медицинской организации: методическое пособие. Утверждено Т. В. Яковлевой, согласовано О. М. Драпкиной, 2019:48. URL: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/proekt-berezhlivaya-poliklinika/materialy-i-prezentatsii/dopolnitelnye-materialy-i-prezentatsii> (дата обращения: 01.12.2022).
13. Jamali A, Rahman Abdul A, Boguslawski P. An automated 3D modeling of topological indoor navigation network. *GeoJournal*. 2017; 82:157-170. <https://doi.org/10.1007/s10708-015-9675-x>.

14. Кулик О.В. Принцип ценностной релевантности в правотворчестве. Юридическая техника. 2020;14:456-458.
15. Игнашин А.А., Котлярова В.В. Феномен информационного шума. Форум молодых ученых. 2019;6(34):521-524.
16. Калимуллина М.Т. Причины, цели и виды информационного шума в СМИ. Медиа. Информация. Коммуникация. 2018;24:17-21.
17. Басовская Е.Н. Информационный шум как воздействующий компонент медиатекста. Вестник Челябинского государственного университета. 2014;7:6-11.
18. Joelle N. Gleaning Lean Culture. ISLE: Interdisciplinary Studies in Literature and Environment. 2017;24(4):737-752. https://doi.org/10.1007/978-3-319-73380-7_9.
19. Ohno T. Toyota Production System: Beyond Large-Scale Production. Productivity Press. 1988:208.

RATIONAL NAVIGATION IN MODERN MEDICAL ORGANIZATIONS FROM THE POINT OF VIEW OF LEAN PRODUCTION

A. A. Kurmangulov, Y. S. Reshetnikova

ABSTRACT. The authors analyze the basic principles of presenting navigational information in visualization systems of medical organizations from the point of view of lean manufacturing. With the help of author's photographs, examples of information visualization in medical organizations in various regions of the Russian Federation are demonstrated. It is concluded that the navigation system of any medical organization should be accessible, relevant and appropriate, which is used in the implementation of the principles of accuracy, structuring, necessity, sufficiency and uniformity of visual information transmission. Practical recommendations are given for health care organizers to improve the navigation systems of modern medical organizations.

Key words: lean production, lean technology, navigation, visualization, information, comfort, relevance.

Клиническая медицина

УДК 618.214-089.884:616-073.96

DOI 10.52246/1606-8157_2023_28_2_23

БИОЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МАТКИ В III ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Л. Х. Безирова¹,
А. И. Малышкина^{1,2}, доктор медицинских наук,
А. О. Назарова¹, доктор медицинских наук,
В. С. Логинова¹,
С. Б. Назаров^{1,2}, доктор медицинских наук,

¹ ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава России, 153045, Россия, г. Иваново, ул. Победы, д. 20

² ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8

РЕЗЮМЕ Электрогистерография (ЭГГ) как метод оценки сократительной активности матки (САМ) применим в акушерской практике, так как ее нарушения по-прежнему представляют большой интерес в современном акушерстве. Нормативные значения показателей ЭГГ до настоящего времени не разработаны, что определяет актуальность данного исследования. Остается неизученным вопрос о наличии пространственной асимметрии распределения регистрируемой с поверхности передней брюшной стенки биоэлектрической активности матки (БАМ).

Цель – оценить показатели амплитудного и спектрального анализа БАМ у женщин в III триместре беременности.

Материал и методы. Проведена регистрация показателей БАМ у 34 женщин в III триместре при сроке гестации с 28 до 34 недель с неосложненным течением беременности, состоящих на учете по беременности в женской консультации ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава России. В исследовании использован опытный образец портативного электрогистерографа, разработанного совместно с ООО «Нейрософт» (Иваново) в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации, по двухканальной методике с последующим компьютерным анализом сигнала.

Результаты и обсуждение. Установлено, что результаты ЭГГ (показатель максимальной амплитуды амплитудного анализа и средней амплитуды, параметры спектрального анализа – максимальная, средняя, полная амплитуды спектра и средняя частота) симметричны в правых и левых отделах матки и тесно взаимосвязаны между собой.

Заключение. Впервые проведена оценка показателей амплитудного и спектрального анализа биоэлектрической активности матки у женщин в III триместре беременности. В результате исследования установлено, что показатели БАМ в сроках 28⁰–34⁰ недели физиологически протекающей беременности симметрично распределены между ее правой и левой частью. Таким образом, использование ЭГГ в программе обследования беременных является перспективным методом оценки САМ и требует дальнейших исследований диагностической и прогностической значимости этих показателей.

Ключевые слова: беременность, роды, недоношенность, преждевременные роды, биоэлектрическая активность матки, электрогистерография, сократительная активность матки.

Преждевременные роды (ПР) становятся причиной 75 % случаев перинатальной смертности и более половины – долгосрочной заболеваемости. Ежегодно более 15 млн детей рождаются недоношенными. Хотя большинство недоношенных новорожденных выживает, они подвергаются повышенному риску нарушений развития нервной системы, респираторных и желудочно-кишечных осложнений [1, 2].

Смерть детей в возрасте до 5 лет, родившихся недоношенными, наступает из-за осложнений при ПР. Так, 2019 году они стали причиной примерно 900 000 смертей [3]. Отмечается резкое неравенство в показателях выживаемости недоношенных новорожденных во всем мире. Распространенность ПР различается в разных государствах с тенденцией к увеличению в большинстве развитых стран. В США частота ПР составляет 12–13 %, в Европе и других развитых странах – 5–9 %. Этот показатель неуклонно растет в промышленно развитых странах, при этом в США он увеличился с 9,5 % в 1981 году до 12,7 % в 2005, несмотря на расширение знаний о факторах риска и механизмах, связанных с ПР, и внедрение многих мер общественного здравоохранения и медицинских вмешательств [4].

Патогенез ПР недостаточно изучен, но они могут представлять собой раннюю идиопатическую активацию нормального процесса родов [2].

Оценка САМ является важной практической задачей акушерства. Нарушения САМ могут приводить к тяжелым акушерским осложнениям: ПР, в доношенном сроке гестации – к патологическому прелиминарному периоду, слабости или дискоординированной родовой деятельности, а в послеродовом периоде – гипотоническим кровотечениям [2].

Метод ЭГГ может обеспечить своевременную диагностику нарушения сократительной деятельности матки.

ЭГГ была предложена в 1950 г. как метод измерения БАМ. Это новая технология мониторинга сократительной деятельности матки – ее можно использовать не только для диагностики угрозы преждевременных родов (УПР) [6], но и как метод контроля сократительной активности матки во время родов [7]. В сравнении с токографией ЭГГ позволяет быстрее и точнее оценить САМ.

С помощью ЭГГ-мониторинга можно определить характеристику сокращений: место возникновения, динамику, характер распространения [8]. ЭГГ позволяет отличить сокращения матки от сокращений мышц передней брюшной стенки, а методика двухканальной ЭГГ проста в применении.

В настоящее время особенности БАМ остаются недостаточно изученными и ЭГГ является многообещающим методом неинвазивного мониторинга САМ, что определяет актуальность настоящего исследования.

Цель исследования – оценить показатели амплитудного и спектрального анализа БАМ у женщин в III триместре беременности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе женской консультации ФГБУ «ИвНИИ МиД имени В.Н. Городкова» Минздрава России. Проведена регистрация показателей БАМ у 34 женщин в возрасте от 18 до 35 лет с одноплодной беременностью в III триместре физиологически протекающей беременности в сроках гестации от 28⁰ до 34⁰ недель с использованием портативного ЭГГ по двухканальной методике с последующим компьютерным анализом сигнала. В исследовании использован компьютерный многофункциональный комплекс: наружный двухканальный ЭГГ «Нейрон-ЭМГ-МС» ООО «НейроСофт» (г. Иваново). Регистрация проводилась в состоянии покоя. Electroды располагались на передней брюшной стенке, расстояние между электродами стандартизировалось. Запись проводилась однократно, в течение 10 минут и оценивалась после компьютерной математической обработки данных, включающей амплитудный и спектральный анализы.

Статистическая обработка данных выполнялась при помощи программного пакета «StatisticaStatSoft, ver.13». Результаты представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартиля Me (Q1; Q3). Сравнение групп осуществлялось при помощи критерия Манна – Уитни. Качественные показатели представлены как в абсолютных, так и в относительных величинах. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Корреляционные связи между показателями оценивали с помощью коэффициента Спирмена (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Параметры амплитудного анализа включали максимальную и среднюю амплитуды в правом и левом отведениях. Получены данные, представленные в *таблице 1*.

Показатель максимальной амплитуды амплитудного анализа с одинаковой частотой преобладал справа у 52,94 % женщин, слева – у 47,06 % ($p > 0,05$). При сравнении средней амплитуды в правом и левом отведениях статистически значимых различий не выявлено, она была выше справа у 41,18 % беременных, слева – у 58,82 % ($p > 0,05$).

Параметры спектрального анализа включали максимальную, среднюю, полную амплитуды и среднюю частоту (*табл. 2*).

Статистически не различалась частота преобладания максимальной амплитуды спектрального анализа: слева – у 41,18 % беременных, справа – у 58,82 % ($p > 0,05$). При сравнении преобладания средней амплитуды в правом (47,06 %) и левом (52,94 %) отведениях значимых различий также выявлено не было ($p > 0,05$).

Асимметрия полной амплитуды была сопоставима и составила у 47,06 % женщин справа и у 52,94 % – слева ($p > 0,05$).

Анализ средней частоты спектра не выявил статистически значимых различий между отведениями. Преобладающее значение встречалось слева – у 41,18 %, справа – у 58,82 % исследуемых ($p > 0,05$). Ни один из изученных показателей не зависел от срока беременности ($p > 0,05$).

По результатам корреляционного анализа установлена тесная взаимосвязь между показателями амплитудного и спектрального анализа, что позволяет предположить их близкую диагностическую информативность. В свою очередь результаты амплитудного анализа были тесно связаны между собой.

Таким образом, впервые проведена оценка показателей амплитудного и спектрального анализа БАМ у женщин в III триместре беременности. В результате исследования установлено, что параметры БАМ симметрично распределены между ее правой и левой частью в сроках 28–34 недели физиологически протекающей беременности.

Сделовательно, использование ЭГГ в программе обследования беременных является перспективным методом оценки САМ и требует дальнейших исследований диагностической и прогностической значимости этих показателей.

Таблица 1. Показатели амплитудного анализа биоэлектрической активности матки

Параметр	Правое отведение	Левое отведение
Максимальная амплитуда, мкВ	588,95 [294; 1497,8]	709,5 [371; 1145]
Средняя амплитуда, мкВ	64,15 [46,8; 128]	72,75 [44,7; 147,8]

Таблица 2. Показатели спектрального анализа биоэлектрической активности матки

Параметр	Правое отведение	Левое отведение
Максимальная амплитуда, мкВ ²	1825,455 [792,61; 8479,36]	1259,605 [704,12; 3394,53]
Средняя амплитуда, мкВ ²	77,76 [41,01; 387,37]	78,22 [32,21; 444,39]
Полная амплитуда, мкВ ²	1939,965 [1176,34; 5953,03]	2267,87 [844,96; 12144,57]
Амплитуда средней частоты, Гц	2,21 [1,23; 4,41]	2,215 [1,48; 8,33]

ЛИТЕРАТУРА

1. Purisch SE, Gyamfi-Bannerman C. Epidemiology of preterm birth. *SeminPerinatol.* 41(7):387-391. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2017.07.009>.
2. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 371(9606):75-84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60074-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60074-4).
3. Perin J, Mulick A, Yeung D, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-19: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet Child Adolesc Health* 2022; 6(2): 106-15.
4. Ananth CV, Vintzileos AM. Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 19(12):773-82. <https://doi.org/10.1080/14767050600965882>. PMID: 17190687.
5. Дмитриева С.Л., Хлыбова С.В. Нарушения сократительной деятельности матки как одна из актуальных проблем в современном акушерстве (обзор литературы). *Вятский медицинский вестник.* 2011;1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/narusheniya-sokratitelnoy-deyatelnosti-matki-kak-odna-iz-aktualnyh-problem-v-sovremennom-akusherstve-obzor-literatury>.
6. Малышкина А.И., Назарова А.О., Назаров С.Б., и др. Роль электрогистерографии в диагностике угрожающих преждевременных родов и прогнозировании исхода беременности. *Современные проблемы науки и образования.* 2017;3:31-38.
7. Jossou TR, Et-Tahir A, Tahori Z, El Ouadi A, Medenou D, Bybi A, Fagbemi L, Sbihi M, Piaggio D. Electrodes in external electrohysterography: a systematic literature review. *BiophysRev.* 13(3):405-415. <https://doi.org/10.1007/s12551-021-00805-w>.
8. Euliano TY, Nguyen MT, Darmanjian S, McGorray SP, Euliano N, Onkala A, Gregg AR. Monitoring uterine activity during labor: a comparison of 3 methods. *Am J Obstet Gynecol.* 208(1):66.e1-6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.10.873>.

BIOELECTRIC PARAMETERS OF CONTRACTILE ACTIVITY OF THE UTERUS IN THE III TRIMESTER OF PREGNANCY

L. H. Bezirova, A. I. Malyshkina, A. O. Nazarova, V. S. Loginova, S. B. Nazarov

ABSTRACT. The electrohysterography (EHG) as a method of the evaluation of uterine contractile activity (UCA) is applicable in obstetric practice, because its disorders are also of great interest in current obstetrics. Standard parameters of EHG indices are not yet developed, and it determines the relevance of this study. The question of spatial asymmetry of the distribution of uterine bioelectric activity (UBA) which is registered from the surface of anterior abdominal wall remains unexplored and requires further research.

Objective – to estimate the indices of amplitude and spectral analysis of the uterine bioelectric activity in women in the III trimester of pregnancy.

Material and methods. UBA indices are registered in 34 women in the III trimester of pregnancy in gestation period from 28 to 34 weeks with an uncomplicated course of pregnancy; the patients are on the books of the antenatal clinic of the Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood by V.N.Gorodkov. The authors use a prototype of a portable electrohysterograph which is developed jointly with «Neurosoft» Ltd. (Ivanovo) within the framework of the state task of the Ministry of Health Care of the Russian Federation, according to the two-channel method with subsequent computer analysis of the signal.

Results and discussion. It is determined that EHG results (index of maximal amplitude of amplitude analysis and average amplitude, spectral analysis parameters – maximal, average, full amplitudes of the spectrum and average frequency) are symmetrical in the right and left parts of the uterus and they are closely interrelated with each other.

Conclusion. For the first time an assessment of the indicators of amplitude and spectral analysis of uterine bioelectric activity in women in the III trimester of pregnancy is performed. It is revealed that UBA indicators in the terms of 28–34 weeks of physiologically occurring pregnancy are symmetrically distributed between its right and left parts. Thus the application of EHG in the examination program for pregnant women is proved to be one of the perspective methods of UCA evaluation and requires further research of diagnostic and prognostic significance of these parameters.

Key words: pregnancy, childbirth, prematurity, preterm labor, uterine bioelectric activity, electrohysterography, uterine contractile activity.

УДК 616.36-002.2-053.9

DOI 10.52246/1606-8157_2023_28_2_27

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

М. С. Бохонов¹, кандидат медицинских наук,
Л. Е. Галицина^{1*}, кандидат медицинских наук,
И. Г. Ситников¹, доктор медицинских наук

¹ ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5.

РЕЗЮМЕ *Цель* – выявить клинические и лабораторные особенности хронического гепатита С (ХГС) у лиц пожилого возраста.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ 112 историй болезни пациентов с диагнозом «Хронический гепатит С (ХГС)» в возрасте от 18 до 80 лет, находившихся на лечении в Инфекционной клинической больнице г. Ярославля в 2020–2022 гг.

Результаты и обсуждение. Среди жалоб пациентов пожилого возраста с ХГС чаще встречались слабость (80,8 %) и тяжесть в правом подреберье (71,2 %). У больных старше 60 лет чаще наблюдалось повышение активности щелочной фосфатазы (52,1 %) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) (56,2 %). Выраженные признаки фиброза печени (F3 и F4 по шкале METAVIR) также в 3 раза чаще наблюдались у пожилых больных. Показатели вирусной нагрузки у пациентов старше 60 лет были приблизительно в 2 раза выше и в среднем составляли $1,28 \times 10^7$ копий/мл (у лиц до 60 лет – $6,29 \times 10^6$).

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о том, что ХГС у больных пожилого возраста отличается по клиническим и лабораторным показателям, что следует учитывать врачам в практической работе.

Ключевые слова: хронический гепатит С, пожилой возраст.

* Ответственный за переписку (corresponding author): larisa.larisa592010@yandex.ru

Гепатит С на сегодняшний день занял центральное место среди вирусных гепатитов. Массовое распространение этой инфекции, чрезвычайно высокая ее способность вызывать развитие хронического процесса, высокая изменчивость вируса, отсутствие доступной модели для изучения, трудности создания вакцины против гепатита С определяют интерес к этой инфекции.

По данным нашей клиники, около 70 % поступивших в отделение гепатологии больных составляют пациенты с ХГС. Именно это обстоятельство стало в настоящее время большой проблемой для общества, и медицины в частности [1, 2]. В структуре циррозов печени второе по частоте место после алкогольного занимает вирусный цирроз. Среди больных вирусным циррозом

печени подавляющее большинство – это лица, инфицированные вирусом гепатита С [3]. Длительность инфицирования и возраст пациента являются факторами риска развития цирроза. Поэтому изучение особенностей течения ХГС у пожилых представляется актуальным.

Цель исследования – выявить клинические и лабораторные особенности ХГС у лиц пожилого возраста.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ 112 историй болезни пациентов с ХГС в возрасте от 18 до 80 лет, находившихся на лечении в Инфекционной клинической больнице г. Ярославля в 2020–2022 годах.

Условиями отбора пациентов для исследования были: диагноз ХГС в фазе репликации вируса и возраст от 18 до 80 лет. Пациенты с туберкулезом, ВИЧ-инфекцией, системными и онкологическими заболеваниями, с хронической патологией легочной и сердечно-сосудистой систем в стадии декомпенсации, почечной недостаточностью, беременные не включались в исследование.

В рамках исследования лица с вирусным гепатитом С были разделены на две группы в зависимости от возраста: первая группа – пожилые пациенты (старше 60 лет) – 28 человек и вторая группа – больные до 60 лет (группа сравнения) – 84 человека.

Среди наблюдаемых первой группы было 18 (64,3 %) женщин и 10 мужчин (35,7 %). Средний возраст составил 65 лет. Среди пациентов второй группы женщин было 29 (34,8 %), мужчин – 55 (65,2 %). Средний возраст – 45 лет.

Всем пациентам проводились стандартные клинические исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, УЗИ-исследование органов брюшной полости, эластометрия печени, исследование маркеров вирусных гепатитов с определением ПЦР РНК HCV качественными и количественными методами, генотипирование вируса гепатита С.

Для статистической обработки результатов использовалась программа Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди больных в возрасте до 60 лет большинство составляли мужчины (65,2 %), а в группе 60 лет и старше, наоборот, – женщины (64,3 %). При анализе клинических проявлений ХГС выявлено, что среди жалоб пациентов пожилого возраста чаще встречались слабость, утомляемость (80,8 %), тяжесть в правом подреберье и в эпигастрии (71,2 %). Кроме того, у этой группы больных чаще регистрировалось увеличение селезенки (34,2 %). Диспепсический синдром (34,2 %) и зуд кожных покровов (4,1 %) также чаще наблюдались у пожилых пациентов.

Частота встречаемости генотипов вируса была неодинаковой в разных группах. Так, среди пациентов старше 60 лет 3-й генотип выявлялся только у 19,2 %, а у больных до 60 лет он наблюдался намного чаще – у 38,3 %, 1-й и 2-й геноти-

пы регистрировались у пожилых относительно чаще (68,5 и 9,6 %), чем у больных моложе 60 лет (55,2 и 6,5 %).

При изучении биохимического анализа крови выявлено, что у пациентов старше 60 лет чаще наблюдалось повышение активности щелочной фосфатазы (у 52,1 %) и ГГТП (у 56,2 %). Активность трансаминаз в сравниваемых группах не различалась (в среднем АЛТ – 100,4 ЕД/л; АСТ – 72,1 ЕД/л). Увеличение значений тимоловой пробы и уровня гамма-глобулинов у пожилых больных регистрировалось приблизительно в 1,5 раза чаще, чем у лиц до 60 лет. В целом в биохимическом анализе крови у пациентов старше 60 лет часто выявлялся повышенный уровень холестаза (ГГТП, щелочная фосфатаза), диспротеинемия была более значительной.

Средние показатели вирусной нагрузки у лиц старше 60 лет были в 2 раза выше и составляли $1,28 \times 10^7$ копий/мл, у больных до 60 лет – $6,29 \times 10^6$ копий/мл.

Выраженные признаки фиброза печени (F3 и F4 по шкале METAVIR) в 3 раза чаще наблюдались у пожилых больных (24,7 и 35,6 % соответственно), в то время как у больных до 60 лет – у 11,4 и 14,4 %. Отсутствие фиброза печени (F0) у лиц старше 60 лет встречалось намного реже, чем у больных до 60 лет (6,8 и 34,3 % соответственно). Подобное положение характерно и для фиброза минимальной степени выраженности (F1) – он регистрировался только у 16,4 % пожилых пациентов и у 22,9 % больных до 60 лет.

Превалирование в группе лиц старше 60 лет женщин можно объяснить гендерной структурой населения старшего возраста как в России, так и в мире, поэтому полученные результаты вполне предсказуемы.

Холестатический синдром встречается у пациентов с ХГС независимо от возраста. Более частое обнаружение признаков холестатического синдрома у лиц старше 60 лет, вероятно, связано с наличием сопутствующей патологии желчевыводящих путей, а также с морфо-функциональными изменениями гепатобилиарной системы, что соответствует результатам исследований других авторов [4].

По данным В. Т. Ивашкина (2002), при хроническом гепатите преобладали два типа холестаза – с преимущественным повышением уровня ЩФ

и ГТПП (40 %) и с равномерным повышением содержания ГТПП, ЩФ и билирубина (40 %) [5].

Выявление выраженного фиброза и его частое обнаружение у пожилых пациентов можно объяснить более продолжительным течением заболевания. В то же время определить эту причину как главную в подавляющей части случаев не представлялось возможным из-за бессимптомного начала заболевания у ряда больных, кроме того, не удалось установить точное время заражения. Тяжелая степень фиброза косвенно свидетельствует о длительном сроке инфицирования вирусным гепатитом С. Важной причиной значительного фиброза у лиц старше 60 лет может быть быстрое развитие цирроза в этом возрасте, что согласуется с результатами других авторов [6].

Нечастое обнаружение у пожилых пациентов 3-го генотипа HCV соответствует данным литературы [7], по которым у больных с длительностью инфицирования несколько десятков лет превалирует 1-й генотип HCV, наиболее распространенный в тот период времени. Таким образом, процент выявления у лиц пожилого возраста других генотипов вируса (2-го и 3-го) наблюдается реже.

Высокие показатели вирусной нагрузки у этой группы больных можно объяснить понижением содержания в пожилом возрасте уровня Т-хелперов и увеличением скорости репликации вируса на фоне снижения иммунитета. Эк-

периментально подтверждено, что при гепатите значительно угнетена функциональная активность Т-клеток и, как следствие, повышена активность В-лимфоцитов [8, 9].

Выводы

1. Установлено, что ХГС у больных пожилого возраста отличается по клиническим и лабораторным показателям, что следует учитывать врачам в практической работе.
2. Пациенты старше 60 лет чаще предъявляют жалобы слабость, утомляемость, тяжесть в правом подреберье. Кроме того, у этих больных чаще регистрируются признаки холестатического синдрома, более выраженная диспротеинемия.
3. Активность трансаминаз у пациентов с репликативной активностью вируса гепатита С повышена, но не различается в разных возрастных группах.
4. При проведении исследования нами выявлен более высокий уровень вирусной нагрузки и более выраженный фиброз печени, что, возможно, связано с длительным инфицированием и наличием сопутствующей патологии гепатобилиарной системы. Это свидетельствует о том, что пациентам пожилого возраста необходимо назначать противовирусную терапию в ранние сроки и с учетом сопутствующей патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бохонов М.С., Галицина Л.Е. Клинико-эпидемиологическая характеристика острого вирусного гепатита С на территории Ярославской области. Санитарный врач. 2021;5(208):8-13.
2. Дружинина Т.А., Ситников И.Г., Бохонов М.С., Галицина Л.Е., Кудашкина Г.А. Вирусный гепатит С – эпидемиологические особенности на современном этапе. Санитарный врач. 2018;6(173):17-23.
3. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Лапшин А.В., Павлов Ч.С. Стандартный интерферон-α в лечении больных хроническим гепатитом С. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007;XVII(1):14-19.
4. Маевская М.В., Морозова М.А. Клиническое течение и лечение хронического гепатита С у больных пожилого возраста. Клиническая инфектология и паразитология. 2013;4:61-71.
5. Ивашкин В.Т., Надинская М.Ю. Заболевания печени, протекающие с синдромом внутриспеченочного холестаза. Consilium Medicum. 2002;11:44-45.
6. Притулина Ю.Г., Прокопенко С.Е. Гепатит С у пожилых. Вестник новых медицинских технологий. 2021;1(28):22-25.
7. Целиковский А.В., Притулина Ю.Г., Прокопенко С.Е., Тулинова И.А., Костенко С.М., Муха Т.А., Игнатова Т.В. Особенности клиники и течения хронического вирусного гепатита С первого генотипа у больных пожилого возраста. Лечение и профилактика. 2021;3(11):20-24.
8. Давидович Н.В., Соловьева Н.В. Иммунный ответ при вирусном гепатите С: ведущая роль натуральных киллеров. Вестник Северного (Арктического) федерального университета. 2015;1:68-78.
9. Малеев В.В., Ситников И.Г., Бохонов М.С. Вопросы гепатологии. Санкт-Петербург; 2016:367.

FEATURES OF CLINICAL COURSE OF CHRONIC HEPATITIS C IN ELDERLY PATIENTS

M. S. Bokhonov, L. E. Galitsina, I. G. Sitnikov

ABSTRACT *Objective* - to reveal clinical and laboratory peculiarities of chronic hepatitis C (CHC) in elderly patients.

Material and methods. 112 case histories of the patients with the diagnosis «Chronic hepatitis C (CHC)» aged from 18 to 80 years who were treated in the infectious diseases hospital in Yaroslavl in 2020–2022 were retrospectively analyzed.

Results and discussion. Weakness (80,8 %) and heaviness in the right hypochondrium (71,2 %) were registered as the most frequent complaints in elderly patients with CHC. The increased activity of alkaline phosphatase (52,1 %) and gamma-glutamyltranspeptidase (GGTP) (56,2%) was observed in patients over 60 years more frequently. Pronounced signs of liver fibrosis (F3 and F4 by METAVIR scale) were also observed three times more often in elderly patients. Viral load indicators in patients over 60 years were approximately twice as high and on average they were $1,28 \times 10^7$ copies/ml (in patients under 60 years – $6,29 \times 10^6$).

Conclusion. The obtained results testified to the fact that CHC in elderly patients differed in clinical and laboratory indicators and it should be taken into account by doctors in their practical work.

Key words: chronic hepatitis C, old age.

Обзор литературы

УДК 616-036

DOI 10.52246/1606-8157_2023_28_2_31

СОВРЕМЕННЫЕ АЛГОРИТМЫ СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST

А. В. Муромкина¹, доктор медицинских наук

С. К. Солнышков¹, кандидат медицинских наук

¹ ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8

РЕЗЮМЕ Действующие отечественные клинические рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома (ОКС) без подъема ST (ОКСбпST) позволяют стратифицировать пациентов в группы риска прежде всего для выявления лиц, подлежащих ранней инвазивной стратегии лечения. При этом установление среди пациентов с болями в груди больных с низкой вероятностью неблагоприятного исхода, не нуждающихся в длительном пребывании в стационаре, является актуальной задачей.

Приведен обзор современных шкал оценки риска болей в груди на основе клинических, лабораторных и инструментальных показателей. Сопоставлена прогностическая значимость шкал, содержащих комбинацию клинических признаков, ЭКГ и динамику маркеров повреждения миокарда (ASPECT, ADAPT, NACPR, HEART, EDACS), с ускоренными диагностическими протоколами, включающими анализ только динамики уровня тропонина (протокол Европейского кардиологического общества (ЕКО), High-STEACS). Данные о преимуществах различных подходов противоречивы, поиск оптимального алгоритма оценки риска боли в груди продолжается.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, стратификация риска, ускоренные диагностические протоколы, пациенты с низким риском неблагоприятных исходов.

* Ответственный за переписку (corresponding author): amuromkina@mail.ru

Оценка характера болей в грудной клетке с позиции диагностики и стратификации риска развития (ОКС) сохраняет высокую актуальность на протяжении многих лет. Болевой синдром в груди становится причиной значительной части экстренных обращений пациентов за медицинской помощью в кардиологический стационар. Термин «ОКС» используется в качестве предварительного диагноза в первые часы или сутки заболевания, в дальнейшем по результатам обследования трансформируется в заключительный диагноз: «Инфаркт миокарда (ИМ)», «Нестабильная стенокардия» или другой (возможно, некардиологический) диагноз. Дежурному врачу в условиях огра-

ниченного времени необходимо провести дифференциальную диагностику, исключив экстракардиальные причины болевого синдрома, и определить контингент пациентов, нуждающихся в дообследовании в условиях стационара. Как правило, наибольшую сложность вызывает диагностика ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST). Симптомы ОКС часто атипичны, а обследование пациентов длительное и дорогостоящее.

Это обуславливает необходимость разработки алгоритмов принятия клинических решений, позволяющих классифицировать ОКСбпST в категории низкого, среднего и высокого риска,

что облегчает определение тактики ведения больных.

Согласно действующим отечественным клиническим рекомендациям, лица с подозрением на ОКСбпСТ должны быть немедленно госпитализированы в специализированные отделения неотложной кардиологии/кардиореанимации [1]. Первичная оценка состояния пациента с жалобами на боль в грудной клетке или другими симптомами, позволяющими заподозрить ОКС, включает в себя: характеристику болевого синдрома, тщательный сбор анамнеза с выявлением факторов риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), физикальное обследование (для исключения внесердечных причин болей в груди), регистрацию результатов электрокардиографии (ЭКГ) на фоне болевого синдрома и после его купирования (оценка динамики сегмента ST, зубца T). Необходимо тщательно наблюдать за состоянием больных, обращая особое внимание на рецидивы болей в груди, динамику ЭКГ и состояние гемодинамики пациентов.

Важным этапом диагностики является исследование биохимических маркеров повреждения миокарда – сердечных тропонинов (сТн) T или I и их динамики для подтверждения/исключения ИМ и оценки риска неблагоприятного исхода. В ранние сроки госпитализации рекомендуется использовать валидированные алгоритмы оценки динамики уровня сТн T или I высокочувствительным методом (вч-сТн) для быстрого подтверждения/исключения ИМ [1]. Для анализа риска применяются валидированные индексы и шкалы. В Российских рекомендациях для этого используется шкала GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) [2].

Уточнение диагноза, оценка прогноза и определение показаний к инвазивному лечению проводятся с помощью коронароангиографии (КАГ), срочность выполнения которой зависит от клинической картины заболевания и результата стратификации риска неблагоприятного исхода.

По данным стратификации риска больные ОКСбпСТ делятся на группы очень высокого, высокого, умеренного и низкого риска. К группе очень высокого риска относят лиц с нестабильной гемодинамикой, рефрактерным к лечению болевым синдромом, жизнеугрожающими нарушениями ритма сердца, механическими осложнениями ИМ, переходящим подъемом сегмента

ST на ЭКГ. Этим пациентам показано выполнение КАГ в первые два часа после госпитализации. В группу высокого риска входят больные с динамикой уровня тропонина, соответствующей критериям ИМ, переходящим смещением сегмента ST и зубца T на ЭКГ, суммой баллов по шкале GRACE выше 140. Этим лицам показано выполнение КАГ в первые 24 часа после госпитализации. В группу умеренного риска включают пациентов с сахарным диабетом, почечной недостаточностью (рСКФ – менее 60 мл/мин/1,73 м²), снижением фракции выброса левого желудочка менее 40 %, ранней постинфарктной стенокардией, анамнезом коронарных вмешательств, суммой баллов по шкале GRACE от 109 до 140. Таким больным выполнение КАГ рекомендуется в срок до 72 часов после госпитализации. К группе лиц с низким риском развития ИМ или смерти относятся пациенты с отсутствием перечисленных выше критериев [1].

Согласно Российским клиническим рекомендациям для выявления ишемии миокарда у лиц с подозрением на ОКСбпСТ без возобновляющихся приступов боли в грудной клетке, ишемических изменений на ЭКГ в динамике и диагностически значимого повышения уровня сТн в крови при повторных определениях (предпочтительно высокочувствительным методом) рекомендуется выполнение неинвазивного стресс-теста – в первые 72 часа после госпитализации, если нет противопоказаний [1].

Обследование и лечение пациентов с подозрением на ОКС и в России, и за рубежом является дорогостоящим и сопряжено с большими расходами со стороны государства. В связи с этим продолжают исследования, направленные на раннее выявление среди лиц с болями в груди больных с низкой вероятностью неблагоприятного исхода, не нуждающихся в длительном пребывании в стационаре или даже госпитализации.

С этой целью зарубежными исследователями разрабатываются критерии и шкалы оценки риска болей в груди на основе клинических, лабораторных и инструментальных показателей.

Выявление пациентов с низким риском неблагоприятных исходов с использованием клинических шкал оценки

Для определения прогностической значимости болей в груди чаще всего используется ком-

плексная оценка, включающая информацию о клинических проявлениях болевого синдрома, возрасте пациента, факторах риска развития ИБС, а также картина ЭКГ (изменения сегмента ST), лабораторные показатели (сТн). Наиболее полезным в отделении неотложной помощи (ОНП) должен быть тот алгоритм, который выявляет все случаи ОКС, а также идентифицирует значительную подгруппу пациентов с низким риском, которых можно выписать без нагрузочного тестирования или КАГ. Приемлемый процент ошибок такой диагностики является предметом дискуссий [3, 4], но большинство исследователей считают, что он должен быть не более 1 % [5].

Для оценки риска неблагоприятных исходов (MACE – Major Adverse Cardiovascular Events) у больных ОКС в конце 1990-х была разработана шкала TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction). В качестве предикторов неблагоприятных исходов были верифицированы семь показателей: возраст старше 65 лет, наличие трех и более факторов риска развития ИБС, факт приема аспирина в течение предшествующих семи дней, подтвержденный стеноз коронарных артерий более 50 %, два и более ангинозных приступа за последние сутки, отклонение сегмента ST 0,5 мм и менее, повышение уровня сердечных биомаркеров в сыворотке крови. Риск неблагоприятных исходов оценивался как высокий при наличии 5–7 баллов, как средний – 3–4 баллов и как низкий 0–2 балла по данной шкале [6].

Шкала GRACE так же, как и шкала TIMI, была разработана для пациентов с подтвержденным ОКС [7]. Она включает анализ следующих параметров: возраст пациента, частота сердечных сокращений, систолическое артериальное давление (мм рт. ст.), уровень креатинина плазмы (мкмоль/л), тяжесть сердечной недостаточности по классификации Killip, другие клинические параметры (остановка сердца на момент поступления, отклонение сегмента ST, повышение содержания кардиоспецифических ферментов). Риск определяется по сумме набранных баллов и оценивается как низкий при наличии менее 109 баллов, как умеренный – 109–140 баллов, как высокий – более 140 баллов. Один из вариантов шкалы позволяет прогнозировать внутрибольничную летальность [2], а другой – риск смерти в течение шести месяцев [8].

Шкалы TIMI и GRACE лучше всего подходят для выявления пациентов с ОКС высокого риска, нуждающихся в интервенционной (агрессивной) тактике ведения – чрескожных коронарных вмешательствах (ЧКВ) [2, 6, 9]. В дальнейшем шкалы TIMI и GRACE были протестированы на недифференцированной популяции пациентов с болью в груди, при этом в группе с самым низким риском частота событий составила 4 % [10], что свидетельствует о недостаточной чувствительности данных шкал для выявления больных с низким риском. Это обусловило необходимость разработки других шкал, способных с высокой точностью выделить из общей массы пациентов с болями в груди лиц с низким риском развития MACE.

Следующей попыткой создания инструмента стратификации риска ОКС стало Азиатско-Тихоокеанское исследование оценки выраженности боли в груди ASPECT (A 2-h Diagnostic Protocol to Assess Patients with Chest Pain Symptoms in the Asia-Pacific Region) на основе анализа шкалы TIMI [6, 11], ЭКГ и панели биомаркеров, включая уровень тропонина, креатинкиназы MB (СК-MB) и миоглобина как при поступлении, так и через два часа [12]. К группе низкого риска по результатам данного диагностического протокола относили пациентов с 0 баллов по шкале TIMI, отсутствием динамики ST и T по ЭКГ и нормальными значениями биомаркеров исходно и в динамике через два часа. При применении данного алгоритма 9,8 % обследованных были отнесены к категории низкого риска, из них неблагоприятные явления (MACE) зарегистрированы лишь у 3 человек (0,9 %), что подтвердило высокую чувствительность метода (99,3 %).

Близким по содержанию является исследование ADAPT (2-Hour Accelerated Diagnostic Protocol to Assess Patients With Chest Pain Symptoms Using Contemporary Troponins as the Only Biomarker) на основе анализа тех же параметров, что и ASPECT, но с единственным биомаркером в виде уровня тропонина [13]. По результатам исследования только у одного пациента (0,25 %) из 392, отнесенных к группе низкого риска (20 % обследованных), развилось MACE. Было сделано заключение о возможности использования данного протокола для отбора больных, подлежащих ранней выписке из стационара.

Североамериканское правило боли в груди NACPR (North American Chest Pain Rule) в качестве предикторов риска учитывало ишемические изменения, зарегистрированные на ЭКГ, наличие ИБС в анамнезе, типичный для ОКС болевой синдром, начальный и шестичасовой уровень тропонина выше 99-го перцентиля и возраст старше 50 лет. Данный алгоритм позволил идентифицировать пациентов с низким риском развития MACE с чувствительностью 100 % (95%ДИ 97,2–100 %) и специфичностью 20,9 % (95%ДИ 16,9–24,9 %) [14].

В 2008 г. A. J. Six et al. [15] разработали шкалу HEART (History, ECG, Age, Risk Factors and Troponin) для выявления среди лиц с болью в груди пациентов с низким риском, подлежащих безопасной ранней выписке. Шкала HEART включает анализ пяти факторов: анамнез, ЭКГ, возраст, факторы риска и уровень тропонина. Каждый фактор оценивается от 0 до 2-х баллов, что упрощает запоминание и использование системы оценки без компьютера. Результаты оценки по шкале HEART от 0–3 баллов соответствуют низкому, 4–6 баллов – умеренному и 7–10 баллов – высокому риску неблагоприятного исхода.

В дальнейшем В. E. Backus et al. подтвердили, что низкие баллы по шкале HEART означают низкую вероятность развития ОКС, а высокие баллы указывают на более высокий уровень MACE через шесть недель [16]. Дальнейшие валидационные исследования подтвердили способность шкалы HEART стратифицировать низкий риск с показателями MACE менее 2 % у лиц с оценкой HEART 0–3 балла [17, 18].

Для повышения чувствительности алгоритма HEART S. A. Mahler et al. был разработан алгоритм HEART Pathway, требующий для заключения о низком риске MACE оценки HEART от 0 до 3 баллов и отрицательных серийных не вч-сТн [19]. Проверка HEART Pathway проведена на нескольких популяциях пациентов, в т. ч. с использованием стресс-тестирования [20]. Применение данного алгоритма позволило сократить время пребывания больных в стационаре и увеличить долю пациентов с ранней выпиской по сравнению с группой лиц, проходящих обычное лечение. Авторы подчеркивают необходимость дальнейших рандомизированных контролируемых испытаний на разных популяциях.

Сравнительные исследования шкал GRACE, TIMI и HEART показали, что оценка по шкале HEART лучше предсказывает частоту развития неблагоприятных исходов у пациентов с низким риском [21].

Другой часто используемой шкалой риска является EDACS (Emergency Department Assessment of Chest pain Score), которая также включает доступные в реальной практике параметры (возраст, мужской пол, характеристики болевого синдрома, интенсивность потоотделения) [22]. Протокол EDACS-ADP (EDACS-accelerate diagnostic protocol) дополняет расчет предварительного риска данными ЭКГ и анализом уровня тропонина. Для пациентов с низким риском сумма баллов не должна превышать 15, на ЭКГ не должно быть ишемических изменений, а серийно определяемый в течение двух часов сТн не должен превышать 99-й перцентиль верхней границы нормы (ВГН). Использование данной шкалы показало допустимую частоту MACE 1 % и более в течение 30 суток у пациентов с низким риском [23, 24].

С. Roongsritong et al. была разработана еще одна диагностическая система оценки – SVEAT (Symptoms, history of Vascular disease, Electrocardiography, Age, and Troponin) и проведено ее сравнение со шкалами HEART и TIMI. В отличие от шкалы HEART, SVEAT включала анализ сердечно-сосудистых событий без учета факторов риска [25].

В ретроспективном когортном исследовании D. Antwi-Amoabeng et al. показаны преимущества шкалы SVEAT перед шкалой HEART в оценке характеристик боли в груди у пациентов с низким и средним риском 30-дневных MACE [26].

Выявление пациентов с низким риском неблагоприятных исходов по результатам ускоренных диагностических протоколов

В последнее время широкое внедрение вч-сТн повысило интерес к использованию ускоренных диагностических протоколов (УДП), содержащих только определение уровня тропонина и не включающих формальную шкалу риска. УДП – это структурированные протоколы с использованием анализа уровня вч-сТн для клинической оценки состояния пациентов с подозрением на ОКС. Исследование включает серийные измерения вч-сТн в определенные моменты

времени и предназначено для обеспечения безопасной выписки пациентов из группы низкого риска быстрым и эффективным способом. Такие протоколы, как алгоритм 0 ч/1 ч и 0 ч/2 ч Европейского кардиологического общества (ЕКО) и High-STEACS Pathway (High-Sensitivity Troponin in the Evaluation of Patients With Acute Coronary Syndrome), классифицируют пациентов на три зоны: исключение, наблюдение или стандартное лечение, основываясь исключительно на первоначальных и последующих результатах использования вч-сТн. Показано, что применение этих алгоритмов относит почти 50 % пациентов к группе низкого риска развития ИМ, что позволяет быстрее выписать их домой, тем самым снижая время нахождения в ОНП и число госпитализаций при минимальном количестве МАСЕ в краткосрочном периоде [27–33].

Эффективность этих алгоритмов обычно определяется пропорцией пациентов с исключенным ИМ, а безопасность – чувствительностью и отрицательной прогностической значимостью (ОПЗ) для диагностики ИМ при поступлении и отсутствии смерти/ИМ в течение последующих 30 суток. Эффективность алгоритмов 0 ч/1 ч и 0 ч/2 ч составляет примерно 60 %, с некоторыми вариациями из-за разных пороговых значений лабораторных анализаторов и протестированных популяций. Их высокая безопасность с чувствительностью 99 % и ОПЗ более 99,5 % были продемонстрированы в мета-анализе [34]. В целом эти протоколы исключают ИМ примерно у 60–65 %, подтверждают – у 15 % и относят в зону среднего риска/наблюдения 25–30 % больных [35].

Выявление пациентов с низким риском неблагоприятных исходов с использованием однократной оценки вч-сТн

Примерно 25–50 % пациентов с острой болью в груди, у кого имеется однократный неопределяемый или очень низкий уровень вч-сТн при поступлении («исключение в 0 часов»), могут быть немедленно выписаны домой. В одних исследованиях при однократном измерении вч-сТн для исключения ИМ боль в груди должна была наступить минимум за два часа до забора крови [36, 37], в других – три часа от поступления [38–41]. Эксперты ведущих кардиологических обществ США рекомендуют трехчасовой интервал времени между началом приступа и забором крови

для определения вч-сТн [35, 42]. Данные многочисленных наблюдений подтверждают безопасность этого подхода [43–46].

Другим валидированным диагностическим подходом является алгоритм High-STEACS, в котором оценивается уровень вч-сТн при поступлении и, при необходимости, еще через три часа. При этом интервал между началом острой боли в груди и первым забором крови должен быть не менее 3 часов [35]. Если при поступлении уровень вч-сТн I составляет менее 5 нг/л или вч-сТн T менее 6 нг/л, то диагноз ИМ исключается. Если показатель вч-сТн выше указанных уровней, но ниже 99-го перцентиля ВГН, то требуется наблюдение и забор крови через три часа. При нарастании уровня вч-сТн (Δ) менее 3 нг/л диагноз ИМ исключается, если Δ 3 нг/л и менее, требуется дополнительное наблюдение и обследование.

Данный алгоритм изучен в рандомизированном шотландском исследовании HiSTORIC (High-Sensitivity Cardiac Troponin on Presentation to Rule Out Myocardial Infarction). Использование уровня вч-сТн I при поступлении менее 5 нг/л для принятия решения о выписке позволило снизить время обследования на 3,3 ч и увеличить долю выписанных больных до 71 % в сравнении с 50 % при оценке показателя вч-сТн I через 6–12 ч от начала симптомов с низким риском осложнений при анализе через год наблюдения [47]. Обсервационные данные, полученные в госпиталях США, также подтвердили высокий уровень безопасности с чувствительностью 100 % и ОПЗ 100 % для выявления случаев смерти или ИМ в течение 30 дней после выписки, когда вч-сТн сочетался с нормальной ЭКГ [48].

Выявление пациентов с низким риском неблагоприятных исходов с использованием алгоритмов ЕКО 0 ч/1 ч и 0 ч/2 ч

Эксперты ЕКО рекомендуют использовать алгоритм 0 ч/1 ч (лучший подход, забор крови в 0 ч и через 1 ч \pm 10 мин) или алгоритм 0 ч/2 ч (если второй забор крови задерживается более 10 мин) [49, 50]. В частности, для лабораторного оборудования Elecsys (Roche Diagnostics) по алгоритму 0 ч/1 ч диагноз ИМ может быть исключен, если при поступлении очень низкий уровень вч-сТн T (менее 5 нг/л) или низкий (менее 12 нг/л) и прирост через 1 ч составил менее 3 нг/л, либо по алгоритму 0 ч/2 ч при поступлении вч-сТн T очень низкий (менее 5 нг/л) или

низкий (менее 14 нг/л) и прирост через 2 ч менее 4 нг/л [49, 51]. У пациентов с очень ранним поступлением (менее часа от начала боли в груди) следует рассмотреть дополнительное определение уровня вч-сТн Т через три часа [51].

Хотя подавляющее большинство исследований, оценивающих протоколы 0 ч/1 ч и 0 ч/2 ч, были наблюдательными, в нескольких проспективных и рандомизированных испытаниях, в которых использовался протокол 0 ч/1 ч для наблюдения за пациентами, отмечен 30-дневный уровень МАСЕ (смерть/ИМ) менее 1 % [52–54].

В австралийском проспективном исследовании RAPID-TnT trial (Rapid Assessment of Possible ACS in the Emergency Department with High-Sensitivity Troponin T) использование протокола ЕКО 0 ч/1 ч против протокола 0 ч/3 ч (вч-сТн менее 29 нг/л) достоверно ($p < 0,001$) уменьшило время обследования на час и пропорцию ранней выписки до 45,1 % против 32,3 % соответственно. При этом ОПЗ быстрого протокола составила 99,6 % для смерти или ИМ за 30 суток [52].

Исследование HIGH-US подтвердило эффективность алгоритма ЕКО 0 ч/1 ч в ОНП США и продемонстрировало высокие ОПЗ (99,7 %) и чувствительность (98,7 %) в диагностике случаев смерти или ИМ через 30 дней после выписки, частота которых составила 0,2 % [54]. Однако в исследовании STOP-CP алгоритм вч-сТн 0 ч/1 ч не смог достичь приемлемой чувствительности и ОПЗ для риска 30-дневных МАСЕ. Это позволило сделать заключение о небезопасности такого подхода [55]. При сочетании алгоритма ЕКО 0 ч/1 ч с низким риском по шкале HEART чувствительность и ОПЗ значительно повышались, что подтверждает важность оценки клинического риска в эпоху вч-сТн [55].

Аналогичным образом А. Mokhtari et al. [56] продемонстрировали низкую чувствительность (87,6 %) алгоритма ЕКО 0 ч/1 ч для 30-дневных МАСЕ и ее увеличение до 97,5 % при добавлении оценки ЭКГ и клинического риска. Однако в других исследованиях о таких результатах не сообщалось [57, 58].

Хотя ценность показателей риска в эпоху вч-сТн является предметом продолжающихся дискус-

сий, эти неоднозначные результаты по безопасности должны заставить врачей задуматься при выборе алгоритма стратификации риска боли в груди [59–61].

В целом УДП с использованием вч-ТнТ в отдельных случаях могут сочетаться с применением шкал риска (HEART score или EDACS), например, когда на основании анамнеза или клинических данных врач подозревает у больного риск ОКС, отличный от низкого. Такой подход также возможен в клиниках, придерживающихся более консервативного подхода к выписке пациента из ОНП. В этом случае использование шкал риска повысит безопасность ранней выписки, но таких пациентов будет существенно меньше. Если при этом рассчитанная по шкалам сумма баллов будет соответствовать более высокой категории риска, отличной от низкого, может потребоваться дополнительное неинвазивное обследование в стационаре, раннее амбулаторное наблюдение или неинвазивное обследование сразу после выписки [6]. Эти УДП всегда должны быть рассмотрены в сочетании с детальной клинической оценкой и ЭКГ в 12 отведениях, а в случае продолжающейся или рецидивирующей боли в груди повторный забор крови является обязательным. Даже после исключения ИМ может быть показана плановая неинвазивная или инвазивная визуализация в соответствии с клинической оценкой. Инвазивная КАГ по-прежнему будет лучшим вариантом у пациентов с очень высокой клинической вероятностью развития нестабильной стенокардии, даже после исключения ИМбпСТ. Напротив, стресс-тест с визуализацией или коронарной компьютерной томографией-ангиографией будет лучшим вариантом у лиц с низкой клинической вероятностью формирования нестабильной стенокардии. У больных с четким альтернативным диагнозом тестирование не требуется [49, 50].

Таким образом, поиск оптимального алгоритма выявления пациентов с низким риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в когорте лиц с болями в груди продолжается. Внедрение в практику высокочувствительных диагностических шкал позволит снизить расходы здравоохранения за счет ранней выписки из стационара таких больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4449. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4449>.
2. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med.* 2003;163(19):2345-2353.
3. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med.* 2000;342(16):1163-1170.
4. Kline JA, Johnson CL, Pollack CV, et al. Pretest probability assessment derived from attribute matching. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2005;5:26.
5. Than M, Herbert M, Flaws D, et al. What is an acceptable risk of major adverse cardiac event in chest pain patients soon after discharge from the Emergency Department? A clinical survey. *Int J Cardiol.* 2013;166(3):752-754.
6. Antman EM, Cohen M, Bernink PM, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA.* 2000;284(7):835-842.
7. GRACE Investigators Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 2001;141:190-199.
8. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA.* 2004;291(22):2727-2733.
9. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA Jr, Granger CB. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE) *BMJ.* 2006;333:1091.
10. Lyon R, Morris AC, Caesar D, et al. Chest pain presenting to the Emergency Department – to stratify risk with GRACE or TIMI? *Resuscitation.* 2007;74(1):90-93.
11. Conway Morris A, Caesar D, Gray S, Gray A. TIMI risk score accurately risk stratifies patients with undifferentiated chest pain presenting to an emergency department. *Heart* 2006; 92: 1333-1334.
12. Than M, Cullen L, Reid CM, et al. A 2-h diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms in the Asia-Pacific region (ASPECT): a prospective observational validation study. *Lancet.* 2011;377:1077-1084.
13. Than M, Cullen L, Aldous S, et al. 2-Hour accelerated diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms using contemporary troponins as the only biomarker: the ADAPT trial. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:2091-2098.
14. Hess EP, Brison RJ, Perry JJ, et al. Development of a clinical prediction rule for 30-day cardiac events in emergency department patients with chest pain and possible acute coronary syndrome. *Ann Emerg Med.* 2012;59:115-125.
15. Six AJ, Backus BE, Kelder JC. Chest pain in the emergency room: value of the HEART score. *Neth Heart J.* 2008;16:191-196.
16. Backus BE, Six AJ, Kelder JC, Mast TP, van den Akker F, Mast EG, Monnick SH, van Tooren RM, Doevendans PA. Chest pain in the emergency room: a multicenter validation of the HEART Score. *Crit Pathw Cardiol.* 2010;9:164-169.
17. Backus BE, Six AJ, Kelder JC, et al. A prospective validation of the HEART score for chest pain patients at the emergency department. *Int J Cardiol.* 2013;168:2153-2158.
18. Six AJ, Cullen L, Backus BE, et al. The HEART score for the assessment of patients with chest pain in the emergency department: a multinational validation study. *Crit Pathw Cardiol.* 2013;12:121-126.
19. Mahler SA, Hiestand BC, Goff DC, et al. Can the HEART score safely reduce stress testing and cardiac imaging in patients at low risk for major adverse cardiac events? *Crit Pathw Cardiol.* 2011;10:128-133.
20. Mahler SA, Riley RF, Hiestand BC, et al. The HEART pathway randomized trial: identifying emergency department patients with acute chest pain for early discharge. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2015;8(2):195-203.
21. Poldervaart JM, Langedijk M, Backus BE, Dekker IMC, Six AJ, Doevendans PA, Hoes AW, Reitsma JB. Comparison of the GRACE, HEART and TIMI score to predict major adverse cardiac events in chest pain patients at the emergency department. *Int J Cardiol.* 2017;227:656-661.
22. Than M, Flaws D, Sanders S, et al. Development and validation of the emergency department assessment of chest pain score and 2 h accelerated diagnostic protocol. *Emerg Med Australas.* 2014;26:34-44.
23. Stopyra J, Snively AC, Hiestand B, et al. Comparison of accelerated diagnostic pathways for acute chest pain risk stratification. *Heart.* 2020;106:977-984.
24. Mark DG, Huang J, Chettipally U, et al. Performance of coronary risk scores among patients with chest pain in the emergency department. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:606-616.
25. Roongsritong C, Taha ME, Pisipati S, Aung S, Latt H, Thomas J, Namballa L, Al-Hasnawi HJ, Taylor

- MK, Gullapalli N. SVEAT Score, a Potential New and Improved Tool for Acute Chest Pain Risk Stratification. *Am J Cardiol.* 2020;127:36-40.
26. Antwi-Amoabeng D, Roongsritong C, Taha M, Beutler BD, Awad M, Hanfy A, Ghuman J, Manasewitsch NT, Singh S, Quang C, Gullapalli N. SVEAT score outperforms HEART score in patients admitted to a chest pain observation unit. *World J Cardiol.* 2022;14:454-461.
 27. Twerenbold R, Costabel JP, Nestelberger T, Campos R, Wussler D, Arbucci R, et al. Outcome of Applying the ESC 0/1-hour Algorithm in Patients with Suspected Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology.* 2019;74:483-494.
 28. Twerenbold R, Neumann JT, Sørensen NA, Ojeda F, Karakas M, Boeddinghaus J, et al. Prospective Validation of the 0/1-h Algorithm for Early Diagnosis of Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology.* 2018;72:620-632.
 29. Burgos LM, Trivi M, Costabel JP. Performance of the European Society of Cardiology 0/1-hour algorithm in the diagnosis of myocardial infarction with high-sensitivity cardiac troponin: Systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care.* 2021;10:279-286.
 30. Pickering JW, Greenslade JH, Cullen L, Flaws D, Parsonage W, Aldous S, et al. Assessment of the European Society of Cardiology 0-Hour/1-Hour Algorithm to Rule-out and Rule-in Acute Myocardial Infarction. *Circulation.* 2016;134:1532-1541.
 31. Nowak RM, Christenson RH, Jacobsen G, McCord J, Apple FS, Singer AJ, et al. Performance of Novel High-Sensitivity Cardiac Troponin i Assays for 0/1-Hour and 0/2- to 3-Hour Evaluations for Acute Myocardial Infarction: Results from the HIGH-us Study. *Annals of Emergency Medicine.* 2020;76:1-13.
 32. Chapman AR, Anand A, Boeddinghaus J, Ferry AV, Sandeman D, Adamson PD, et al. Comparison of the Efficacy and Safety of Early Rule-out Pathways for Acute Myocardial Infarction. *Circulation.* 2017;135:1586-1596. [PubMed: 28034899]
 33. Chapman AR, Fujisawa T, Lee KK, Andrews JP, Anand A, Sandeman D, et al. Novel high-sensitivity cardiac troponin I assay in patients with suspected acute coronary syndrome. *Heart.* 2019;105:616-622.
 34. Burgos LM, Trivi M, Costabel JP. Performance of the European Society of Cardiology 0/1-hour algorithm in the diagnosis of myocardial infarction with high-sensitivity cardiac troponin: Systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2021;10(3):279-286.
 35. Kontos MC, de Lemos JA, Deitelzweig SB, et al. 2022 ACC expert consensus decision pathway on the evaluation and disposition of acute chest pain in the emergency department: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80:1925-1960.
 36. Shah ASV, Anand A, Strachan FE, et al. High-sensitivity troponin in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndrome: a stepped-wedge, cluster-randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;392:919-928.
 37. Chapman AR, Sandeman D, Ferry AV, et al. Risk stratification using high-sensitivity cardiac troponin T in patients with suspected acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:985-987.
 38. Mueller C, Giannitsis E, Christ M, et al. Multicenter evaluation of a 0-Hour/1-Hour algorithm in the diagnosis of myocardial infarction with high-sensitivity cardiac troponin T. *Ann Emerg Med.* 2016;68:76-87.
 39. Boeddinghaus J, Twerenbold R, Nestelberger T, et al. Clinical validation of a novel high-sensitivity cardiac troponin I assay for early diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Chem.* 2018;64:1347-1360.
 40. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, et al. High-sensitivity cardiac troponin I assay for early diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Chem.* 2019;65:893-904.
 41. Neumann JT, Twerenbold R, Ojeda F, et al. Application of high-sensitivity troponin in suspected myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2019;380:2529-2540.
 42. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, 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 Am Coll Cardiol.* 2021;78:187-285.
 43. Chapman AR, Lee KK, McAllister DA, et al. Association of high-sensitivity cardiac troponin I concentration with cardiac outcomes in patients with suspected acute coronary syndrome. *JAMA.* 2017;318:1913-1924.
 44. Shah AS, Anand A, Sandoval Y, et al. High-sensitivity cardiac troponin I at presentation in patients with suspected acute coronary syndrome: a cohort study. *Lancet.* 2015;386:2481-2488.
 45. Body R, Mueller C, Giannitsis E, et al. The use of very low concentrations of high-sensitivity troponin T to rule out acute myocardial infarction using a single blood test. *Acad Emerg Med.* 2016;23:1004-1013.
 46. Pickering JW, Than MP, Cullen L, et al. Rapid ruleout of acute myocardial infarction with a single high-sensitivity cardiac troponin T measurement below the limit of detection: A collaborative meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2017;166:715-724.
 47. Anand A, Lee KK, Chapman AR, et al. High-sensitivity cardiac troponin on presentation to rule out myocardial infarction: a stepped-wedge cluster randomized controlled trial. *Circulation.* 2021;143:2214-2224.

48. Sandoval Y, Smith SW, Schulz K, et al. Comparison of 0/3-hour rapid rule-out strategies using high sensitivity cardiac troponin I in a US emergency department. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020;13:e006565.
49. 2020 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 in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2021;42:1289-1367.
50. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2023;44:3720-3826.
51. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Supplementary data Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). Available at https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content_public/Journal/ehjacc/PAP/10.1093_ehjacc_zuad107/2/zuad107_supplementary_data.pdf
52. Chew DP, Lambrakis K, Blyth A, et al. A randomized trial of a 1-Hour troponin T protocol in suspected acute coronary syndromes: The rapid assessment of possible acute coronary syndrome in the emergency department with high-sensitivity troponin T study (RAPID-TnT). *Circulation*. 2019;140:1543-1556.
53. Twerenbold R, Neumann JT, Sørensen NA, et al. Prospective validation of the 0/1-h algorithm for early diagnosis of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72:620-632.
54. Nowak RM, Christenson RH, Jacobsen G, et al. Performance of novel high-sensitivity cardiac troponin I assays for 0/1-hour and 0/2- to 3-hour evaluations for acute myocardial infarction: results from the HIGH-US study. *Ann Emerg Med*. 2020;76(1):1-13.
55. Allen BR, Christenson RH, Cohen SA, Nowak R, Wilkerson RG, Mumma B, et al. Diagnostic Performance of High Sensitivity Cardiac Troponin T Strategies and Clinical Variables in a Multisite United States Cohort. *Circulation*. 2021;143:1659-1672. [PubMed: 33474976]
56. Mokhtari A, Borna C, Gilje P, Tydén P, Lindahl B, Nilsson H, et al. A 1-h Combination Algorithm Allows Fast Rule-out and Rule-in of Major Adverse Cardiac Events. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67:1531-1540. [PubMed: 27150684]
57. Morawiec B, Boeddinghaus J, Wussler D, Badertscher P, Koechlin L, Metry F, et al. Modified HEART Score and High-Sensitivity Cardiac Troponin in Patients with Suspected Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73:873-875. [PubMed: 30784680]
58. Chapman AR, Hesse K, Andrews J, Ken Lee K, Anand A, Shah ASV, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin i and Clinical Risk Scores in Patients with Suspected Acute Coronary Syndrome. *Circulation*. 2018;138:1654-1665. [PubMed: 30354460]
59. Latest in ED Risk Stratification of Chest Pain: hs-cTn and Risk Scores – American College of Cardiology. 2021. Available at: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2021/04/30/13/47/latest-in-ed-risk-stratification-of-chest-pain>.
60. Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Wildi K, Rubini Gimenez M, Badertscher P, et al. Clinical Use of High-Sensitivity Cardiac Troponin in Patients with Suspected Myocardial Infarction. *J of the Am College of Cardiology*. 2017;70:996-1012. [PubMed: 28818210]
61. Stepinska J, Lettino M, Ahrens I, Bueno H, Garcia-Castrillo L, Khoury A, et al. Diagnosis and risk stratification of chest pain patients in the emergency department: focus on acute coronary syndromes. A position paper of the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020;9:76-89. [PubMed: 31958018]

CURRENT ALGORITHMS OF RISK STRATIFICATION IN ACUTE CORONARY SYNDROME WITHOUT ST SEGMENT ELEVATION**A. V. Muromkina, S. K. Solnyshkov**

ABSTRACT. Current domestic recommendations for diagnosis and treatment for acute coronary syndrome without ST segment elevation allow to stratify patients into risk groups, first of all in order to reveal patients who need early invasive treatment strategy. The determination of persons with low probability of unfavorable outcome which do not need a long stay in the hospital among patients with chest pain is an urgent task.

The review of current scales for chest pain risk evaluation which are based upon clinical, laboratory and instrumental indicators is adduced. The prognostic significance of the scales which contain the combination of clinical signs, ECG and dynamics of markers of myocardial damage (ASPECT, ADAPT, NACPR, HEART, EDACS) is compared with rapid diagnostic protocols which include the analysis of the dynamics of troponin level only (protocol of the European Society of Cardiology (ESC), High-STEACS). Data on the advantages of different approaches are contradictory and the search for an optimal algorithm for assessing the risk of chest pain continues.

Key words: acute coronary syndrome, risk stratification, rapid diagnostic protocols, patients with low risk for unfavorable outcomes.

УДК 616.8-00

DOI 10.52246/1606-8157_2023_28_2_41

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭПИЛЕПСИИ

А. Е. Новиков^{1*}, доктор медицинских наук,
Е. А. Бирюков²

¹ ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8

² ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница», 153000, Россия, г. Иваново, ул. Любимова, д. 1

РЕЗЮМЕ Рассмотрены этиология, механизмы развития, диагностические маркеры при различных формах метаболических эпилепсий (МЭ), наблюдаемых в раннем детстве. Затронуты вопросы тактики ведения и лечения пациентов. Особое внимание обращено на отдельные лабораторно-клинические формы многочисленной группы наследственных нарушений метаболизма.

Ключевые слова: метаболические нарушения, биохимические маркеры, гены, дети, метаболические эпилепсии.

*Ответственный за переписку (corresponding author): aenov37@gmail.com

Метаболическая эпилепсия является распространенным синдромом нарушений энергетического обмена, гликозилирования, работы нейротрансмиттеров, цикла синаптических пузырьков и других отклонений в нейронах головного мозга, когда судороги являются основным симптомом метаболического расстройства [1]. В качестве основы для идентификации и классификации МЭ используется Международная классификация наследственных нарушений обмена веществ [2].

К настоящему времени известно о 600 видах МЭ, частота которых составляет 37 % от всех описанных наследственных метаболических нарушений [3]. Мы остановились только на отдельных лабораторно-клинических формах их различных групп. Необходимость рассмотрения данной патологии обусловлена вниманием к проведению диагностического лабораторного обследования (метаболического тестирования) пациентов с судорожным синдромом, т. к. его первопричиной являются нарушения обмена в клетках головного мозга.

Синдром дефицита GLUT1

Существует несколько подтипов рецепторов, переносящих глюкозу в головной мозг из капиллярного русла: GLUT1 преимущественно обнаруживается на эндотелиальных клетках гематоэнцефалического барьера, GLUT2 – на астроцитах

и GLUT3 на нейронах. Изменение в структуре и работе GLUT1 является наиболее важным для развития эпилепсии [4].

Синдром дефицита GLUT1 является аутосомно-доминантным наследственным неврологическим заболеванием, характеризующимся низким уровнем глюкозы (менее 40 мг/дЛ) и лактата в ликворе. Данный переносчик глюкозы при мутации в гене SLC2A1, которую обнаруживают методом секвенирования молекулярно-генетического анализа, изменяет свою конформацию и функциональную активность, уменьшает транспорт глюкозы [5–7]. Патогномичным для дефицита GLUT1 (характерно для 90 % наблюдений) считается содержание глюкозы в спинномозговой жидкости менее 2,2 ммоль/л при соотношении уровня в ликворе и сыворотке крови менее 0,45 [5].

В клинической картине большинства детей с эпилепсией отмечаются припадки (фокальные, абсансы, генерализованные тонико-клонические), которые дебютируют в первые четыре месяца жизни (до четырехлетнего возраста). Нередко у пациентов наблюдается задержка роста, приобретенная микроцефалия, атаксия, мышечные спазмы и пароксизмальные дискинезии, приступы которых могут быть связаны с повышенным потреблением глюкозы, во время физической нагрузки. Сочетание эпилепсии с

легкой пароксизмальной дискинезией при нагрузке – важный и полезный диагностический признак [5, 7].

Детям с эпилепсией при диагностированном дефиците GLUT1 чрезвычайно полезно соблюдать кетогенную диету, обеспечивающую синтез кетоновых тел в качестве альтернативного источника энергии для мозга и позволяющую обойти проблему транспорта глюкозы, имитируя условия, возникающие при голодании [8, 9].

Дефицит биотинидазы

Заболевание является аутосомно-рецессивным и обусловлено мутациями в гене BTD, кодирующем фермент биотинидазу [10]. Его частота в разных источниках различается – от 1 : 60 000 [10] до 1 : 100 000 новорожденных [3]. Изменения в строении фермента приводит к нарушению работы всех биотинзависимых карбоксилаз, что является причиной лактатацидоза и вторичной гипераммониемии [3, 10, 11].

Биохимическими маркерами дефицита биотинидазы являются: лактатацидоз (нормальный уровень рН крови – 7,35–7,45; лактата крови – 0,5–2,2 ммоль/л); ацидурия: повышена экскреция с мочой органических кислот (3-гидроксиизовалериановой, 3-метилкротоновой, пропионовой, 3-гидроксипропионовой, 3-окси-2-метилмасляной), 3-метил-кротонилглицина; гипераммониемия (в норме уровень аммония в крови – 18–72 мкмоль/л); низкая активность биотинидазы в крови (референсные значения – 4,4–15 нмоль/мин/мл) [11].

Дефицит биотинидазы проявляется в первую очередь неврологической симптоматикой (судороги, нарушение сознания, атаксия, мышечная гипотония/спастический тетрапарез), задержка моторного и речевого развития, дыхательные нарушения (ларингеальный стридор) и кожными синдромами (дерматит, алопеция). Неврологические проявления длительное время могут быть единственным признаком заболевания [10]. В дальнейшем, при отсутствии лечения, развиваются такие осложнения, как нейросенсорная тугоухость, атрофия дисков зрительных нервов, угнетение сознания.

P. Singhi et al. [8] впервые подробно описан случай синдрома Отахары с дефицитом биотинидазы. У 3,5-месячной пациентки в анамнезе отмечали неконтролируемые судороги, рези-

стентные к вальпроевой кислоте (60 г/кг/сут) и фенобарбиталу (5 мг/кг/сут).

Сложность в определении данного синдрома у детей заключается в том, что кетоацидоз, который является основным признаком продолжительной недостаточности биотина в организме, определяется спустя время и на начальных стадиях не выявляется [10]. Средний возраст дебюта заболевания составляет 1–6 месяцев, в редких случаях манифестирует после 10 лет [11].

Дефицит биотинидазы в исследовании [8] был заподозрен при выявлении метаболического ацидоза с высокими лактоацидозом, эугликемией, кетонурией и кожным синдромом (алопеция, несмотря на нормальный уровень аммиака в плазме). Применение депакина эффекта не имело. Пациента лечили пероральным приемом биотина (10 мг/сут), который нормализовал его метаболический ацидоз в течение нескольких часов, а проявления энцефалопатии и судорожного синдрома купировались в течение 48 ч. Ребенок достиг основных двигательных показателей, но имел задержку речи [8].

Дефицит фолиевой кислоты

Церебральный дефицит фолата (CFD) – это неврологический синдром, связанный со снижением уровня 5-метилтетрагидрофолата (5-MTHF), который является активным метаболитом фолата в нервной системе при нормальном метаболизме фолата вне нервной системы. CFD развивается при нарушении в транспортных системах содержания фолатов либо при состояниях, требующих интенсификации обмена фолатов в центральной нервной системе. CFD проявляется в виде двигательного-когнитивных нарушений развития, эпилепсии и лейкоцистозии [12].

Возникновение синдромов CFD объясняется появлением аутоантител к белку фолатного рецептора-альфа, который может блокировать транспорт фолата через сосудистое сплетение, мутацией гена FOLR1 или митохондриальными нарушениями [3, 8].

Первые симптомы дефицита фолиевой кислоты появляются через 4–6 месяцев в виде возбуждения и нарушения сна, за которыми следует психомоторная заторможенность с гипотонией и атаксией. У трети пациентов развиваются дискинезии, эпилептические припадки (генерализованные/фокальные). При отсутствии терапии

на поздней стадии происходит двусторонняя потеря слуха и зрения. У части этих больных в качестве дополнительного признака был обнаружен низкофункциональный аутизм [13].

Лечение вальпроевой кислотой (30 мг/кг/сут) и вигабатрином (50 мг/кг/сут) было неэффективным в отношении судорожного синдрома. Пробное лечение пиридоксином и фолиновой кислотой привело к значительному уменьшению частоты приступов [8].

Z. Ciliu et al. [14] представлено наблюдение за пациентом мужского пола с CFD, у которого генерализованные судорожные приступы начались в возрасте двух лет. Секвенирование всего экзона (WES) выявило новый гомозиготный миссенс-вариант с.524G>T (p.C175F) в гене FOLR1. При лабораторном тестировании обнаружен чрезвычайно низкий уровень 5-MTHF в ликворе пациента, что было связано с недостаточностью транспорта фолата в мозге. После внутривенного и перорального приема кальция фолината уровень 5-MTHF в ликворе восстановился до нормального значения, значительно снизилась частота судорожных приступов.

Нарушения, связанные с содержанием креатина

Креатин является наиболее важным материалом для синтеза высокоэнергетического соединения – креатинфосфата. L-аргинин глицин амидинтрансфераза (AGAT) и гуанидина ацетат-метилтрансфераза (GAMT) – ключевые ферменты в синтезе креатина. Креатин, синтезируемый в печени, транспортируется переносчиком креатиним в мышечные и мозговые ткани с высоким энергетическим метаболизмом [5]. Дефект транспортера креатина (CT1) является относительно распространенным X-сцепленным заболеванием (мутации в гене SLC6A8) [15–17].

Отличительным признаком заболевания является полное отсутствие Cr и фосфокреатина в головном мозге, что вызывает целый ряд неврологических состояний, таких как глобальная задержка развития, умственная отсталость, нарушения речи, особенно в изучении языка, экстрапирамидное двигательное расстройство, расстройство аутистического спектра и судороги [17–19]. Наиболее распространенными вариантами припадков, о которых сообщалось в литературе, являются фебрильные судороги, генерализованные тонико-клонические и миокло-

нические припадки, эпилептический судорожный статус и фокальные судороги с вторичной генерализацией [8, 9]. Важным диагностическим критерием является снижение уровня креатина в крови (в норме – 0,55–1,3 мг/дл, при дефиците – 0,18–0,2 мг/дл) [21].

Пероральный прием препаратов креатина способствует контролю судорожных пароксизмов, улучшению качества жизни [8, 21]. В тематическом исследовании [8] прием моногидрата Cr (400 мг/кг/день) вызывал прекращение эпилептических припадков через месяц после приема, повышал уровень Cr в мозге до 40 % от нормального уровня через три месяца и до 80 % – через девять месяцев. Через год приема уровень креатина восстанавливался до нормы в клетках серого вещества головного мозга и мозжечка, но оставался ниже нормы в белом веществе полушарий. Судорожный синдром разрешался, но мультифокальная эпилептическая активность еще присутствовала на ЭЭГ.

Для лечения дефицита CT1 обычные противоэпилептические препараты (ПЭП) показали хороший контроль припадков [15, 16]. K. Morey et al. описывают отрицательное влияние (увеличение случаев насильственных движений, самоповреждений) приема креатина в дозе 300 мг/кг/сут у ребенка-аутиста с дебютом судорожного синдрома в три года в виде абсансных приступов (до 40 раз в день), фебрильных судорог [22].

Митохондриальные нарушения (MIDS)

Девиации функции митохондрий происходят в результате аномалий в структуре ДНК (ядерной или матриксной) [23]. Среди таких мутаций чаще всего отмечают мутации 8344A>G в гене лизина, кодируемом в митохондриях tPHK, 3243A>G в гене tRNA-Leu, кодируемом (UUA/G), 3302A>G в гене tRNA-Leu, кодируемом в (UUA/G) [24].

Сегодня выдвигаются гипотезы, которые связывают возникновение судорог при MIDS с изменением в гомеостазе кальция, окислением ионных каналов и переносчиков нейротрансмиттеров активными формами кислорода, уменьшением потенциала плазматической мембраны нейронов и снижением торможения сети из-за дисфункции межнейронных связей [6].

J. Li et al. приведены результаты исследования 34 пациентов с MELAS (в возрасте от 0,5 до 57 лет, 20 мужчин и 14 женщин). Диагноз MELAS

и эпилепсии подтвержден на основании диагностических критериев, представленных S. Yatsuga et al. [26], клинических характеристик, биопсии мышц, генетического тестирования и видеоэлектроэнцефалограммы [25]. Дебют симптомов отмечался в 22,6 года (до 12 лет уходило на постановку диагноза). Доминировали следующие неврологические симптомы: судороги (у 58,82 % больных), головные боли (у 14,71 %) и потеря зрения (у 8,82 %). Среди 24 пациентов, которым была проведена биопсия скелетных мышц, в 20 образцах после окрашивания трихромом Гомори были обнаружены типичные рвано-красные волокна (RRF), а в четырех случаях – атипичные RRF [25]. У 35,29 % испытуемых отмечался хотя бы один эпилептический статус в анамнезе. Большинство пациентов получали симптоматическое и поддерживающее лечение: коэнзим Q10, L-карнитин и аденозинтрифосфат. Все больные принимали ПЭП после подтверждения их диагнозов. Среди них 16 (47,06 %) пациентов использовали препараты с высокой митохондриальной токсичностью, такие как вальпроевая кислота, карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал. При последующем наблюдении через два года у 7 (20,59 %) больных наблюдалось снижение количества приступов на 100 % по сравнению с исходным уровнем, и они считали, что их эпилепсия полностью находится под контролем. Ещё у 12 было снижение частоты приступов на 50–99 %, и лечение считалось эффективным. В 15 наблюдениях терапия не была результативной [25]. Отмечено, что вальпроевая кислота, карбамазепин и окскарбазепин токсичны для митохондрий [46], но их применение было оправданно, если не достигался контроль над приступами за счет других препаратов, а побочные эффекты не превышали пользу.

Наиболее распространенными при MIDS были фокальные миоклонические приступы (58,82 %), за которыми следовали генерализованное припадки (32,35 %) [6, 27]. У большинства пациентов наблюдались повторные приступы с ежедневной или еженедельной частотой. У 80 из 98 больных (82 %) отмечалось снижение частоты приступов на 50–100 % при приеме леветирацетама [28]. Монотерапия леветирацетамом в дозе 2000 мг/сут является схемой выбора для лечения митохондриальных нарушений, поскольку был обнаружен наибольший эффект в отноше-

нии купирования приступов [8]. Антиоксиданты (коэнзим Q10, L-карнитин и мексидол) также были предложены в качестве вспомогательных средств при MIDS для снижения чрезмерного окислительного стресса, вызываемого избытком свободных радикалов [8, 25, 28].

Пероксисомные расстройства

Специфические функции пероксисом включают β -окисление жирных кислот с очень длинной цепью пристрановой кислоты, α -окисление фитановой кислоты и другие метаболические активности, включая метаболизм пипеколовой кислоты, биосинтез желчных кислот и эфирного глицерофосфолипида (плазмалогена) [29].

Пероксисомные изменения являются редкой причиной эпилепсии, обычно проявляющейся в виде судорог в раннем возрасте с тяжелыми неврологическими нарушениями [8]. Пероксисомные болезни делятся на две группы: расстройство спектра Зеллвегера (ZSD) (включая синдром Зеллвегера (ZS), неонатальную адренолейкодистрофию (NALD), детскую рефлюкс-болезнь и синдром Хеймлера) и точечная ризомелическая хондродисплазия 1-го типа. Пороки развития коры головного мозга могут сопровождаться судорогами при специфических пероксисомных расстройствах, таких как ZS и неонатальная адренолейкодистрофия [6, 8, 29]. Нарушения биогенеза пероксисом в первую очередь вызываются мутациями в любом из 14 различных генов PEX, которые кодируют пероксины, белки, участвующие в сборке пероксисом, импорте белка их матрикса, в их пролиферации и делении [6, 29, 30].

При исследовании состояния 64 пациентов M. Bose et al. выявили, что распространенность судорог (фокальных с вторичной генерализацией, генерализованных) составляла 41,3 %, мышечной гипотонии – 72,2 %, глобальной задержки развития – 97,5 %, отставания речевого развития – 71,7 %, умственной отсталости – 100 %, гастроэзофагеального рефлюкса – 51,7 %, нарушений функции печени – 92,9 %, недостаточности надпочечников – 54,2 %. Самостоятельная ходьба как достижение наилучших показателей мобильности, речь короткими предложениями как достижение наилучших коммуникативных способностей наблюдалась у 1,9–5,7 % пациентов. Возраст начала клинических проявлений варьировал от 0,2 до 20,7 года [29].

Уровни жирной кислоты C26:0 (гексакозановой кислоты) были значительно выше у пациентов со средней степенью выраженности симптомов по сравнению с компенсированными больными, а содержание дигидрокаффеиновой и тетрагидроканнабиноловой кислоты в крови было значительно выше у лиц со средней степенью тяжести проявлений [29].

Вопрос о тактике лечения остается нерешенным [6, 29], но в последние годы показана эффективность применения холевой кислоты [31–33].

Пиридоксинзависимая эпилепсия (PDE)

Заблевание, возникающее в результате дефицита фермента α -аминодипинового полуальдегиддегидрогеназы (ALDH7A1), более известного как антиквитин, имеет аутосомно-рецессивный тип наследования [6, 8, 34, 35].

Диагноз PDE основывался на четырех критериях:

1. Эпилептические приступы, устойчивые к противосудорожным препаратам.
2. Хороший ответ на пиридоксин.
3. Полный контроль приступов на монотерапии пиридоксином.
4. Повторение приступов после отмены пиридоксина [6].

Клинически диагноз PDE также может быть поставлен на основе количественного определения содержания биомаркеров, таких как повышенные экскреция с мочой α -аминодипинового полуальдегида (AASA) и концентрация пипеколовой кислоты в плазме и ликворе. Диагноз PDE устанавливается и с помощью мутационного анализа гена ALDH7A1. Дефицит антиквитина вызывает накопление AASA и его циклической формы Δ^1 -пиперидин 6-карбоксилата, который образует комплекс с пиридоксальфосфатом (PLP), вызывая вторичный дефицит пиридоксина и приводя к судорогам [6, 8].

Припадки устойчивы к стандартному ПЭП и могут быть тоническими, клоническими или миоклоническими. Сопутствующие клинические признаки включают респираторный дистресс, вялость, раздражительность и гипотонию [34, 35]. ЭЭГ обычно показывает паттерн подавления импульсов, который может развиваться в гипсаритмию и мультифокальные или фокальные разряды [6].

Эффекты, вызванные дефицитом пиридоксина, могут быть устранены введением фармакологических доз монотерапии пиридоксином, а также политерапией последнего с леветирацетамом [8, 35]. Хотя лечение пиридоксином компенсирует инактивацию пиридоксальфосфата, оно не уменьшает накопление субстратов при деградации лизина. Эти потенциально нейротоксичные соединения могут снижать эффективность пиридоксинотерапии и вызывать задержку развития или умственную отсталость у 75–80 % пациентов. Отмечено, что диета с ограниченным содержанием лизина эффективно снижала уровень химических биомаркеров PDE и приводила к контролю приступов, позволяя снизить дозировку пиридоксина [8, 34, 35].

Дефицит янтарной полуальдегиддегидрогеназы (SSADH)

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), основной ингибирующий нейротрансмиттер в центральной нервной системе (ЦНС), образуется из L-глутамата путем декарбоксилирования глутаминовой кислоты. ГАМК превращается в янтарный полуальдегид с помощью ГАМК-трансаминазы. Янтарный полуальдегид может быть преобразован либо в янтарную кислоту янтарной полуальдегиддегидрогеназой (SSADH), либо в γ -гидроксимасляную кислоту (GHB) ферментом янтарной полуальдегидредуктазы [8, 36].

Дефицит SSADH – это аутосомно-рецессивное заболевание, которое приводит к дефекту катаболического пути ГАМК. GHB определяется в физиологических жидкостях и является биохимическим маркером. GHB-карнитин и GHB-глутамат были впервые предварительно идентифицированы как метаболиты GHB в моче [37]. Исследования показали, что этот ферментативный дефицит вызван мутацией гена ALDH5A1 [8, 38, 39].

В младенчестве и детском возрасте у лиц с дефицитом SSADH обычно наблюдается задержка развития, гипотония, эпилепсия (в раннем возрасте дебютируют абсансы и генерализованные тонико-клонические судороги [38]) и атаксия [39]. Пациенты с SSADH подвержены риску внезапной смерти при эпилепсии (синдром SUDEP) [38]. Из-за разнообразных симптомов, общих для других распространенных нарушений развития нервной системы, диагностика SSADH

критически зависит от комбинированного генетического (т. е. секвенирования ALDH5A1) и метаболического тестирования [38].

В разных источниках замечено, что комбинированная терапия, состоящая из вигабатрина, леветирацетама, окскарбамазепина и клоназепама, была эффективной в борьбе с миоклоническими и тонико-клоническими припадками у пациента с диагнозом «Дефицит SSADH» [8, 38].

Таким образом, клиническая картина большинства рассматриваемых метаболических эпилепсий характеризуется комплексными нарушениями: судороги, задержка психомоторного развития, микроцефалия, мышечная гипотония,

атаксия, поведенческая и психиатрическая симптоматика. Поэтому при обследовании детей с судорогами всегда следует учитывать наличие метаболического заболевания. Это связано с тем, что многие метаболические нарушения потенциально поддаются лечению. Метаболическую природу припадков следует иметь в виду при необъяснимых пароксизмах у новорожденных, в случае рефрактерных припадков. Немедленная диагностика метаболических судорог важна, поскольку начало соответствующей комбинированной нутрициологической поддержки и фармакотерапии, включая витамины и микроэлементы, многих метаболических заболеваний может предотвратить осложнения.

ЛИТЕРАТУРА

- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. 2017;58:512-521. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>.
- Ferreira CR, Rahman S, Keller M, Zschocke J. ICIMD Advisory Group. An international classification of inherited metabolic disorders (ICIMD). *J. Inherit. Metab. Dis.* 2021;44:164-177. <https://doi.org/10.1002/jimd.12348>.
- Tumiene B, Ferreira CR, van Karnebeek CDM. 2022 Overview of Metabolic Epilepsies *March. Genes.* 2022;13(3):508 <https://doi.org/10.3390/genes13030508>.
- Koepsell H. Glucose transporters in brain in health and disease. *Pflugers Arch.* 2020;Sep, 472(9):1299-1343. <https://doi.org/10.1007/s00424-020-02441-x>.
- Fei Y, Shi R, Song Z, Wu J. Metabolic Control of Epilepsy: A Promising Therapeutic Target for Epilepsy. *Front Neurol.* 2020;11:592514. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.592514>.
- Almannai M, Al Mahmoud RA, Mekki M, El-Hattab AW. Metabolic Seizures. *Front. Neurol.* 2021;12:640371. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.640371>.
- Гамирова Р.Г., Афави З., Гамирова Р.Р., Горобец Е.А., Прусаков В.Ф., Волгина С.Я. Дефицит транспортера глюкозы I типа и ассоциированные с ним состояния у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2019;64(5):155-158. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-5-155-158>.
- Lin Lin Lee V, Kar Meng Choo B, Chung Y-S, Kundap P, Kumari U, Shaikh Y, Treatment MF. Therapy and Management of Metabolic Epilepsy: A Systematic Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19:871. <https://doi.org/10.3390/ijms.19030871>.
- Kovács R, Gerevich Z, Friedman A, Otáhal J, Prager O, Gabriel S, Berndt N. Bioenergetic Mechanisms of Seizure Control. *Front. Cell. Neurosci.* 2018;12:335. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00335>.
- Потешкина О.В., Артюшкина Ю.Н., Щугарева Л.М., и др. Диагностика и лечение дефицита биотинидазы в практике детского невролога. *Педиатр.* 2018;9(1):106-111. <https://doi.org/10.17816/PED91106-111>.
- Галиева Г.Ю., Федосеева И.Ф., Бедарева Т.Ю., Урбан Е.Н. Клинический случай недостаточности биотинидазы у ребенка раннего возраста. *МиД.* 2019;4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskiy-sluchay-nedostatocchnosti-biotinidazy-u-rebenka-rannego-vozrasta> (дата обращения: 29.04.2023).
- Pope SR, Heales S, Rahman S. Cerebral folate deficiency: Analytical tests and differential diagnosis. *J Inherit Metab Dis.* 2019;Jul,42(4):655-672. <https://doi.org/10.1002/jimd.12092>.
- Ramaekers VT, Segers K, Sequeira JM, Koenig M, Van Maldergem L, Bours V, Kornak U, Quadros EV. Genetic assessment and folate receptor autoantibodies in infantile-onset cerebral folate deficiency (CFD) syndrome. *Mol Genet Metab.* 2018;May,124(1):87-93. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.03.001>.
- Zhang C, Deng X, Wen Y, He F, Yin F, Peng J. First case report of cerebral folate deficiency caused by a novel mutation of FOLR1 gene in a Chinese patient. *BMC Med Genet.* 2020;Nov26,21(1):235. <https://doi.org/10.1186/s12881-020-01162-3>.
- Farr CV, El-Kasaby A, Erdem FA, Sucic S, Freissmuth M, Sandtner W. Cooperative Binding of Substrate and Ions Drives Forward Cycling of the Human Creatine Transporter-1. *Front Physiol.* 2022;Jun28(13):919439. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.919439>.
- Ghirardini E, Calugi F, Sagona G, Di Vetta F, Palma M, Battini R, Cioni G, Pizzorusso T, Baroncelli L. The Role of Preclinical Models in Creatine Transporter

- Deficiency: Neurobiological Mechanisms, Biomarkers and Therapeutic Development. *Genes (Basel)*. 2021;Jul24,12(8):1123. <https://doi.org/10.3390/genes12081123>.
17. Wang Q, Yang J, Liu Y. et al. A novel SLC6A8 mutation associated with intellectual disabilities in a Chinese family exhibiting creatine transporter deficiency: case report *MC Med Genet*. 2018;19:193. <https://doi.org/10.1186/s12881-018-0707-5>
 18. Afjei SA, Mohammadi MF, Pourbakhtyaran E, Ghabeli H, Ashrafi MR, Haghghi R, Rasulinezhad M, Pak N, Tavasoli AR, Heidari M. Expanding the neuroimaging findings of guanidinoacetate methyltransferase deficiency in an Iranian girl with a homozygous frameshift variant in the GAMT. *Neurogenetics*. 2023;Apr,24(2):67-78. <https://doi.org/10.1007/s10048-022-00708-2>.
 19. Иллариошкин С.Н., Селиверстов Ю.А., Ключников С.А. Проблемы ранней диагностики наследственных заболеваний нервной системы. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021; 66(4):8-15. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-4-8-15>.
 20. Ostojic SM. Low Tissue Creatine: A Therapeutic Target in Clinical Nutrition. *Nutrients*. 2022;Mar15,14(6):1230. <https://doi.org/10.3390/nu14061230>.
 21. Narayan V, Mahay SB, Verma IC, Puri RD. Case Series of Creatine Deficiency Syndrome due to Guanidinoacetate Methyltransferase Deficiency. *Ann Indian Acad Neurol*. 2020;May-Jun,23(3):347-351. https://doi.org/10.4103/aian.AIAN_367_18.
 22. Morey K, Hallinan B, Cecil KM. Case report: Clinical and magnetic resonance spectroscopy presentation of a female severely affected with X-linked creatine transporter deficiency. *Radiol Case Rep*. 2022;Feb3,17(4):1115-1119. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2022.01.053>.
 23. Russell OM, Gorman GS, Lightowlers RN, Turnbull DM. Mitochondrial Diseases: Hope for the Future. *Cell*. 2020;Apr2,181(1):168-188. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.051>.
 24. Huang G, Wang Y, Yao D. Myoclonic epilepsy with ragged red fibers syndrome associated with mitochondrial 3302A>G mutation in the MT-TL1 gene: A case report. *Exp Ther Med*. 2023;Jan4,25(2):87. <https://doi.org/10.3892/etm.2023.11786>.
 25. Li J, Zhang W, Cui Z, Li Z, Jiang T, Meng H. Epilepsy Associated With Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-Like Episodes. *Front Neurol*. 2021;12:675816. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.675816>.
 26. Yatsuga S, Povalko N, Nishioka J, Katayama K, Kakimoto N, Matsuishi T, Kakuma T, Koga Y, Taro Matsuoka for MELAS Study Group in Japan. MELAS: a nationwide prospective cohort study of 96 patients in Japan. *Biochim Biophys Acta*. 2012;May18,20(5):619-624. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2011.03.015>.
 27. Finsterer J. MELAS Missed for Years: Stroke-Like Lesions Are No Indication for Brain Biopsy. *Case Rep Neurol Med*. 2019;Dec27:9312451. <https://doi.org/10.1155/2019/9312451>.
 28. Ticci C, Sicca F, Ardisson A, Bertini E, Carelli V, Diodato D, Di Vito L, Filosto M, La Morgia C, Lamperti C, Martinelli D, Moroni I, Musumeci O, Orsucci D, Pancheri E, Peverelli L, Primiano G, Rubegni A, Servidei S, Siciliano G, Simoncini C, Tonin P, Toscano A, Mancuso M, Santorelli FM. Mitochondrial epilepsy: a cross-sectional nationwide Italian survey. *Neurogenetics*. 2020;Apr21(2):87-96. <https://doi.org/10.1007/s10048-019-00601-5>.
 29. Bose M, Yergeau C, D'Souza Y, Cuthbertson DD, Lopez MJ, Smolen AK, Braverman NE. Characterization of Severity in Zellweger Spectrum Disorder by Clinical Findings: A Scoping Review, Meta-Analysis and Medical Chart Review. *Cells*. 2022;Jun10,11(12):1891. <https://doi.org/10.3390/cells11121891>.
 30. Бережанская С.Б., Афонин А.А., Вострых Н.Н., Лазарева К.И., Логинова И.Г., Кравченко Л.В., Медо-ян А.В., Монат Л.И. Клинический случай семейной формы наследственного заболевания обмена веществ из группы пероксисомных болезней (дефицит Д-бифункционального белка) в неонатальном периоде (кодирование по МКБ-10 E88.8). *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(1):56-65. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-1-56-65>.
 31. Compassionate Treatment of Patients With Inborn Errors of Bile Acid Metabolism With Cholic Acid September 29, 2023 updated by: Mirum Pharmaceuticals, Inc.
 32. Klouwer FCC, Koot BGP, Berendse KVK, Ferdinandusse EMS, Koelfat M, Lenicek FM. The cholic acid extension study in Zellweger spectrum disorders: Results and implications for therapy. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2019;42(10). <https://doi.org/10.1002/jimd.12042>.
 33. Heubi JE, Setchell KDR. Open-Label Phase 3 Continuation Study of Cholic Acid in Patients With Inborn Errors of Bile Acid Synthesis. *J. Pediatric Gastroenterol. Nutr*. 2020;70:423-429.
 34. Tseng LA, Abdenur JE, Andrews A, Aziz VG, Bok LA, Boyer M, Buhas D, Hartmann H, Footitt EJ, Grønborg S, Janssen MCH, Longo N, Lunsing RJ, MacKenzie AE, Wijburg FA, Gospe SM, Coughlin CR van Karnebeek CDM. Timing of therapy and neurodevelopmental outcomes in 18 families with pyridoxine-dependent epilepsy. *Mol Genet Metab*. 2022;Apr135(4):350-356. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.02.005>.
 35. Tokatly Latzer I, Pearl PL. Treatment of neurometabolic epilepsies: Overview and recent advances. *Epilepsy Behav*. 2023;May142:109181. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2023.109181>.
 36. Lee HHC, McGinty GE, Pearl PL, Rotenberg A. Understanding the Molecular Mechanisms of Succinic

- Semialdehyde Dehydrogenase Deficiency (SSADHD): Towards the Development of SSADH-Targeted Medicine. *Int J Mol Sci.* 2022;Feb26,23(5):2606. <https://doi.org/10.3390/ijms23052606>.
37. Steuer AE, Raeber J, Steuer C, Boxler MI, Dornbierer DA, Bosch OG, et al. Identification of New Urinary Gamma-Hydroxybutyric Acid Markers Applying Untargeted Metabolomics Analysis Following Placebo-Controlled Administration to Humans. *Drug Test. Anal.* 2019;11:813-823. <https://doi.org/10.1002/dta.2558>.
38. Lee HHC, McGinty GE, Pearl PL, Rotenberg A. Understanding the Molecular Mechanisms of Succinic Semialdehyde Dehydrogenase Deficiency (SSADHD): Towards the Development of SSADH-Targeted Medicine. *Int J Mol Sci.* 2022;Feb26,23(5):2606. <https://doi.org/10.3390/ijms23052606>.
39. Phakey S, Rego T, Gaillard F. et al. OCD symptoms in succinic semialdehyde dehydrogenase (SSADH) deficiency: a case report. *BMC Psychiatry.* 2020;20:395. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02794-8>.

METABOLIC EPILEPSIES

A. E. Novikov, E. A. Biryukov

ABSTRACT. The authors considered the etiology, developmental mechanisms, diagnostic markers in different forms of metabolic epilepsies (ME) which were observed in early childhood. The issues of management and treatment for patients were touched upon. Particular attention was paid to individual laboratory clinical forms of the large group of hereditary metabolic disorders.

Key words: metabolic disorders, biochemical markers, genes, children, metabolic epilepsies.

Случай из практики

УДК 616.364

DOI 10.52246/1606-8157_2023_28_2_49

БИЛИАРНАЯ АТРЕЗИЯ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Л. Г. Киселева¹, кандидат медицинских наук,
Е. С. Лосева²,
М. М. Попова²,
Ю. Н. Сазонова²

¹ ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, 163069, Россия, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51.

² ГБУЗ АО «Архангельская областная клиническая больница», 163045, Россия, г. Архангельск, пр. Ломоносова, д. 292

РЕЗЮМЕ Описан случай билиарной атрезии у ребенка (БА), первым клиническим проявлением которой явился синдром холестаза с повышением уровня прямого билирубина в раннем неонатальном периоде. Лучшая выживаемость и прогноз при БА зависят от ранней диагностики (в первые два месяца жизни) и своевременной портоэнтеростомии по методике Касаи. При отсутствии лечения прогрессирующий цирроз печени приводит к смерти пациента к двум годам жизни.

Ключевые слова: билиарная атрезия, холестаз, прямой билирубин, портоэнтеростомия, новорожденный

* Ответственный за переписку (corresponding author): kis272@yandex.ru

Билиарная атрезия относится к группе холангиопатий, характеризующейся облитерацией как вне-, так и внутривнутрипеченочных желчных протоков, служит основной причиной трансплантаций в педиатрической практике (до 80 %) [1]. Аномалия чаще встречается у девочек, проявляется в неонатальном периоде и без оперативно-го лечения приводит к вторичному билиарному циррозу, печеночной недостаточности и к смерти ребенка в первые два года жизни [2].

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра заболевание относится к подблоку Q44 (код Q44.2 – Атрезия желчных протоков). Выделяют две формы БА: эмбриональную (синдромную) и перинатальную (несиндромную). Эмбриональная БА встречается в пределах от 10 до 19,8 % наблюдений и сочетается с другими врожденными аномалиями. При перинатальной БА имеет место только поражение гепатобилиарной системы [3]. Заболеваемость наиболее высока в Азии (100–500 на 100

000 живорождений на Тайване и в Японии) по сравнению с Европой (5–25 на 100 000 живорождений) [4].

Причины возникновения атрезии желчных протоков до конца не ясны. Как при эмбриональной, так и при перинатальной формах вначале желчевыводящие пути развиваются нормально, но позднее подвергаются воздействию ряда факторов (вирусы, токсины, дефекты кровообращения и др.), приводящих к их облитерации [5, 6]. В пользу генетической гипотезы свидетельствует тот факт, что у 10–20 % детей с БА имеют место другие аномалии внутренних органов. По данным R. Kotalova et al. [7], генетический дефект гепатоцитонуклеарного фактора 1-β (HNF1B) может фенотипически проявляться БА, поликистозом почек и гипоплазией поджелудочной железы. На основе полного экзомного секвенирования W. Lam et al. выявили мутации цилиарных генов PCNT, KIF3B и TTC17 у 31,5 % пациентов с несиндромной формой БА [8]. Таким образом, атрезия

желчевыводящих путей может формироваться у плода при определенной генетической предрасположенности и является общим исходом воздействия различных факторов [9, 10].

Большинство детей с БА рождаются доношенными с нормальными показателями массы и роста. Желтуха появляется на 2–3-и сутки жизни, к концу 1–2-й недели ее интенсивность уменьшается – «светлый промежуток», а затем вновь нарастает. Один из ранних и постоянных симптомов болезни – ахоличный стул. Для БА характерно формирование гепатомегалии к двухмесячному возрасту ребенка. Отмечаются недостаточные прибавки массы тела с формированием гипотрофии.

Наиболее ранним лабораторным признаком болезни является повышение уровня билирубина за счет прямой фракции, в динамике нарастают маркеры холестаза, показатели трансаминазы повышаются умеренно и, как правило, отсрочено. Большое значение для диагностики имеет ультразвуковое исследование. Выявляют отсутствие желчного пузыря либо его длину менее 19 мм. Ультразвуковой симптом «треугольного рубца», морфологическим субстратом которого являются фиброзно измененные ткани в воротах печени, специфичен для БА [2, 3, 11]. Наиболее точный метод ранней диагностики – патоморфологическое исследование биоптатов печени. К характерным изменениям относят: застой желчи в гепатоцитах и желчных протоках, пролиферацию желчных протоков, гигантскую трансформацию клеток, портальный и перилобулярный отек и фиброз. Хирургическое лечение БА проводится либо в два этапа: операция Kasai (паллиативная портоэнтеростомия), осуществляемая в неонатальном периоде с последующей трансплантацией печени, либо одноэтапное – трансплантация печени, что предпочтительно. Портоэнтеростомия может восстановить отток желчи у 80 % пациентов, если операция проводится в срок до 60 дней с момента рождения; после 60-дневного возраста эффективность оперативного лечения снижается [12]. По данным разных авторов, пятилетнее выживание детей после портоэнтеростомии составляет от 34,8 до 44,8 %, а десятилетнее – от 23 до 90 % [13].

Приводим собственное клиническое наблюдение БА у мальчика, рожденного в одном из родовспомогательных учреждений Архангельской области.

Мальчик Е. от неблизкородственного брака родился в октябре 2022 г. с массой 3600 г (р50–90),

длиной 52 см (р50–90) от пятой беременности, третьих срочных родов в 40⁺³ недель (в анамнезе у женщины – два медицинских аборта и двое срочных родов, мальчики здоровы). Гравидарный период осложнился анемией, артериальной гипертензией, тахикардией, протеинурией (назначены железосодержащие и гипотензивные препараты). Ребенок родился по шкале Апгар 8/9 баллов с обильными диapedезными кровоизлияниями в кожный лоскут лица, в первые сутки вакцинирован против гепатита В.

Желтушный оттенок кожи, расцененный как резорбционный, отмечен со вторых суток жизни с нарастанием к третьему дню, проводилась фототерапия, стул был окрашенным. На пятые сутки доставлен бригадой санавиации в Перинатальный центр г. Архангельска в связи с гипербилирубинемией, сопровождающейся постепенным нарастанием прямой фракции. При осмотре: сознание ясное, ребенок активный, кожа желтушная с последующим появлением зеленоватого оттенка, признаков билирубиновой интоксикации не отмечено. Подкожно-жировая клетчатка развита удовлетворительно, лимфатические узлы не увеличены. Носовое дыхание свободное, в легких везикулярное, частота дыхания – 46 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные до 150 ударов в минуту, по левому краю грудины выслушивался негрубый систолический шум без иррадиации. Живот мягкий, при пальпации печень выступает на 3 см ниже края реберной дуги, селезенка не увеличена. В конце раннего неонатального периода стул стал ахоличным, моча приобрела темный цвет.

Учитывая широкий спектр нозологических состояний, сопровождающихся неонатальным холестазом (анатомическая обструкция билиарной системы, метаболические и инфекционные заболевания, хромосомные и эндокринные нарушения, воздействие токсинов и лекарств, прогрессирующий и доброкачественный семейный холестаз, синдром Алажилля и другие), проведен диагностический поиск, включающий комплекс лабораторных и инструментальных исследований.

Общий анализ крови и мочи – в пределах нормы. При биохимическом исследовании крови отмечены признаки холестаза и цитолиза: уровень общего билирубина на третьи сутки жизни – 304 мкМ/л (прямой – 31,5, 10,4 % от общего), на пятые сутки – 261 мкМ/л (прямой – 65,5, 25 % от общего) мкМ/л, в возрасте одного месяца уровень

общего билирубина – 95,7 мкМ/л (прямой – 76,5, 79,9 % от общего) , повышение уровня трансаминаз: АЛТ – 39 Ед/л (норма – до 35), АСТ – 91 Ед/л (норма – до 60) . Щелочная фосфатаза – 584 Ед/л (норма – до 320), ГГТ – 476,2 Ед/л (норма – до 270), холестерина – 3,36 ммоль/л (норма – до 2,6), желчных кислот – 227,4 мкмоль/л (значительно повышен). Результат неонатального скрининга отрицательный на галактоземию (галактоза – 2,33 мг/дл) и муковисцидоз (иммунореактивный трипсин – 27,7 нг/мл), альфа-1-антитрипсин – 955,8 мг/л (норма). ЛДГ – 586 Ед/л (норма). Исследование крови методом ПЦР не обнаружило ДНК вируса простого герпеса, парвовируса, цитомегаловируса, краснухи и токсоплазмы.

По данным рентгенографии позвоночника изменений позвонков, типичных для синдрома Алажилля, не выявлено. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости – признаки гепатомегалии (+3,5 см), гипоплазии желчного пузыря, отсутствие его сократительной функции. В возрасте трех недель жизни выявлены эхоскопические признаки формирования перипортального фиброза, симптома «треугольного рубца». Электрокардиография: неполная блокада правой ножки пучка Гиса, легкое повышение электрической активности правого желудочка. Эхо-кардиография (6 дней): вторичный ДМПП среднего диаметра, незначительная перегрузка правых камер сердца. В возрасте месяца: открытое овальное окно. Нейросонография: на момент исследования патологии не обнаружено.

Ребенок осмотрен специалистами перинатального центра, тактика обследования и лечения согласована. Врачом-генетиком рекомендована ТМС на сухих пятнах крови и ДНК-диагностика – таргетная панель генов. В лаборатории селективного скрининга ФГБНУ «МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова» методом массового параллельного секвенирования проведен анализ 52 генов, мутации в которых вызывают наследственные заболевания, сопровождающиеся синдромом холестаза (в рамках программы «Генетическое тестирование на наследственные болезни с поражением печени»). Изменений нуклеотидной последовательности, однозначно интерпретируемых как патогенные, не выявлено.

Врачом-гастроэнтерологом рекомендовано проводить консервативную терапию неонатального холестаза и, учитывая высокий риск фиброоблитерации внутривнутрипеченочных желчных протоков и

формирования билиарного цирроза, решить вопрос о переводе ребенка в специализированное учреждение для оперативного лечения.

Заключение врача-гематолога: данных за геморрагическую болезнь новорожденных нет, рекомендовано продолжить терапию викасолом из расчета 1 мг/кг один раз в неделю.

Врачом-кардиологом установлен диагноз: «Врожденный порок сердца (ВПС): вторичный дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) с перегрузкой правых камер сердца. Недостаточность кровообращения (НК) 0 степени». Рекомендован контроль ЧСС, диуреза, весовых прибавок, диуретическая терапия в течение семи дней. При повторной консультации (возраст ребенка – 1 месяц 10 дней) диагноз: «ВПС: вторичный ДМПП в процессе самозаращения. НК 0 степени. Функциональный класс 1».

Офтальмологической и неврологической патологии не выявлено.

В возрасте ребенка 2,5 недели врачом-хирургом проведена консультация со специалистами ФГАОУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, установлен диагноз: «Атрезия желчевыводящих путей». Рекомендован контроль анализов в один месяц с повторной консультацией.

За период пребывания в стационаре мальчик находился на грудном вскармливании, за 1,5 месяца прибавил 1425 г, масса тела составила 5055 г (р50–90). Основной диагноз: «ВГП – врожденная гипоплазия желчного пузыря (Q 44.0). Билиарная атрезия. Синдром холестаза». Сопутствующий диагноз: «ВПС: вторичный ДМПП в процессе самозаращения. НК 0 степени. ФК 1». Из медикаментозной терапии получал урсофальк 30 мг/кг/сут, жирорастворимые витамины: холекальциферол 1000 МЕ один раз в сутки, токоферола ацетат 5 капель два раза в сутки, викасол 1 мг/кг раз в неделю, а также креон 1000 Ед/кг/сут и верошпирон 2 мг/кг/сут в течение семи дней.

В возрасте 1,5 месяца ребенок госпитализирован в отделение реконструктивной и восстановительной хирургии брюшной полости Российской детской клинической больницы, где была выполнена портоэнтеростомия (методика Касаи). На восьмые сутки после оперативного вмешательства выписан под наблюдение участкового педиатра по месту жительства.

Как видим, неонатальный холестаз сопряжен с большим перечнем заболеваний, что затрудняет

ет быстрое выявление нозологической формы для своевременного достижения оптимальных результатов. Представленный случай БА позволяет обратить внимание практических врачей на важность наблюдения и углубленного обследования детей с желтухами, сопровождающимися накоплением прямой фракции билирубина.

Для профилактики необратимых изменений в печени и улучшения качества жизни пациентов с БА исключительно важным для дальнейшего благоприятного прогноза является своевременная верификация диагноза и последующее оперативное лечение до достижения ребенком возраста двух месяцев.

ЛИТЕРАТУРА

1. Spada M, Riva S, Maggiore G, Cintonino D, Gridelli B. Pediatric liver transplantation. *World Journal of Gastroenterology*. 2009;15:648-674 <https://doi.org/10.3748/wjg.15.648>.
2. Фурман Е.Г., Зарницына Н.Ю., Корюкина И.П., Зеленая Т.П., Магнутова Д.И. Врожденная аномалия развития: билиарная атрезия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;131(7):139-141.
3. Harpavat S, Garcia-Prats JA, Anaya C, et al. Diagnostic yield of newborn screening for biliary atresia using direct or conjugated bilirubin measurements. *JAMA*. 2020;323(12):1141-1150. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.0837>.
4. Chung PHY, Zheng S, Tam PKH. Biliary atresia: East versus west. *Seminars in Pediatric Surgery* 2020;29:150950 <https://doi.org/10.1016/j.sempedsurg.2020.150950>.
5. Feldman A, Sokol R. Recent developments in diagnostics and treatment of neonatal cholestasis. *Semin Pediatr Surg*. 2020;29(4):150945. <https://doi.org/10.1016/j.sempedsurg.2020.150945>.
6. Behairy OG, Elsadek AE, Behiry EG, Elhenawy IA, Shalan NH, Sayied KR. Clinical Value of Serum Interleukin-33 Biomarker in Infants with Neonatal Cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002565>.
7. Kotalova R, Dusatkova P, Drabova J, et al. Choledochal Cyst with 17q12 Chromosomal Duplication. *Ann Hum Genet*. 2018;82(1):48-51. <https://doi.org/10.1111/ahg.12221>.
8. Lam W, Tang C, So M, Hus J, Chung P, Nicholls J, et al. Identification of a wide spectrum of ciliary gene mutations in nonsyndromic biliary atresia patients implicates ciliary dysfunction as a novel disease mechanism. *EBioMedicine* 2021;71:103530 <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103530>.
9. Jiang J, Wang J, Shen Z, Lu X, Chen G, Huang Y, et al. Serum MMP-7 in the Diagnosis of Biliary Atresia. *Pediatrics*. 2019;144(5) <https://doi.org/10.1542/peds.2019-0902>.
10. Wu JF, Jeng YM, Chen HL, Ni YH, Hsu HY, Chang MH. Quantification of Serum Matrix Metalloproteinase 7 Levels May Assist in the Diagnosis and Predict the Outcome for Patients with Biliary Atresia. *J Pediatr*. 2019;208:30-37e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.12.006>.
11. Волынец Г.В., Хавкин А.И., Никитин А.В. Современный взгляд на билиарную атрезия у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;1(173):40-55 <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-173-1-40-55>.
12. Lendahl U, Lui V, Chung P, Tam P. Biliary Atresia – emerging diagnostic and therapy opportunities. *EBioMedicine*. 2021;74:103689 <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103689>.
13. Choi H, Kim I, Lee H, et al. Clinical characteristics of neonatal cholestasis in a tertiary hospital and the development of a novel prediction model for mortality. *EBioMedicine*. 2022;77:103890. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103890>

BILIARY ATRESIA: A CLINICAL CASE

L. G. Kiseleva, E. S. Loseva, M. M. Popova, Yu. N. Sazonova

ABSTRACT. The article presents a clinical observation of a child with biliary atresia (BA), the first clinical manifestation of which was cholestasis syndrome with increasing the level of direct bilirubin in early neonatal period. The best survival and prognosis in BA depends on early diagnosis (in the first two months of life) and timely Kasai portoenterostomy. If untreated, progressive cirrhosis of the liver leads to patient's death by the age of 2 years.

Key words: biliary atresia, cholestasis, direct bilirubin, portoenterostomy, newborn.

УДК 618.2/5:616.36

DOI 10.52246/1606-8157_2023_28_2_53

ОПЫТ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ПАЦИЕНТКИ С ПОДПЕЧЕНОЧНОЙ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

И. Е. Таланова^{1*}, кандидат медицинских наук,
О. К. Барсегян¹, кандидат медицинских наук,
А. И. Малышкина^{1,2}, доктор медицинских наук,
Е. Ж. Покровский¹, доктор медицинских наук,
В. Н. Шагина¹

¹ ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава России, 153045, Россия, г. Иваново, ул. Победы, д. 20

² ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8

РЕЗЮМЕ Описан клинический случай течения беременности и родов у пациентки с подпеченочной портальной гипертензией (ППГ) как наиболее часто встречающейся формы портальной гипертензии в детородном возрасте. Приведены современные сведения из научной литературы по данной патологии, которая требует комплексной диагностики и своевременного лечения, междисциплинарного подхода врачей – акушеров, хирургов, гепатологов, гематологов, анестезиологов и неонатологов.

Ключевые слова: подпеченочная портальная гипертензия, нецирротический портальный фиброз, беременность, тромбоцитопения, кесарево сечение.

* Ответственный за переписку (corresponding author): iya-ta@yandex.ru

В современном мире увеличивается количество беременных с тяжелой патологией печени, в структуре которой не последнее место занимает портальная гипертензия различного генеза [1, 2]. Портальная гипертензия (ПГ) – заболевание, при котором постоянно повышено давление в системе воротной вены (ВВ) из-за затруднения тока крови в каком-либо отрезке основного ствола. ВВ является коллектором крови из венозных сосудов, собирающих кровь из непарных органов брюшной полости: тонкого и толстого кишечника, желудка, поджелудочной железы, желчного пузыря, а также селезенки [3].

На наш взгляд, в клинической практике удобно использовать классификацию ПГ, предложенную в 1984 году М. Д. Пациора [4]. Согласно этой классификации различают следующие формы: подпеченочную (тромбоз селезеночной вены, ВВ; врожденная аномалия развития, кавернозная трансформация, наружное сдавление ВВ, артериовенозная фистула); внутripеченочную (цирроз печени, гранулематозные заболевания,

фокальная нодулярная гиперплазия, врожденный фиброз печени, поликистоз и др.); надпеченочную (тромбоз печеночных вен (болезнь Бадда – Киари, врожденные мальформации и тромбоз нижней полой вены (синдром Бадда – Киари), констриктивный перикардит, поражение трехстворчатого клапана) и смешанную ПГ. Известно, что беременность редко развивается при циррозе и прогрессирующем заболевании печени, однако она может иметь место на фоне идиопатической нецирротической ПГ (нецирротический портальный фиброз), поскольку функция печени сохранена [5].

Нецирротический портальный фиброз развивается, как правило, на фоне врожденной патологии ВВ или при тромбозе сосудов портального бассейна [6]. Формирование ПГ происходит уже в детском возрасте и в последующем приводит к формированию фиброза печени. Диагностическими маркерами данного состояния являются спленомегалия, варикозное расширение вен (ВРВ) пищевода и желудка, диагностически незначимые повышения уровня печеночных

проб, нормальное давление заклинивания в печеночной вене, отсутствие гистологических признаков цирроза печени при ее биопсии. Однако нецирротический портальный фиброз при беременности представляет собой сложную клиническую дилемму [7]. Физиологические гемодинамические изменения, связанные с беременностью, необходимые для удовлетворения потребностей растущего плода, усугубляют ПГ, тем самым подвергая мать риску потенциально опасных для жизни осложнений, одним из которых является кровотечение из ВРВ [8].

Наиболее опасен третий триместр беременности, когда стремительно увеличивается объем циркулирующей крови, происходит отклонение кровотока по непарной и позвоночной венам вследствие сдавления нижней полой вены увеличенной маткой. Все вышеописанные механизмы предрасполагают к развитию декомпенсации функции печени. Послеродовый период также опасен в плане кровотечения из ВРВ из-за нарушения микроциркуляции в слизистой оболочке пищевода и желудка в связи с резким снижением внутрибрюшного давления после рождения ребенка и депонирования крови в органах брюшной полости, а также с наличием тромбоцитопении.

По данным ряда авторов [9], при идиопатической нецирротической ПГ материнская смертность, связанная с кровотечением из ВРВ, в послеродовом периоде колеблется от 2 до 7 %. Кроме того, при беременности за счет физиологических изменений, а также наличия предрасполагающей соматической патологии высока вероятность тромбоэмболических осложнений [10, 11]. По данным F. Andrade et al., примерно 15 % пациентов с идиопатической нецирротической ПГ составляют женщины детородного возраста. Согласно данным мета-анализа 2022 г. [13], среди 581 беременной с ПГ зарегистрировано 22 случая материнской смерти. Кровотечение из ВРВ наблюдалось у 14 %, декомпенсация функции печени – у 7 %. Наиболее частыми осложнениями беременности были выкидыш (14 %), преждевременные роды (27 %) и низкий вес ребенка при рождении (22 %), тромбоцитопения во время беременности (41 %). Беременность у женщин с идиопатической нецирротической ПГ является сложной медицинской проблемой [14]. Ведение таких пациенток требует междисциплинарного подхода с участием

акушеров, имеющих опыт работы со случаями высокого риска, хирургов, гепатологов, гематологов, анестезиологов и неонатологов.

Пациентка Г., 28 лет, поступила в ФГБУ «НИИ МИД им. В.Н. Городкова» Минздрава России 04.04.2022 с диагнозом «Беременность 40 недель. Головное предлежание плода. ПГ». В 14 лет у пациентки наблюдался эпизод тромбоза ВВ, была обследована, диагностирована подпеченочная ПГ, осложнившаяся ВРВ пищевода. В 2016 году при биопсии печени установлен диагноз кавернозной трансформации ВВ, проведено чрескожное чреспищеводное дренирование протоков правой доли печени, спленоренальное шунтирование. В 2017 году тромбоз ВВ дал рецидив. Проведено обследование гематологом, выявлена тромбофилия с гетерозиготным носительством генов PAI-1, MTHFR, F7, F12. Рекомендован прием пероральных антикоагулянтов в низких дозах, который осложнился рецидивирующими носовыми кровотечениями.

Первая беременность в 2019 году наступила спонтанно, наблюдалась в Москве. В связи с имеющимся заболеванием консилиум врачей настоятельно рекомендовал оперативное родоразрешение, но пациентка в силу религиозных взглядов регулярно уклонялась от назначений специалистов, от кесарева сечения категорически отказалась, ответственность за проведение родов через естественные родовые пути взяла на себя, о возможных осложнениях была предупреждена. Родила через естественные родовые пути.

Вторая беременность наступила в 2022 г, состояла на диспансерном учете по беременности. На протяжении всего периода гестации сохранялась нормотензия, прибавка массы тела составила 13 кг. Все триместры беременности сопровождалась анемией легкой степени (Hb 98-115-103-91 г/л, микроцитоз, анизоцитоз), тромбоцитопенией ($84-90-100-78 \times 10^9/\text{л}$). Показатели биохимического анализа крови, коагулограммы, общего анализа мочи – без отклонений. По данным УЗИ органов брюшной полости сохранялась спленомегалия (180 × 100 мм без тенденции к увеличению), гепатомегалия, сосудистые коллатерали в воротах печени и селезенки, диффузные изменения в печени и селезенке, желчнокаменная болезнь. Обращало внимание прогрессирующее с течением срока беременности расширение селезеночной вены (D – 13 мм в воротах селезенки, 11 мм – в области поджелу-

дочной железы, во втором триместре D – 16 мм, варикозно изменена, перед родами D – 20 мм, варикозно изменена). При УЗИ сосудов нижних конечностей эхо-признаков патологии не выявлено. По результатам двухкратного пренатального скрининга (в 13–14 и 20–21 неделю) патологии плода не выявлено.

05.04.2022 при поступлении в ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава России пациентке проведено полное клинико-лабораторное и инструментальное обследование. Консилиум в составе акушеров-гинекологов, гастрохирурга, сосудистого хирурга, анестезиологов, терапевта, установил диагноз: «Беременность 40 недель 1 день. Головное предлежание плода. Кавернозная трансформация ВВ, тромбоз ВВ (2014, 2017). ППГ. ВРВ пищевода 1–2-й степени, желудка 1–2-й степени. Состояние после Н-образного спленоренального шунтирования от 2016 г. Желчнокаменная болезнь. Билиопатия. Спленомегалия. Анемия легкой степени. Тромбоцитопения. Врожденная тромбофилия (гетерозиготный полиморфизм генов PAI-1, MTHFR, F7, F12)». Заключение консилиума: «Учитывая тяжелую экстрагенитальную патологию, рекомендовано проводить родоразрешение путем кесарева сечения. На операции предусмотреть присутствие сосудистого хирурга, выполнение аутогемотрансфузии».

С согласия пациентки родоразрешена с помощью кесарева сечения, родилась доношенная девочка 3270 г, оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. Течение операции – без особенностей, кровопотеря 700 мл. С целью профилактики гипотонического кровотечения интраоперационно введен карбетоцин 1,0 внутривенно. В послеоперационном периоде состояние пациентки оставалось удовлетворительным, курация осуществлялась совместно акушером-гинекологом и терапевтом, заживление послеоперационного шва произо-

шло первичным натяжением. По результатам лабораторного обследования сохранялась тромбоцитопения средней тяжести (80×10^9 /л), анемия легкой степени (уровень гемоглобина – 93 г/л). Лечение в послеоперационном периоде проводилось по следующим направлениям: трансфузия тромбоцитарной массы, антибактериальная терапия, прием железосодержащих препаратов, гепатопротекторов, утеротоников, профилактики тромбоэмболических осложнений. Пациентка выписана с ребенком на седьмые сутки послеродового периода с рекомендациями.

Таким образом, установлено, что течение беременности у пациентки с ПГ протекало с осложнениями – анемия, тромбоцитопения. Тактика ведения родов выбрана правильно, был обеспечен командный многопрофильный подход акушеров-гинекологов, сосудистых хирургов, анестезиологов, терапевтов, неонатологов в центре IIIВ уровня акушерской помощи, что обеспечило благоприятный исход родов для женщины и новорожденного.

Следовательно, пациенткам с ПГ беременность следует планировать только в случае ее достаточной компенсации (умеренное повышение портального давления, отсутствие повышения уровня печеночных ферментов, умеренной спленомегалии, отсутствие асцита и ВРВ пищевода и желудка, а также при отсутствии нарушения внутрипеченочного кровообращения). Ранняя диагностика и коррекция осложнений у женщин с ПГ приводят к снижению материнской смертности и уменьшению случаев кровотечения из ВРВ пищевода и желудка, а также печеночной недостаточности. Тактика ведения беременности сложна и требует правильного наблюдения на этапе женской консультации (своевременная консультация специалистов и направление в стационар III группы, исключение полипрагмазии), что диктует необходимость знания данной патологии участковыми акушерами-гинекологами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Падруль М.М., Олина А.А., Садыкова Г.К., Семягина Л.М., Турова Е.В., Ширинкина Е.В., Заплата В.С., Метелева Т.А., Садыкова Д.К. Беременность у пациентки с внепеченочной портальной гипертензией. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;156(8):146-151.
2. García-Romero CS, Guzman C, Cervantes A, Cerbón M. Liver disease in pregnancy: Medical aspects and their implications for mother and child. *Annals of hepatology*. 2019 Jul-Aug;18(4):553-562. <https://doi.org/10.1016/j.aohp.2019.04.009>.
3. Щукина А.А., Манукьян Г.В., Алажажи М., Киценко Е.А. Нецирротическая портальная гипертензия и беременность. Эндоскопическая хирургия. 2022;28(3):6069. <https://doi.org/10.17116/endoskop20222803160>
4. Пациора М.Д. Хирургия портальной гипертензии. Ташкент: Медицина; 1984:139.
5. Апресян С.В., Киценко Е.А., Шеманаева Т.В., Кира Е.Ф., Алажажи М., Щукина А.А. Особенности тактики ведения беременности на фоне портальной гипертензии. Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова. 2021;16(2):116-121. https://doi.org/10.25881/20728255_2021_16_2_116
6. Intagliata NM, Caldwell SH, Tripodi A. Diagnosis, Development, and Treatment of Portal Vein Thrombosis in Patients with and Without Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2019;156(6):1582-1599.
7. Бритвина К.В., Васильева З.В., Киценко Е.А. Беременность и роды у женщин с портальной гипертензией. Российский вестник акушера-гинеколога. 2011;11(5):4245.
8. Keepanasseril A, Gupta A, Ramesh D, Kothandaraman K, Jeganathan YS, Maurya DK. Maternal-fetal outcome in pregnancies complicated with non-cirrhotic portal hypertension: experience from a Tertiary Centre in South India. *Hepatology International*. 2020 Sep;14(5):842-849. <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10067-5>.
9. Dhingra M, Ahmad SN. Pregnancy with portal hypertension: a case report. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. 2018; Sep;7(9):3896-3898 <http://dx.doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20183818>.
10. Хизроева Д.Х., Бабаева Н.Н., Макацария Н.А., Элалами И., Гри Ж. Клиническое значение гемостазиологического скрининга на тромбофилию у беременных с тромбозами в анамнезе. Акушерство, гинекология и репродукция. 2022;16(5):528-540. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.361>
11. Bitsadze V., Khizroeva J., Elalamy I., Makatsariya A. Venous thrombosis risk factors in pregnant women. *Journal of Perinatal Medicine*. 2020;Oct 26: jpm-2020-0011. <https://doi.org/10.1515/jpm-2020-0011>.
12. Andrade F, Shukla A, Bureau C, Senzolo M, D'Alteroche L, Heurgué A, Garcia-Pagan JC, Turon F, Oberti F, Tripathi D, Roux O, Ceccaldi PF, de Raucourt E, Payancé A, Valla D, Plessier A, Rautou PE; VALDIG investigators. Pregnancy in idiopathic non-cirrhotic portal hypertension: A multicentric study on maternal and fetal management and outcome. *Journal of Hepatology*. 2018; Dec 69(6):1242-1249. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.08.007>
13. Pal K, Sadanandan DM, Gupta A, Nayak D, Pyakurel M, Keepanasseril A, Maurya DK, Nair NS, Keepanasseril A. Maternal and perinatal outcome in pregnancies complicated with portal hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology International*. 2023; Feb17(1):170-179. <https://doi.org/10.1007/s12072-022-10385-w>.
14. Karakus S, Genc S, Karademir D, et al. Portal hypertension in pregnancy. *Cumhuriyet Medical Journal*. 2019;41(2):455-457. <https://doi.org/10.7197/223.vi.553447>

EXPERIENCE IN THE MANAGEMENT OF PREGNANCY AND CHILDBIRTH IN A PATIENT WITH SUBHEPATIC PORTAL HYPERTENSION

I. E. Talanova, O. K. Barsegyan, A. I. Malyshkina, E. J. Pokrovsky, V. N. Shagina

ABSTRACT. A clinical case of the course of pregnancy and childbirth in a patient with subhepatic portal hypertension, as the most common form of portal hypertension in women of childbearing age, is described. The current information from scientific reports on this issue is presented. This pathology requires a comprehensive diagnosis and timely treatment, an interdisciplinary approach of obstetricians, surgeons, hepatologists, hematologists, anesthesiologists and neonatologists.

Key words: subhepatic portal hypertension, non-cirrhotic portal fibrosis, pregnancy, thrombocytopenia, caesarean section.

УДК 616.453

DOI 10.52246/1606-8157_2023_28_2_57

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АЛЬДОСТЕРОМЫ НАДПОЧЕЧНИКА

В. Р. Гауэрт^{1*}, кандидат медицинских наук,
Л. Н. Чаплыгина^{1,2}, кандидат медицинских наук,
В. С. Карчевский¹, кандидат медицинских наук,
Ю. С. Филатова¹, кандидат медицинских наук,
М. Е. Яновская², кандидат медицинских наук,
Е. А. Яновская^{1,2}, кандидат медицинских наук

¹ ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5

² ГБУЗ ЯО «Ярославская областная клиническая больница», 150062, Россия, г. Ярославль, ул. Яковлевская, д. 7

РЕЗЮМЕ Описан клинический случай первичного гиперальдостеронизма (ПГА) (альдостеромы надпочечника), осложнившегося развитием тяжелой артериальной гипертензии (АГ), нарушением ритма сердца по типу пароксизмальной формы мерцания предсердий.

Ключевые слова: альдостерома, альдостерон-рениновое соотношение, синдром Конна, гипокалиемия, артериальная гипертензия, мерцание предсердий.

* Ответственный за переписку (corresponding author): gauert68@mail.ru

Альдостерома – гормонально активная опухоль надпочечника, приводящая к развитию синдрома Конна (первичного гиперальдостеронизма (ПГА), вследствие влияния генетических факторов, характеризуется повышенной концентрацией альдостерона, усиленной реабсорбцией натрия, выведением калия, развитием тяжелой гипокалиемии, угнетением ренин-ангиотензиновой системы, увеличением объема плазмы и, как следствие, формированием АГ.

Клиническая картина ПГА включает основные синдромы:

- сердечно-сосудистый с развитием артериальной гипертензии (при ПГА частота злокачественной АГ составляет 6–9 %; кризовое течение АГ достигает 50 %) и сопровождается развитием нарушений ритма сердца, ишемической болезни сердца вследствие гипертрофии и дистрофии миокарда, нарушения кровообращения в сосудах головного мозга с развитием инсультов вследствие повышенной их реактивности на действие альдостерона);
- гипокалиемия и нарушение функции почек с развитием полиурии, полидипсии, никтурии,

изостенурии, резистентная к антидиуретическому гормону (АДГ), – так называемая «гипокалиемическая почка» с возможной манифестацией нефрогенного несахарного диабета;

- нейромышечный синдром в виде мышечной слабости, парестезий, судорог вследствие дистрофических изменений в органах и тканях.

Кроме того, при ПГА часто возникает нарушение толерантности к глюкозе из-за дисфункции бета-клеток вплоть до развития сахарного диабета при длительном течении гиперальдостеронизма без лечения.

Учитывая, что риск внезапной смерти от сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ПГА возрастает в 10–12 раз, возникает необходимость как можно более ранней диагностики данного заболевания и лечения с целью уменьшения клинических проявлений, сердечно-сосудистых осложнений.

В связи с этим интересным представляется данный клинический случай, отражающий этапы диагностического поиска и лечения в рамках мультидисциплинарного подхода, что в конечном итоге привело к выздоровлению пациента.

Пациент Р., 49 лет, обратился на консультацию к эндокринологу с жалобами на головную боль, головокружение, снижение веса, выраженную слабость, повышение артериального давления (АД) до 180–220/100–120 мм рт. ст., не контролируемое многокомпонентной гипотензивной терапией (периндоприл 10 мг, индапамид 2,5 мг утром, амлодипин 10 мг, моксонидин 0,2–0,4 мг в обед). Из анамнеза заболевания: считает себя больным в течение десяти лет, когда стал отмечать постоянный подъем АД до 180–220/120 мм рт. ст., неоднократно консультирован кардиологом. На фоне многокомпонентной гипотензивной терапии с максимальными дозами препаратов сохранялись подъемы АД. Через три года после появления АГ у пациента возникло острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) на фоне гипертонического криза – подъем АД до 270/120 мм рт. ст. Выявлена дислипидемия – повышены уровни ХС-ЛПНП до 5,4 ммоль/л, триглицеридов до 4,2 ммоль/л. Назначена терапия статинами.

Через восемь лет от начала АГ пациент стал отмечать перебои в работе сердца. Консультирован кардиологом Ярославской областной клинической больницы (ЯОКБ), выставлен диагноз: «Фибрилляция предсердий (ФП), пароксизмальная форма, ХСН I, ФК II». Пациент консультирован эндокринологом, выявлен узловой зоб, состояние эутиреоза. Кардиологом ЯОКБ назначена антиаритмическая терапия – амиодарон 200 мг в сутки. Несмотря на постоянный прием амиодарона, пароксизмы ФП сохранялись до трех-четырех раз в неделю. В связи с рецидивированием ФП пациент направлен на обследование в ФГБУ «3 ЦВКГ им. А. А. Вишневого МО РФ» для решения вопроса о проведении радиочастотной абляции (РЧА), где при обследовании в анализах крови выявлена гипокалиемия 1,98 ммоль/л. С учетом наличия АГ с высокими цифрами АД до 270/110 мм рт. ст., обильного мочеиспускания после возникновения гипертонических кризов, снижения веса, выраженной гипокалиемии и ввиду наличия высоких интраоперационных рисков от операции РЧА аритмогенных зон решено воздержаться. Пациент направлен на дообследование по месту жительства и госпитализирован в ЯОКБ. При обследовании выявлены: снижение уровня калия в крови до 1,8 ммоль (норма – 3,5–5,1), повышение содержания альдостерона в крови до 641 пг/мл (норма в горизонтальном

положении – 13–145 пг/мл, в вертикальном – 27–272 пг/мл). Альдостерон-рениновое соотношение (АРС) составило более 60 пг/мкМЕ (норма – менее 12 пг/мкМЕ).

Всем пациентам с лабораторно подтвержденным диагнозом ПГА необходимо исследование уровня кортизола с целью исключения сочетанной гиперпродукции альдостерона и кортизола, в связи с чем больному проведены две пробы: малая дексаметазоновая проба – исследование уровня кортизола в крови утром на фоне приема накануне сдачи анализа в 23:00 1 мг дексаметазона, результат – 12,3 мкг/дл (норма – 3,7–19,4 мкг/дл); и определение суточной экскреции кортизола с мочой, результат – 112,50 мкг/сут (норма – 4,30–176,00 мкг/сут). Таким образом, избыточная продукция кортизола исключена.

При КТ надпочечников с контрастным усилением у пациента выявлена аденома в латеральной ножке правого надпочечника размером 1 см в диаметре.

Таким образом, у больного лабораторно и топически диагностирована альдостерома. Лечение альдостеромы надпочечников предполагает проведение адrenaлэктомии. Пациент консультирован хирургом – выставлены показания к оперативному лечению в объеме эндоскопической парциальной адrenaлэктомии справа. В хирургическом отделении ЯОКБ проводилась предоперационная подготовка с целью коррекции гипокалиемии с нормализацией этого показателя на фоне терапии до 2,61–2,82–2,55–3,1–4,08 ммоль/л. в динамике. Пациенту выполнена эндоскопическая адrenaлэктомия справа.

После операции отмечена нормализация АД в пределах целевых показателей (125–130/80–85 мм рт. ст.) без гипотензивной терапии, стабильные показатели калия в крови, нарушений ритма сердца не отмечалось. Пациент выписан под амбулаторное наблюдение терапевта, кардиолога, хирурга с контролем электролитного состава крови, уровня АД, Рекомендовано проведение КТ надпочечников через шесть месяцев.

При осмотре больного в динамике – подъемов АД, нарушений ритма сердца не зафиксировано, отмечена нормализация веса, отсутствие слабости.

Итак, данный клинический случай представляет интерес ввиду многообразия клинических проявлений заболевания, лабораторных изменений в виде тяжелой гипокалиемии и нормализации показателей после проведенного лечения. АГ является постоянным и очень часто единственным симптомом ПГА, плохо поддается медикаментозной коррекции, имеет

кризовое течение и, как следствие, приводит к развитию сердечно-сосудистых осложнений в виде ОНМК, нарушений ритма сердца. В то же время проведенное обследование и установление правильного диагноза, хирургическое лечение привели к полному выздоровлению пациента и к улучшению качества его жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эндокринология. Национальное руководство. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М; 2019.
2. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>

A CLINICAL CASE OF ADRENAL ALDOSTEROMA

V. R. Gauert, L. N. Chaplygina, V. S. Karchevsky, Yu. S. Filatova, M. E. Yanovskaya, E. A. Yanovskaya

ABSTRACT. The authors consider a clinical case of primary hyperaldosteronism (adrenal aldosteroma), complicated by the development of severe hypertension, cardiac arrhythmia by the type of paroxysmal form of atrial fibrillation.

Key word: aldosteroma, aldosterone-renin ratio, Conn's syndrome, hypokalemia arterial hypertension, atrial fibrillation.