



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

Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 10 № 4 / 2023

Фундаментальная медицина
Сердечно-сосудистые заболевания
Эндокринология
Нейронауки
Педиатрия и детская хирургия
Неонатология
Лучевая диагностика
Акушерство и гинекология
Онкология
Гематология

Главный редактор
Академик РАН
Е.В. Шляхто



ПЕТРУ ПЕРВОМУ
ЕКАТЕРИНА ВТОРАЯ
АВГА 1713



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

Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 10 № 4 / 2023

Фундаментальная медицина
Сердечно-сосудистые заболевания
Эндокринология
Нейронауки
Педиатрия и детская хирургия
Неонатология
Лучевая диагностика
Акушерство и гинекология
Онкология
Гематология

Главный редактор
Академик РАН
Е.В. Шляхто

Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова

Министерства здравоохранения Российской Федерации



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Шляхто Е. В.

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:

Конради А. О.

Галагудза М. М.

ISSN 2311–4495 (печатная версия)

ISSN 2410–5155 (электронная версия)

ТЕХНИЧЕСКИЙ РЕДАКТОР

Докшин П. М.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

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

Журнал зарегистрирован в Государственном комитете РФ по печати.

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

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования

Журнал включен Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации в «Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук».

Периодичность — 6 выпусков в год. Тираж — 1100 экземпляров.

Тематическая рассылка по специалистам.

Верстка — Л. П. Попова. Корректра — А. В. Медведева

Издательство «ФОНД АЛМАЗОВА»

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

Телефон издательства: +7(812)702–37–16

Отпечатано в ООО «Типография Принт24»

Санкт-Петербург, ул. Самойловой, 5

Подача рукописей и переписка с авторами, размещение рекламы и подписка —

e-mail: bulleten@almazovcentre.ru

Подписка по каталогу агентства «Роспечать»: подписной индекс 57996

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

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

Все права защищены. © 2023.

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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов

18+

**V. A. Almazov National
Medical Research Centre**

Ministry of Health of the Russian Federation



EDITOR-IN-CHIEF

Evgeny Shlyakhto

DEPUTY EDITORS:

Alexandra Konradi

Mikhail Galagudza

ISSN 2311-4495 (printed)

ISSN 2410-5155 (online)

TECHNICAL EDITOR

Pavel Docshin

EDITORIAL BOARD:

Yu. Belenkov (Moscow)

A. Chesnikova (Rostov-on-Don)

M. Darenskaya (Irkutsk)

A. Efremushkina (Barnaul)

A. Galyavich A. S. (Kazan)

E. Grineva (St. Petersburg)

Yu. Grinshtein (Krasnoyarsk)

V. Kashtalap (Kemerovo)

V. Klimontov (Novosibirsk)

D. Korolev (St. Petersburg)

A. Kostareva (St. Petersburg)

D. Lebedev (St. Petersburg)

Yu. Lopatin (Volgograd)

S. Makarov (Kemerovo)

A. Malashicheva (St. Petersburg)

M. Melikyan (Moscow)

O. Moiseeva (St. Petersburg)

M. Neimark (Barnaul)

I. Nikitina (St. Petersburg)

K. Protasov (Irkutsk)

V. Ryabov (Tomsk)

D. Ryzhkova (St. Petersburg)

D. Sadykova (Kazan)

A. Samorodov (Ufa)

A. Savchenko (Krasnoyarsk)

K. Shapovalov (Chita)

O. Sirotkina (St. Petersburg)

V. Troyan (Moscow)

V. Usov (Tomsk)

T. Vavilova (St. Petersburg)

N. Volkova (Rostov-on-Don)

V. Weber (Veliky Novgorod)

I. Zakharova (Moscow)

S. Zenin (Novosibirsk)

**INTERNATIONAL EDITORIAL
COUNCIL:**

J. Bax (Netherlands)

R. Ferrari (Italy)

G. Hansson (Sweden)

R. Hehlmann (Germany)

D. Kerr (USA)

G. Massard (France)

B. Olshansky (USA)

M. Orlov (USA)

T. Sejersen (Sweden)

G. Sjöberg (Sweden)

O. Söder (Sweden)

T. Szili-Torok (Netherlands)

J. Vaage (Norway)

O. Berkovich (St. Petersburg)

M. Chernyavsky (St. Petersburg)

S. Dzemeshevich (Moscow)

V. Fadeev (Moscow)

A. Golovkin (St. Petersburg)

E. Golukhova (Moscow)

A. Gudkova (St. Petersburg)

I. Guryeva (Moscow)

A. Kaluev (St. Petersburg)

M. Karpenko (St. Petersburg)

R. Karpov (Tomsk)

S. Kozyrev (St. Petersburg)

G. Kukharchik (St. Petersburg)

Yu. Lishmanov (Tomsk)

V. Lomivorotov (Novosibirsk)

L. Maslov (Tomsk)

V. Mazurok (St. Petersburg)

G. Melnichenko (Moscow)

E. Mikhailov (St. Petersburg)

M. Mosoyan (St. Petersburg)

A. Nedoshivin (St. Petersburg)

A. Neumark (St. Petersburg)

I. Poddubny (Moscow)

V. Puzyrev (Tomsk)

G. Salogub (St. Petersburg)

K. Samochernykh (St. Petersburg)

M. Shevtsov (St. Petersburg)

S. Sidorkevich (St. Petersburg)

V. Tkachuk (Moscow)

G. Trufanov (St. Petersburg)

S. Villevalde (St. Petersburg)

E. Zaklyazmenskaya (Moscow)

I. Zazerskaya (St. Petersburg)

A. Zhloba (St. Petersburg)

N. Zvartau (St. Petersburg)

Journal is registered in State Committee for Publishing of the Russian Federation.

Certificate of registration. ПИ № ФС77-56793 on 29.01.2014

The Journal is included in the Russian Citation Index

The journal is listed among Russian peer-reviewed scientific journals approved by the Higher Attestation Commission of the Russian Ministry of Education and Science for the publication of major scientific results of theses for academic degrees of Doctor and Candidate of Sciences.

Periodicity — 6 issues per year. Edition 1100 copies.

Distribution to specialists.

Make-up — L. P. Popova. Proofreader — A. V. Medvedeva

Publisher «ALMAZOV FOUNDATION»

Address: 197341, Saint-Petersburg, Akkuratova str. 2

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

Printed by Typography Print24 LLC

5 Samoilova street, St. Petersburg

Manuscript submission and correspondence with authors,
advertising and subscription —

e-mail: bulleten@almazovcentre.ru

Subscription on catalogue of Rospechat agency: index 57996

Archive: http://www.almazovcentre.ru/?page_id=20396

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

All rights reserved. © 2023.

Full or partial reproduction of materials printed in journal is allowed by the written permission of publisher.

Editors accept no responsibility for the content of advertising materials.

18+

СОДЕРЖАНИЕ

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

252 Недбаева Д. Н., Сироткина О. В., Минеева Е. В., Васильева Е. Ю., Морозова Е. И., Вавилова Т. В., Кухарчик Г. А.

ВЛИЯНИЕ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

264 Воробьевский Д. А., Вильданов Т. В., Корепанова А. И., Щербак С. Г., Власенко С. В., Плечев В. В., Лазакович Д. Н., Осадчий А. М.

РЕЗУЛЬТАТЫ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ И COVID-19: ОПЫТ ГОРОДСКОГО МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА

274 Ванюркин А. Г., Белова Ю. К., Чернов А. В., Тарасова О. С., Верховская Е. В., Власовец А. А., Сулов С. С., Чернявский М. А.

ТЕХНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГИБРИДНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПРИ МНОГОУРОВНЕВОМ ПОРАЖЕНИИ БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

НЕВРОЛОГИЯ

285 Одинцова Г. В., Абрамов К. Б., Иванова Н. Е., Самочерных К. А., Хачатрян В. А., Конради А. О., Забродская Ю. М., Деньгина Н. О.

«ЭПИЛЕПСИЯ 90–80–70»: МЕЖСЕКТОРАЛЬНЫЙ ГЛОБАЛЬНЫЙ ПЛАН ДЕЙСТВИЙ ПО ЭПИЛЕПСИИ И ДРУГИМ НЕВРОЛОГИЧЕСКИМ РАССТРОЙСТВАМ (2022–2031 ГГ.)

ПЕДИАТРИЯ

293 Узкая А. А., Кампов И. В., Санников А. Л.

ХАРАКТЕРИСТИКА ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В РАЙОНАХ КРАЙНЕГО СЕВЕРА И МЕСТНОСТЯХ, ПРИРАВНЕННЫХ К РАЙОНАМ КРАЙНЕГО СЕВЕРА (НА ПРИМЕРЕ РЕСПУБЛИКИ КОМИ)

301 Крылова И. А., Малявская С. И., Левицкий С. Н., Торопыгина Т. А., Турабов И. А.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СОЧЕТАННОЙ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У РЕБЕНКА С СИНДРОМОМ ЖЕЛТУХИ

309 Горячко А. Н.

ПРОВЕРКА МОЩНОСТИ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ С КОМПЬЮТЕРНОЙ ПРОГРАММОЙ СОПРОВОЖДЕНИЯ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ И ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

316 Романовский А. Н., Овсянников Ф. А., Осипова А. В.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЗЕРКАЛЬНОМ СИНДРОМЕ (СИНДРОМЕ БАЛЛАНТАЙНА)

ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

322 Мосоян М. С., Калинина О. В., Вавилова Т. В., Айсина Н. А., Макеев В. А., Борисов А. А.

ВЗАИМОСВЯЗЬ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МУТАЦИЯМИ В ГЕНАХ-ОНКОСУПРЕССОРАХ

CONTENT

CARDIOVASCULAR DISEASES

252 Daria N. Nedbaeva, Olga V. Sirotkina, Evgenia V. Mineeva, Elena Yu. Vasilyeva, Elena I. Morozova, Tatiana V. Vavilova, Galina A. Kukharchik
RELATIONSHIP OF COMORBIDITY AND PLATELET FUNCTION IN PATIENTS WITH UNSTABLE ANGINA

264 Dmitrii A. Vorobevskii, Tagir R. Vildanov, Anna I. Korepanova, Sergei G. Scherbak, Sergei V. Vlasenko, Vladimir V. Plechev, Dmitrii N. Lazakovich, Andrey M. Osadchii
RESULTS OF MYOCARDIAL REVASCULARIZATION IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME AND COVID-19: EXPERIENCE OF THE URBAN MULTIDISCIPLINARY HOSPITAL

274 Almaz G. Vanyurkin, Yulia K. Belova, Artemiy V. Chernov, Olga S. Tarasova, Ekaterina V. Verkhovskaya, Andrey A. Vlasovets, Sergey S. Suslov, Mikhail A. Chernyavsky
TECHNICAL ASPECTS OF HYBRID INTERVENTIONS FOR MULTILEVEL LESION OF BRACHIOCEPHAL ARTERIES. LITERATURE REVIEW

NEUROLOGY

285 Galina V. Odintsova, Konstantin B. Abramov, Natalia E. Ivanova, Konstantin A. Samochernykh, Viliam A. Khachatryan, Alexandra O. Konradi, Julia M. Zabrodskaia, Nina O. Dengina
“EPILEPSY 90–80–70”: THE INTERSECTORAL GLOBAL ACTION PLAN ON EPILEPSY AND OTHER NEUROLOGICAL DISORDERS (2022–2031)

PEDIATRICS

293 Alina A. Uzkaya, Igor V. Kampov, Anatoly L. Sannikov
CHARACTERISTICS OF THE HEALTH OF CHILDREN AND ADOLESCENTS IN THE REGIONS OF THE FAR NORTH AND AREAS EQUATED TO THE REGIONS OF THE FAR NORTH (USING THE EXAMPLE OF THE KOMI REPUBLIC)

301 Irina A. Krylova, Svetlana I. Malyavskaya, Sergey N. Levitskyi, Tatiana A. Toropygina, Ivan A. Turabov
CLINICAL CASE OF COMBINED GENETIC PATHOLOGY IN A CHILD WITH JAUNDICE SYNDROME

309 Aliaksandr N. Harachka
CHECKING THE POWER OF THE MATHEMATICAL MODEL WITH A COMPUTER PROGRAM TO DETERMINE THE PROBABILITY OF DEVELOPING CONGENITAL PNEUMONIA IN PREMATURE NEWBORNS WITH VERY LOW AND EXTREMELY LOW BIRTH WEIGHT

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

316 Artem N. Romanovsky, Fillip A. Ovsyannikov, Anastasia V. Osipova
CURRENT VIEW ON MIRROR SYNDROME (BALLANTYNE'S SYNDROME)

CANCER

322 Mikhail S. Mosoyan, Olga V. Kalinina, Tatiana V. Vavilova, Nadezhda A. Aisina, Vladimir A. Makeev, Anatoliy A. Borisov
THE RELATIONSHIP OF PROSTATE CANCER WITH MUTATIONS IN TUMOUR SUPPRESSOR GENES

ВЛИЯНИЕ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Недбаева Д. Н., Сироткина О. В., Минеева Е. В.,
Васильева Е. Ю., Морозова Е. И., Вавилова Т. В., Кухарчик Г. А.

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

Контактная информация:
Недбаева Дарья Николаевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: Nedbaeva_DN@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 13.03.2023
и принята к печати 25.05.2023.

Резюме

Актуальность. Важную роль в патогенезе острого коронарного синдрома (ОКС) играет тромбоцитарное звено гемостаза. В последние годы растет количество данных о целесообразности исследования функциональной активности тромбоцитов (ФАТ) при назначении антитромботической терапии. **Цель.** Выявить особенности ФАТ у пациентов с нестабильной стенокардией в зависимости от наличия коморбидной патологии. **Материалы и методы.** В исследование включено 74 пациента с диагнозом «нестабильная стенокардия». Всем пациентам выполняли стандартное клиническое обследование, определение ФАТ (импедансная агрегатометрия с индукторами АДФ и коллагеном), оценивали наличие сопутствующей патологии и рассчитывали индекс коморбидности Чарлсон. **Результаты.** Наиболее часто выявлялись следующие состояния, усугубляющие течение ИБС: гипертоническая болезнь (95 %), сахарный диабет 2 типа (30 %), избыточная масса тела (35 %), мультифокальный атеросклероз (22 %), курение (24 %). При этом почти половина пациентов, включенных в исследование ($n = 36$), характеризуется высоким уровнем коморбидности. При оценке ФАТ было выявлено, что пациенты с индексом коморбидности 5 и более имели высокую агрегационную способность тромбоцитов на 3 сутки госпитализации. Для лиц пожилого возраста, курящих, а также имеющих сахарный диабет 2 типа и мультифокальный атеросклероз в анамнезе характерны более высокие значения активности тромбоцитов, что может приводить к неблагоприятному прогнозу и риску повторных событий. **Заключение.** Были выявлены ассоциации между показателями ФАТ и коморбидной патологией — как с отдельными заболеваниями, так и при ее интегральной оценке. Среди факторов риска наибольшее значение имели курение, сахарный диабет и мультифокальный атеросклероз, что подтверждает их непосредственную роль в патогенезе тромботических осложнений.

Ключевые слова: коморбидная патология, нестабильная стенокардия, острый коронарный синдром, функциональная активность тромбоцитов.

Для цитирования: Недбаева Д.Н., Сироткина О.В., Минеева Е.В., Васильева Е.Ю., Морозова Е.И., Вавилова Т.В., Кухарчик Г.А. Влияние коморбидной патологии на показатели функциональной активности тромбоцитов у пациентов с нестабильной стенокардией. Трансляционная медицина. 2023;10(4):252-263. DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-4-252-263. EDN: AALOHU

RELATIONSHIP OF COMORBIDITY AND PLATELET FUNCTION IN PATIENTS WITH UNSTABLE ANGINA

Daria N. Nedbaeva, Olga V. Sirotkina, Evgenia V. Mineeva,
Elena Yu. Vasilyeva, Elena I. Morozova, Tatiana V. Vavilova,
Galina A. Kukharchik

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Daria N. Nedbaeva,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: Nedbaeva_DN@almazovcentre.ru

Received 13 March 2023; accepted 25 May 2023.

Abstract

Background. Platelets play a key role in the pathogenesis of acute coronary syndrome (ACS). In recent years, the amount of data on the advisability of using the platelet function test (PFT) in the appointment of antithrombotic therapy has been growing. **Objective.** To assess PFT in patients with unstable angina and various comorbidities. **Design and methods.** The study involved 74 patients with the diagnosis of unstable angina. All patients underwent standard clinical examination, PFT (impedance aggregometry with ADP and collagen), assessment of Charlson comorbidity index. **Results.** The most frequent comorbidities were: hypertension (95 %), type 2 diabetes mellitus (30 %), excessive body weight (35 %), multifocal atherosclerosis (22 %), smoking (24 %). Half of the patients (n = 36) had high level of comorbidity. Patients with a comorbidity index of 5 or more had high platelet aggregation on the 3rd day of hospitalization. Elderly patients, smokers, as well as patients with diabetes mellitus type 2 and multifocal atherosclerosis also had higher values of platelet activity, which may be associated with unfavorable prognosis and risk of recurrent events. **Conclusion.** We revealed association between PFT and comorbidities both with risk factors or diseases alone and in its integral assessment using the Charlson comorbidity index. Among the individual risk factors, smoking, diabetes mellitus and multifocal atherosclerosis were the most important, which confirms their direct role in the pathogenesis of thrombotic complications.

Key words: acute coronary syndrome, comorbidity, platelet function, unstable angina.

For citation: Nedbaeva DN, Sirotkina OV, Mineeva EV, Vasilyeva EYu, Morozova EI, Vavilova TV, Kukharchik GA. Relationship of comorbidity and platelet function in patients with unstable angina. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2023;10(4):252-263 (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-4-252-263. EDN: AALOHU.

Список сокращений: АСК — ацетилсалициловая кислота, ДАТ — двойная антиагрегантная терапия, ИМ — инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ФАТ — функциональная активность тромбоцитов.

Введение

Важную роль в патогенезе острого коронарного синдрома (ОКС) играет тромбоцитарное звено гемостаза. При разрыве атеросклеротической бляшки, повреждении эндотелия сосудов начинается

активация тромбоцитов, с дальнейшей агрегацией и формированием тромба. Активация тромбоцитов происходит за счет взаимодействия коллагена сосудистой стенки и фактора Виллебранда с рецепторами на поверхности тромбоцитов. При образовании тромба его основными клеточными компонентами являются активированные тромбоциты, которые стабилизируются волокнами фибрина. В различных исследованиях было показано, что высокая активность тромбоцитов у пациентов с ОКС и ее недостаточное подавление при лечении

антиагрегантами может вносить вклад в развитие атеротромбоза и воспалительных реакций. Она также ассоциируется с повышением риска развития тромботических осложнений и, по данным ряда исследований, является предиктором неблагоприятных исходов при ОКС [1–2].

Описано большое количество факторов, ассоциированных с высоким тромботическим риском. К ним относятся сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, периферический атеросклероз (аорты, сонных артерий, артерий нижних конечностей), а также особенности коронарной анатомии (атеросклеротическое поражение ствола левой коронарной артерии, бифуркации, хронические окклюзии). Повышают ишемический риск и особенности эндоваскулярных вмешательств (имплантация стентов длиной более 60 мм, большое количество имплантированных стентов) [3–5].

На сегодняшний день активно обсуждается возможность выбора индивидуальной стратегии антитромботической терапии для каждого пациента с учетом профиля риска. Действительно, доступность различных ингибиторов рецепторов P2Y₁₂ (клопидогрел, прасугрел, тикагрелор) с различной степенью активности позволяет рассмотреть индивидуальный подход, в том числе эскалацию или деэскалацию ингибиторов P2Y₁₂ [6].

В настоящее время стратегии антитромботической терапии основаны на характере течения заболевания (стабильная ишемическая болезнь сердца или ОКС) и риске развития ишемических или геморрагических осложнений, в том числе, с учетом наличия сопутствующей патологии. В то же время потенциально индивидуальный выбор антитромботической терапии может основываться на определении функциональной активности тромбоцитов, что на сегодняшний день не нашло широкого применения, однако появляется большое количество данных о целесообразности использования этих показателей в определенных ситуациях при назначении персонализированной терапии [5–7]. Одним из самых распространенных методов исследования функции тромбоцитов является агрегатометрия. В его основе — способность тромбоцитов под действием индукторов активировать на своей поверхности специфические рецепторы, что приводит к образованию клеточных агрегатов [7].

В представленной работе мы рассмотрели факторы, которые могут влиять на тромбоцитарный гемостаз у больных с ОКС. Определяли как количественные показатели (количество тромбоцитов, средний объем), так и качественные: функциональную активность тромбоцитов с использованием импедансной агрегатометрии.

Цель

Выявить особенности функциональной активности тромбоцитов у пациентов с нестабильной стенокардией в зависимости от наличия коморбидной патологии.

Методы

В исследование включено 74 пациента, госпитализированных в кардиологическое отделение с диагнозом: ОКС, нестабильная стенокардия. Диагноз «нестабильная стенокардия» устанавливали согласно принятым международным критериям диагностики. Все пациенты, в соответствии с клиническими рекомендациями, на догоспитальном этапе или при поступлении получали двойную антиагрегантную терапию (ДАТ): ацетилсалициловая кислота (АСК) и клопидогрел или АСК и тикагрелор. Определение функциональной активности тромбоцитов проводилось с использованием метода импедансной агрегатометрии (CHRONO-LOG 590, импедансный, четырехканальный, производства CHRONO-LOG Corporation, США) на первые и 3–4 сутки госпитализации, оценивались следующие показатели: максимальная амплитуда, Ом; скорость агрегации, Ом/мин; время задержки, сек; площадь под кривой. В качестве индукторов агрегации выбраны АДФ в концентрации 5 и 10 мкмоль/мл и коллаген (2 мкг/мл). Мы проанализировали влияние коморбидной патологии (с использованием индекса коморбидности Чарлсон) на показатели функциональной активности тромбоцитов. Все пациенты были разделены на группы в зависимости от степени коморбидности. Высоким считали индекс коморбидности ≥ 5 ($n = 36$), низким — менее 5 ($n = 38$). Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Клинический анализ крови и рутинные биохимические исследования были выполнены на гематологическом и биохимическом анализаторах соответственно. Статистический анализ проводили с помощью программы SPSS Statistics 21.0. Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$) или медианы и межквартильного размаха — Me (Q1; Q3). Для сравнения непрерывных переменных использовали критерии Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса. Статистическая значимость признаков и проверка гипотез подтверждалась значением $p\text{-value} < 0,05$.

Результаты

У большинства пациентов (40 человек) были выявлены 1 или 2 сопутствующих заболевания — по 27 % соответственно (рис. 1). Несколько реже выявлялись 3 сопутствующих заболевания (у 15

больных, 20 % случаев), а также 4 и 5 заболеваний (12 % и 8 % соответственно); 6 и более заболеваний встречались в единичных случаях (выявлены у 2 пациентов), с аналогичной частотой зарегистрировано отсутствие коморбидной патологии (2 пациента, 3 % случаев).

Наиболее часто выявляли следующие состояния, усугубляющие течение ИБС: гипертоническая болезнь (95 %), сахарный диабет 2 типа (30 %), ожирение (35 %), мультифокальный атеросклероз (22 %), курение (24 %). При этом половина пациентов ($n = 36$) характеризуется высоким уровнем коморбидности, рассчитанным с использованием индекса Чарлсон. Он представляет собой систему оценки наличия ряда сопутствующих заболеваний, а также учитывается возраст пациента. При расчете индекса суммируются баллы, соответствующие коморбидной патологии, и добавляется один балл на каждые 10 лет жизни при превышении пациентом сорокалетнего возраста [8].

В таблице 1 представлена характеристика пациентов по группам в зависимости от степени коморбидности. У лиц с высоким уровнем коморбидности отмечается более низкий уровень гемоглобина и низкий уровень скорости клубочковой фильтрации. Значимых различий в отношении количества эритроцитов, тромбоцитов, показателей липидного спектра выявлено не было.

В таблице 2 представлены особенности клинического и биохимического анализов крови в группах пациентов с различным количеством сопутствующих заболеваний. В группе высокой коморбидности уровень гемоглобина был в среднем ниже, при этом оставался в пределах референсных значений ($130,3 \pm 16,7$ г/л против $138,4 \pm 12,1$ г/л). Необходимо также отметить более высокий уровень креатинина у пациентов с высоким индексом Чарлсон: $92,3 \pm 25,1$ г/л против $83,1 \pm 18,9$ г/л. В остальном при стандартном клиническом обследовании различий между группами выявлено не было.

При оценке функциональной активности тромбоцитов было выявлено, что пациенты с высоким индексом коморбидности (5 и более) имели более высокую агрегационную способность тромбоцитов на 3 сутки госпитализации при исследовании функции тромбоцитов с различными индукторами (табл. 3).

Необходимо отметить увеличение коморбидности с возрастом, что учитывается и при расчете индекса Чарлсон. Также, при сравнении пациентов различных возрастных групп, выявлено повышение функциональной активности тромбоцитов с возрастом — при оценке агрегации тромбоцитов с АДФ в концентрации 10 мкмоль/л на 3–4 дни госпитализации показатель скорости агрегации

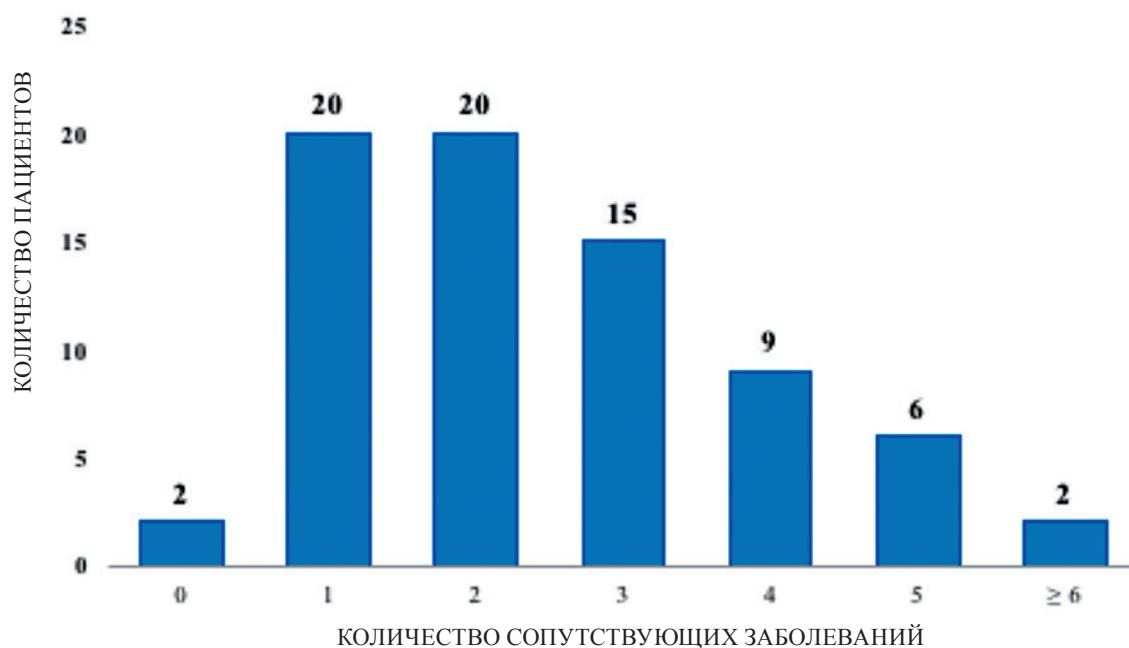


Рис. 1. Распределение пациентов по количеству сопутствующих заболеваний

Figure 1. Distribution of patients by the number of comorbidities

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с нестабильной стенокардией в зависимости от индекса коморбидности

Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of patients with unstable angina depending on the comorbidity index

Показатель	Индекс коморбидности ≥ 5 (n = 36)	Индекс коморбидности < 5 (n = 38)	P
Возраст, лет	71,2 $\pm$ 8,5	61,3 $\pm$ 9,4	p > 0,05
Мужчины, абс. (%)	21 (57 %)	27 (71 %)	p > 0,05
GRACE (M $\pm$ SD)	115,7 $\pm$ 19,2	96,4 $\pm$ 21,3	p > 0,05
ИМТ (M $\pm$ SD), кг/м ²	28,8 $\pm$ 4,7	28,3 $\pm$ 4,4	p > 0,05
ГБ, абс. (%)	36 (100 %)	34 (89 %)	p > 0,05
СД, абс. (%)	19 (51 %)	4 (11 %)	0,001
ХСН, абс. (%)	22 (59 %)	13 (34 %)	0,021
ХБП, абс. (%)	8 (22 %)	0	p > 0,05
ФП, абс. (%)	6 (16 %)	2 (5 %)	p > 0,05
Курение, абс. (%)	5 (14 %)	13 (34 %)	0,042
Мультифокальный атеросклероз, абс. (%)	16 (43 %)	1 (3 %)	0,001

Сокращения: ГБ — гипертоническая болезнь, ИМТ — индекс массы тела, СД — сахарный диабет, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

был выше в группе пациентов старческого возраста — 4,0 (3,0; 4,0) при 2,0 (2,0; 3,0) в пожилом возрасте и 2,0 (2,0; 3,75) у больных моложе 60 лет ($p = 0,021$). Полученные данные свидетельствуют о более выраженной активации тромбоцитарного звена у больных старшей возрастной группы, при этом высокая чувствительность и специфичность результатов получена только в группе пациентов старческого возраста — AUC = 0,758 (рис. 2).

Для пожилых пациентов характерны и более высокие значения MPV: 8,0 (7,3; 8,7) фл в возрасте до 60 лет и 8,7 (7,9; 9,7) фл у больных пожилого и старческого возраста ($p = 0,03$). Согласно литературным данным, более крупные размеры тромбоцитов могут говорить об их высокой функциональной активности [9].

Мы проанализировали особенности функциональной активности тромбоцитов в зависимости от наличия отдельных сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска (табл. 4).

При сравнении пациентов с различными факторами риска и коморбидной патологией выявлена более высокая активность тромбоцитов (АДФ, 5 мкмоль/л, площадь под кривой) среди курящих (0,1 (0; 1,0) против 0 (0; 1,0), $p = 0,021$) при оценке

на 3 сутки госпитализации. У пациентов с сахарным диабетом показатель «площадь под кривой» (коллаген, 2 мкг/мл) при поступлении составил 12 (8; 28) против 6,0 (3,0; 12,75) у больных без диабета ($p = 0,004$). Наиболее выраженные различия выявлены в группе пациентов с мультифокальным атеросклерозом — изменения определены по 4 параметрам: при поступлении скорость агрегации с индуктором АДФ (10 мкмоль/л) составила 3 (2; 3,75) Ом/мин у пациентов с мультифокальным атеросклерозом против 2 (2; 3) Ом/мин у пациентов без данной патологии ($p = 0,022$). На 3 день госпитализации при оценке функциональной активности тромбоцитов с индуктором АДФ (5 мкмоль/мл) получены следующие значения: максимальная амплитуда у пациентов с мультифокальным атеросклерозом составила 0 (0; 1,75) Ом против 0, (0; 0) Ом, $p = 0,034$, время задержки — 240 (95; 300) сек против 281 (246; 348) сек, $p = 0,033$, площадь под кривой — 0,6 (0; 10,7) против 0, (0; 0), $p = 0,0001$. Таким образом, для пациентов пожилого возраста, курящих, а также имеющих сахарный диабет и мультифокальный атеросклероз в анамнезе характерны более высокие значения активности тромбоцитов, что может быть связано с неблаго-

Таблица 2. Показатели клинического и биохимического анализов крови

Table 2. Indicators of clinical and biochemical blood tests

Показатель	Индекс коморбидности ≥ 5 (n = 36)	Индекс коморбидности < 5 (n = 38)	P
RBC (M ± SD), 10 ¹² /л	4,4 ± 0,6	4,7 ± 0,4	p > 0,05
HBG (M ± SD), г/л	130,3 ± 16,7	138,4 ± 12,1	0,031
MCV (M ± SD), фл	87,2 ± 4,3	88 ± 4,4	p > 0,05
MCH (M ± SD), пг	29,5 ± 2,1	29,9 ± 1,8	p > 0,05
MCHC (M ± SD), г/дл	33,8 ± 1,8	33,5 ± 2,4	p > 0,05
HCT (M ± SD), %	38,0 ± 5,2	39,9 ± 5,6	p > 0,05
PLT (M ± SD), 10 ⁹ /л	201,4 ± 45,6	214,1 ± 65,5	p > 0,05
MPV (M ± SD), фл	8,6 ± 1,2	8,6 ± 1,3	p > 0,05
PDW (M ± SD), %	16,4 ± 2,9	17,0 ± 3,4	p > 0,05
PCT (M ± SD), %	0,17 ± 0,04	0,18 ± 0,06	p > 0,05
WBC (M ± SD), 10 ⁹ /л	7,2 ± 1,7	7,3 ± 1,9	p > 0,05
Нейтрофилы (отн.), %	59,7 ± 11,1	59,2 ± 8,8	p > 0,05
Нейтрофилы (абс.), 10 ⁹ /л	4,4 ± 1,3	4,4 ± 1,5	p > 0,05
Лимфоциты (отн.), %	28,1 ± 9,8	28,6 ± 8,1	p > 0,05
Лимфоциты (абс.), 10 ⁹ /л	2,1 ± 0,9	2,1 ± 0,7	p > 0,05
Моноциты (отн.), %	8,46 ± 1,93	7,92 ± 2,48	p > 0,05
Моноциты (абс.), 10 ⁹ /л	0,61 ± 0,18	0,59 ± 0,24	p > 0,05
Эозинофилы (отн.), %	2,22 ± 1,32	2,52 ± 1,59	p > 0,05
Эозинофилы (абс.), 10 ⁹ /л	0,17 ± 0,11	0,18 ± 0,13	p > 0,05
Базофилы (отн.), %	0,74 ± 0,63	0,74 ± 0,50	p > 0,05
Базофилы (абс.), 10 ⁹ /л	0,047 ± 0,03	0,05 ± 0,04	p > 0,05
Отношение тромбоциты/лимфоциты	115,8 ± 47,6	115,8 ± 56,3	p > 0,05
Отношение нейтрофилы/лимфоциты	2,77 ± 1,5	2,36 ± 1,12	p > 0,05
Холестерин общий (M ± SD), ммоль/л	4,6 (± 1,8)	4,6 (± 0,9)	p > 0,05
ЛПНП (M ± SD), ммоль/л	2,4 (± 0,9)	2,6 (± 0,8)	p > 0,05
Креатинин (M ± SD), мкмоль/л	92,3 (± 25,1)	83,1 (± 18,9)	0,005
СКФ (M ± SD), мл/мин/1,73м ²	69,9 (± 19,2)	82,7 (± 15,9)	0,005

приятным прогнозом и риском повторных событий в данных группах.

Проведен анализ сочетаний наиболее значимых в отношении активности тромбоцитов факторов риска (сахарный диабет, курение, мультифокальный атеросклероз). Ни одного из данных факторов риска не было выявлено у 30 (41 %) пациентов, 1 фактор риска — у 33 (45 %) пациентов, сочетание

2 факторов риска — у 10 (14 %) пациентов, и только у 1 человека — одновременное наличие всех 3 факторов. По большинству показателей агрегатометрии (оцененных при поступлении и на 3–4 дни госпитализации с использованием различных индукторов) различий не зарегистрировано. Выявлены значимые различия по показателю функциональной активности тромбоцитов с индуктором коллаген — площадь под

кривой (оценка при поступлении и на 3–4 сутки госпитализации). Результаты представлены в таблице 5.

При анализе функциональной активности тромбоцитов на 3 сутки с использованием индуктора АДФ (5 мкмоль/л) по показателю «площадь под кривой» наименьшие значения выявлены у пациентов без описанных заболеваний, наибольшие — при комбинации 2 факторов риска. Тем не менее, при определении показателей агрегатометрии в 1 сутки госпитализации с использованием коллагена (2 мкг/мл) по показателю «площадь под кривой» наименьшие значения выявлены у лиц без патологии 4,5 (3; 15), у пациентов с 1 ФР 10,5 (7; 23), в то время как у больных с сочетанием 2 факторов риска — 7 (3; 10,2). При сравнении между данными группами значимые различия получены для па-

циентов без факторов риска и с 1 фактором риска ($p = 0,019$), тогда как в группах 1 и 2 факторов риска значимых статистических различий не выявлено. В связи с этим можно предположить, что достаточно 1 фактора риска для увеличения показателей функциональной активности тромбоцитов, и дальнейшее увеличение числа сопутствующих заболеваний к значимому изменению показателей агрегатометрии (с индуктором коллаген) не приводит. При использовании других индукторов (АДФ 10 мкмоль/л) и анализе амплитуды, скорости реакции и времени задержки значимых различий между данными группами выявлено не было. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования, в том числе с определением вклада каждого фактора в итоговый результат.

Таблица 3. Показатели функциональной активности тромбоцитов на 3 сутки госпитализации в зависимости от уровня коморбидности

Table 3. Indicators of the functional activity of platelets on the 3rd day of hospitalization, depending on the level of comorbidity

Показатель	Индекс Чарлсон ≥ 5	Индекс Чарлсон < 5	P
Максимальная амплитуда (АДФ 10 мкмоль/мл), Ом	1 (0; 2)	0 (0; 1)	0,024
Скорость агрегации (АДФ 5 мкмоль/л), Ом/мин	2 (2; 3)	2 (2; 2)	0,009
Максимальная амплитуда (коллаген 2 мкг/мл), Ом	5 (3; 6,5)	4 (2; 5,7)	0,04

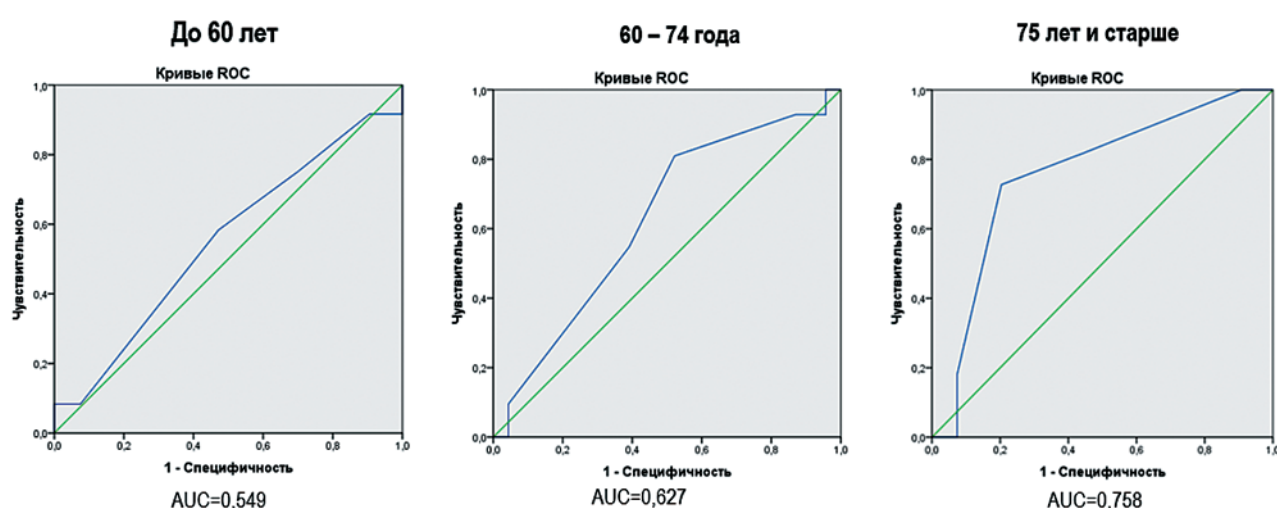


Рис. 2. AUC для показателя «Скорость агрегации» при оценке агрегации тромбоцитов с АДФ в концентрации 10 мкмоль/л на 3–4 дни госпитализации в зависимости от возраста

Figure 2. AUC for the indicator “Aggregation rate” when assessing platelet aggregation with ADP at a concentration of 10 $\mu\text{mol/l}$ on days 3–4 of hospitalization, depending on age

Таблица 4. Показатели функциональной активности тромбоцитов в зависимости от наличия отдельных сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска

Table 4. Indicators of the functional activity of platelets depending on the presence of certain cardiovascular diseases and risk factors

Показатель	Наличие фактора риска	Отсутствие фактора риска	P
Сахарный диабет			
1 точка: площадь под кривой, коллаген (2 мкг/мл)	12 (8; 28)	6,0 (3,0; 12,75)	0,004
Курение			
Hb	140 (137,5; 150)	133,5 (117,5; 145,7)	0,009
MCV	90 (88; 95)	86 (84; 89)	0,0001
MCH	31 (30; 32)	29 (28; 31)	0,0001
HCT	41 (39; 43)	38 (35; 42)	0,019
WBC	8,7 (7,1; 10,1)	7,0 (5,7; 7,9)	0,001
2 точка: площадь под кривой АДФ (5 мкмоль/л)	0,1 (0; 1,0)	0 (0; 1,0)	0,021
Мультифокальный атеросклероз			
1 точка: скорость агрегации АДФ (10 мкмоль/л)	3 (2; 3,75)	2 (2; 3)	0,022
2 точка: амплитуда АДФ (5 мкмоль/мл)	0 (0; 1,75)	0, (0; 0)	0,034
2 точка: время задержки, сек., АДФ (5 мкмоль/мл)	240 (95;300)	281 (246; 348)	0,033
2 точка: площадь под кривой АДФ (5 мкмоль/мл)	0,6 (0; 10,7)	0, (0; 0)	0,0001

Таблица 5. Показатели функциональной активности тромбоцитов в зависимости от наличия факторов риска (сахарный диабет, курение, мультифокальный атеросклероз)

Table 5. Indicators of platelet functional activity depending on the presence of risk factors (diabetes mellitus, smoking, multifocal atherosclerosis)

Показатель	Нет факторов риска	1 фактор риска	2 фактора риска	P
Функциональная активность тромбоцитов: 1 сутки — площадь под кривой, коллаген (2 мкг/мл)	4,5 (3; 15)	10,5 (7; 23)	7 (3; 10,2)	0,037
Функциональная активность тромбоцитов: 3 сутки — площадь под кривой, АДФ (5 мкмоль/л)	0 (0; 0)	0 (0; 1)	0,6 (0; 7,5)	0,001

В данном исследовании за время госпитализации зарегистрировано 5 (6,8 %) неблагоприятных исходов. Среди них — 4 инфаркта миокарда 4А типа и 1 ОНМК. Медиана возраста пациентов с осложнениями составила 67,5 (64,3; 72) года. В связи с невысоким количеством конечных точек сравнение по группам не проводилось.

Обсуждение

В представленной работе была выявлена связь между показателями активности тромбоцитарного звена гемостаза, определенными методом импедансной агрегатометрии, и коморбидной патологией — как с отдельными заболеваниями, так и при ее интегральной оценке с использованием индекса

коморбидности Чарлсон. Широко известно о роли отдельных состояний, определяющих группу высокого риска (сахарный диабет, курение, мультифокальный атеросклероз), в развитии ишемических осложнений. Некоторые патогенетические механизмы тромбоза, в частности ассоциация с высокой агрегационной способностью тромбоцитов, продемонстрированы в данной работе. Возраст также был ассоциирован с высокой тромбоцитарной активностью — в том числе, в связи с преобладанием сопутствующих заболеваний у пациентов старших возрастных групп. Осложнения также преимущественно регистрировались у пожилых больных (медиана возраста пациентов с осложнениями за период госпитализации составила 67,5 года).

В нашем исследовании была отмечена связь между средним объемом тромбоцитов (MCV) и их агрегационными свойствами. В отдельных работах также высказываются предположения о связи высокого MCV с активностью тромбоцитов. У пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (такими, как сахарный диабет) выше активность тромбоцитов, что ведет к их увеличенному разрушению в периферическом русле, и компенсаторное увеличение образования тромбоцитов — более крупных и более активных форм. Из экспериментальных данных известно, что субпопуляции крупных тромбоцитов содержат большее количество секреторных гранул, протромботических гранулярных компонентов и синтезируют больше тромбосана A₂, что приводит к их более высокой агрегационной способности. Исходя из патогенетических особенностей, можно предположить связь высокого MCV с прогнозом. Действительно, различными авторами было неоднократно продемонстрировано, что высокий MCV является независимым фактором риска развития тромботических осложнений у людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями [9–11].

Последние годы увеличилось количество исследований, посвященных определению функциональной активности тромбоцитов и ее влиянию на прогноз [12]. Так, в исследовании RECLOSE-2 ACS (включающем 1 798 пациентов с ОКС) первичная (тромбоз стента) и вторичная (сердечно-сосудистая смерть и тромбоз стента) конечные клинические точки чаще регистрировались у пациентов с высокой агрегацией тромбоцитов как в краткосрочном, так и в долгосрочном (до 3 лет) периодах [13]. По данным регистра ADAPT-DES (8 583 пациента с ИБС, из них 50 % с ОКС, перенесших стентирование коронарных артерий), показано, что PRU (единица реактивности тромбоцитов)

более 208 независимо ассоциируется с повышением риска тромбоза стента и развития инфаркта миокарда у пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий в течение года после вмешательства [14]. В регистре КАРДИО_ЦКБ (включающем 425 больных ОКС, получающих двойную антиагрегантную терапию) было выявлено, что высокая активность тромбоцитов ассоциирована с увеличением летальности у пациентов с ОКС в 3,5 раза. Хроническая болезнь почек и 2 тип инфаркта миокарда также были ассоциированы с 30-дневным прогнозом неблагоприятных событий [15].

Прогностическая значимость результатов лабораторных методов оценки функции тромбоцитов важна не только для определения рисков неблагоприятного исхода в отдаленном периоде, но и для коррекции терапии с учетом индивидуальных особенностей пациента. Наиболее распространенными вариантами коррекции антиагрегантной терапии являются: эскалация терапии — замена клопидогрела на ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов (prasugrel, ticagrelor), и увеличение длительности двойной антиагрегантной терапии [2, 6].

Проводился ряд исследований, оценивающих перспективы индивидуализации терапии на основе функциональной активности тромбоцитов, в частности ARCTIC, ANTARCTIC, TROPICAL-ACS, Trigger-PCI и GRAVITAS. Из них только TROPICAL-ACS показало преимущества антиагрегантной терапии с учетом функции тромбоцитов. В данном исследовании замена prasugrel на клопидогрел на основании функции тромбоцитов не уступала (но не превосходила) терапии prasugrel в отношении первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт, кровотечение ≥ 2 типа по BARC). Частота ишемических событий была одинаковой в основной и контрольной группах, однако в основной группе наблюдалась более низкая частота серьезных нежелательных сердечно-сосудистых осложнений (MACE). Таким образом, деэскалация терапии ингибиторами P2Y₁₂ под контролем функциональной активности тромбоцитов может рассматриваться в конкретных клинических сценариях, таких как высокий риск кровотечения или недавнее кровотечение [16–17].

Тем не менее, на сегодняшний день нет четких рекомендаций относительно определения функциональной активности тромбоцитов в клинической практике, а результаты исследований во многом противоречивы. Это может быть обусловлено как различием методов определения функциональной активности тромбоцитов, различием техники вы-

полнения тестов разными исследователями, так и клинической разнородностью групп пациентов, а также разными режимами антитромботической терапии. В нашей работе была показана ассоциация активности тромбоцитов с возрастными особенностями и высокой коморбидностью.

У пациентов с ОКС важное значение имеет время определения функциональной активности тромбоцитов в связи с характерными различиями, обусловленными как патогенезом ОКС, так и назначением антиагрегантной терапии. При этом время определения функциональной активности тромбоцитов в различных исследованиях варьирует от 12–24 часов до 2 недель после чрескожного коронарного вмешательства. Оптимальное время на сегодняшний день не регламентировано [7]. В различных исследованиях было отмечено, что в первые дни ОКС регистрируется низкая активность тромбоцитов в связи с назначением двойной антиагрегантной терапии. При этом различия в показателях активности тромбоцитов преимущественно появляются с третьего дня госпитализации [16]. Так, в работе Малиновой Л. И. и соавторов (2017 г.) выявленное снижение агрегационной активности тромбоцитов в первые сутки ОКС у всех пациентов объяснялось нагрузочными дозами ДАТ на догоспитальном этапе лечения. При этом к седьмым суткам выявлялось статистически значимое различие по всем параметрам АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов с ОКС в зависимости от выбранной схемы терапии [18]. Таким образом, высокая остаточная реактивность тромбоцитов на 3–7 дни ОКС ассоциирована с неблагоприятным прогнозом.

В нашем исследовании значимые различия также получены на 3–4 дни, в то время как при поступлении наблюдается равномерно выраженное подавление агрегации в связи с назначением нагрузочных доз препаратов. Лечение проводили в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. На 3–4 дни всем включенным в исследование пациентам была выполнена реваскуляризация, они получали всю необходимую, в том числе антиагрегантную, терапию в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Необходимо отметить, что полученные данные имеют некоторые ограничения в связи с небольшим объемом выборки и требуют проведения более крупных исследований.

Таким образом, высокая функциональная активность тромбоцитов является показателем остаточного, резидуального риска на фоне проводимой антиагрегантной терапии. Сегодня во многих направлениях кардиологии внедряются подходы, свя-

занные с резидуальным риском, в связи с тем, что именно этот риск ведет к повторным сердечно-сосудистым событиям и госпитализациям [19, 20].

Выводы

В представленной работе были выявлены ассоциации между показателями функциональной активности тромбоцитов и коморбидной патологией — как с отдельными заболеваниями, так и при ее интегральной оценке с использованием индекса Чарлсон. Среди факторов риска наибольшее значение имели курение, сахарный диабет и мультифокальный атеросклероз, что подтверждает их непосредственную роль в патогенезе тромботических осложнений. Помимо этого, высокая активность тромбоцитов выявлена у пациентов старших возрастных групп в сравнении с более молодыми, что, вероятно, ассоциировано с более высоким ишемическим риском и неблагоприятным прогнозом для данной категории больных.

Несмотря на наличие технических особенностей и отсутствие стандартизированного протокола определения функциональной активности тромбоцитов, данный метод перспективен для оценки эффективности антиагрегантной терапии и ее индивидуализации, а также в качестве прогностического показателя. Различный профиль риска пациента, необходимость принятия решения об эскалации/деэскалации терапии, вероятность индивидуальной нечувствительности к антиагреганту обуславливают актуальность лабораторных методов определения параметров тромбоцитарного гемостаза и целесообразность дальнейшего совершенствования подходов к использованию метода в клинической практике.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Благодарности / Acknowledgments

Исследование выполнено при поддержке госзадания № 121031100286-1. / The study was supported by state order No. 121031100286-1.

Список литературы / References

1. Tyagi T, Jain K, Gu SX, et al. A guide to molecular and functional investigations of platelets to bridge basic and clinical sciences. *Nat Cardiovasc Res.* 2022; 1(3):223–237. DOI: 10.1038/s44161-022-00021-z.
2. Franchi F, Angiolillo DJ. Novel antiplatelet agents in acute coronary syndrome. *Nat Rev Cardiol.* 2015; 12(1):30–47. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.156.

3. Mangieri A, Gallo F, Sticchi A, et al. Dual antiplatelet therapy in coronary artery disease: from the past to the future prospective. *Cardiovasc Interv Ther.* 2020; 35(2):117–129. DOI: 10.1007/s12928-020-00642-w.
4. Collet J, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Russian Journal of Cardiology.* 2021; 26(3):4418. In Russian [Collet J., Thiele H., Barbato E. и др. Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021; 26(3):4418]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4418.
5. Passacuale G, Sharma P, Perera D, et al. Antiplatelet therapy in cardiovascular disease: Current status and future directions. *Br J Clin Pharmacol.* 2022; 88(6):2686–2699. DOI: 10.1111/bcp.15221.
6. Galli M, Angiolillo DJ. De-escalation of antiplatelet therapy in acute coronary syndromes: Why, how and when? *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9:975969. DOI: 10.3389/fcvm.2022.975969.
7. Sibbing D, Aradi D, Alexopoulos D, et al. Updated Expert Consensus Statement on Platelet Function and Genetic Testing for Guiding P2Y₁₂ Receptor Inhibitor Treatment in Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019; 12(16):1521–1537. DOI: 10.1016/j.jcin.2019.03.034.
8. Charlson ME, Carrozzino D, Guidi J, et al. Charlson Comorbidity Index: A Critical Review of Clinimetric Properties. *Psychother Psychosom.* 2022; 91(1):8–35. DOI: 10.1159/000521288.
9. Batista TR, Figueiredo RC, Rios DRA. Platelets volume indexes and cardiovascular risk factors. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2018; 64(6):554–559. DOI: 10.1590/1806-9282.64.06.554.
10. Barale C, Russo I. Influence of Cardiometabolic Risk Factors on Platelet Function. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(2):623. DOI: 10.3390/ijms21020623.
11. Monteiro Júnior JGM, de Oliveira Cipriano Torres D, Filho DCS. Hematological Parameters as Prognostic Biomarkers in Patients with Cardiovascular Diseases. *Curr Cardiol Rev.* 2019; 15(4):274–282. DOI: 10.2174/1573403X15666190225123544.
12. Stoyko OA, Shalaev SV. Clinical and prognostic value of the residual activity of platelets in patients with acute coronary syndrome without st segment elevation. *Kardiologiya.* 2019; 59(7S):40–46. In Russian [Стойко О.А., Шалаев С.В. Клинико-прогностическое значение резидуальной активности тромбоцитов у больных ОКС без подъемов сегмента ST. *Кардиология.* 2019; 59(7S):40–46]. DOI: 10.18087/cardio.2608.
13. Valenti R, Marcucci R, Capodanno D, et al. Residual platelet reactivity to predict long-term clinical outcomes after clopidogrel loading in patients with acute coronary syndromes: comparison of different cutoff values by light transmission aggregometry from the responsiveness to clopidogrel and stent thrombosis 2-acute coronary syndrome (RECLOSE 2-ACS) study. *J Thromb Thrombolysis.* 2015; 40(1):76–82. DOI: 10.1007/s11239-014-1159-1.
14. Stone GW, Witzenbichler B, Weisz G, et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *Lancet.* 2013; 382(9892):614–623. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61170-8.
15. Lomakin NV, Buryachkovskaya LI, Sumarokov AB, et al. Relation of Functional Activity of Platelets to Prognosis of Unfavorable Cardiovascular Events in Patients with Acute Coronary Syndrome. Results of a Registry Study. *Kardiologiya.* 2019; 59(10):5–13. In Russian [Ломак Н.В., Бурячковская Л.И., Сумароков А.Б. и др. Взаимосвязь функциональной активности тромбоцитов с прогнозом неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных острым коронарным синдромом. Результаты регистрового исследования. *Кардиология.* 2019; 59(10):5–13]. DOI: 10.18087/cardio.2019.10.n678.
16. van der Sangen NMR, Rozemeijer R, Chan Pin Yin DRPP, et al. Patient-tailored antithrombotic therapy following percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.* 2021; 42(10):1038–1046. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa1097.
17. Tantry US, Timilsina S, Rout A, et al. Assessing platelet reactivity after drug eluting stent implantation: state of the art. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2020; 18(1):17–24. DOI: 10.1080/14779072.2020.
18. Malinova LI, Furman NV, Dolotovskaya PV, et al. Antiplatelet treatment in ST elevation acute coronary syndrome under real clinical circumstances: the dynamics of thrombocyte function. *Russian Journal of Cardiology.* 2017; (1):82–88. In Russian [Малинова Л.И., Фурман Н.В., Долотовская П.В. и др. Антиагрегантная терапия при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST в условиях реальной клинической практики: динамика функциональной активности тромбоцитов. *Российский кардиологический журнал.* 2017; (1):82–88]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-1-82-88.
19. Klingenberg R, Aghlmandi S, Gencer B, et al. Residual inflammatory risk at 12 months after acute coronary syndromes is frequent and associated with combined adverse events. *Atherosclerosis.* 2021; 320:31–37. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.01.012.
20. Simard T, Jung RG, Di Santo P, et al. Modifiable Risk Factors and Residual Risk Following Coronary Revascularization: Insights From a Regionalized Dedicated Follow-Up Clinic. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2021; 5(6):1138–1152. DOI: 10.1016/j.mayocpiqo.2021.09.001.

Информация об авторах:

Недбаева Дарья Николаевна, аспирант кафедры кардиологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Сироткина Ольга Васильевна, д.б.н., профессор кафедры лабораторной медицины и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Минеева Евгения Викторовна, к.м.н., заведующий кардиологическим отделением № 6 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Васильева Елена Юрьевна, заведующий центральной клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Морозова Елена Игоревна, врач клинической лабораторной диагностики высшей категории ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Вавилова Татьяна Владимировна, д.б.н., профессор, заведующий кафедрой лабораторной медицины и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

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

Author information:

Daria N. Nedbaeva, PhD student, Cardiology Department, Almazov National Medical Research Centre;

Olga V. Sirotkina, DSc, Professor of Department of Laboratory Medicine and Genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Evgenia V. Mineeva, PhD, Head of Cardiology department, Almazov National Medical Research Centre;

Elena Yu. Vasilyeva, Head of the Central Clinical Diagnostic Laboratory, Almazov National Medical Research Centre;

Elena I. Morozova, doctor of clinical laboratory diagnostics of the highest category, Almazov National Medical Research Centre;

Tatiana V. Vavilova, DSc, Professor, Head of Department of Laboratory Medicine and Genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Galina A. Kukharchik, DSc, Professor, Department of Intermediate Therapy with Clinic, Almazov National Medical Research Centre.

РЕЗУЛЬТАТЫ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ И COVID-19: ОПЫТ ГОРОДСКОГО МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА

Воробьевский Д. А.^{1,2}, Вильданов Т. В.^{4,5}, Корепанова А. И.⁶, Щербак С. Г.^{1,3}, Власенко С. В.^{1,3}, Плечев В. В.⁵, Лазакович Д. Н.¹, Осадчий А. М.^{1,7}

Контактная информация:

Корепанова Анна Игоревна,
ХМАО-Югры «Сургутский окружной
клинический центр охраны материнства
и детства»,
Пролетарский пр., д. 15, Сургут, Россия,
628405.
E-mail: anna.vanshtel@mail.ru

¹ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 40», Санкт-Петербург, Россия

² Автономная научная некоммерческая организация высшего образования научно-исследовательский центр «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Башкортостан «Городская клиническая больница № 21», Уфа, Россия

⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Россия

⁶ Бюджетное учреждение Ханты-Мансийского автономного округа-Югры «Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства», Сургут, Россия

⁷ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Статья поступила в редакцию 14.03.2023
и принята к печати 05.06.2023.

Резюме

Актуальность. Пандемия новой коронавирусной инфекции 2019 года оказала существенное влияние на прогноз и исходы пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). **Цель.** Изучение влияния новой коронавирусной инфекции (НКИ) на характер течения и исходы заболевания у пациентов с ОКС. **Материалы и методы.** В исследование включены пациенты с ОКС и положительным тестом на COVID-19 при поступлении в стационар в период с апреля 2020 года по август 2021 года. **Результаты.** В исследование включено 107 пациентов. Среди больных с подъемом и без подъема сегмента ST с поражением более 50 % (n = 10; n = 10) умерли по 8 пациентов, что составило 80 % в каждой группе. В группе с подъемом и без подъема сегмента ST с поражением менее 50 % (n = 20; n = 67) умерло 5 и 8 пациентов, что составило 25 % и 11,9 % соответственно. Проанализирована роль влияния уровней ИЛ-6 (интерлейкин-6), тропонина Т и креатинина на течение и исходы заболевания пациентов. **Заключение.** Инфекция COVID-19,

а именно степень поражения легочной ткани, значительно ухудшает течение и исходы у пациентов как с ОКСпST, так и с ОКСбпST. Требуется дальнейшее накопление клинического опыта эндоваскулярного лечения ОКС и разработка алгоритмов оказания медицинской помощи пациентам с ОКС в условиях заболевания COVID-19.

Ключевые слова: острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, тропонин Т при COVID-19, COVID-19.

Для цитирования: Воробьевский Д.А., Вильданов Т.В., Корепанова А.И., Щербак С.Г., Власенко С.В., Плечев В.В., Лазакович Д.Н., Осадчий А.М. Результаты реваскуляризации миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом и COVID-19: опыт городского многопрофильного стационара. Трансляционная медицина. 2023;10(4):264-273. DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-4-264-273. EDN: ABOYSZ

RESULTS OF MYOCARDIAL REVASCULARIZATION IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME AND COVID-19: EXPERIENCE OF THE URBAN MULTIDISCIPLINARY HOSPITAL

Dmitrii A. Vorobevskii^{1,2}, Tagir R. Vildanov^{4,5}, Anna I. Korepanova⁶, Sergei G. Scherbak^{1,3}, Sergei V. Vlasenko^{1,3}, Vladimir V. Plechev⁵, Dmitrii N. Lazakovich¹, Andrey M. Osadchii^{1,7}

Corresponding author:

Anna I. Korepanova,
Regional Clinical Perinatal Center,
Proletarskiy av. , 15, Surgut, Russia, 628405.
E-mail: anna.vanshtel@mail.ru

¹ City Hospital No 40, Saint Petersburg, Russia

² Institute of Bioregulation and Gerontology, Saint Petersburg, Russia

³ Saint Petersburg University, Saint Petersburg, Russia

⁴ City Hospital No 21, Ufa, Russia

⁵ Bashkir State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Ufa, Russia

⁶ Regional Clinical Perinatal Center, Surgut, Russia

⁷ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Received 14 March 2023; accepted 5 June 2023.

Abstract

Background. The 2019 novel coronavirus pandemic has had a significant impact on the prognosis and outcomes of patients with acute coronary syndrome (ACS). **Objective.** Study of the impact of a new coronavirus infection (NCI) on the nature of the course and outcomes of the disease in patients with ACS. **Materials and methods.** The study included patients with ACS and a positive test for COVID-19 upon admission to the hospital in the period from April 2020 to August 2021. **Results.** The study included 107 patients. Among patients with and without ST elevation with more than 50 % lesions (n = 10; n = 10), 8 patients died, which was 80 % in each group. In the group with and without ST elevation with less than 50 % involvement (n = 20; n = 67), 5 and 8 patients died, accounting for 25 % and 11.9 %, respectively. The role of the influence of the levels of IL-6 (interleukin-6), troponin T and creatinine on the course and outcomes of the patients' disease was analyzed. **Conclusion.** COVID-19 infection, namely the degree of damage to the lung tissue, significantly worsens the course and outcomes in patients with both NSTEMI-ACS and STEMI-ACS. Further accumulation of clinical experience in endovascular treatment of ACS and the development of algorithms for providing medical care to patients with ACS in the context of COVID-19 is required.

Key words: acute coronary syndromes, COVID-19, MINOCA, NSTEMI, Percutaneous coronary intervention, SARS-Cov-2, STEMI.

For citation: Vorobeyskii DA, Vildanov TR, Korepanova AI, Scherbak SG, Vlasenko SV, Plechev VV, Lazakovich DN, Osadchii AM. Results of myocardial revascularization in patients with acute coronary syndrome and COVID-19: experience of the urban multidisciplinary hospital. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2023;10(4):264-273 (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-4-264-273. EDN: ABOYSZ

Список сокращений: КТ — компьютерная томография, НКИ — новая коронавирусная инфекция, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ОКСпST — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, ЭКГ — электрокардиограмма, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, MINOCA — myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries.

Введение

Появление в 2019 году новой коронавирусной инфекции (НКИ, COVID-19), вызванной SARS-Cov-2, оказало существенное влияние на диагностику, лечение, прогноз и исходы у пациентов с ОКС. Согласно данным Росстата за 2020 год, общая смертность в России на фоне пандемии COVID-19 выросла на 19,2 %. Параллельно с этим наблюдался рост смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на 11,8 % [1]. Особенности ведения пациентов с ОКС в период распространения COVID-19 являются снижение числа госпитализаций по поводу ОКС как вероятное следствие страха подвергнуться воздействию внутрибольничной инфекции, а также сложность проведения своевременной реваскуляризации миокарда, связанная с особенностями маршрутизации.

Согласно литературным данным, одними из грозных последствий течения COVID-19 могут быть тромботические осложнения [2, 3]. P. Masi и соавторы (2020 г.) в своей работе отметили, что у пациентов с COVID-19 значительно увеличивается количество прокоагулянтов, которые реагируют с острофазовыми молекулами, что заставляет авторов постулировать, что системная воспалительная реакция является основным фактором тромбогенеза [4]. N. Venouines и коллеги (2020 г.) в своей работе показали, что COVID-19 является отрицательным прогностическим фактором для пациентов с ССЗ [5].

Среди сердечно-сосудистых осложнений при НКИ в литературе сообщается о случаях инфаркта миокарда с необструктивными коронарными заболеваниями — острый инфаркт миокарда

2 типа или MINOCA (myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries) [6]. Множество публикаций сообщает, что при дальнейшем обследовании пациента могут быть выявлены миокардит [7], кардиомиопатия Такоцубо [8], спонтанная диссекция коронарной артерии [9, 10], коронарный вазоспазм [11]. MINOCA — это гетерогенный класс, который может включать в себя различные причины, такие как сепсис, анемия, аритмия и легочная эмболия, что также может быть характерно для пациентов с COVID-19.

Несмотря на многочисленные мутации коронавируса и существенное снижение количества случаев и тяжести течения заболеваний, по-прежнему актуальными остаются вопросы диагностики и лечения ОКС у данной группы пациентов. Целью нашего исследования являлось изучение влияния НКИ на характер течения и исходы заболевания у пациентов с ОКС.

Материалы и методы

В основу работы положен ретроспективный анализ рентгенэндоваскулярного лечения 107 пациентов. Отбор участников исследования осуществлялся в период с апреля 2020 года по август 2021 года в Городской больнице № 40 Курортного района Санкт-Петербурга. За данный период в клинике находилось 24 085 пациентов на лечении по поводу инфекции COVID-19. Критериями включения в исследование были: острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST и ОКС без подъема сегмента ST при наличии положительного теста на COVID-19 при поступлении. При отсутствии специфических изменений легких, согласно данным КТ, пациенты были включены в исследование при положительном тесте на COVID-19. Критериями исключения были: отрицательный тест полимеразной цепной реакции (ПЦР) на момент госпитализации, развитие инфекционного процесса после проведения реваскуляризации миокарда спустя 14 суток от момента госпитализации, давность инфаркта миокарда более 48 часов.

При госпитализации у всех пациентов с ОКС проводили электрокардиографию, эхокардиогра-

фию (ЭхоКГ), контроль биомаркеров повреждения миокарда. Диагноз COVID-19 подтверждался с помощью ПЦР на вирус SARS-Cov-2 (результат в течение 24 часов). Пациентам с клиническими и ЭКГ признаками ОКС выполняли диагностическую коронароангиографию и при необходимости интракоронарное лечебное вмешательство (рис. 1).

Согласно результатам ЭКГ, при поступлении пациенты были разделены на 2 группы: ОКСпST ($n = 30$), средний возраст $66,3 \pm 14,4$ года и ОКСбпST ($n = 77$), средний возраст $68,9 \pm 11,7$ года. В связи с маленькой выборкой было решено объединить в группы пациентов с поражением легочной ткани более 50 % ($n = 87$) и пациентов с поражением менее 50 % ($n = 20$). Из 30 больных с COVID-19 и элевацией сегмента ST на электрокардиограмме: у 10 — обнаружено поражение, превышающее 50 % объема легочной ткани, средний возраст $74,3 \pm 17,1$ года; у 20 — менее 50 %, средний возраст $62,3 \pm 11,3$ года. Среди 77 больных с COVID-19 без элевации сегмента ST на электрокардиограмме: у 10 — обнаружено поражение, превышающее 50 % объема легочной ткани, средний возраст $72,1 \pm 11,3$ года; у 67 — менее 50 %, средний возраст $68,4 \pm 11,7$ года.

Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета Statistica 12.0 for Windows

(StatSoft Inc., США). Использовали параметрические методы статистики с вычислением среднего значения (M) $\pm$ стандартного отклонения (SD). Выборки сравнивались с учетом критерия Стьюдента для несвязанных групп. Критерием статистической достоверности получаемых выводов считалась общепринятая в медицине величина $p < 0,05$.

Результаты

Пациенты с поражением более 50 % (средний возраст — $74,3 \pm 17,1$ года) легочной ткани в группе с элевацией сегмента ST были достоверно старше, чем пациенты в той же группе с поражением менее 50 % (средний возраст $62,3 \pm 11,3$ года) ($p < 0,05$). Также были выявлены достоверные различия по половому признаку: мужчин — 73 (68,2 %), женщин — 34 (31,8 %) ($p < 0,01$). Меньше всего находились в стационаре больные из группы ОКС с элевацией сегмента ST с поражением легочной ткани более 50 % — $2,9 \pm 2,7$ койко-дней, против $8,4 \pm 7,7$ (ОКСбпST с поражением более 50 %); $9,8 \pm 6,9$ (ОКСпST с поражением менее 50 %); $14,7 \pm 10,2$ (ОКСбпST с поражением менее 50 %) соответственно ($p < 0,01$). Данное различие связано с исходно более тяжелым состоянием пациентов с ОКСпST с поражением легочной ткани более 50 % и высокой летальностью.

С подъемом сегмента ST ($n = 30$)

Без подъема сегмента ST ($n = 77$)

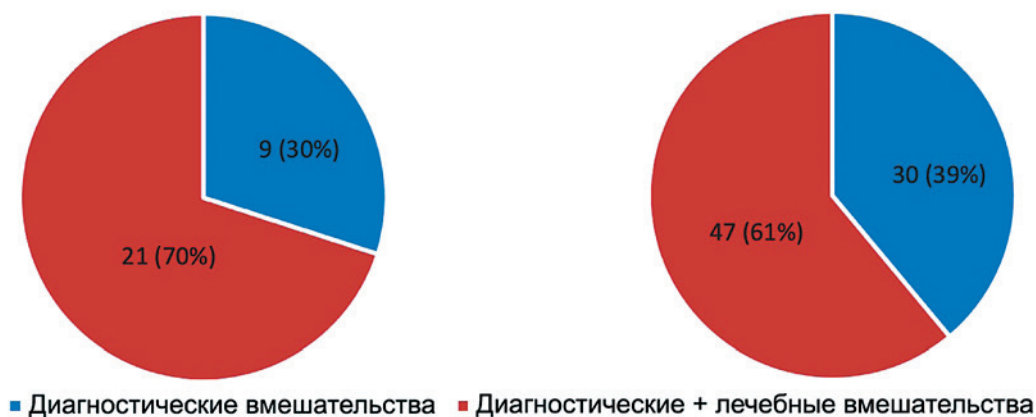


Рис. 1. Коронарная ангиография и лечебные коронарные вмешательства ($n = 107$)

Примечания: с подъемом сегмента ST — острый коронарный синдром с подъемом ST; без подъема сегмента ST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST. Диагностические вмешательства — коронароангиография/коронарошунтография без проведения баллонной ангиопластики и/или стентирования. Диагностические + лечебные вмешательства — коронароангиография/коронарошунтография с последующим проведением баллонной ангиопластики и/или стентирования.

Figure 1. Coronary angiography and therapeutic coronary interventions ($n = 107$)

Таблица 1. Клинико-инструментальная характеристика пациентов с ОКС и COVID-19 при поступлении

Table 1. Clinical and instrumental characteristics of patients with ACS and COVID-19 at admission

Показатель	ОКСпST Поражение менее 50 % (n = 20)	ОКСпST Поражение более 50 % (n = 10)	p	ОКСбпST Поражение менее 50 % (n = 67)	ОКСбпST Поражение более 50 % (n = 10)	p
Возраст, лет	62,3 ± 11,3	74,3 ± 17,1	< 0,05	68,4 ± 11,7	72,1 ± 11,3	> 0,05
Пол, n (%)			< 0,05			< 0,05
Мужской	17 (85 %)	5 (50 %)		48 (71,6 %)	3 (30 %)	
Женский	3 (15 %)	5 (50 %)		19 (28,4 %)	7 (70 %)	
Койко-дней	9,8 ± 6,9	2,9 ± 2,7	< 0,01	14,7 ± 10,2	8,4 ± 7,7	> 0,05
АГ, n (%)	20 (100 %)	9 (90 %)	> 0,05	63 (94 %)	10 (100 %)	> 0,05
СД, n (%)	7 (35 %)	3 (30 %)	> 0,05	21 (31,3 %)	2 (20 %)	> 0,05
Ожирение, n (%)	1 (5 %)	2 (20 %)	> 0,05	4 (5,9 %)	0 (0 %)	> 0,05
ХБП, n (%)	1 (5 %)	6 (60 %)	< 0,005	11 (16,4 %)	5 (50 %)	< 0,05
ПИКС, n (%)	4 (20 %)	4 (40 %)	> 0,05	29 (43,3 %)	3 (30 %)	> 0,05
ХОБЛ, n (%)	1 (5 %)	0 (0 %)	> 0,05	7 (10,4 %)	0 (0 %)	> 0,05
ОНМК, n (%)	1 (5 %)	4 (0 %)	> 0,05	9 (13,3 %)	1 (10 %)	> 0,05
Онкология, n (%)	0 (0 %)	1 (10 %)	> 0,05	6 (8,9 %)	1 (10 %)	> 0,05
ФП, n (%)	1 (5 %)	5 (50 %)	< 0,005	14 (20,9 %)	2 (20 %)	> 0,05
Анемия, n (%)	2 (10 %)	3 (30 %)	> 0,05	17 (25,4 %)	5 (50 %)	> 0,05
Гемоглобин, г/л	151,6 ± 24,1	130,3 ± 22,6	< 0,05	132,5 ± 6,8	113,8 ± 20,9	< 0,05
Гематокрит, %	44,7 ± 6,9	37,7 ± 5,7	< 0,05	39,4 ± 6,8	33,7 ± 6,2	< 0,05
Креатинин, Мкмоль/л	102,2 ± 62,6	132,9 ± 56,2	< 0,05	108,4 ± 85,2	117,2 ± 53,8	> 0,05
Лейкоциты, $\times 10^{12}/л$	12,8 ± 6,4	15,8 ± 6,3	> 0,05	8,9 ± 4,5	15,5 ± 8,3	< 0,01
IL-6, нг/мл	62,4 ± 56,4	1511,1 ± 1889	< 0,05	33,6 ± 32	1071,3 ± 1704	< 0,05
С-реактивный белок, мг/л	55,2 ± 45,7	94,7 ± 83,1	> 0,05	48,9 ± 31,1	65,1 ± 70,5	> 0,05
D-димер, нг/мл	1,4 ± 1,3	11,2 ± 9,4	< 0,01	1,8 ± 3,6	1,9 ± 0,9	> 0,05
Тропонин Т, нг/л	1600,2 ± 1543,7	2346 ± 2896,8	< 0,05	258,6 ± 762,1	530,9 ± 757,1	< 0,05

Примечания: IL-6 — интерлейкин-6; АГ — артериальная гипертензия; ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST; ОКСпST — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; СД — сахарный диабет; ФП — фибрилляция предсердий; ХБП — хроническая болезнь почек; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; поражение менее 50 % — поражение менее 50 % от всей легочной ткани; поражение более 50 % — поражение более 50 % от всей легочной ткани.

Артериальная гипертензия (АГ) встречалась в более 90 % случаев во всех исследуемых группах. Достоверных различий по сахарному диабету, индексу массы тела (ИМТ), постинфарктному кардиосклерозу, хронической обструктивной болезни легких, острому нарушению мозгового кровообращения и анемии выявлено не было. Несмотря на то, что по признаку анемии достоверных различий выявлено не было, показатели гемоглобина и гематокрита в группах с более тяжелым поражением легочной ткани (более 50 %) были достоверно ниже ($p < 0,05$). В группе ОКСпST с поражением легочной ткани более 50 % пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) было досто-

верно больше, чем в группе с ОКСпST с поражением менее 50 % ($p < 0,005$). Аналогичный результат был получен в группах ОКСбпST ($p < 0,05$). Также в группе с ОКСпST с тяжелым поражением легочной ткани чаще встречались пациенты с фибрилляцией предсердий (ФП) в анамнезе или впервые выявленной по ЭКГ, чем в остальных группах ($p < 0,05$). Из общего количества пациентов ФП была выявлена у 20,57 % (из них впервые выявленная ФП у 4,69 % пациентов, а у 15,88 % была персистирующая или постоянная форма ФП). Больные с ОКСпST и поражением более 50 % достоверно чаще имели ФП 5–50 % против 1–5 % ($p < 0,05$), при этом данной тенденции не наблю-

далось в группе пациентов с ОКСбпST 14–20,9 % против 2–20 % ($p > 0,05$), (табл. 1).

По результатам анализа лабораторных данных на момент поступления выявлены различия по уровню креатинина. Так, в группе ОКСпST с тяжелым поражением легочной ткани уровень креатинина был достоверно выше, чем в группах ОКСпST и ОКСбпST с поражением легочной ткани менее 50 % ($p < 0,05$). Среди маркеров воспаления убедительнее всего показал себя показатель IL-6. Так, в группе ОКСпST у пациентов с поражением более 50 % этот показатель был выше, чем у пациентов с поражением менее 50 % в 24 раза, в группе ОКСбпST в 31 раз соответственно. Анализ полученных данных показал, что уровень IL-6 в группе пациентов с летальным исходом ($918,9 \pm 1\,560,1$) был достоверно выше ($p < 0,001$), чем в группе выживших ($66,3 \pm 57,2$). Уровень Д-димера достоверно был выше в группах ОКСпST с поражением более 50 %, чем в группах ОКСбпST с аналогичным поражением легочной ткани — $11,2 \pm 9,4$ против $1,9 \pm 0,9$ и ОКСпST и ОКСбпST с поражением менее 50 % $1,4 \pm 1,3$ и $1,8 \pm 3,6$ соответственно ($p < 0,05$). Уровень тропонина Т достоверно был выше в группах с более тяжелым поражением легких как в группе ОКСпST, так и ОКСбпST ($p < 0,05$).

В нашем исследовании в группе больных с клиническими признаками инфаркта миокарда и подъемом сегмента ST на ЭКГ ($n = 30$) по результатам коронарографии у 6 пациентов ангиографических признаков атеросклеротического поражения коронарных артерий выявлено не было. У этой группы больных были проанализированы показатели уровня тропонина Т, которые составили в среднем $1\,606,7 \pm 2\,310,8$ нг/л в группе с поражением легких менее 50 % и $2\,655 \pm 2\,628,6$ нг/л в группе с поражением более 50 % соответственно ($p < 0,05$). Максимальный уровень тропонина Т был получен в группе с крайне тяжелым поражением легких КТ4 (табл. 1).

Сравнительный анализ показателей между пациентами с ОКСпST и ОКСбпST со степенью поражения легочной ткани менее 50 % и между больными с ОКСпST и ОКСбпST со степенью поражения легочной ткани более 50 % показал отсутствие достоверных различий по возрасту, полу, наличию в анамнезе АГ, СД, ожирения ($p > 0,05$). Пациенты с ОКСпST достоверно меньше находились в стационаре, чем пациенты с ОКСбпST вне зависимости от степени поражения легочной ткани ($p < 0,05$). Доля больных с ХБП, ПИКС, ХОБЛ, ОНМК, онкологией любой локализации, ФП, анемией в анамнезе достоверно была выше в группе с ОКСбпST с поражением легочной ткани менее

50 %, чем в группе с ОКСпST с соответствующим поражением легочной ткани ($p < 0,05$). Уровень гемоглобина, гематокрита, IL-6, тропонина Т достоверно превышал в группе ОКСпST в сравнении с ОКСбпST вне зависимости от степени поражения легочной ткани ($p < 0,05$). Показатели креатинина, С-реактивного белка, Д-димера в группе ОКСпST с поражением более 50 % были выше аналогичных показателей группы ОКСбпST с поражением более 50 % ($p < 0,05$). Абсолютные значения и их процентные соотношения представлены в таблице 1.

Среди пациентов в группах ОКСпST и ОКСбпST, согласно данным коронарографии, преобладали поражения передней межжелудочковой артерии независимо от тяжести поражения легочной ткани. Доля больных с многососудистым поражением достоверно была больше в группе ОКСбпST (поражение менее 50 % — 29,8 %; поражение более 50 % — 20 %), чем в группе ОКСпST (поражение менее 50 % — 10 %; поражение более 50 % — 5 %), независимо от тяжести поражения легочной ткани ($p < 0,05$). Пациентов без ангиографических признаков атеросклеротического поражения коронарных артерий в группе ОКСпST с поражением легочной ткани менее 50 % оказалось — 3 (15 %), с поражением более 50 % — 3 (30 %). В группе ОКСбпST с поражением легочной ткани менее 50 % у 8 (11,9 %) пациентов поражение коронарных артерий не выявлено, с поражением более 50 % — у 1 (10 %). Распределение пациентов по поражению коронарных артерий представлено на рисунке 2.

Тактика лечения больных с ОКС зависела от ангиографической картины и клинического состояния пациента. Консервативная терапия проводилась пациентам без ангиографических признаков атеросклеротического поражения коронарных артерий и без гемодинамически значимых стенозов. Согласно представленным на рисунке 3 данным, статистически достоверных различий по количеству пациентов, которым выполнили стентирование коронарных артерий, между группами не было. Больных, направленных на аортокоронарное шунтирование, в том числе после первичного стентирования, было достоверно больше в группе с ОКСбпST ($p < 0,05$). Это связано с исходно большим числом пациентов в этой группе с многососудистым поражением коронарных артерий. Количество лиц, которым выполнили баллонную ангиопластику без последующего стентирования, было выше в группе с ОКСпST ($p < 0,05$).

Среди больных с подъемом и без подъема сегмента ST с поражением более 50 % ($n = 10$; $n = 10$) умерли по 8 пациентов, что составило 80 % в ка-

ждой группе. В группе с подъемом и без подъема сегмента *ST* с поражением менее 50 % ($n = 20$; $n = 67$) умерло 5 и 8 пациентов, что составило 25 % и 11,9 % соответственно (рис. 4). Выше было отмечено, что у 6 человек в группе пациентов с ОКС с подъемом сегмента *ST* по результатам диагностической коронарографии не оказалось ангиографических признаков атеросклеротического поражения коронарных артерий. Из них 3 пациента были с поражением легочной ткани более 50 %. Умерли все больные этой подгруппы, что составило 100 %. В группе с поражением менее 50 % было 3 пациента без поражений коронарных артерий, из которых умер 1 человек. При более детальном изучении этого пациента было обнаружено коморбидное состояние и поражение легочной ткани согласно классификации КТ2. У двух выживших поражений легочной ткани обнаружено не было (КТ0).

Обсуждение

Новая коронавирусная инфекция является важным отрицательным прогностическим фактором сердечно-сосудистых заболеваний, приводя к прямой травме миокарда и увеличению распространенности сердечно-сосудистых осложнений. Наличие травмы миокарда связано с повышенной смертностью и дисфункцией левого желудочка. Долгосрочное наблюдение продемонстрировало более высокие показатели цереброваскулярных расстройств, аритмий, ишемических сердечных заболеваний, сердечной недостаточности и тромботических осложнений у тех, кто выздоровел от острой инфекции COVID-19 [12].

Типичные симптомы ишемической болезни сердца (боли в грудной клетке, усталость, одышка) потеряли свою специфичность в связи с аналогичными проявлениями COVID-19. Наличие таких

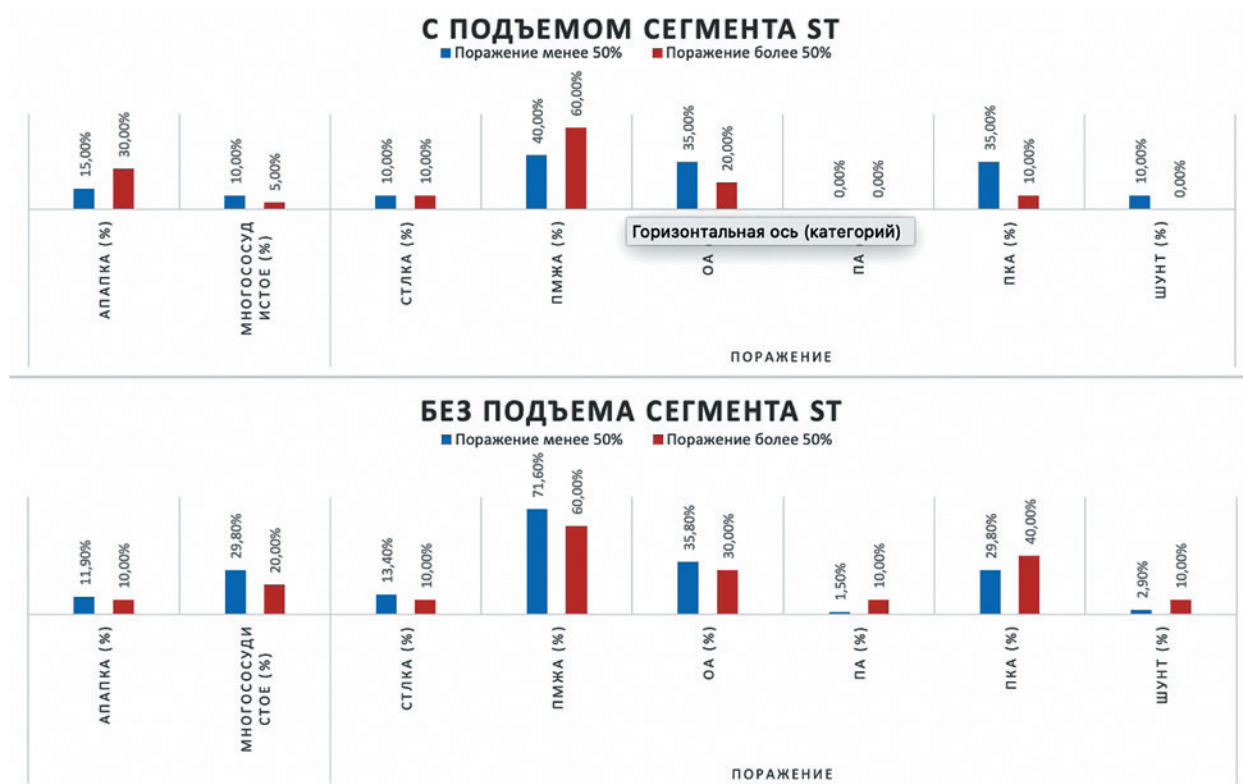


Рис. 2. Сведения о поражениях коронарных артерий у пациентов с острым коронарным синдромом и инфекцией COVID-19 ($n = 107$)

Примечания: АПАПКА — ангиографических признаков атеросклеротического поражения коронарных артерий не выявлено; ОА — огибающая артерия; ПА — промежуточная артерия; ПКА — правая коронарная артерия; ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия; СтЛКА — ствол левой коронарной артерии; с подъемом сегмента *ST* — острый коронарный синдром с подъемом сегмента *ST*; без подъема сегмента *ST* — острый коронарный синдром без подъема сегмента *ST*; поражение менее 50 % — поражение менее 50 % от всей легочной ткани; поражение более 50 % — поражение более 50 % от всей легочной ткани.

Figure 2. Details of coronary artery lesions in patients with acute coronary syndrome and COVID-19 infection ($n = 107$)

факторов, как пожилой возраст, мужской пол, АГ, ХБП и сопутствующая или впервые возникшая ФП, могут быть косвенно связаны с высоким риском госпитальной смертности [13].

Основной маркер повреждения миокарда — тропонин Т, перестает быть информативным при

наличии у пациентов коморбидности и тяжелом течении COVID-19 [14]. Самые высокие показатели тропонина были у больных с тяжелым поражением легочной ткани, согласно данным КТ. Причастными к повышению уровня тропонина могут быть такие заболевания, как сепсис, легочная эмболия,

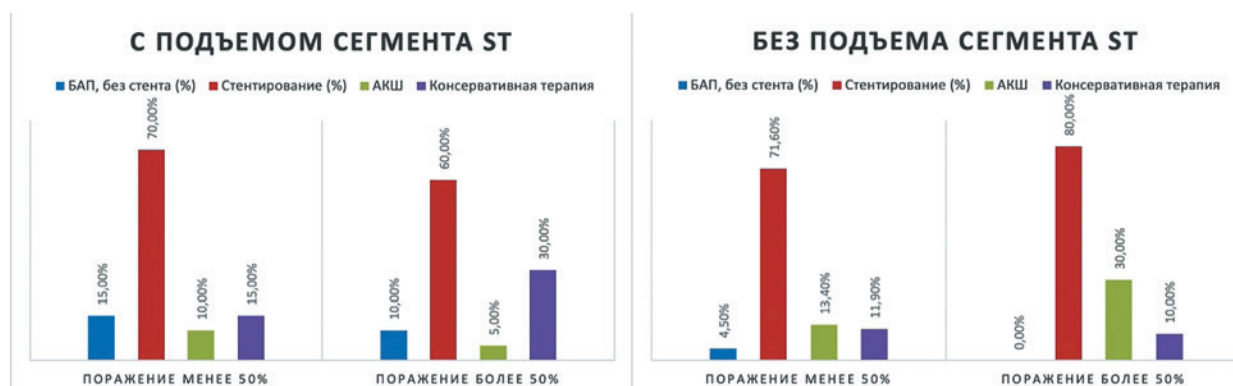


Рис. 3. Сведения о тактике лечения у пациентов с острым коронарным синдромом и инфекцией COVID-19 (n = 107)

Примечания: БАП, без стента — баллонная ангиопластика без стентирования коронарной артерии; АКШ — аортокоронарное шунтирование; с подъемом сегмента ST — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST; без подъема сегмента ST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST; поражение менее 50 % — поражение менее 50 % от всей легочной ткани; поражение более 50 % — поражение более 50 % от всей легочной ткани.

Figure 3. Information on treatment tactics in patients with acute coronary syndrome and COVID-19 infection (n = 107)

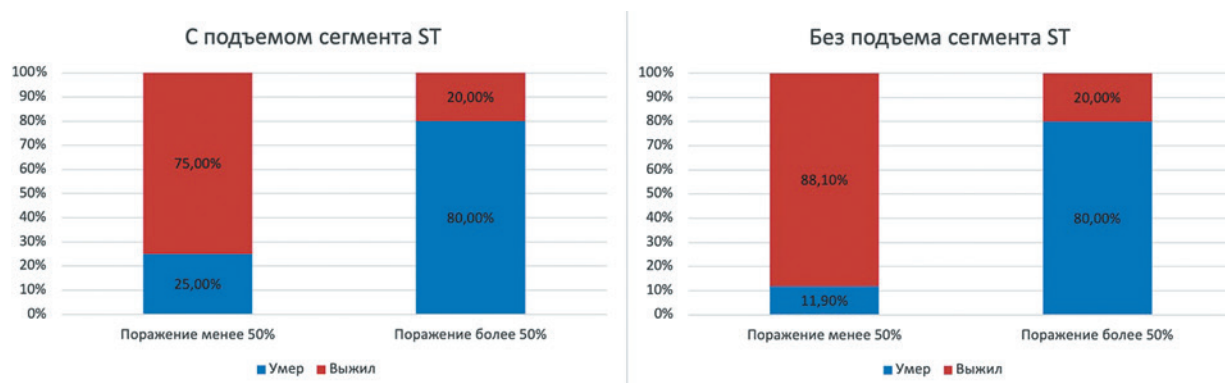


Рис. 4. Сведения о госпитальной летальности пациентов с острым коронарным синдромом и инфекцией COVID-19 (n = 107)

Примечания: с подъемом сегмента ST — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST; без подъема сегмента ST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST; поражение менее 50 % — поражение менее 50 % от всей легочной ткани; поражение более 50 % — поражение более 50 % от всей легочной ткани.

Figure 4. Information on in-hospital mortality in patients with acute coronary syndrome and COVID-19 infection (n = 107)

критическое состояние пациента [15–17]. Кроме того, повышение тропонина Т не всегда ассоциировано с тромбозом или значимым стенозом в коронарном русле, что может указывать на MINOCA и дальнейшую необходимость в более детализированной диагностике состояния пациента. Также повышение уровней IL-6 и Д-димера чаще наблюдалось при тяжелом течении COVID-19 [18].

Данных, где была бы проанализирована частота участия передней межжелудочковой, огибающей и правой коронарной артерий в развитии острого коронарного синдрома в сравниваемых нами группах, среди мировой литературы не было найдено. R. A. Thakker и соавторы (2020 г.) в своем исследовании анализировали частоту участия ствола левой коронарной артерии, передней межжелудочковой, огибающей и правой коронарной артерий среди пациентов с COVID-19 и без него в ОКСпST, где не было выявлено никакого статистического различия между ними [16]. Наиболее часто в общей популяции пациентов встречалось поражение передней межжелудочковой артерии. Статистической разницы между частотой участия той или иной коронарной артерии в группах, разделенных по тяжести поражения легочной ткани, выявлено не было. Многососудистое поражение коронарного русла чаще встречалось у пациентов с ОКСбпST.

Заключение

Ввиду схожести течения НКИ и ОКС необходим мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению пациента, а также тщательный сбор анамнеза, анализ ЭКГ, ЭхоКГ. Требуется дальнейшее накопление клинического опыта эндоваскулярного лечения острого коронарного синдрома и разработка алгоритмов оказания медицинской помощи пациентам с острым коронарным синдромом в условиях заболевания COVID-19.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Obrezan AA, Soloveva MV, Mikhailova LV, et al. Comorbidity in patients with cardiovascular disease who underwent a new coronavirus infection. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie*=Cardiology: News, Opinions, Training. 2022; 10 (2): 51–56. In Russian [Обрезан А.А., Соловьева М.В., Михайлова Л.В. и др. Коморбидный пациент кардиологического профиля, перенесший новую коронавирусную инфекцию. *Кардиология: новости,*

мнения, обучение. 2022; 2:51–56]. DOI: 10.33029/2309-1908-2022-10-2-51-56.

2. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020; 46(6):1089–1098. DOI: 10.1007/s00134-020-06062-x.

3. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145–147. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.

4. Masi P, Hékimian G, Lejeune M, et al. Systemic Inflammatory Response Syndrome Is a Major Contributor to COVID-19-Associated Coagulopathy: Insights From a Prospective, Single-Center Cohort Study. *Circulation.* 2020; 142(6):611–614. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048925.

5. Benyounes N, Van Der Vynckt C, Tibi S, et al. Echocardiography in Confirmed and Highly Suspected Symptomatic COVID-19 Patients and Its Impact on Treatment Change. *Cardiol Res Pract.* 2020; 2020:4348598. DOI: 10.1155/2020/4348598.

6. John K, Lal A, Sharma N, et al. Presentation and outcome of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries in coronavirus disease 2019. *World J Crit Care Med.* 2022; 11(3):129–138. DOI: 10.5492/wjccm.v11.i3.129.

7. Sala S, Peretto G, Gramegna M, et al. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. *Eur Heart J.* 2020; 41(19):1861–1862. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa286.

8. John K, Lal A, Mishra A. A review of the presentation and outcome of takotsubo cardiomyopathy in COVID-19. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2021; 91(3). DOI: 10.4081/monaldi.2021.1710.

9. Yapan Emren Z, Emren V, Özdemir E, et al. Spontaneous right coronary artery dissection in a patient with COVID-19 infection: A case report and review of the literature. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2021; 49(4):334–338. DOI: 10.5543/tkda.2021.34846.

10. Courand PY, Harbaoui B, Bonnet M, et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection in a Patient With COVID-19. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020; 13(12):e107–e108. DOI: 10.1016/j.jcin.2020.04.006.

11. Rivero F, Antuña P, Cuesta J, et al. Severe coronary spasm in a COVID-19 patient. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2021; 97(5):E670–E672. DOI: 10.1002/ccd.29056.

12. Tobler DL, Pruzansky AJ, Naderi S, et al. Long-Term Cardiovascular Effects of COVID-19: Emerging Data Relevant to the Cardiovascular Clinician. *Curr Atheroscler Rep.* 2022; 24(7):563–570. DOI: 10.1007/s11883-022-01032-8.

13. Fang X, Li S, Yu H, et al. Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of

COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Aging (Albany NY). 2020; 12(13):12493–12503. DOI: 10.18632/aging.103579.

14. Demir OM, Ryan M, Cirillo C, et al. Impact and Determinants of High-Sensitivity Cardiac Troponin-T Concentration in Patients With COVID-19 Admitted to Critical Care. *Am J Cardiol.* 2021; 147:129–136. DOI: 10.1016/j.amjcard.2021.01.037.

15. Chauin A. The Main Causes and Mechanisms of Increase in Cardiac Troponin Concentrations Other Than Acute Myocardial Infarction (Part 1): Physical Exertion, Inflammatory Heart Disease, Pulmonary Embolism, Renal Failure, Sepsis. *Vasc Health Risk Manag.* 2021; 17:601–617. DOI: 10.2147/VHRM.S327661.

16. Sandoval Y, Januzzi JL Jr, Jaffe AS. Cardiac Troponin for Assessment of Myocardial Injury in COVID-19: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76(10):1244–1258. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.06.068.

17. Zaki HA, Shaban AE, Shaban AE, et al. Interpretation of Cardiac and Non-Cardiac Causes of Elevated Troponin T Levels in Non-Acute Coronary Syndrome Patients in the Emergency Department. *Cureus.* 2022; 14(2):e22703. DOI: 10.7759/cureus.22703.

18. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395(10229):1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

Информация об авторах:

Воробьевский Дмитрий Александрович, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения СПб ГБУЗ «Городская больница № 40»; научный сотрудник лаборатории возрастной патологии сердечно-сосудистой системы Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН;

Щербак Сергей Григорьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой последипломного образования медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, главный врач СПб ГБУЗ «Городская больница №40»;

Власенко Сергей Васильевич, к.м.н., преподаватель кафедры последипломного образования медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения СПб ГБУЗ «Городская больница № 40»;

Вильданов Тагир Рафаэлевич, аспирант кафедры госпитальной хирургии Башкирского государственного медицинского университета; врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ РБ ГКБ №21;

Корепанова Анна Игоревна, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, операционный блок, БУ ХМАО-Югры «Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства»;

Плечев Владимир Вячеславович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии Башкирского государственного медицинского университета;

Лазакович Дмитрий Николаевич, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения СПб ГБУЗ «Городская больница № 40»;

Осадчий Андрей Михайлович, к.м.н., врач высшей категории по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения СПб ГБУЗ «Городская больница № 40»; старший научный сотрудник НИО аритмологии ФГБУ «НМИЦ В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Dmitrii A. Vorobevskii, research scientist, Department of clinical gerontology and geriatrics, Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology; interventional radiologist, radiology-endovascular department, City Hospital No 40;

Sergei G. Scherbak, D.M.Sc., Professor, head of Postgraduate Medical education, Saint Petersburg State University, chief physician of City Hospital No 40;

Sergei V. Vlasenko, MD, Associate Professor, Postgraduate Medical Department, Saint Petersburg State University, chief of radiology-endovascular department, City Hospital No 40;

Tagir R. Vildanov, postgraduate student, Department of Hospital Surgery, Bashkir State Medical University, interventional radiologist, radiology-endovascular department, City Hospital No 21;

Anna I. Korepanova, interventional radiologist, operation unit, Regional Clinical Perinatal Center;

Vladimir V. Plechev, D. M. Sc., Professor, Head of the Chair of Hospital surgery, Bashkir State Medical University;

Dmitrii N. Lazakovich, interventional radiologist, radiology-endovascular department, City Hospital No 40;

Andrey M. Osadchii, MD, interventional radiologist, radiology-endovascular department, City Hospital No 40: senior researcher scientist, Department of arrhythmology, Research Laboratory of intervention arrhythmology, Almazov National Medical Research Centre.

ТЕХНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГИБРИДНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПРИ МНОГОУРОВНЕВОМ ПОРАЖЕНИИ БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Ванюркин А. Г., Белова Ю. К., Чернов А. В., Тарасова О. С.,
Верховская Е. В., Власовец А. А., Суслов С. С.,
Чернявский М. А.

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

Контактная информация:
Ванюркин Алмаз Гафурович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: almaz.vanyurkin@mail.ru

Статья поступила в редакцию 20.04.2023
и принята к печати 31.07.2023.

Резюме

Атеросклероз сонных артерий является одной из ведущих причин ишемических инсультов и составляет около 20 % всех протекающих инсультов. По данным исследований, вероятность развития ишемического инсульта у пациентов со стенозом сонных артерий более 50 % составляет до 36 %. Широкое распространение методов лучевой диагностики, а также рекомендаций по ведению пациентов со стенозом сонных артерий привело к выявлению нетипичных форм поражения брахиоцефальных артерий — комбинации многоуровневых стенозов экстра- и интракраниальной локализации. Многоуровневое поражение брахиоцефальных артерий характеризуется сочетанием гемодинамически значимого стеноза внутренней сонной артерии в сочетании со стенозом общей сонной артерии либо брахиоцефального ствола. По данным литературы, распространенность тандемного поражения варьирует от 0,5 до 6,4 %. Несмотря на редкость представленной патологии, риск возникновения ишемических осложнений на фоне тандемного стеноза брахиоцефальных артерий выше, чем при одноуровневом поражении. Стратегия хирургического вмешательства должна предусматривать коррекцию обоих стенозов, чего можно достичь тремя способами: эндоваскулярным методом, открытым протезированием и гибридным способом, сочетающим в себе преимущества открытой и эндоваскулярной хирургии. Суть гибридной методики заключается в одномоментной коррекции дистальной и проксимальной зон стеноза одной хирургической бригадой в гибридной операционной. Целью исследования является обзор имеющихся литературных данных и демонстрация разработанной методики гибридного вмешательства с подробным описанием технических аспектов всех этапов операции.

Ключевые слова: гибридное вмешательство, каротидный стеноз, каротидная эндартерэктомия, стентирование сонных артерий, тандемный стеноз.

Для цитирования: Ванюркин А.Г., Белова Ю.К., Чернов А.В., Тарасова О.С., Верховская Е.В., Власовец А.А., Суслов С.С., Чернявский М.А. Технические аспекты гибридных вмешательств при многоуровневом поражении брахиоцефальных артерий. Литературный обзор. Трансляционная медицина. 2023;10(4):274-284. DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-4-274-284. EDN: ABRIOP

TECHNICAL ASPECTS OF HYBRID INTERVENTIONS FOR MULTILEVEL LESION OF BRACHIOCEPHAL ARTERIES. LITERATURE REVIEW

Almaz G. Vanyurkin, Yulia K. Belova, Artemiy V. Chernov,
Olga S. Tarasova, Ekaterina V. Verkhovskaya, Andrey A. Vlasovets,
Sergey S. Suslov, Mikhail A. Chernyavsky

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Almaz G. Vanyurkin,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: almaz.vanyurkin@mail.ru

Received 20 April 2023; accepted 31 July 2023.

Abstract

Carotid artery stenosis is one of the leading causes of ischemic strokes and accounts for about 20 % of all strokes. The widespread use of radiological diagnostic methods and recommendations for the carotid artery stenosis patients management led to the identification of atypical forms of damage to the brachiocephalic arteries — a combination of multi-level stenoses of extra and intracranial localization. Multilevel lesion of brachiocephalic arteries is characterized by a combination of hemodynamically significant stenosis of the internal carotid artery in combination with stenosis of the common carotid artery or brachiocephalic trunk. The prevalence of tandem lesions varies from 0.5 to 6.4 %. Despite the rarity of this pathology, the risk of ischemic complications against the background of tandem stenosis of the brachiocephalic arteries is higher than with a single-level lesion. The surgical intervention strategy should provide for the correction of both stenosis, which can be achieved in three ways: endovascular method, open prosthetics and hybrid method. The essence of the hybrid technique is the simultaneous correction of the distal and proximal zones of stenosis by one surgical team in a hybrid operating room. The aim of the study is to review the available literature data and to demonstrate the developed hybrid intervention technique with a detailed description of the technical aspects of all stages of the surgery.

Key words: carotid artery stenting, carotid endarterectomy, carotid stenosis, hybrid intervention, tandem stenosis.

For citation: Vanyurkin AG, Belova YuK, Chernov AV, Tarasova OS, Verkhovskaya EV, Vlasovets AA, Suslov SS, Chernyavsky MA. Technical aspects of hybrid interventions for multilevel lesion of brachiocephal arteries. Literature review. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2023;10(4):274-284 (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-4-274-284. EDN: ABRIOP

Список сокращений: БЦА — брахиоцефальная артерия, БЦС — брахиоцефальный ствол, КЭЭ — каротидная эндартэктомия, ОСА — общая сонная артерия, СПТ — сонно-подключичная транспозиция, СПШ — сонно-подключичное шунтирование.

Введение

Атеросклероз сонных артерий является одной из ведущих причин ишемических инсультов и составляет около 20 % всех протекающих инсультов.

По данным исследований, вероятность развития ишемического инсульта у пациентов со стенозом сонных артерий более 50 % составляет до 36 % [1–3]. Представленные данные проанализированы в крупных рандомизируемых исследованиях, основным морфологическим критерием которых является стеноз бифуркации общей сонной артерии либо внутренней сонной артерии [4]. Широкое распространение методов лучевой диагностики, а также рекомендаций по ведению пациентов со стенозом сонных артерий привело к выявлению

нетипичных форм поражения брахиоцефальных артерий (БЦА) — комбинации многоуровневых стенозов экстра- и интракраниальной локализации (рис. 1). По данным литературы, распространенность тандемного поражения варьирует от 0,5 до 6,4 % [5]. Необходимость в выполнении полной реваскуляризации при тандемном, гемодинамически значимом стенозе БЦА не вызывает сомнений — восстановление кровотока только одного уровня в послеоперационном периоде может осложниться тромбозом области реконструкции из-за неадекватного притока либо оттока крови. Jiaqiu Wang и соавторы проанализировали характеристику кровотока при тандемном стенозе с помощью вычислительной гидродинамики на реконструированной трехмерной модели бифуркации сонной артерии. Результаты исследования показали, что многоуровневое поражение является более «гемодинамически опасным», чем артерия с одним стенозом [6].

Классическим хирургическим вмешательством при тандемном поражении брахиоцефальных артерий экстракраниальной локализации являются различные виды шунтирующих реконструкций: аорто-сонное, сонно-сонное, сонно-подключичное шунтирование в сочетании с каротидной эндартерэктомией (КЭЭ), а также методы экстраанатомического шунтирования общей сонной артерии в сочетании с каротидной эндартерэктомией (рис. 2) [7]. Развитие интервенционной хирургии привело к внедрению эндоваскулярных методик в лечении тандемного поражения брахиоцефальных артерий [8], а сочетание методов эндоваскулярной и открытой хирургии расширило возможности эффективной и безопасной реваскуляризации, снизив показатели интра- и послеоперационных осложнений. На сегодняшний день тотальное эндоваскулярное либо гибридное лечение в объеме каротидной эндартерэктомии с последующим стентированием проксимального сегмента арте-

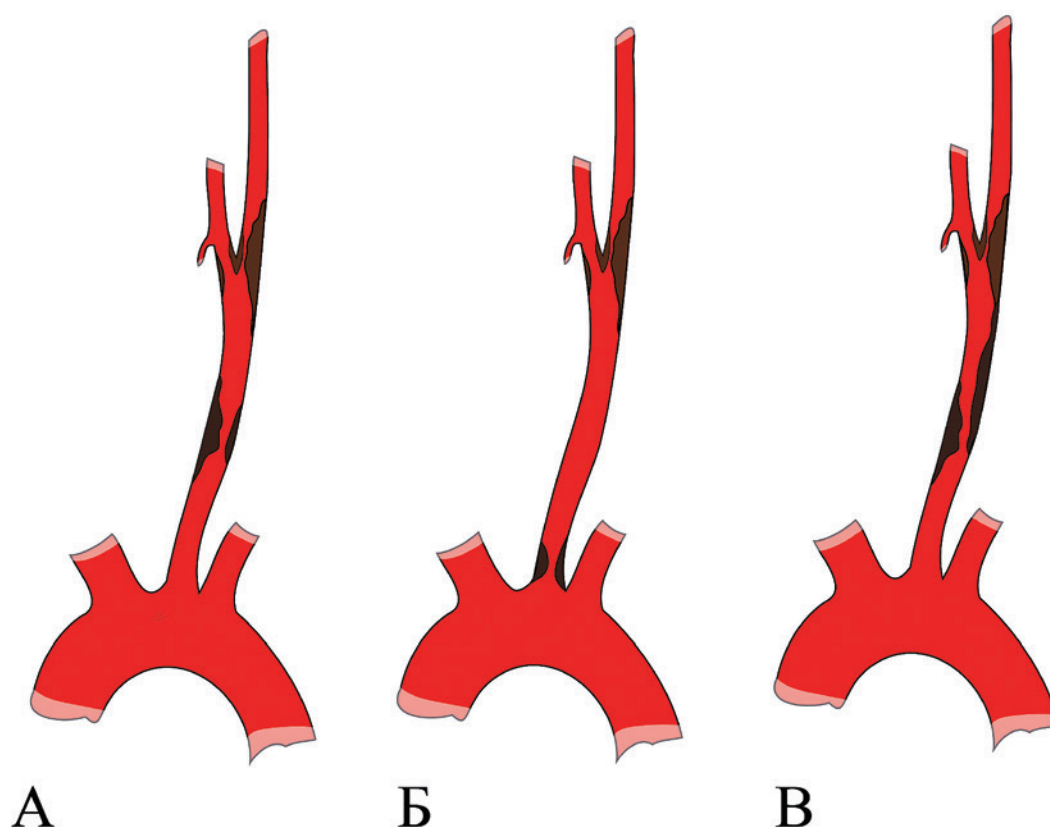


Рис. 1. Варианты сочетаний стеноза каротидной бифуркации со стенозом ОСА на уровне средней трети (А), со стенозом устья ОСА либо БЦС (Б), со стенозом ОСА в виде протяженного стеноза (В)

Figure 1. Variants of combinations of carotid bifurcation stenosis with stenosis of the CCA at the level of the middle third (A), with stenosis of the mouth of the CCA, or BCS (B), with stenosis of the CCA in the form of extended stenosis (C)

рии являются наиболее актуальными вмешательствами при тандемном поражении БЦА.

Метаанализ, представленный G. S. Sfyroeras и соавторами, с выборкой в 133 пациента исследовал эффективность выполнения каротидной эндартерэктомии с последующим стентированием проксимального стеноза в устье общей сонной артерии или брахиоцефального ствола (БЦС) [9]. Период наблюдения составлял от 12 до 36 месяцев. В 85 случаях тандемным было поражение бифуркации общей сонной артерии (ОСА) и устья ОСА, в 48 случаях — устья БЦС, в 83 % случаев пациенты ранее перенесли инсульт в бассейне пораженных артерий. На эндоваскулярном этапе в 79 случаях (из 129 успешных) в пораженный участок сосуда был имплантирован стент, остальным же 50 пациентам была проведена баллонная ангио-

пластика проксимального поражения. Тридцатидневная смертность и частота инсультов составили 0,7 % и 1,5 % соответственно. За период наблюдения у 5 пациентов появились симптомы церебральной ишемии, и 17 пациентов умерли. У 10 пациентов развился рестеноз стентированной зоны и 2 рестеноза в месте выполненной эндартерэктомии. В 7 случаях рестеноз был ликвидирован с помощью 4 повторных ангиопластик и 3 шунтирований. Команда авторов сообщает, что статистически достоверными оказались данные о низкой доле смертности и рисков развития нарушения мозгового кровообращения в отдаленном послеоперационном периоде после проведения операций по гибридной методике (в сравнении с таковыми после изолированных каротидных эндартерэктомий), что гибридная методика статистически мо-

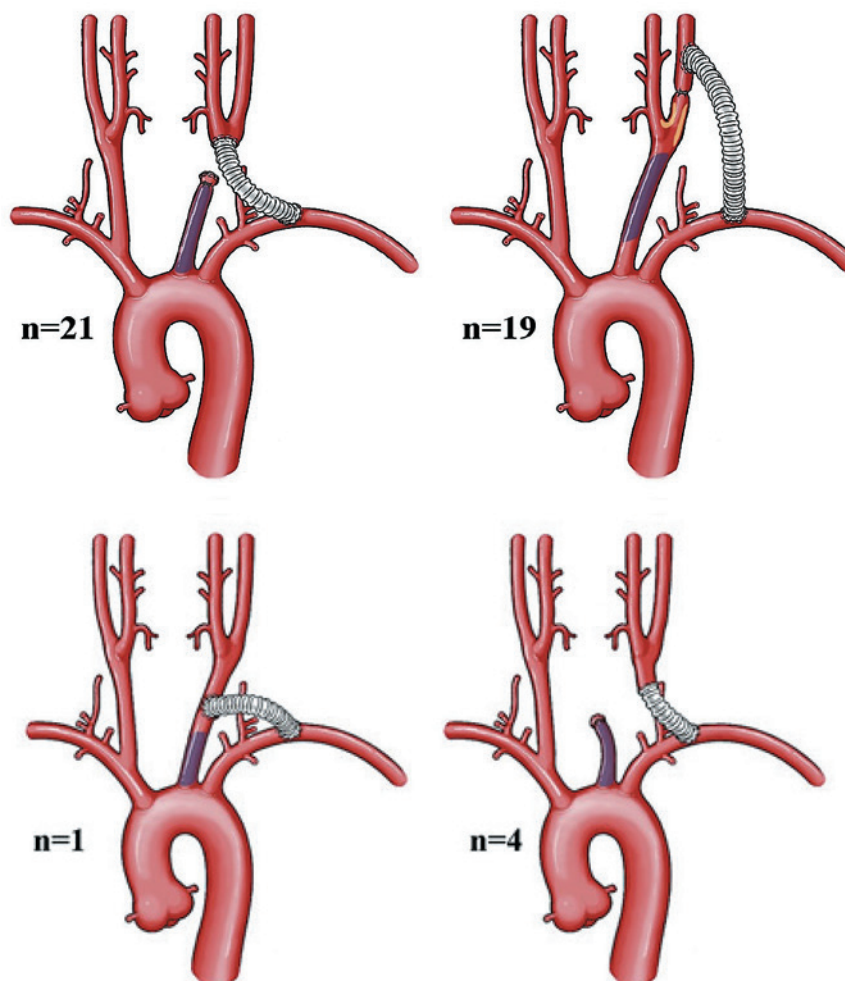


Рис. 2. Варианты хирургического лечения при окклюзии проксимального сегмента общей сонной артерии [7]

Figure 2. Surgical treatment options for occlusion of the proximal segment of the common carotid artery [7]

жет считаться более эффективной и безопасной, чем открытая. Результаты метаанализа свидетельствуют о том, что комбинированный 30-дневный инсульт и смертность при гибридном подходе составляют 1,5 %. Авторы рекомендуют выполнять стентирование проксимального поражения баллон-расширяемым стентом, чтобы снизить вероятность рестеноза.

W. Darrin Clouse и соавторы сообщают о 23 случаях гибридного лечения БЦА. Хирургическая тактика заключалась в выполнении каротидной эндартерэктомии с эндоваскулярным лечением в объеме ангиопластики со стентированием проксимального отдела брахиоцефального ствола или общей сонной артерии. Средний период наблюдения составил 35 месяцев, а средний возраст больных — 69 лет, при этом 35 % пациентов в данной выборке были симптомными. В послеоперационном периоде было зарегистрировано два инсульта (9 %) и одна смерть (4 %). За время наблюдения рестеноз был выявлен у 5 пациентов (23 % случаев, из них 4 — в области КЭЭ, 1 — в области стентирования). Одному пациенту в отдаленном послеоперационном периоде выполнили повторное вмешательство ввиду развития транзиторной ишемической атаки. Выживаемость без инсульта и отсутствие повторного вмешательства составили 80 % и 90 % через 3 месяца соответственно [10].

В отечественной литературе также есть данные о результатах гибридного лечения брахиоцефальных артерий. В НМИЦ им. ак. Е. Н. Мешалкина с 2010 по 2014 годы Стародубцевым В. Б. и соавторами было проведено проспективное исследова-

ние, в котором оценивались результаты гибридных вмешательств, включавших КЭЭ и одновременное стентирование проксимального участка ОСА/БЦС у 12 пациентов. Средний возраст был $59 \pm 6,5$ лет. Средний период наблюдения составил 33,5 мес. Локальные неврологические осложнения с повреждением подъязычного нерва были зарегистрированы в 2 случаях из-за высокого расположения каротидной бифуркации. В 1 случае (8,3 %) через 12 мес. наблюдения был выявлен 50 % рестеноз после стентирования левой ОСА в сочетании с классической КЭЭ. В раннем послеоперационном периоде и в последующие 48 мес. инсульт не был зарегистрирован [11].

Методика выполнения гибридной операции

Перед гибридным вмешательством, для профилактики тромботических осложнений, необходимо насыщение пациента двойной антитромбоцитарной терапией в объеме 100 мг ацетилсалициловой кислоты в сутки и нагрузочной дозы клопидогреля 300 мг до операции. Оба этапа операции выполняются под эндотрахеальным наркозом, во время операции внутривенно вводится 5 000 ед. гепарина.

1 этап — выполнение каротидной эндартерэктомии. После обработки операционного поля под общей анестезией разрезом по внутреннему краю кивательной мышцы выделяются общая, внутренняя, наружная сонные артерии, берутся на держалки. Производится системная гепаринизация пациента. На повышенном артериальном давлении пережимаются общая, внутренняя, наружная сонные артерии. Выполняется артериотомия об-

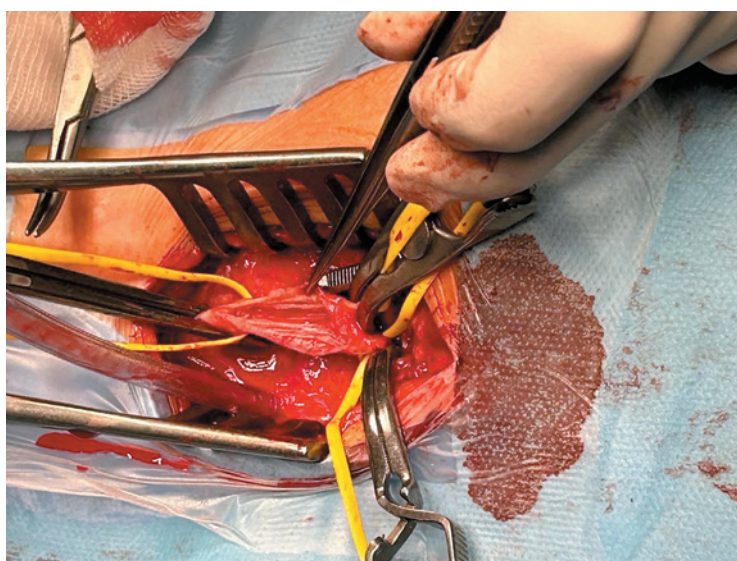


Рис. 3. Выполнение каротидной эндартерэктомии

Figure 3. Carotid endarterectomy

щей сонной артерии с переходом на внутреннюю сонную артерию. Выполняется эндалтерэктомия из общей, внутренней, наружной сонных артерий (рис. 3).

Целостность артерии восстанавливается при помощи заплаты из ксеноперикарда. Осуществляется последовательный запуск кровотока с профилактикой дистальной эмболии (рис. 4).

2 этап — стентирование проксимального стеноза. Накладываются два полукисета на наружную

сонную артерию с захватом всей стенки, и производится ее пункция в ретроградном направлении. Использование наружной сонной артерии вместо заплаты в качестве места для установки интродьюсера позволяет избежать деформации заплаты и ее сужения после удаления инструмента. По гидрофильному проводнику устанавливается интродьюсер, и выполняется ангиография (рис. 5).

В зону стеноза устья общей сонной артерии или брахиоцефального ствола позиционируется и им-

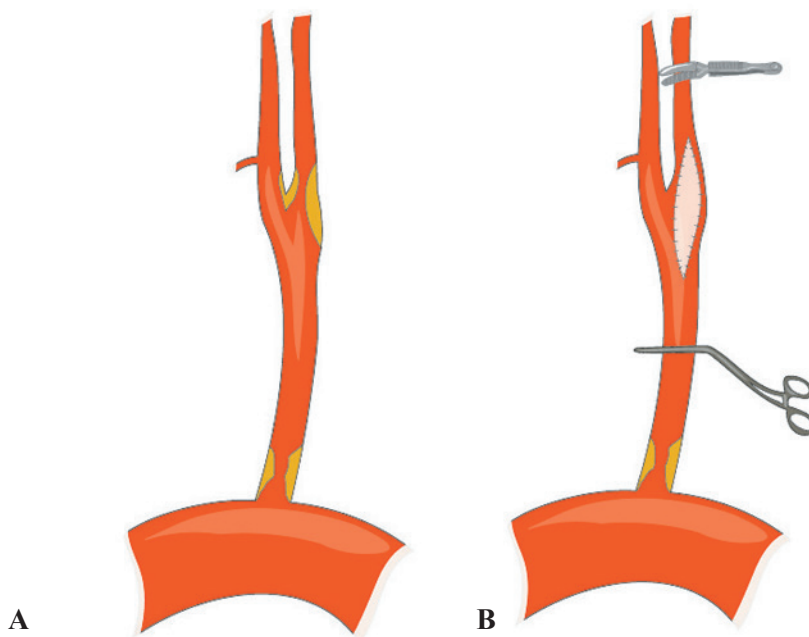


Рис. 4. Выполнение эндалтерэктомии из бифуркации общей сонной артерии с пластикой артериотомического отверстия заплатой из ксеноперикарда

Figure 4. Performing endarterectomy from the bifurcation of the common carotid artery with plastic surgery of the arteriotomy hole using a xenopericardial patch

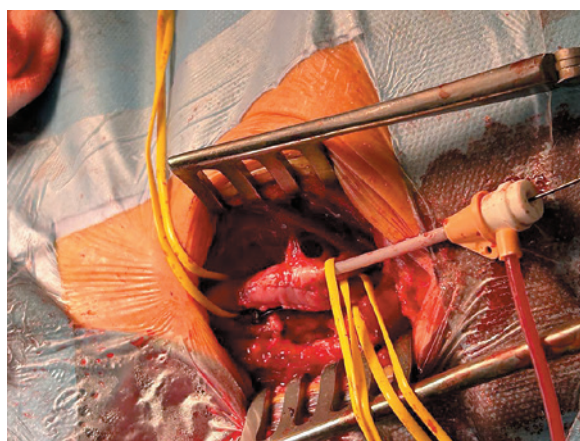


Рис. 5. Интродьюсер, установленный в наружную сонную артерию

Figure 5. Sheath inserted into the external carotid artery

планируется баллонрасширяемый либо саморасширяемый стент. В момент имплантации стента с целью профилактики дистальной эмболии производится временное пережатие внутренней сонной артерии. При необходимости производится постдилатация стента баллонным катетером (рис. 6).

После выполнения контрольной ангиографии и получения удовлетворительного ангиографического результата, инструменты удаляются из сосудистого русла, включая интродьюсер из наружной сонной артерии, П-образные швы затягиваются с формированием узла (рис. 7). После тщательного гемостаза выполняется послойное ушивание раны с установкой активного дренажа, накладывается асептическая повязка.

Сочетание методов эндоваскулярной и открытой хирургии в виде гибридной реваскуляризации при сложных многоуровневых поражениях является актуальным современным трендом в сердечно-сосудистой хирургии. Малоинвазивность технологии, снижение хирургической агрессии и времени операции по сравнению с полностью открытым хирургическим лечением позволяют одномоментно выполнить коррекцию путей оттока и притока, восстановив кровоток в бассейне сонных артерий, таким образом снизить риски тромбоза, эмболии, инсульта, сохранив при этом принцип радикальности (рис. 8).

Обсуждение

Обязательное выполнение мультиспиральной компьютерной ангиографии либо прямой ангиографии является неотъемлемой частью предоперационной подготовки пациента со стенозом сонной артерии, так как позволяет оценить степень стеноза не только внутренней сонной артерии, но и состояние ветвей дуги аорты, а также интракраниального сегмента. Вовремя не диагностированный проксимальный или дистальный гемодинамически значимый стеноз неизбежно приведет к тромбозу зоны каротидной эндартерэктомии ввиду плохого притока либо оттока крови, даже несмотря на технически правильно выполненную операцию. На сегодняшний момент диагностические возможности позволяют максимально эффективно визуализировать целевые участки сосудистого русла для качественной его оценки. При тандемном поражении брахиоцефальных артерий применимо 3 варианта лечения, каждый из которых не лишен недостатков.

Открытое хирургическое лечение представляет собой различные варианты шунтирующих реконструкций. Количество работ, представляющих одномоментную хирургическую коррекцию стенозов БЦА на обоих уровнях, крайне мало — основные публикации посвящены вмешательствам при поражении ветвей дуги аорты на одном уровне, и вклю-

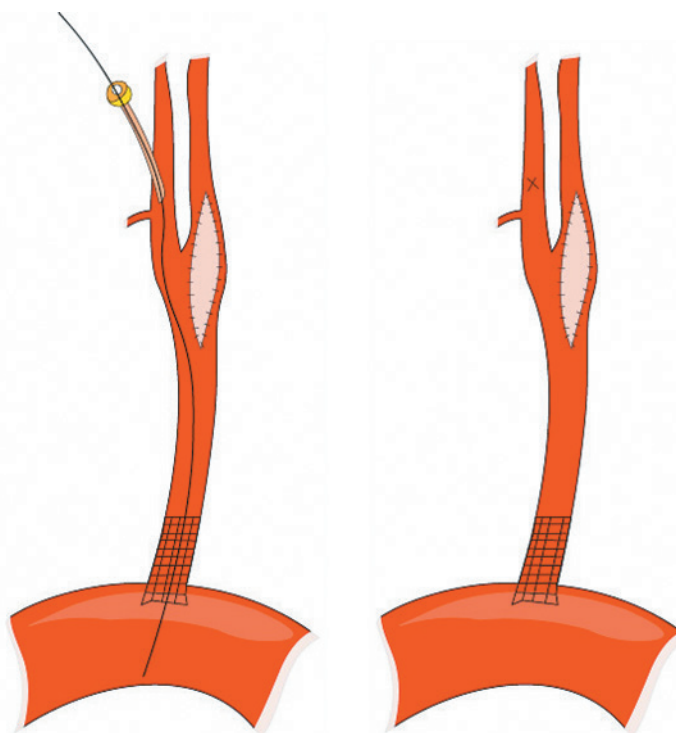


Рис. 6. Эндоваскулярный этап операции: стентирование устья общей сонной артерии

Figure 6. Endovascular stage of the operation: stenting of the mouth of the common carotid artery

чает экстраторакальную сонно-подключичную транспозицию либо шунтирование. Gina M. Risty в 2007 году совместно с соавторами проанализировали результаты шунтирующих реконструкций ветвей дуги аорты с одновременной каротидной эндартерэктомией у 36 пациентов [12]. Исходы пациентов, перенесших сонно-подключичное шунтирование (СПШ) или сонно-подключичную транспозицию (СПТ) с одновременной каротидной эндартерэктомией сравнивали с результатами пациентов, перенесших только СПТ или СПШ. У 21 пациента была выполнена СПТ, у 15 — СПШ, в течение 30 дней после операции зарегистрировано 2 (5,6 %) летальных исхода и 2 (5,6 %) инсульта. Одномоментная каротидная эндартерэктомия выполнена у 6 пациентов с СПТ и у 2 пациентов

с СПШ, при этом оба зарегистрированных инсульта произошли в данной группе. В группе без каротидной эндартерэктомии ОНМК не отмечается. Также авторами проанализирована существующая литература с 1990 года с формированием выборки в 148 пациентов, перенесших одномоментное СПТ/СПШ с каротидной эндартерэктомией с зарегистрированной частотой инсультов в послеоперационном периоде у 7 пациентов (4,73 %). Также регистрировались такие послеоперационные осложнения, как повреждение грудного протока, повреждение диафрагмального нерва и тромбоз протеза. Несмотря на недостатки, авторы сообщали о хороших отдаленных результатах проходимости выполненных реконструкций до 96,5 % при среднем периоде наблюдения 26 месяцев [11].

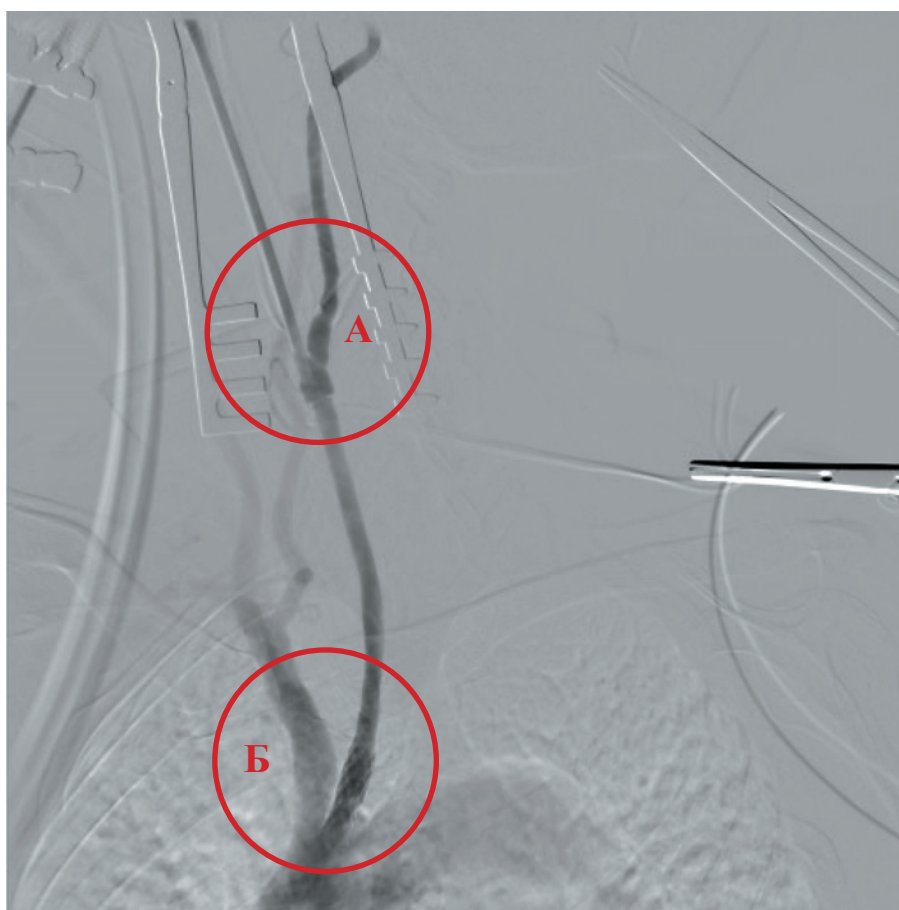


Рис. 7. Контрольная ангиография

А — зона выполненной каротидной эндартерэктомии с пластикой артериотомического отверстия заплатой из ксеноперикарда. Б — имплантированный стент в устье общей сонной артерии. Ангиография выполнена через интродьюсер, установленный в наружную сонную артерию.

Figure 7. Control angiography

А — area of performed carotid endarterectomy with plastic surgery of the arteriotomy hole using a xenopericardium patch. Б — implanted stent at the mouth of the common carotid artery. Angiography was performed through an introducer inserted into the external carotid artery.

Альтернативным решением в лечении многоуровневого поражения БЦА является эндоваскулярный подход, особенно для пациентов с наличием противопоказаний к открытому хирургическому лечению. Технические компоненты эндоваскулярного этапа гибридных методик не лишены своих трудностей и особенностей. Общая бедренная артерия является наиболее часто используемым местом доступа. Однако этот доступ может иметь анатомические ограничения, такие как аорто-подвздошная окклюзия, дуга аорты III типа, извитость сонных артерий, устьевое гемодинамически значимое поражение ОСА или БЦС [13, 14]. Известно, что манипуляции в области дуги аорты являются моментом наибольшего риска микроэмболизации при каротидном стентировании [14]. Возможным вариантом также является трансцервикальный доступ, который заключается в выполнении открытого поперечного доступа к общей сонной артерии в атеросклеротически неизменной области и прямой пункции сонной артерии с заведением противоэмболического устройства [13]. Хирургический доступ можно выполнять с использованием седации и местной анестезии, что особенно важно у пациентов с высоким хирургическим риском [14, 15]. Антеградное

заведение эндоваскулярных устройств с пресечением их через устьевые атеросклеротические поражения в брахиоцефальных артериях из бедренного или плечевого доступа может нести высокий риск интраоперационных эмболических событий, особенно у пациентов со II и III типами дуги аорты.

По данным исследования Charles DeCarlo и коллег, опубликованного в 2021 году, 809 пациентам с тандемными поражениями сонных артерий было проведено стентирование. Симптомные поражения присутствовали в 52,5 % случаев. Нейропротекция была успешно применена в 91,1 % случаев. Периоперационный инсульт/смерть при асимптомных поражениях составили 4,7 % и 5,4 % при симптомных [16]. При тандемных поражениях чаще требовалась имплантация нескольких стентов для лечения поражения ВСА и ОСА.

Чернявский М. А. и соавторы за период с 2018 по 2022 годы выполнили эндоваскулярное лечение двухуровневого поражения брахиоцефальных артерий 23 пациентам. Средний возраст больных 71,3 года. Все пациенты были бессимптомными с пораженной стороны. Все процедуры стентирования выполнялись под местной анестезией, во время операции производилось внутривенное введение 5 000 ЕД

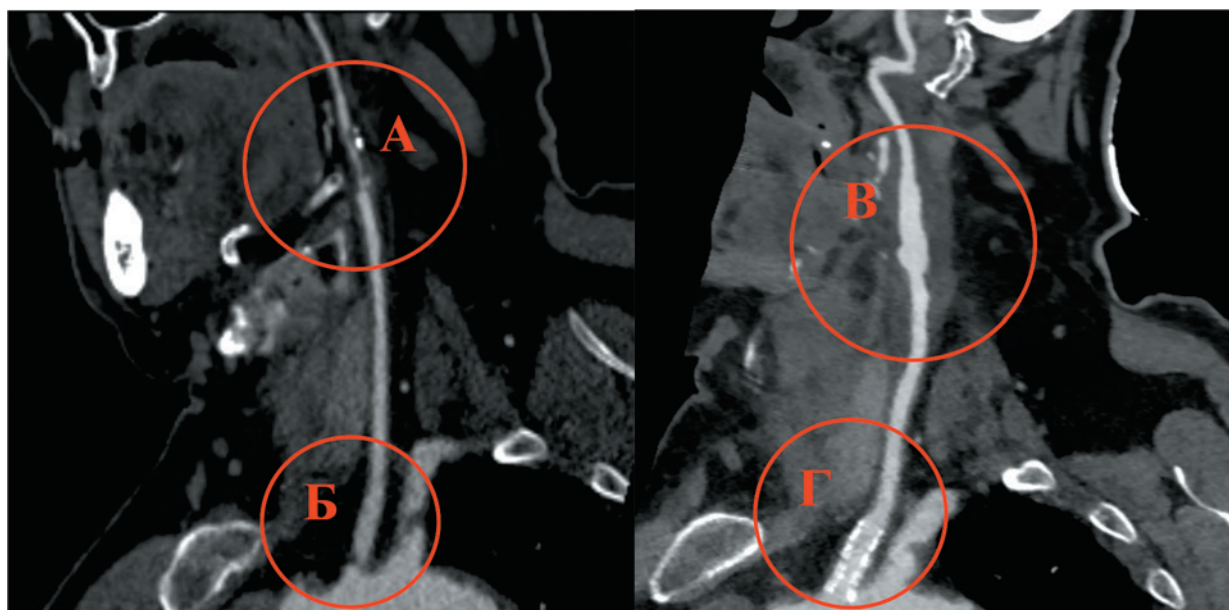


Рис. 8. Мультиспиральная компьютерная ангиография до и после гибридной операции

А — критический стеноз до 90 % левой внутренней сонной артерии. Б — стеноз до 80 % в устье левой общей сонной артерии. В — зона выполненной каротидной эндартерэктомии. Г — зона стентирования устья общей сонной артерии.

Figure 8. Multispiral computed tomography angiography before and after hybrid surgery

А — critical stenosis of up to 90 % of the left internal carotid artery. Б — stenosis up to 80 % at the mouth of the left common carotid artery. В — area of performed carotid endarterectomy. Г — area of stenting at the mouth of the common carotid artery.

гепарина. Во всех случаях использовался трансфеморальный доступ. В 19 случаях пациентам с ОСА на уровне дистальной и средней трети выполнялась катетеризация артерии с установкой интродьюсера 7 Fr непосредственно перед стенозом по системе «проводник-катетер». Далее выполнялась селективная ангиография, после которой осуществлялась установка системы противоэмболической защиты во внутреннюю сонную артерию. Имплантация стентов во внутреннюю и общую сонные артерии осуществлялась последовательно, по стандартной методике. Все операции завершены успешной имплантацией стентов. В послеоперационном периоде у двух пациентов развились неврологические нарушения. У первого возникли признаки неврологического дефицита в ипсилатеральном бассейне. У второго после процедуры возникла умеренная афазия с дизартрией. Двум пациентам через 2 года после вмешательства потребовалась реинтервенция в виде повторной ангиопластики стента внутренней сонной артерии по поводу рестеноза в стенте [8].

Основным преимуществом гибридного подхода является возможность одномоментной коррекции дистальной и проксимальной зон стеноза одной хирургической бригадой в гибридной операционной с применением методов открытой и эндоваскулярной хирургии. Обнажение бифуркации сонной артерии и пережатие ВСА позволяют безопасно проводить ретроградные манипуляции с проводником, вводить интродьюсер и выполнять баллонную ангиопластику со стентированием, не опасаясь дистальной эмболии. Одновременно с этим представленная техника ретроградной пункции наружной сонной артерии оказывает минимальное повреждение зоны пластики бифуркации сонной артерии. В случае развития рестеноза зоны реконструкции в отдаленном периоде у пациентов, перенесших гибридную реваскуляризацию, всегда остается возможность для реинтервенции либо выполнения шунтирующей реконструкции.

Заключение

На сегодняшний день недостаточно исследований, представляющих исчерпывающие данные об эффективности и безопасности гибридного подхода в лечении многоуровневого поражения БЦА, а также его преимуществ перед эндоваскулярным лечением. С учетом развития и распространения новых методов лечения цереброваскулярных заболеваний, появлением на рынке современных противоэмболических эндоваскулярных устройств требуется более детальное изучение эффективности гибридных и эндоваскулярных методов лечения многоуровневых стенозов БЦА, сравнение их между собой и раз-

работка алгоритма выбора той или иной методики хирургического лечения в зависимости от локализации и распространенности атеросклеротического процесса, сопутствующей патологии и анатомических особенностей пациента.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019; 139(10):e56–e528. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659.
2. Dudanov IP, Ordynets SV, Lukinskiy IA, et al. Extracranial non-atherosclerotic pathology of the carotid artery in the causes of acute ischemic stroke. *Research and Practical Medicine Journal*. 2017; 4(4):35–49. In Russian [Дуданов И.П., Ордынец С.В., Лукинский И.А. и др. Экстракраниальная неатеросклеротическая патология сонной артерии в причинах развития острого ишемического инсульта. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2017; 4(4):35–49]. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-4-4.
3. Zelenin VV, Kudryavtsev OI, Merkulov DV, et al. Successful treatment of dissection of the internal carotid artery. *Research and Practical Medicine Journal*. 2018; 5(2):121–129. In Russian [Зеленин В.В., Кудрявцев О.И., Меркулов Д.В. и др. Успешное лечение диссекции внутренней сонной артерии. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2018; 5(2):121–129]. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-2-13.
4. Halliday A, Bulbulia R, Bonati LH, et al. Second asymptomatic carotid surgery trial (ACST-2): a randomised comparison of carotid artery stenting versus carotid endarterectomy. *Lancet*. 2021; 398(10305):1065–1073. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01910-3.
5. Przewlocki T, Kablak-Ziembicka A, Pieniazek P, et al. Determinants of immediate and long-term results of subclavian and innominate artery angioplasty. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006; 67(4):519–526. DOI: 10.1002/ccd.20695.
6. Wang J, Paritala PK, Mendieta JB, et al. Carotid Bifurcation With Tandem Stenosis-A Patient-Specific Case Study Combined in vivo Imaging, in vitro Histology and in silico Simulation. *Front Bioeng Biotechnol*. 2019; 7:349. DOI: 10.3389/fbioe.2019.00349.
7. Illuminati G, Pizzardi G, Calio FG, et al. Results of subclavian to carotid artery bypass for occlusive disease of the common carotid artery: A retrospective cohort study. *Int J Surg*. 2018; 53:111–116. DOI: 10.1016/j.ijsu.2018.03.038.
8. Vanyurkin AG, Soboleva AV, Susanin NV, et al. Endovascular treatment of multilevel brachiocephalic artery

lesions in asymptomatic patients: a case series. *Patologiya Kровоobrashcheniya I Kardiokhirurgiya*. 2022; 26(4):52–59. In Russian [Ванюркин А.Г., Соболева А.В., Сусанин Н.В. и др. Эндоваскулярное лечение многоуровневых поражений брахиоцефальных артерий у асимптомных пациентов: серия клинических случаев. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2022; 26(4):52–59]. DOI: 10.21688/1681-3472-2022-4-52-59.

9. Sfyroeras GS, Karathanos C, Antoniou GA, et al. A meta-analysis of combined endarterectomy and proximal balloon angioplasty for tandem disease of the arch vessels and carotid bifurcation. *J Vasc Surg*. 2011; 54(2):534–540. DOI: 10.1016/j.jvs.2011.04.022.

10. Clouse WD, Ergul EA, Cambria RP, et al. Retrograde stenting of proximal lesions with carotid endarterectomy increases risk. *J Vasc Surg*. 2016; 63(6):1517–1523. DOI: 10.1016/j.jvs.2016.01.028.

11. Karpenko AA, Starodubtsev VB, Chernyavskii MA, et al. Hybrid operative interventions in multilevel lesions of the brachiocephalic arteries in patients with cerebrovascular insufficiency. *Angiology and Vascular Surgery*. 2010; 16(4): 130–134 In Russian [Карпенко А.А., Стародубцев В.Б., Чернявский М.А. и др. Гибридные оперативные вмешательства при многоуровневых поражениях брахиоцефальных артерий у пациентов с сосудисто-мозговой недостаточностью. Ангиология и сосудистая хирургия. 2010; 16(4): 130–134].

12. Risty GM, Cogbill TH, Davis CA, et al. Carotid-subclavian arterial reconstruction: concomitant ipsilateral carotid endarterectomy increases risk of perioperative stroke. *Surgery*. 2007; 142(3):393–397. DOI: 10.1016/j.surg.2007.03.014.

13. Matas M, Alvarez B, Ribo M, et al. Transcervical carotid stenting with flow reversal protection: experience in high-risk patients. *J Vasc Surg*. 2007; 46(1):49–54. DOI: 10.1016/j.jvs.2007.02.070.

14. Sfyroeras GS, Moulakakis KG, Markatis F, et al. Results of carotid artery stenting with transcervical access. *J Vasc Surg*. 201; 58(5):1402–1407. DOI: 10.1016/j.jvs.2013.07.111.

15. Alvarez B, Matas M, Ribo M, et al. Transcervical carotid stenting with flow reversal is a safe technique for high-risk patients older than 70 years. *J Vasc Surg*. 2012; 55(4):978–984. DOI: 10.1016/j.jvs.2011.10.084.

16. DeCarlo C, Tanious A, Boitano LT, et al. Addition of common carotid intervention increases the risk of stroke and death after carotid artery stenting for asymptomatic patients. *J Vasc Surg*. 2021; 74(6):1919–1928. DOI: 10.1016/j.jvs.2021.04.051.

Информация об авторах:

Ванюркин Алмаз Гафурович, младший научный сотрудник НИО сосудистой и интервенционной хирургии, сердечно-сосудистый хирург отделения сер-

дечно-сосудистой хирургии № 2, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Белова Юлия Константиновна, младший научный сотрудник НИО сосудистой и интервенционной хирургии, сердечно-сосудистый хирург отделения сердечно-сосудистой хирургии № 2, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Чернов Артемий Владимирович, сердечно-сосудистый хирург, заведующий отделением сердечно-сосудистой хирургии № 2, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Тарасова Ольга Сергеевна, кардиолог отделения сердечно-сосудистой хирургии № 2, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Верховская Екатерина Вадимовна, студент факультета «Лечебное дело», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Власовец Андрей Анатольевич, ординатор кафедры сердечно-сосудистой хирургии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Суслов Сергей Сергеевич, ординатор кафедры сердечно-сосудистой хирургии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Чернявский Михаил Александрович, д.м.н., заведующий НИО сосудистой и интервенционной хирургии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Almaz G. Vanyurkin, junior researcher, Research Institute of Vascular and Interventional Surgery, cardiovascular surgeon, Department of Cardiovascular Surgery No. 2, Almazov National Medical and Research Centre;

Yulia K. Belova, junior researcher, Research Institute of Vascular and Interventional Surgery, cardiovascular surgeon, Department of Cardiovascular Surgery No. 2, Almazov National Medical and Research Centre;

Artemiy V. Chernov, cardiovascular surgeon, head of the department of cardiovascular surgery No. 2, Almazov National Medical and Research Centre;

Olga S. Tarasova, cardiologist, Department of Cardiovascular Surgery No. 2, Almazov National Medical and Research Centre;

Ekaterina V. Verkhovskaya, student, Faculty of General Medicine, Almazov National Medical and Research Centre;

Andrey A. Vlasovets, resident, Department of Cardiovascular Surgery, Almazov National Medical and Research Centre;

Sergey S. Suslov, resident, Department of Cardiovascular Surgery, Almazov National Medical and Research Centre;

Mikhail A. Chernyavsky, D.M.Sc., Head of the Research Institute of Vascular and Interventional Surgery, Almazov National Medical and Research Centre.

«ЭПИЛЕПСИЯ 90–80–70»: МЕЖСЕКТОРАЛЬНЫЙ ГЛОБАЛЬНЫЙ ПЛАН ДЕЙСТВИЙ ПО ЭПИЛЕПСИИ И ДРУГИМ НЕВРОЛОГИЧЕСКИМ РАССТРОЙСТВАМ (2022–2031 ГГ.)

Одинцова Г. В., Абрамов К. Б., Иванова Н. Е., Самочерных К. А.,
Хачатрян В. А., Конради А. О., Забродская Ю. М., Деньгина Н. О.

Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Одинцова Галина Вячеславовна,
РНХИ им. проф. А. Л. Поленова —
филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А.
Алмазова» Минздрава России,
ул. Маяковского, д. 12, Санкт-Петербург,
Россия, 191014.
E-mail: odintsova_gv@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 05.04.2023
и принята к печати 26.06.2023.

Резюме

Эпилепсия — одно из древнейших из известных расстройств нервной системы, которое накладывает огромное физическое, психологическое, социальное и экономическое бремя на само физическое лицо, семьи, страны из-за непонимания и стигматизации. Данные проблемы наиболее актуальны для развивающихся стран, где проживает до 85 % пациентов с эпилепсией. С одной стороны, это расстройство, которое излечимо и предотвратимо; с другой стороны, отсутствует адекватное общественное сознание и понимание проблем эпилепсии.

Статья посвящена Межсекторальному глобальному плану действий по эпилепсии и другим неврологическим расстройствам на 2022–2031 гг., принятому 27 мая 2022 г. на 150-й сессии Исполнительного комитета ВОЗ. В статье представлены данные по общественной и медицинской значимости эпилепсии, истории объединенных инициатив ВОЗ, Международной противоэпилептической лиги (МПЭЛ) и Международного бюро эпилепсии (МБЭ), направленные на снижение бремени эпилепсии для общества и улучшение общественного знания о неврологических заболеваниях и эпилепсии. Раскрыты основные положения Межсекторального глобального плана действий по эпилепсии и другим неврологическим расстройствам на 2022–2031 гг. Представлена внесенная МПЭЛ и МБЭ каскадная цель «Эпилепсия 90–80–70», чтобы вдохновить на десятилетия действий и добиться значительных улучшений в уходе и лечении для всех людей, живущих с эпилепсией, в мире. Последний раздел посвящен развитию эпилептологии в НМИЦ им. В. А. Алмазова, ее настоящему и перспективам будущего.

Ключевые слова: бремя, ВОЗ, Межсекторальный глобальный план действий на 2022–2031 гг., осведомленность, стигма, эпилепсия.

Для цитирования: Одинцова Г.В., Абрамов К.Б., Иванова Н.Е., Самочерных К.А., Хачатрян В.А., Конради А.О., Забродская Ю.М., Деньгина Н.О. «Эпилепсия 90–80–70»: Межсекторальный глобальный план действий по эпилепсии и другим неврологическим расстройствам (2022–2031 гг.). Трансляционная медицина. 2023;10(4):285–292. DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-4-285-292. EDN: ADUZHV

“EPILEPSY 90–80–70”: THE INTERSECTORAL GLOBAL ACTION PLAN ON EPILEPSY AND OTHER NEUROLOGICAL DISORDERS (2022–2031)

Galina V. Odintsova, Konstantin B. Abramov, Natalia E. Ivanova, Konstantin A. Samochernykh, Viliam A. Khachatryan, Alexandra O. Konradi, Julia M. Zabrodskaia, Nina O. Dengina

Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery, branch of Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Galina V. Odintsova,
Polenov Russian Scientific Research Institute
of Neurosurgery, branch of Almazov National
Medical Research Centre,
Mayakovskaya str., 12, Saint Petersburg,
Russia, 191014.

E-mail: odintsova_gv@almazovcentre.ru

Received 5 April 2023; accepted 26 June 2023.

Abstract

Epilepsy is one of the oldest known nervous system disorders and imposes enormous physical, psychological, social and economic burden on individuals, families and countries due to misunderstanding and stigmatization. These problems are most relevant for developing countries, where up to 85 % of epilepsy patients live. Despite the fact that it is a treatable and preventable disorder, there is a lack of adequate public awareness and understanding of the problems of epilepsy. This article is devoted to the Intersectoral Global Action Plan on epilepsy and other neurological disorders (IGAP) 2022–2031, adopted on 27 May 2022 at the 150th session of WHO's Executive Board. It provides data on the public and medical importance of epilepsy, the history of the joint initiatives of WHO, the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE) aimed at reducing the burden of epilepsy on society and improving public knowledge about neurological disorders. The key provisions of the Intersectoral Global Action Plan on epilepsy and other neurological disorders 2022–2031 are announced. The Epilepsy 90–80–70 cascade target, launched by ILAE and IBE, is presented to inspire decades of action and significantly improve care and treatment for all people living with epilepsy worldwide. The final section is devoted to the evolution of epileptology at Almazov National Medical Research Centre, its present and its prospects.

Key words: awareness, burden, epilepsy, Intersectoral Global Action Plan 2022–2031, stigma, WHO.

For citation: Odintsova GV, Abramov KB, Ivanova NE, Samochernykh KA, Khachatryan VA, Konradi AO, Zabrodskaia YM, Dengina NO. “Epilepsy 90–80–70”: The Intersectoral Global Action Plan on epilepsy and other neurological disorders (2022–2031). Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2023;10(4):285–292 (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-4-285-292. EDN: ADUZHV

Межсекторальный глобальный план действий по эпилепсии и другим неврологическим расстройствам (IGAP) на 2022–2031 гг. поддержали четыре международные организации и 116 государств-членов в мае 2022 г. на 75-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения в Женеве, Швейцария, и 27 мая 2022 г. на 150-й сессии Исполнительного комитета ВОЗ государства-члены его единогласно одобрили (Health Organization, 2022). МПЭЛ и МБЭ совместно

выступили за включение каскадной цели 90–80–70 для эпилепсии в данный план, чтобы вдохновить на десятилетия действий и добиться значительных улучшений в уходе и лечении для всех людей в мире, живущих с эпилепсией (*EPILEPSY 90-80-70 1: A SMART Target SMART: Specific Measurable Achievable Relevant Time Bound* — Эпилепсия 90–80–70: умная цель: Конкретные измеримые достижимые релевантные временные рамки) [1].

Медико-социальное значение эпилепсии

Эпилепсия никогда не была чисто медицинской проблемой, ее социальное значение общеизвестно [2]. Несмотря на то, что на данный момент существует огромный массив теоретических данных и практического опыта помощи людям с этим заболеванием, эпилепсия остается все такой же актуальной темой, как и много лет назад. Это обусловлено как широкой распространенностью заболевания, так и его последствиями для самого больного, его семьи, общества [3]. Во всем мире эпилепсия является наиболее серьезным расстройством головного мозга. Эпилепсия — одно из древнейших из известных расстройств нервной системы и несет ответственность за огромное количество страданий. Это глобальная проблема, затрагивающая людей всех возрастов, рас, социальных классов в разных странах, и встречается как у мужчин, так и у женщин. Эпилепсия накладывает огромное физическое, психологическое, социальное и экономическое бремя на само физическое лицо, семьи, страны из-за непонимания, страха и стигматизации. Данные проблемы являются универсальными, и наиболее велики они в развивающихся странах, где живут до 85 % людей с эпилепсией. Важность эпилепсии двоякая. С одной стороны, это расстройство, которое излечимо, предотвратимо; с другой стороны, отсутствует адекватное общественное сознание и понимание проблем эпилепсии.

Доля общего населения с активной формой эпилепсии (то есть с продолжающимися приступами или потребностью в лечении) на данный момент составляет от 4 до 10 больных на 1 000 человек. Неврологические расстройства являются второй причиной смерти во всем мире. ВОЗ с беспокойством отмечает, что риск преждевременной смерти у людей с эпилепсией в три раза выше, чем в общей популяции, и что за последние 30 лет абсолютное число смертей, вызванных неврологическими расстройствами, увеличилось на 39 %. В то же время текущий дефицит лечения составляет более 75 % в большинстве стран с низким уровнем дохода и 50 % в большинстве стран со средним уровнем дохода. Отсутствие доступа к лекарствам и другим эффективным вмешательствам и консультациям специалистов в сочетании с дискриминацией и стигмой, связанными с этим состоянием, приводит к инвалидизации, смертности, социальной изоляции, экономическому неблагополучию и негативным результатам психического здоровья у людей, живущих с эпилепсией. Эпилепсия, как одно из наиболее стигматизирующих заболеваний психоневрологического профиля, оказывает нега-

тивное влияние на все стороны жизни больного: получение образования и трудоустройство, уровень социального функционирования и создание семьи, а также создает высокие риски суицидального поведения [4]. Общество еще не готово к принятию того факта, что эпилепсию можно лечить, а больного восстановить в правах [5]. В современном обществе больные эпилепсией по-прежнему подвергаются выраженной социальной дискриминации и жестоким социально-трудовым ограничениям, противоречащим их истинным возможностям. Даже в самых развитых странах существуют законодательные положения, ограничивающие социальную активность больных эпилепсией и приводящие к их социальной изоляции [6]. В то же время в 25 % случаев можно предотвратить эпилепсию, связанную с черепно-мозговыми травмами, инсультами, перинатальной патологией [7].

Таким образом, эпилепсия остается важной медико-социальной проблемой во всем мире. Это подчеркивает важность международных инициатив, направленных на снижение бремени заболевания.

Прошлое, настоящее и будущее — действия по борьбе с эпилепсией (история инициатив для снижения глобального бремени эпилепсии)

Сотрудничество между МПЭЛ, МБЭ и ВОЗ является ведущей силой в обеспечении снижения глобального бремени эпилепсии в мире. Начало постоянному сотрудничеству было положено Глобальной кампанией против эпилепсии «Вне тени» («Out of the Shadows») в 1997 г., основной целью которой было провозглашено улучшение лечения и профилактики эпилепсии во всем мире, в частности, сокращение пробелов в лечении данного заболевания.

В 2000 г. инициативу продолжили кампании по обеспечению доступности основных лекарственных средств и Региональные декларации по эпилепсии (2000–2003 гг.). 2000-й стал «Годом деклараций», когда были организованы конференции «Эпилепсия как проблема общественного здравоохранения» и дополнительно к Европейской декларации приняты декларации по эпилепсии в четырех регионах мира.

2004 г. — опубликован Первый региональный отчет по эпилепсии, определивший миссию кампании по улучшению лечения и профилактики эпилепсии во всем мире. Стратегия кампании включала два параллельных направления: повышение общей осведомленности и понимание эпилепсии; поддержку национальных министерств здравоохранения в выявлении потребностей лечения, профилактики эпилепсии, содействии образованию,

обучению, проведению научных исследований во всех странах (*EPILEPSY 90-80-70 1 : A SMART Target SMART: Specific Measurable Achievable Relevant Time Bound*).

В 2005 г. в 160 странах мира опубликован атлас «Уход за больными эпилепсией в мире», в котором впервые представлена информация о возможностях диагностики и лечения эпилепсии.

В 2008 г. запущена Программа действий ВОЗ по устранению пробелов в области психического здоровья, в которой эпилепсия стала приоритетным заболеванием.

В 2009 и 2011 гг. были представлены первые отчеты проектов региональных стратегий и плана действий по эпилепсии Китая, Панамериканской организации здравоохранения и Европейская декларация по эпилепсии.

2012 г. — был опубликован отчет Института медицины США: «Эпилепсия во всем спектре», охарактеризовавший круг проблем заболевания. Эпилепсия — это сложный спектр расстройств, от которого по разным причинам страдают примерно 2,2 млн американцев. Хотя эпилепсия является одним из наиболее распространенных неврологических расстройств в США, общественное понимание этого явления ограничено. Многие люди не знают причин эпилепсии или того, что им следует делать, если они увидят, что у кого-то случился приступ. Жизнь с эпилепсией — это гораздо больше, чем просто приступы; болезнь часто сопровождается проблемами в учебе, неуверенностью в социальных ситуациях и рабочей занятости, ограничениями в вождении и возможности самостоятельно принимать решения.

2013 г. — разработан «Всеобъемлющий план действий ВОЗ» по охране психического здоровья на 2013–2020 гг. В плане действий признана важная роль психического здоровья в достижении запланированных показателей для всех людей. Поставлены четыре основные цели: более эффективное руководство в области охраны психического здоровья; предоставление комплексных услуг и социальной помощи в области психического здоровья; реализация стратегий поощрения и профилактики; укрепление информационных систем, фактических данных и исследований.

2015 г. — Резолюция Всемирной ассамблеи здравоохранения о глобальном бремени эпилепсии и необходимости скоординированных действий на уровне стран для решения медицинских, социальных и общественных последствий заболевания. В этот год состоялся первый Международный день эпилепсии. Международный день эпилепсии — это ежегодное мероприятие, организованное МБЭ

и МПЭЛ для повышения осведомленности об этом заболевании и его влиянии на отдельных людей, семьи и сообщества во всем мире.

2017 г. — выпущено второе издание «Атласа неврологии», в котором представлена обновленная информация о состоянии неврологических служб и оказании неврологической помощи в 132 странах, охватывающих 94 % населения мира. Данные показали, что имеющиеся ресурсы для лечения неврологических расстройств в большинстве стран оставались недостаточными, что свидетельствует о необходимости значительного увеличения неврологических услуг и обучения.

2018 г. — представлены отчеты отдельных стран по борьбе с эпилепсией, а также результаты из четырех стран: Гана, Мозамбик, Мьянма, Вьетнам.

Знаменательным стал 2019 г.: был опубликован документ «Эпилепсия: важнейшая задача общественного здравоохранения», представляющий Глобальный отчет по эпилепсии, с определением основных направлений действий по эпилепсии. Ожидаемые результаты включали: увеличение политической приверженности государств-членов делу устранения пробелов в доступе к основным медицинским услугам и основным лекарственным средствам для лечения эпилепсии; выявление факторов, влияющих на доступ к основным лекарственным средствам, когда нормативные положения представляли препятствие для их применения, как это происходит во многих странах с ограниченными ресурсами; развитие партнерства и инициатив по устранению основных поддающихся изменению факторов риска эпилепсии, включая перинатальные травмы, инфекции центральной нервной системы, черепно-мозговую травму, инсульт [8, 9].

В 2020 г. заложены основы для разработки межсекторального глобального плана действий по эпилепсии и другим неврологическим расстройствам.

Таким образом, в 2022 г. был принят план, который определил основные направления по снижению бремени эпилепсии во всем мире на следующее десятилетие.

Межсекторальный глобальный план действий по эпилепсии и другим неврологическим расстройствам

Межсекторальный глобальный план действий по эпилепсии и другим неврологическим расстройствам на 2022–2031 гг. основывается на предыдущих глобальных резолюциях, решениях, отчетах о глобальном бремени эпилепсии и необходимости скоординированных действий на стра-

новом уровне для снижения последствий бремени для общества и улучшения общественного знания о неврологических заболеваниях и эпилепсии. План включает предлагаемые действия для государств-членов ВОЗ, Секретариата ВОЗ, национальных и международных партнеров в нескольких областях:

Доступ к услугам по лечению эпилепсии. Приблизительно у 70 % людей с эпилепсией приступы исчезают при лечении. Однако пробелы в лечении существуют в каждой стране мира. Текущая оценка пробелов в лечении составляет 75 % в странах с низким уровнем дохода и значительно выше в сельской местности.

Участие и поддержка людей с эпилепсией. Люди с эпилепсией и их семьи подвергаются стигматизации и дискриминации из-за неверных представлений и негативного отношения, которое возникает как реакция на эпилепсию [10]. Это приводит к нарушениям прав человека и социальной изоляции. В некоторых условиях детям с эпилепсией может быть отказано в посещении школы; взрослые не могут найти подходящую работу или жениться [10].

Эпилепсия как отправная точка для других неврологических расстройств. Эпилепсия может быть вторичной по отношению к другим неврологическим состояниям, таким как инсульт или черепно-мозговая травма. Это также может произойти наряду с другими условиями; например, 19 % людей с эпилепсией страдают мигренью, а около 26 % взрослых с эпилепсией имеют умственную отсталость. План поможет укрепить профилактику, выявление, уход, лечение и предоставить равные возможности для людей с эпилепсией и дру-

гими неврологическими расстройствами во всем мире. Он поможет государствам-членам принять меры в областях, где бремя эпилепсии велико, рас-тет и недооценивается.

Заявление МПЭЛ «Эпилепсия 90–80–70»

3 цели и действия для их достижения (рис. 1):

- 1) 90 % всех людей с эпилепсией знают о своем диагнозе как о поддающемся лечению заболевании головного мозга.
 - Повышение общественной и профессиональной осведомленности об эпилепсии.
 - Улучшенная диагностика благодаря обучению и расширению сети специалистов.
 - Вредные мифы заменены пониманием того, что эпилепсия — это излечимое заболевание головного мозга.
- 2) 80 % людей с диагнозом «эпилепсия» имеют доступ к соответствующим, недорогим и безопасным противосудорожным препаратам.
 - Выстраивание эффективной цепочки поставок основных лекарственных средств.
 - Надлежащее финансирование и ценообразование для обеспечения доступности противосудорожных препаратов.
 - Реклассификация некоторых противосудорожных препаратов для разрешения их производства и импорта.
- 3) 70 % людей с эпилепсией, получающих лечение, достигают адекватного контроля приступов.
 - Инвестиции в первичные и специализированные эпилептологические службы.
 - Люди с эпилепсией информированы, вовлечены и наделены полномочиями.
 - Продолжение исследований для повышения эффективности лечения.

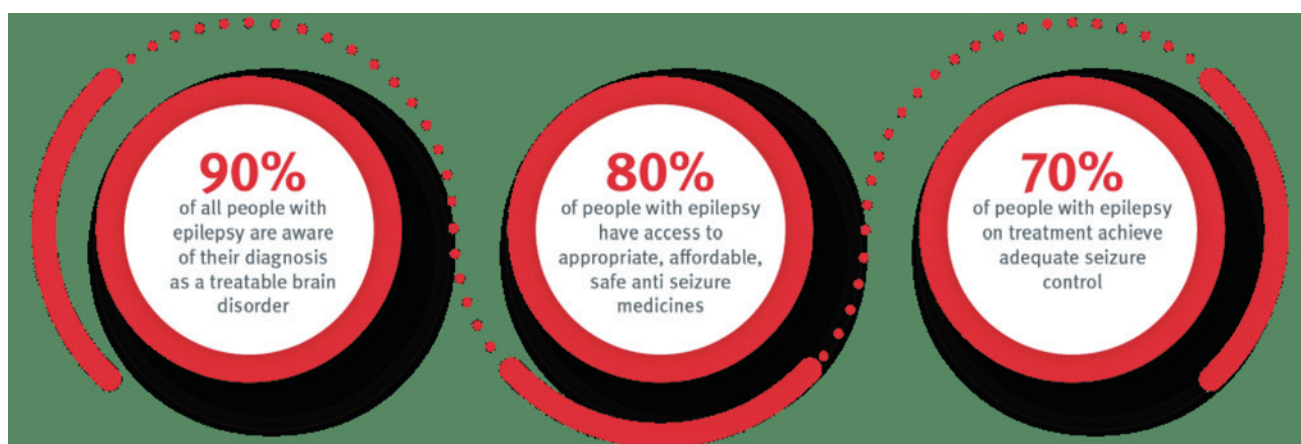


Рис. 1. Заявление МПЭЛ «Эпилепсия 90–80–70»

Figure 1. MPEL statement “Epilepsy 90–80–70”

На вопрос: «Можем ли мы достичь этих целей?» МПЭЛ отвечает утвердительно. Существует сильная доказательная база, подтверждающая осуществимость всех перечисленных выше целей. Выявить, диагностировать и лечить эпилепсию можно с помощью включения первичной медико-санитарной помощи. При твердой приверженности правительств, инвестиций, более широком участии и понимании, все три цели (90–80–70) могут быть достигнуты в течение десятилетия.

Таким образом, 10-летний Межсекторальный глобальный план действий по эпилепсии и другим неврологическим расстройствам принят в поддержку всеобщего охвата услугами здравоохранения для устранения нынешних значительных пробелов в укреплении физического и психического здоровья, профилактике, раннем выявлении, уходе, лечении и реабилитации, а также удовлетворении социальных, экономических, образовательных и инклюзивных потребностей лиц и семей, живущих с эпилепсией и другими неврологическими расстройствами, обеспечения постоянной потребности в исследованиях для улучшения профилактики, раннего выявления, лечения, ухода и реабилитации эпилепсии и других неврологических расстройств.

Эпилептология в НМИЦ им. В. А. Алмазова: настоящее и перспективы. На протяжении всего периода научно-практической деятельности РНХИ им. проф. А. Л. Поленова (с 1926 г.) проблема диагностики и хирургического лечения эпилепсии представляет одну из основных тем научных исследований института. В настоящее время продолжается научная и практическая работа по данной теме. Активно внедряются новые современные методы оперативного лечения с низкими показателями послеоперационных осложнений. Функциональная нейрохирургия — одно из наиболее молодых и бурно развивающихся направлений развития нейрохирургии, включающих методы лечения различных нарушений работы нервной системы путем воздействия на процессы возникновения и проведения нервного импульса. Методы функциональной нейрохирургии могут быть деструктивными (с применением стереотаксических аппаратов) и стимулирующими (с помощью электрических импульсов, воздействующих на патологическую зону). Активно используется микроэлектроника (вживление электродов), электрические импульсы различной частоты и силы для воздействия на очаг заболевания. Стереотаксическая радиочастотная деструкция эпилептического очага применяется для лечения фармакорезистентной эпилепсии с 2018 г. и показала хорошую эффективность в отделении функциональной ней-

рохирургии № 2 (зав. отд. к.м.н. Нездоровина В. Г.). В арсенале нейрохирургов есть все виды хирургических операций при эпилепсии: резективные, деструктивные, нейростимуляция. Пациенты, перенесшие оперативные вмешательства, увеличивают свою социальную активность: работают, создают семьи, становятся родителями. Помощь маленьким пациентам с эпилепсией оказывает отделение детской нейрохирургии. За последний год получено два патента по методам лечения эпилепсии у детей (д.м.н. Маматханов М. Р.).

На сегодняшний день в Центре выполняются три государственных задания по эпилепсии:

1. «Разработка новых подходов в диагностике медиобазальной фармакорезистентной эпилепсии на основе гистопроотеомики эпилептических очагов», 2021–2023 гг., руководитель — д.м.н. Забродская Ю. М., с основной задачей: на основе гистологических и иммуногистохимических изменений в эпилептическом очаге головного мозга у оперированных больных с локально обусловленной височной фармакорезистентной эпилепсией разработать диагностические алгоритмы прогноза и тяжести эпилепсии.

2. «Стратификация рисков, выбор оптимальной стратегии хирургического лечения и прогнозирование исходов у пациентов с фармакорезистентной структурной эпилепсией», 2022–2024 гг., руководитель — к.м.н. Одинцова Г. В., с основной задачей: разработка тактики персонифицированных подходов в выборе хирургического лечения на различных стадиях формирования фармакорезистентной эпилепсии на основании клинико-морфологического анализа, результатов нейровизуализационного и нейрофизиологического исследований.

3. «Разработка методов нейрореабилитации пациентов после хирургического лечения фармакорезистентной эпилепсии на основе персонифицированного подхода», 2023–2025 гг., руководитель — д.м.н. Иванова Н. Е., с основной задачей: разработка персонифицированных методов реабилитации после хирургического лечения фармакорезистентной эпилепсии с целью улучшения функциональных исходов восстановительного лечения и качества жизни пациентов.

В Институте и Центре выполняются гранты по проблемам эпилепсии, проводятся российские и международные клинические исследования новых антиэпилептических препаратов.

Продолжая традиции, в Институте ведутся диссертационные исследования по теме эпилепсии. В 2022 г. защищена кандидатская диссертация Малышевым С. М. (рук. д.м.н. Алексеева Т. М.). Результаты научных исследований ежегодно до-

кладываются на ведущих российских и международных конгрессах. В 2022 г. 8 постерных докладов представлено на 14-м Европейском конгрессе по эпилепсии. В среднем в год публикуется 10–12 статей по проблематике эпилепсии в российских и международных журналах.

В планах коллектива развитие новых смежных тем в эпилептологии: генетические аспекты, применение искусственного интеллекта. Необходимо привлечение молодых специалистов, студентов, аспирантов для научных исследований по широкой и междисциплинарной проблематике эпилепсии.

Мы продолжаем работать вместе, чтобы достичь всех межсекторальных целей и решить задачи каскадной цели 90–80–70 для эпилепсии, поставленные перед медицинским сообществом: повышение осведомленности об излечимости эпилепсии, обеспечение современным лечением, контроль приступов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Благодарности / Acknowledgments

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации № 056-00119-22-00, «Стратификация рисков, выбор оптимальной стратегии хирургического лечения и прогнозирование исходов у пациентов с фармакорезистентной структурной эпилепсией», номер ЕГИСУ — 122011900530–8 (2022–2024 гг.). / Financing. The work was carried out within the framework of the State assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation (No. 056-00119-22-00 Topic 'Risk stratification, selection of optimal surgical treatment strategy and prediction of outcomes in patients with drug-resistant structural epilepsy'). EGISU No. 122011900530–8 (2022–2024).

Список литературы / References

1. Chen Z, Rollo B, Antonic-Baker A, et al. New era of personalised epilepsy management. *BMJ*. 2020; 371:m3658. DOI:10.1136/bmj.m3658.
2. Karlov VA. Epilepsy in children and adult women and men. A guide for doctors. 2nd ed. Moscow: BINOM; 2019. P. 896. In Russian [Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. 2-е изд. Москва: БИНОМ; 2019. С. 896].
3. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017; 88(3):296–303. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003509.

4. Shova NI, Mikhailov VA, Odintsova GV, et al. The Modern View on the Problem of Formation of Suicidal Behavior in Patients with a Pharmacoresistance Form of Epilepsy in the Postoperative Period (Review). *Translational Medicine*. 2019; 6(2):5–11. In Russian [Шова Н.И., Михайлов В.А., Одинцова Г.В. и др. Современный взгляд на проблему формирования суицидального поведения у пациентов с фармакорезистентной формой эпилепсии в послеоперационном периоде (литературный обзор). Трансляционная медицина. 2019; 6(2):5–11]. DOI: 10.18705/2311-4495-2019-6-2-5-11.

5. Mikhalovska-Karlova EP. Epilepsy and society: a new model of attitudes. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S. S. Korsakova*. 2014; 114(4–2):76–81. In Russian [Михаловска-Карлова Е.П. Эпилепсия и общество: новая модель отношений. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. 2014; 114(4–2):76–81].

6. Odintsova GV, Nesterova SV. Peculiarities of family functioning of women of reproductive age with epilepsy and migraine. *Modern Problems of Science and Education*. 2018; 5:39. In Russian [Одинцова Г.В., Нестерова С.В. Особенности семейного функционирования женщин репродуктивного возраста при эпилепсии и мигрени. Современные проблемы науки и образования. 2018; 5:39].

7. Thurman DJ, Begley CE, Carpio A, et al. The primary prevention of epilepsy: A report of the Prevention Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2018; 59(5):905–914. DOI: 10.1111/epi.14068.

8. GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019; 18(5):459–480. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30499-X.

9. World Health Organization. (2019) Epilepsy: a public health imperative: summary. World Health Organization. In Russian [Всемирная организация здравоохранения. (2019) «Эпилепсия. Важнейшая задача общественного здравоохранения. Резюме». Всемирная организация здравоохранения].

<https://iris.who.int/handle/10665/325444> (2019)

10. Краско А.С., Михайлова Н.Ф., Деньгина Н.О. и др. История познания и стигматизации больных эпилепсией. *Здравоохранение*. 2023; 3:16–23. In Russian [Krasko AS, Mikhailova NF, Dengina NO et al. The history of cognition and stigmatization of epilepsy patients. *Healthcare*. 2023; 3:16–23].

Информация об авторах:

Одинцова Галина Вячеславовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник, заведующая НИЛ эпилептологии, РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Абрамов Константин Борисович, к.м.н., заместитель главного врача по нейрохирургии, врач-нейрохирург высшей категории, нейрохирургическое отделение № 2, РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им В. А. Алмазова» Минздрава России;

Иванова Наталия Евгеньевна, д.м.н., профессор, заведующая научным отделом, РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им В. А. Алмазова» Минздрава России;

Самочерных Константин Александрович, д.м.н., профессор РАН, директор РНХИ им. проф. А. Л. Поленова, нейрохирург высшей категории, РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им В. А. Алмазова» Минздрава России;

Хачатрян Вильям Арамович, д.м.н., профессор, заведующий НИЛ нейрохирургии детского возраста, врач-нейрохирург высшей категории, ФГБУ «НМИЦ им В. А. Алмазова» Минздрава России;

Конради Александра Олеговна, д.м.н., профессор, академик РАН, заместитель генерального директора по научной работе, ФГБУ «НМИЦ им В. А. Алмазова» Минздрава России, заведующая НИО артериальной гипертензии, заведующая кафедрой организации управления и экономики здравоохранения, Институт медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им В. А. Алмазова» Минздрава России;

Забродская Юлия Михайловна, д.м.н., заведующая НИЛ патоморфологии нервной системы, РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им В. А. Алмазова» Минздрава России;

Деньгина Нина Олеговна, к.п.н., доцент, лаборант-исследователь, НИЛ эпилептологии, РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Galina V. Odintsova, MD, chief researcher, head of epilepsy research laboratory, Polenov Neurosurgical Institute, Almazov National Medical Research Centre;

Konstantin B. Abramov, MD, deputy chief physician for neurosurgery, neurosurgeon, 2nd Department of Neurosurgery, Polenov Neurosurgical Institute, Almazov National Medical Research Centre;

Natalia E. Ivanova, D.M.Sc., Professor, head of the scientific department of Polenov Neurosurgical Institute, Polenov Neurosurgical Institute, Almazov National Medical Research Centre;

Konstantin A. Samochernykh, D.M.Sc., Professor of the Russian Academy of Sciences, director of Polenov Neurosurgical Institute, high level certificate neurosurgeon, Polenov Neurosurgical Institute, Almazov National Medical Research Centre;

Viliam A. Khachatryan, D.M.Sc., Professor, head of pediatric neurosurgery research laboratory, high level

certificate neurosurgeon, Almazov National Medical Research Centre;

Alexandra O. Konradi, D.M.Sc., Professor, Academician of the RAS, Deputy Director General for Research, Head of Arterial Hypertension Research Department, Head of Public Healthcare Department, Medical Education Institute, Almazov National Medical Research Centre;

Julia M. Zabrodskaya, D.M.Sc., head of nervous system pathology research laboratory, Polenov Neurosurgical Institute, Almazov National Medical Research Centre;

Nina O. Dengina, PhD, Associate Professor, research assistant, epilepsy research laboratory, Polenov Neurosurgical Institute, Almazov National Medical Research Centre.

ХАРАКТЕРИСТИКА ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В РАЙОНАХ КРАЙНЕГО СЕВЕРА И МЕСТНОСТЯХ, ПРИРАВНЕННЫХ К РАЙОНАМ КРАЙНЕГО СЕВЕРА (НА ПРИМЕРЕ РЕСПУБЛИКИ КОМИ)

Узкая А. А., Кампов И. В., Санников А. Л.

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

Контактная информация:

Узкая Алина Александровна,
ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России,
Троицкий пр., д. 51, Архангельск, Россия,
163069.
E-mail: uzkaya.lina@mail.ru

Статья поступила в редакцию 31.03.2023
и принята к печати 09.07.2023.

Резюме

Актуальность. В детском возрасте формируется потенциал развития будущих поколений. Дети, проживающие в районах Крайнего Севера и местностях, приравненных к ним, подвергаются воздействиям сурового климата с недостаточной инсоляцией и неустойчивостью погоды. Вклад в формирование здоровья вносят также своеобразные традиции и образ жизни северных народов, что в совокупности приводит к высокой заболеваемости и инвалидизации детского населения. **Цель.** Проанализировать заболеваемость детей в возрасте от 0 до 14 лет в Республике Коми с 2013 по 2021 гг. **Материалы и методы.** Материалом исследования явились базы данных государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Коми «Республиканский медицинский информационно-аналитический центр» и Федеральной службы государственной статистики с 2013 по 2021 гг. (первичная заболеваемость, инвалидность детей и подростков, младенческая смертность). Для оценки и наглядности иллюстрации тенденций использована линия тренда. Рассчитана величина достоверности аппроксимации R^2 , значения которой свидетельствуют о степени совпадения расчетной линии с данными. **Результаты.** Ведущее место в структуре детской заболеваемости в Республике Коми занимают болезни органов дыхания, травмы, отравления, болезни кожи и подкожной клетчатки, инфекционные и паразитарные болезни. Во всех случаях показатели первичной заболеваемости детей, младенческой смертности и инвалидности в Республике Коми превышали таковые по России. **Заключение.** Суровые климатические условия в Республике Коми являются одним из факторов риска ухудшения здоровья детей практически по всем основным нозологиям.

Ключевые слова: заболеваемость, здоровье детей, Коми, Крайний Север, первичная заболеваемость, районы Крайнего Севера и местности, приравненные к районам Крайнего Севера, Республика Коми, север.

Для цитирования: Узкая А.А., Кампов И.В., Санников А.Л. Характеристика здоровья детей и подростков в районах Крайнего Севера и местностях, приравненных к районам Крайнего Севера (на примере Республики Коми). Трансляционная медицина. 2023;10(4):293-300. DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-4-293-300. EDN: AJWNWE

CHARACTERISTICS OF THE HEALTH OF CHILDREN AND ADOLESCENTS IN THE REGIONS OF THE FAR NORTH AND AREAS EQUATED TO THE REGIONS OF THE FAR NORTH (USING THE EXAMPLE OF THE KOMI REPUBLIC)

Alina A. Uzkaya, Igor V. Kampov, Anatoly L. Sannikov

Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

Corresponding author:

Alina A. Uzkaya,
Northern State Medical University,
Troitskiy ave., 51, Arkhangelsk, Russia,
163069.
E-mail: uzkaya.lina@mail.ru

Received 31 March 2023; accepted
09 July 2023.

Abstract

Background. Children living in the Far North and areas equated to it are exposed to the climate with insufficient insolation and unstable weather. The lifestyle in the North also contributes to the health, which leads to a high incidence and disablement. **Objective.** To analyze the incidence of the children aged 0–14 years in the Komi Republic from 2013 to 2021. **Design and methods.** The research material was the database of the “Republican Medical Information and Analytical Center” and the Federal State Statistics Service from 2013 to 2021. A trend line is used to illustrate trends. The value of the approximation reliability R^2 is calculated, the values of which indicate the degree of coincidence of the calculated line with the data. **Results.** The leading place in the structure of childhood morbidity in the Komi Republic is occupied by respiratory diseases, injuries, poisoning, diseases of the skin, infectious and parasitic diseases. In all cases the rate of primary disease incidence, infant mortality and disability in the Komi Republic exceeded that in Russia. **Conclusion.** Severe climatic conditions in Komi Republic are one of the risk factors for the deterioration of children’s health in almost all nosologies.

Key words: children’s health, Far North, incidence, Komi, Komi Republic, north, primary disease incidence, regions of the Far North and areas equated to regions of the Far North.

For citation: Uzkaya AA, Kampov IV, Sannikov AL. Characteristics of the health of children and adolescents in the regions of the Far North and areas equated to the regions of the Far North (using the example of the Komi Republic). Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2023;10(4):293-300 (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-4-293-300. EDN: AJWNWE

Введение

Анализ состояния здоровья детей и подростков имеет особую актуальность, поскольку именно в данном периоде формируется потенциал развития будущих поколений. Дети, проживающие в районах Крайнего Севера и местностях, приравненных к районам Крайнего Севера Российской Федерации, подвергаются воздействиям сурового северного климата с недостаточной инсоляцией и неустойчивостью погоды. Также данные терри-

тории часто удалены и труднодоступны, население имеет особые традиции и образ жизни, благодаря чему территории выделяются в специальную зону, которая требует особого внимания во всех областях жизни и деятельности. Всего комплекс районов Крайнего Севера и местностей, приравненных к районам Крайнего Севера, охватывает 27 административных образований — субъектов Российской Федерации, в т. ч. и Республику Коми. По данным научных исследований, в ус-

ловиях севера отмечается ухудшение биологических свойств детского организма, что проявляется высокой заболеваемостью и инвалидизацией детского населения. Указанные особенности коррелируют в первую очередь с неблагоприятными социально-экономическими условиями жизни.

Материалы и методы

Согласно постановлению Правительства Российской Федерации от 16 ноября 2021 г. № 1946, к районам Крайнего Севера Республики Коми относятся Костомукшский городской округ; муниципальные районы: Беломорский, Калевальский, Кемский, Лоухский. К местностям, приравненным к районам Крайнего Севера Республики Коми, относятся городские округа: Сыктывкар, Ухта, Вуктыл; муниципальные районы: Княжпогостский, Койгородский, Корткеросский, Прилузский, Сыктывдинский, Сосногорск, Сысольский, Троицко-Печорский, Удорский, Усть-Вымский, Усть-Куломский [1]. Материалом исследования явились базы данных государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Коми «Республиканский медицинский информационно-аналитический центр», а также Федеральной службы государственной статистики с 2013 по 2021 гг. (первичная заболеваемость, инвалидность детей и подростков, младенческая смертность). Для оценки и наглядности иллюстрации тенденций использована линия тренда. Также рассчитана величина достоверности аппроксимации R^2 , значения которой свидетельствуют о степени совпадения расчетной линии с данными. Чем больше значение R^2 приближается к единице, тем больше соответствие фактического и выровненного распределений. Максимальное значение, которое R^2 может принимать в предельном случае, равно 1.

Результаты исследования

Уровень первичной заболеваемости за средний многолетний период в Республике Коми составил 2 572,2, что в 1,5 раза превышает данный показатель по стране (1 736,2).

Ведущее место в структуре первичной заболеваемости детей в возрасте 0–14 лет, проживающих в Республике Коми, занимают болезни органов дыхания. По итогам 2021 г. более половины всех случаев заболеваний детей в возрасте от 0 до 14 лет относилось к данному классу (68,7 %). В 2021 г. данный показатель составил 1 476,9 случаев на 1 000 детей. За исследуемый период наблюдалось некоторое снижение данного показателя по сравнению с 2013 г., когда первичная за-

болеваемость болезнями органов дыхания составила 1 799,7 ‰ (рис. 1). Заболеваемость болезнями органов дыхания среди данной возрастной группы по России составила 1 146,5 на 1 000 детей. Высокая заболеваемость обусловлена, в первую очередь, сочетанным действием факторов внешней среды. Для территорий Крайнего Севера характерен комплекс экстремальных природно-климатических факторов, создающих риск формирования нарушений здоровья населения. К ним относятся низкие температуры атмосферного воздуха в течение длительного времени, резкие перепады атмосферного давления с высокой амплитудой, высокая влажность воздуха, шквальные ветры, химические аэрогенные факторы и др. Влияние этих факторов способствует функциональной напряженности отдельных органов и систем, снижает биологическую устойчивость организма и приводит к возникновению изменений в тех системах и органах, в которых наиболее полно задействованы резервы и выражены адаптивные перестройки. Вместе с этим глобальное изменение климата на данной территории происходит значительно быстрее, чем в других регионах планеты [5, 6].

На втором месте в структуре заболеваемости детей 0–14 лет, проживающих в Республике Коми, находятся зарегистрированные травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин. Их ранг в структуре заболеваемости не изменился за исследуемый период. В 2021 г. данный показатель составил 149,7 на 1 000 детей, что превышает показатели по России (98,9 ‰) (рис. 2). Структурная значимость данного класса болезней за исследуемый период возросла с 4,9 % до 7 %.

Третье место в структуре первичной заболеваемости в Республике Коми за 2021 г. заняли болезни кожи и подкожной клетчатки, составляя 4,7 %. По сравнению с 2013 г. структурная значимость данного класса болезней за исследуемый период снизилась на 33 % и составила 100,4 на 1 000 детей, тогда как в 2013 г. данный показатель составил 151,8 ‰. В 2017 г. первичная заболеваемость болезнями кожи и подкожной клетчатки незначительно возросла, после чего наблюдалась стойкая тенденция к снижению. В структуре первичной заболеваемости в России данный показатель также находится на третьем месте по частоте встречаемости и составляет 56,8 на 1 000 детей с тенденцией к снижению. Заболеваемость дерматозами народов Севера тесно связана с образом жизни, воздействием неблагоприятных климатических факторов, а также влиянием промышленных предприятий. Наряду с проблемой антропо-

генного и техногенного загрязнений окружающей среды Республики Коми существует и проблема широкого распространения различных биогеохимических аномалий, среди которых ведущее

место принадлежит природному дефициту йода и широкому распространению йододефицитных заболеваний. Территориальной особенностью, имеющей сезонный характер, являются аллерги-

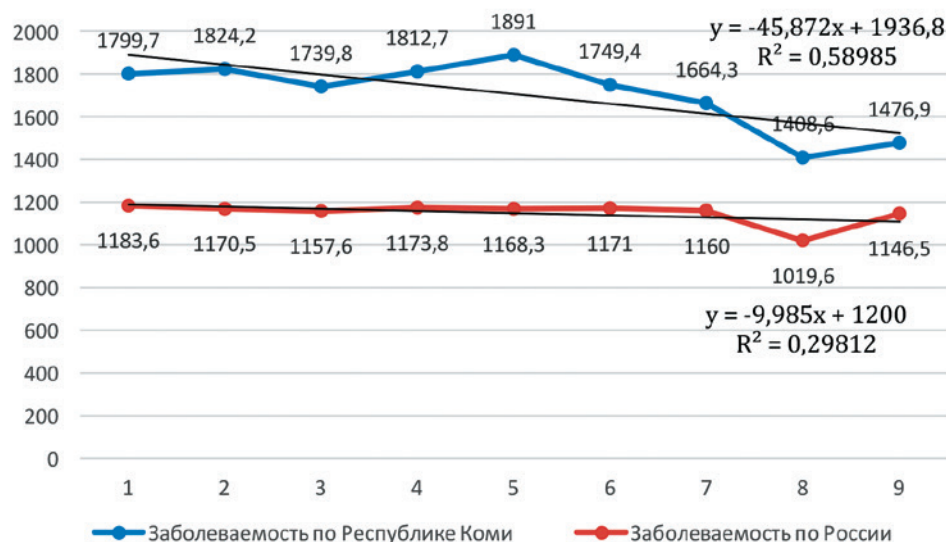


Рис. 1. Динамика первичной заболеваемости болезнями органов дыхания детей по Российской Федерации и Республике Коми за 2013–2021 гг. (‰)

Figure 1. Dynamics of primary incidence of respiratory diseases in children in the Russian Federation and the Komi Republic for 2013–2021 (‰)

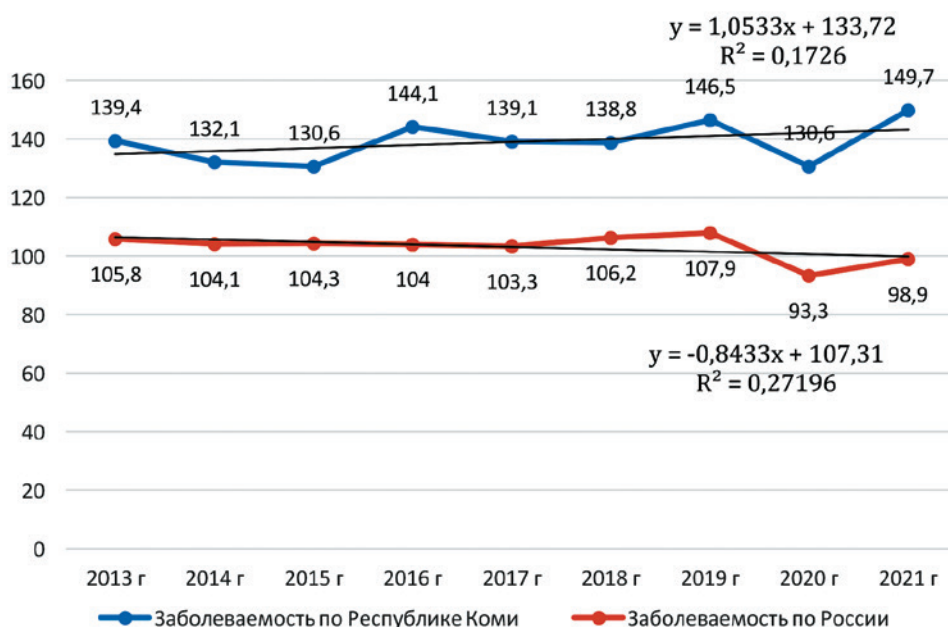


Рис. 2. Динамика травматизма детей 0–14 лет по Российской Федерации и Республике Коми за 2013–2021 гг. (‰)

Figure 2. Dynamics of injuries to children 0–14 years old in the Russian Federation and the Komi Republic for 2013–2021 (‰)

ческие дерматиты, вызванные укусами насекомых (комары, мошки), а также высыпания на коже, связанные с климатогеографическими факторами (холодовая крапивница, простые контактные раздражители (ирритантные) и фотоконтактные дерматиты и др.) (рис. 3) [7].

Инфекционные и паразитарные болезни составили 4,6 % среди причин первичной заболеваемости. В 2021 г. данный показатель равен 99,9 на 1 000 детей, что практически в 2 раза превышает значение по России (54,8 %). С 2014 г. первичная заболеваемость инфекционными болезнями

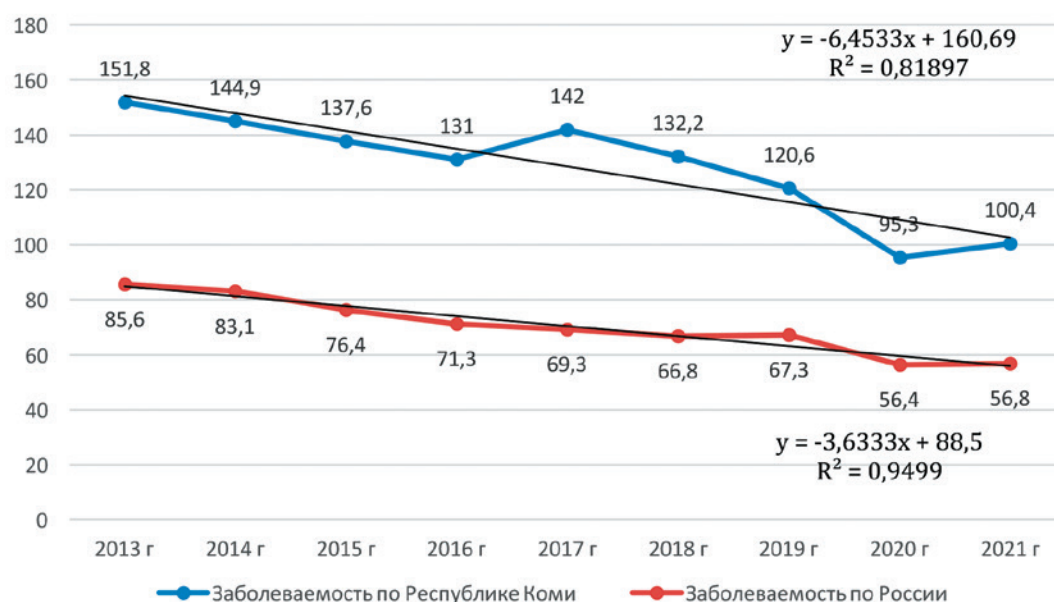


Рис. 3. Динамика первичной заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки детей по Российской Федерации и Республике Коми за 2013–2021 гг. (‰)

Figure 3. Dynamics of primary incidence of diseases of the skin and subcutaneous tissue of children in the Russian Federation and the Komi Republic for 2013–2021 (‰)

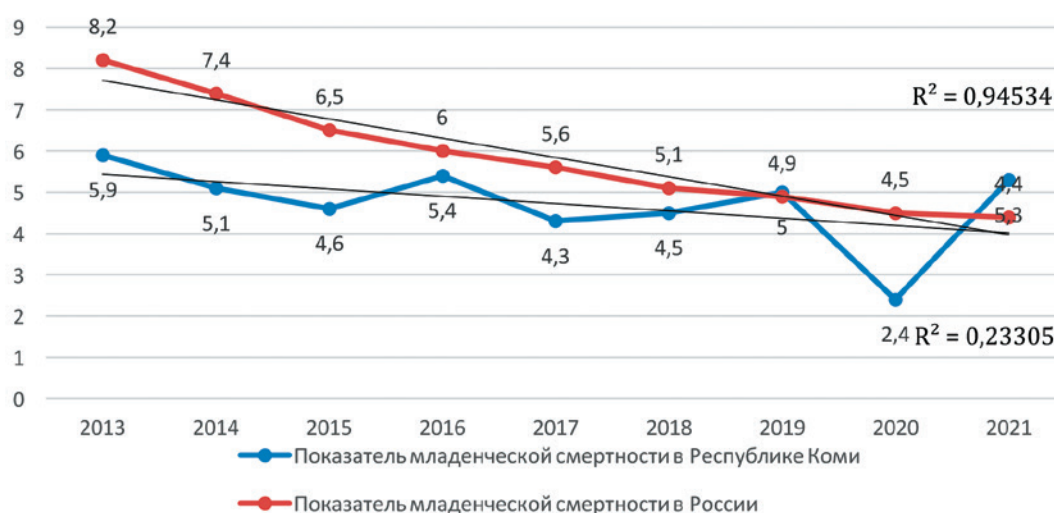


Рис. 4. Показатели младенческой смертности в Российской Федерации и Республике Коми за 2013–2021 гг.

Figure 4. Infant mortality rates in the Russian Federation and the Komi Republic for 2013–2021

незначительно снижалась до 2016 г. и составила 106,1 на 1 000 детей (2016 г.), после чего в течение 3 лет наблюдался рост заболеваемости, составляя 123,9 на 1 000 детей в 2019 г. В 2020 г. наблюдался значительный спад показателя до 89,5 %.

Болезни глаза и его придатков составляют 2 % среди основных причин первичной заболеваемости среди детей 0–14 лет, проживающих в Респу-

блике Коми. В 2021 г. данный показатель равен 45,2 на 1 000 детей и практически равен показателю по России (41,6 %). За исследуемый период показатель снизился на 45,5 % (по сравнению с 2013 г., когда первичная заболеваемость болезнями глаза и его придатков составила 91,5 на 1 000 детей). До 2020 г. первичная заболеваемость болезнями глаза и его придатков по Республике Коми превы-

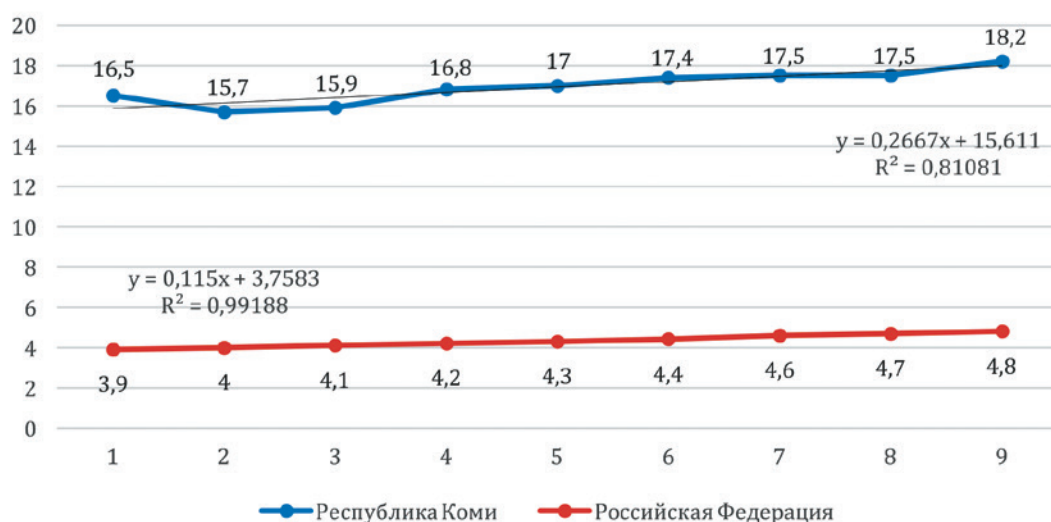


Рис. 5. Показатели общей детской инвалидности в России и Республике Коми за 2013–2021 гг.

Figure 5. Indicators of general childhood disability in Russia and the Komi Republic for 2013–2021

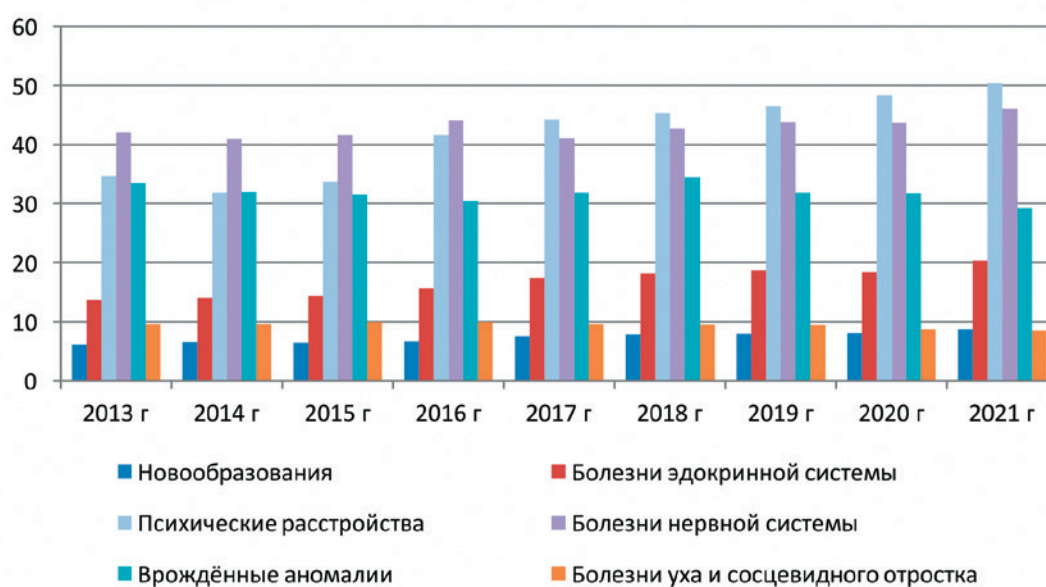


Рис. 6. Уровни основных причин детской инвалидности в Республике Коми на 10 000 детского населения

Figure 6. Levels of the main causes of childhood disability in the Komi Republic per 10,000 child population

шала таковую по России. А в последние 2 года показатели заболеваемости практически сравнялись.

Болезни органов пищеварения составляют 1,9 % среди основных причин первичной заболеваемости среди детей в возрасте от 0 до 14 лет, проживающих в Республике Коми. В 2013 г. показатель заболеваемости по Республике Коми превышал значение по России на 43,12 %, составляя 116,5 ‰ и 81,4 ‰ соответственно. В 2019 г. первичная заболеваемость по Республике Коми резко снизилась с 92 на 1 000 детей до 49,1 в 2020 г., в 2021 г. данная тенденция к снижению сохраняется, показатель первичной заболеваемости составляет 41 ‰ по Республике Коми и 48,8 ‰ по России.

Показатель младенческой смертности в Республике Коми превысил таковой по Российской Федерации в 2019 г. (5 ‰ и 4,9 ‰ соответственно) и в 2021 г. (5,3 ‰ по Республике Коми и 4,4 ‰ по России) (рис. 4). Несмотря на то что по стране показатель младенческой смертности неуклонно снижается, в Республике Коми наблюдаются скачки данного показателя в 2016 г. (5,4 ‰), 2019 г. (5 ‰) и 2021 г. (4,4 ‰). Наиболее низким показатель младенческой смертности был в 2020 г. (2,4 ‰) и был ниже такового по России практически в 2 раза. Наиболее частыми причинами смертности детей в возрасте до года в Республике Коми являются врожденные аномалии, деформации, хромосомные нарушения, внутриутробная гипоксия и асфиксия в родах, болезни нервной и эндокринной систем [2, 3].

Показатели детской инвалидности в Республике Коми превышают аналогичные показатели в России примерно в 4 раза (рис. 5). Отмечается рост числа детей-инвалидов за исследуемый период.

Основными причинами инвалидности среди детей Республики Коми являются психические расстройства, болезни нервной системы, врожденные аномалии, болезни эндокринной системы, болезни уха и сосцевидного отростка, новообразования (рис. 6).

Суровые климатические условия в приарктических территориях Российской Федерации, в том числе в Республике Коми, являются одним из факторов риска ухудшения здоровья детей практически по всем основным нозологиям. Структура первичной заболеваемости детей и подростков, проживающих в Республике Коми, не отличается от таковой по Российской Федерации, но ее показатели превышают средние значения по стране. Лидирующие позиции в первичной заболеваемости занимают болезни органов дыхания, детский травматизм и болезни кожи и подкожной клетчатки. Показатели общей детской инвалидности по Республике Коми почти в 4 раза превышают

показатели по России. Наиболее частыми причинами инвалидности являются болезни нервной системы, психические расстройства и врожденные аномалии развития. Показатели младенческой смертности, снижаясь, также превышают средние показатели по России.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Resolution of the Government of the Russian Federation of 16.11.2021 N 1946 "On Approval of the List of Districts of the Far North and Localities Equated to the Regions of the Far North, in order to provide state Guarantees and Compensations for Persons Working and Living in These Areas and Localities, Recognition of Some Acts of the Government of the Russian Federation as Invalid and Recognition of Certain Acts not Valid on the Territory of the Russian Federation Council of Ministers of the USSR". In Russian [Постановление Правительства РФ от 16.11.2021 № 1946 «Об утверждении перечня районов Крайнего Севера и местностей, приравненных к районам Крайнего Севера, в целях предоставления государственных гарантий и компенсаций для лиц, работающих и проживающих в этих районах и местностях, признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации и признании не действующими на территории Российской Федерации некоторых актов Совета Министров СССР»]. <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202111170030> (November 2021)
2. Lukina NV, Illarionova NP, Gusakova IV, et al. The main indicators of public health and the state of health of the Komi Republic for 2013–2017: Statistical collection. Syktyvkar: GBUZ RK "RMIATS". 2018. p. 62. In Russian [Лукина Н.В., Илларионова Н.П., Гусакова И.В. и др. Основные показатели здоровья населения и состояния здравоохранения Республики Коми за 2013–2017 гг.: Статистический сборник. Сыктывкар: ГБУЗ РК «РМИАЦ». 2018. С. 62].
3. Guyzer SN, Semyashkina OS, Lukina NV, et al. The main indicators of public health and the state of health of the Komi Republic for 2017–2021: Statistical collection. Syktyvkar: GBUZ RK "RMIATS". 2022. P. 208. In Russian [Гайзер С.Н., Семьяшкина О.С., Лукина Н.В. и др. Основные показатели здоровья населения и состояния здравоохранения Республики Коми за 2017–2021 гг.: Статистический сборник. Сыктывкар: ГБУЗ РК «РМИАЦ». 2022. С. 208].
4. Rosstat: data on primary morbidity of children 0–14 years old for 2013–2021. In Russian [Заболеваемость]

мость детей в возрасте 0–14 лет по основным классам болезней за 2013–2021]. <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (December 2022)

5. Shur PZ, Kiryanov DA, Kamaltdinov MR, et al. To assess the risk to public health caused by the influence of climatic factors in the conditions of the Far North. Health risk analysis. 2022; 3:53–62. In Russian [Шур П.З., Кирьянов Д.А., Камалтдинов М.Р. и др. К оценке риска для здоровья населения, обусловленного влиянием климатических факторов в условиях Крайнего Севера. Анализ риска здоровью. 2022; 3:53–62]. DOI: 10.21668/health.risk/2022.3.04.

6. Klein SV, Zemlyanova MA, Koldibekova YuV, et al. Climatic and chemical factors of the risk of health of the population of regions of the Arctic and subarctic zones: population and subpopulation levels. 2022; 3: 39–52. In Russian [Клейн С.В., Землянова М.А., Кольдибекова Ю.В. и др. Климатические и химические факторы риска здоровью населения регионов арктической и субарктической зон: популяционный и субпопуляционный уровни. Анализ риска здоровью. 2022;3: 39–52]. DOI: 10.21668/health.risk/2022.3.03.

7. Tsai AV, Rusak YuE, Efanova EN. Primary incidence of dermatoses in Selkups — one of the peoples of the Far North (sedentary and nomadic population). Attending Physician. 2020; 23(11): 12–14. In Russian [Цай А.В., Русак Ю.Э., Ефанова Е.Н. Первичная заболеваемость дерматозами у селькупов — одного из народов Крайнего Севера (оседлое и кочевое население). Лечащий Врач. 2020; 23(11): 12–14]. DOI: 10.26295/OS.2020.32.99.002.

Информация об авторах:

Узкая Алина Александровна, ординатор 1 года по специальности дерматовенерология ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Кампов Игорь Валерьевич, студент педиатрического факультета, ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России;

Санников Анатолий Леонидович, д.м.н., профессор, заместитель директора Института общественного здоровья, здравоохранения и социальной работы по научной деятельности, ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России.

Author information:

Alina A. Uzkaya, 1st year resident, specialty of dermatovenerology, Almazov National Medical Research Centre;

Igor V. Kampov, student, pediatric faculty, Northern State Medical University;

Anatoly L. Sannikov, D.M.Sc., Professor, Deputy Director of Public Health, Health and Social Work for Scientific Activity, Northern State Medical University.

ISSN 2311-4495
ISSN 2410-5155 (Online)
УДК 616.36-008.5:
616.155.194.18:616-053.3/7

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СОЧЕТАННОЙ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У РЕБЕНКА С СИНДРОМОМ ЖЕЛТУХИ

Крылова И. А., Малявская С. И., Левицкий С. Н., Торопыгина Т. А.,
Турабов И. А.

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

Контактная информация:

Крылова Ирина Анатольевна,
ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России,
пр. Троицкий, д. 51, Архангельск, Россия,
163069.
E-mail: i-prosperity@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 02.03.2023
и принята к печати 16.05.2023.

Резюме

Диагностика сочетанной генетической патологии, протекающей с синдромом желтухи, является сложной задачей, поскольку некоторые болезни имеют схожие клинические проявления, но разный генез, что существенно влияет на установление диагноза и тактику терапии. Желтушное окрашивание кожи вследствие гипербилирубинемии в любом возрасте требует немедленного обследования для установления ее генеза и проведения дифференциальной диагностики между инфекционными и неинфекционными болезнями. Спектр состояний, сопровождающихся синдромом желтухи, обширен и включает более 50 различных заболеваний. Основными механизмами надпеченочной желтухи являются: во-первых, нарушение захвата и глюкуронирования билирубина в печени, во-вторых, повышенное разрушение эритроцитов вследствие гемолиза или при утилизации крови при внутренних кровотечениях. Первый механизм реализуется при синдроме Жильбера, в то время как второй механизм надпеченочной желтухи часто обусловлен гемолитическими анемиями.

В рассматриваемом клиническом примере показана реализация двух патогенетических форм желтухи у одного пациента — надпеченочной, обусловленной наследственным стоматоцитозом 2 типа и синдромом Жильбера, а также механической желтухи, обусловленной желчнокаменной болезнью. Авторы статьи обращают внимание на необходимость углубленного обследования пациента, если течение заболевания не полностью укладывается в классическую клиническую картину. Использование метода секвенирования нового поколения наряду с традиционными методами лабораторной и инструментальной диагностики позволило установить точный диагноз и определить тактику ведения пациента.

Ключевые слова: гемолитическая анемия, дети, ксероцитоз, синдром Жильбера, стоматоцитоз 2 типа.

Для цитирования: Крылова И.А., Малявская С.И., Левицкий С.Н., Торопыгина Т.А., Турабов И.А. Клинический случай сочетанной генетической патологии у ребенка с синдромом желтухи. Трансляционная медицина. 2023;10(4):301-308. DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-4-301-308. EDN: ALADDL

CLINICAL CASE OF COMBINED GENETIC PATHOLOGY IN A CHILD WITH JAUNDICE SYNDROME

Irina A. Krylova, Svetlana I. Malyavskaya, Sergey N. Levitskyi,
Tatiana A. Toropygina, Ivan A. Turabov

Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

Corresponding author:

Irina A. Krylova,
Northern State Medical University,
Troitskiy ave., 51, Arkhangelsk, Russia,
163069.
E-mail: i-prosperity@yandex.ru

Received 02 March 2023; accepted 16 May 2023.

Abstract

Diagnosis of a combined genetic pathology that occurs with jaundice syndrome is a difficult task, because of common clinical manifestations for several diseases having different genesis and requiring specific diagnosis and treatment tactics. Icteric staining of the skin due to hyperbilirubinemia at any age requires immediate examination to establish its genesis and differential diagnosis between infectious and non-infectious diseases. The spectrum of diseases accompanied by jaundice syndrome includes more than 50 different diseases. The main mechanisms of suprahepatic jaundice are: firstly, a violation of the capture and glucuronidation of bilirubin in the liver, and secondly, an increased destruction of red blood cells due to hemolysis or during the disposal of blood during internal bleeding. The first mechanism is realized in Gilbert's syndrome, while the second mechanism of suprahepatic jaundice is often due to hemolytic anemia.

In presented clinical case, the implementation of two pathogenetic forms of jaundice in one patient is shown — suprahepatic, caused by type 2 hereditary stomatocytosis and Gilbert's syndrome, as well as obstructive jaundice, caused by cholelithiasis. The special attention should be paid to precise patient examination, if disease manifestations are not consistent with classical clinical picture. The use of a new generation sequencing method, along with traditional diagnostics methods, made it possible to establish an accurate diagnosis and determine the tactics of patient management.

Key words: children, Gilbert's syndrome, hemolytic anemia, stomatocytosis type 2, xerocytosis.

For citation: Krylova IA, Malyavskaya SI, Levitskyi SN, Toropygina TA, Turabov IA. Clinical case of combined genetic pathology in a child with jaundice syndrome. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2023;10(4):301-308 (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-4-301-308. EDN: ALADDL

Список сокращений: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ГА — гемолитическая анемия, ГГТ — гаммаглутамилтрансфераза, Глюкозо-6 ФДГ — глюкозо-6 фосфатдегидрогеназа, ЖКБ — желчнокаменная болезнь, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, МРХПГ — магнитно-резонансная холангиопанкреатография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, НК — недостаточность кровообращения, ОАК — общий анализ крови, ОАМ — общий анализ мочи, ОБП — органы брюшной полости,

ОРЭ — осмотическая резистентность эритроцитов, РДКБ — Российская детская клиническая больница, г. Москва, РЦ — ретикулоциты, РЭС — ретикулоэндотелиальная система, СПбГПМУ — Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, УДХК — урсодезокси-холевая кислота, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФСШ — функциональный систолический шум, ЦП — цветной показатель, ЩФ — щелочная фосфатаза, ЭР — эритроциты, Нб — гемоглобин, НУ — единицы Хаунсфилда.

Введение

Желтушное окрашивание кожи вследствие гипербилирубинемии в любом возрасте требует немедленного обследования для установления ее генеза и проведения дифференциальной диагностики между инфекционными и неинфекционными заболеваниями. Спектр заболеваний, сопровождающихся синдромом желтухи, обширен и включает более 50 различных названий.

Причиной истинной желтухи является нарушение равновесия между образованием и экскрецией билирубина. При повышении уровня общего билирубина более 30–70 мкмоль/л происходит заметное желтушное окрашивание склер, при 55–80 мкмоль/л — видна желтушность кожи, яркая желтуха наблюдается при цифрах более 120 мкмоль/л [1, 2].

На первых шагах диагностики для определения патогенетической группы желтухи (по Блюгер А.Ф., 1968 г.) необходимо исследовать показатели общего, непрямого и прямого билирубина [3]. При преобладании непрямого фракции билирубина более 85 % — желтуха относится к надпеченочной, если прямой билирубин составляет более 15 % от общего — к подпеченочной, повышение уровня прямого и непрямого билирубина характерно для печеночной желтухи [2].

Основными механизмами надпеченочной желтухи являются: во-первых, нарушение захвата и глюкуронирования билирубина в печени, во-вторых, повышенное разрушение эритроцитов вследствие гемолиза или при утилизации крови при внутренних кровотечениях. Первый механизм реализуется при синдроме Жильбера, общий билирубин при этом повышается в пределах 100 мкмоль/л и обуславливает желтушное окрашивание кожи и склер.

Генетической основой синдрома Жильбера является изменение уровня экспрессии гена UGT1A1 во второй хромосоме, в локусе 2q37.1, что связано с изменением числа динуклеотидных повторов ТА в промоторной области гена (rs8175347). В норме промоторная область гена содержит не более 6 ТА-повторов (аллель дикого типа). Увеличение их до 7 (структура tandemных повторов в референтной последовательности: a-(ТА)7-taa) (аллель *28) или 8 (a-(ТА)8-taa) (аллель *37)) приводит к снижению экспрессии гена UGT1A1 и снижению функциональной активности глюкуронилтрансферазы. Частота встречаемости данного синдрома составляет 3–10 % и отличается в различных этнических популяциях [4–6].

Второй механизм надпеченочной желтухи часто обусловлен гемолитическими анемиями. Ускоренное разрушение эритроцитов при ГА мо-

жет быть обусловлено как внутриклеточными (патология мембраны, ферментов эритроцита, гемоглобина), так и внеклеточными причинами (яды, несовместимость группы крови по системе АВО, поражение мембраны эритроцита активированным комплементом или антителами) [7]. Для наследственных ГА характерны различные клеточные дефекты эритроцитов, для приобретенных ГА — внеклеточные. В целом для ГА характерно сочетание анемического синдрома с желтухой или иктеричностью склер, слизистых, наличие гипербилирубинемии за счет повышения непрямого фракции, уробилируинурии при внутрисосудистом или смешанном гемолизе, спленомегалии, реже гепатомегалии. Лабораторные тесты при ГА показывают повышение уровня ЛДГ, наличие ретикулоцитоза свыше 5 %.

Часто осложнением гемолитической анемии и синдрома Жильбера является холелитиаз, который может обуславливать развитие подпеченочной желтухи, из-за нарушения оттока желчи в двенадцатиперстную кишку. Это связано с высвобождением большого количества продуктов обмена гемоглобина, основная деградация которых происходит в печени, в связи с чем печень перерабатывает в 10–15 раз больше разрушенных эритроидных клеток, чем у здорового человека, поэтому содержание большого количества желчных пигментов приводит к формированию желчных камней.

В данной статье показана реализация двух патогенетических форм желтухи у одного пациента: надпеченочной — за счет сочетания ГА и синдрома Жильбера, а также подпеченочной, обусловленной желчнокаменной болезнью и развитием механической желтухи. Авторы статьи обращают внимание на необходимость углубленного обследования больного, если течение заболевания не полностью укладывается в классическую клиническую картину. Использование современных методов генетической диагностики позволило установить точный диагноз и определить тактику ведения пациента.

Клинический случай

Девочка И. проживает в сельской местности. Рождена от IV беременности, протекавшей на фоне отягощенного акушерского анамнеза, ОРВИ на 21–22 неделе, угрозы преждевременных родов на 26 неделе беременности, маловодия, инфекции мочевых путей. Роды II, срочные, при рождении вес 3 310 г, рост 52 см, по Апгар 8/9 баллов. Отмечалась ранняя неонатальная желтуха с 1 дня жизни до 2–3 степени по Крамеру, гипербилируби-

немия до 217 мкмоль/л, проводилась фототерапия с эффектом — снижение билирубина до 161 мкмоль/л. Выписана из роддома на 5-е сутки, желтуха сохранялась до 2 недель. В весе прибавляла достаточно. Профпрививки по календарю. В возрасте 3 месяцев отмечалось снижение гемоглобина до 100 г/л, исследование сывороточного железа и ферритина не проводилось, получала фолиевую кислоту, витамин В6 без эффекта, в динамике через 2 мес. — гемоглобин 103 г/л, через 6 мес. наблюдения, в возрасте 9 мес. — ЭР $4,4 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 93 г/л, назначены препараты железа, фолиевая кислота и витамин В6 — лечение без эффекта. Через 2 недели появился желтушный оттенок кожи, в связи с чем ребенок в возрасте 9 мес. 25 дней госпитализирован в отделение патологии детей раннего возраста. При поступлении физическое развитие среднее, гармоничное, кожа с желтушным оттенком, признаки рахита, печень + 2 см из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется, стул желтой кашицей, без примесей, моча светлая. Лабораторно установлена: нормохромная, нормоцитарная, гиперрегенераторная анемия, признаки гемолитической анемии (табл. 1), трансаминазы, коагулограмма в норме, ОРЭ — min — 0,48 % (норма 0,46–0,48 %) NaCl, max 0,16 % NaCl (норма 0,32–0,34 %), амплитуда резистентности повышена — 0,32 (норма 8–20). Прямая проба Кумбса — отрицательная. Группа крови 0(I) Rh (+).

ОАК, ОАМ без патологии. УЗИ ОБП — реактивные изменения печени.

Установлен диагноз: анемия легкой степени, не исключается гемолитическая. Сопутствующий диагноз: рахит II, подострое течение, ФСШ, НК 0. В лечении получала грудное молоко, прикормы по возрасту, витамин Е. К моменту выписки через 6 дней выраженной динамики лабораторных показателей не отмечалось (табл. 1), желтушность кожи и склер, гепато- и спленомегалия отсутствовали. В плане дальнейшего ведения рекомендовано наблюдение гематолога, витамин Д, фолиевая кислота 2 мг в сутки, витамин Е, урсофальк 10 мг/кг/сутки. После выписки из стационара наблюдалась у гематолога с диагнозом по МКБ-10 — D 59.4 Другие неаутоиммунные гемолитические анемии. В динамике за 6 месяцев наблюдения — сохранялось повышение общего билирубина с преобладанием непрямого, отмечалась гиперрегенераторная анемия легкой степени, периодически отмечалась субмиктеричность склер и желтушность кожи, эпизодов изменения цвета мочи не наблюдалось. Вирусные гепатиты В и С в процессе наблюдения были исключены.

В возрасте 1 г. 7 мес. с целью уточнения генеза анемии прошла обследование в РДКБ. По результатам обследования сделано заключение: у ребенка с анемией, нормоцитозом эритроцитов, ретикулоцитозом до 6,3 %, гипербилирубинемией до 83,5 мкмоль/л данных за иммунный генез ане-



Рис. 1. Пациентка И. Основные клинические события

Figure 1. Patient I. Main clinical events

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей за период наблюдения

Table 1. Dynamics of laboratory parameters during the observation period

	При поступлении в стационар в возрасте 9 мес. 25 дней	При выписке из стационара в возрасте 10 мес.	В период от 1 до 4 лет	При госпитализации в хирургическое отделение в возрасте 4 г. 5 мес.
ЦП	0,9	0,85	0,9	0,85
Эр ($\times 10^{12}/л$)	3,17	3,18	3,1–3,4	3,7
Нб (г/л)	94	96	98–106	116
РЦ (%)	6,08		5,6–7,06	
Средний объем Эр	Норма	Норма		Норма
Среднее содержание Нб в Эр	Норма	Норма		Норма
Микроскопия мазка крови	анизоцитоз++, полихроматофилия++, пойкилоцитоз++, анизохромия+			
ЩФ (увеличена во сколько раз)	1,3			
ЛДГ (увеличена во сколько раз)	1,2		2–3	
ГГТ (ЕД/л)				218
Общий билирубин (мкмоль/л)	85,2	75,5	92,8–129,3	509,4
Непрямой билирубин (%)	88,9	87,8	88,5–89,8	61,7
АЛТ/АСТ (ЕД/л)	14/47,8			196/132
СРБ (мг/л)	0,03			

мии, мембрано-, гемоглобинопатии нет. Уровень глюкозо-6-ФДГ эритроцитов не снижен. По данным миелограммы исключена дизэритропоэтическая анемия. Вероятнее всего, у ребенка имеется наследственная гемолитическая анемия, обусловленная нарушением активности ферментов эритроцитов. Установлен диагноз: наследственная гемолитическая анемия, связанная с нарушением активности ферментов эритроцитов, среднетяжелая форма (рис. 1). В лечении получала фолиевую кислоту и УДХК. Рекомендовано продолжить прием препаратов фолиевой кислоты и УДХК, провести генетическое исследование — NSG панель «Гемолитические анемии».

В течение последующих 2 лет наблюдалась у гематолога — периодически отмечалась желтушность кожи, в анализах крови сохранялась

имеющаяся тенденция: нормоцитарная гиперрегенераторная анемия, повышение общего и непрямого билирубина (табл. 1). В лечении получала фолиевую кислоту до 3 мг в сутки и УДХК в дозе 10 мг/кг в сутки.

В возрасте 2 г. 9 мес. девочке проведена молекулярно-генетическая диагностика синдрома Жильбера — показанием к исследованию было наличие выявленной мутации, характерной для синдрома Жильбера, у старшего брата пациентки. У больной был установлен генотип с дополнительной динуклеотидной вставкой (ТА) в гомозиготной форме -7ТА/7ТА, мутация в гене UGT1A1. Консультирована гастроэнтерологом, даны рекомендации по режиму, питанию, рекомендовано продолжить прием УДХК в дозе 10 мг/кг/сутки. В последующем, в течение года ребенка периодически бес-

покоили боли в животе, отмечено два эпизода пожелтения склер и кожи на фоне ОРЗ, при увеличении дозы фолиевой кислоты до 6 мг отмечалось постепенное угасание желтухи, билирубин до 105 мкмоль/л, непрямой 90,8 %, ЛДГ — верхняя граница нормы, трансаминазы в норме, в ОАК — гиперрегенераторная анемия легкой степени, печень по краю реберной дуги, селезенка не пальпировалась. УЗИ ОБП — без патологии.

Запланированное NGS секвенирование ДНК с использованием панели «Гемолитические анемии, эритроцитозы и гемохроматозы» проведено в Центре Д. Рогачева в 2022 году, возрасте 4 г. 1 мес. Выявлена мутация в гене KCNN4. В 6 экзоне гена KCNN4 обнаружена миссенс-мутация: замена 940T>C, которая привела к замене аминокислоты в белке: Ser314Pro. Данная замена (rs1969582489) не встречается в базах данных полиморфизмов человека и описана в одной публикации, где выявлено ее влияние на развитие стоматоцитоза 2 типа (ксероцитоза) [8–10].

В возрасте 4 лет 5 мес. девочка была госпитализирована в хирургическое отделение центральной районной больницы. За три дня до госпитализации у ребенка на фоне нормальной температуры отмечались резкие боли в животе, двукратная рвота, оформленный стул, через 2 дня от начала заболевания появилась желтушность кожи, иктеричность склер. При обследовании обнаружено повышение общего билирубина в 25 раз, прямая фракция преобладала и составила 38,4 %, АЛТ/АСТ увеличены в 5 раз, холестаз — ГГТ увеличена в 9 раз (табл. 1). В ОАК анемия легкой степени, лейкоциты в норме, гранулоциты — 54,5 %. При УЗИ ОБП выявлено расширение холедоха. С диагнозом «желчнокаменная болезнь, осложненная холедохолитиазом и механической желтухой» ребенок направлен в областной центр — детское хирургическое отделение г. Архангельска. Проведено МСКТ брюшной полости — обнаружено сгущение содержимого желчного пузыря, взвесь конкрементов — отдельные до 7 x 5 мм в поперечнике и менее, общий печеночный проток и холедох расширены до 5 мм, в просвете холедоха — в интрапаренхиматозном отделе не исключается конкремент до 3,4 x 3,1 x 4 мм, плотностью до 61 НУ, селезенка не увеличена. Ребенок получал консервативное лечение в течение недели — цефалоспорины внутримышечно, спазмолитики, инфузионную терапию. Контрольное УЗИ ОБП через 7 дней терапии показало отсутствие конкремента в холедохе, наличие признаков желчнокаменной болезни, отключенный желчный пузырь. Проведено консультирование с федеральными центрами — СПбГПМУ и РДКБ, рекомендована плановая лапароскопическая холе-

цистэктомия. От госпитализации на федеральные базы мать ребенка отказалась, запланировано хирургическое лечение в г. Архангельске. Через 1 месяц ребенок был госпитализирован в детское хирургическое отделение для плановой холецистэктомии. При проведении УЗИ ОБП — в просвете желчного пузыря обнаружены множественные, мелкие до 5,0 мм конкременты, при МСКТ брюшной полости в начальных отделах холедоха обнаружена рентгенконтрастная тень, размером до 3,5 мм. Холедох до 4 мм. Учитывая наличие конкремента в холедохе, было необходимо проведение папиллосфинктеротомии и с извлечением конкремента, в связи с чем ребенок был госпитализирован в хирургическое отделение СПбГПМУ. При обследовании в федеральном центре — при МРХПГ убедительных данных за нарушение желчных протоков не получено, признаков билиарной гипертензии нет. Оперативное лечение не проводилось, ребенку рекомендован постоянный прием УДХК и фолиевой кислоты, наблюдение гастроэнтеролога и гематолога по месту жительства.

Через 4 месяца после госпитализации, в возрасте 4 г. 10 мес., отмечалось усиление желтушности кожи, склер, осмотрена гематологом и гастроэнтерологом, при проведении УЗИ ОБП — отмечена положительная динамика в сравнении с предыдущими данными, полученными 4 месяца назад: вместо множественных мелких конкрементов в желчном пузыре обнаружен один конкремент размерами 0,49 x 0,34 содержимое однородное, стенка не уплотнена, эвакуаторная функция не нарушена, селезенка не увеличена. При лабораторном исследовании сохранялась анемия легкой степени, умеренный ретикулоцитоз. Зафиксирована гипербилирубинемия до 128,2 мкмоль/л, с преобладанием непрямой фракции, ЛДГ, ЩФ, ГГТ, показатели липидного профиля были в пределах нормы. Состояние расценено как обострение синдрома Жильбера, даны рекомендации по соблюдению режима дня, диеты, ограничению приема некоторых лекарств и контакта с химическими веществами, приему УДХК и фолиевой кислоты. Ребенку рекомендовано динамическое наблюдение гематологом и гастроэнтерологом с диагнозом: наследственная гемолитическая анемия, стоматоцитоз 2 типа (ксероцитоз), бескризовое течение. Синдром Жильбера (генотип -7ТА/7ТА). Осложнение: желчнокаменная болезнь, II стадия, болевая форма с типичными желчными коликами. В плане — повторная консультация в РДКБ для подбора терапии.

Обсуждение

Диагностика генетических заболеваний, а тем более их сочетаний — не простая задача. Многие

болезни встречаются с очень низкой частотой, описание которых порой не встречается в базах данных полиморфизмов человека. Секвенирование нового поколения — Next Generation Sequencing (NGS), позволяет проводить широкомасштабный анализ генетической информации. Мультигенное таргетное секвенирование с использованием диагностических панелей позволяет верифицировать редкие генетические мутации, обуславливающие различные заболевания [11].

В приведенном клиническом примере проводился дифференциальный диагноз по синдрому желтухи с непрямой гипербилирубинемией. У пациентки были выявлены признаки гемолитической анемии, исключены иммунные причины гемолиза, полученные результаты обследования свидетельствовали в пользу наследственной гемолитической анемии с развитием внутриклеточного гемолиза [7]. Дальнейшее обследование и наблюдение за течением заболевания показало, что не все клинико-лабораторные показатели укладывались в группу ферментопатий эритроцитов, уровень глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы был в норме. Современный метод NGS секвенирование ДНК позволил определить редкий тип наследственной анемии — стоматоцитоз 2 типа (ксероцитоз), который характеризуется наличием сморщенных, с низким содержанием ионов и воды дегидратированных эритроцитов, нормальной или повышенной ОРЭ, бескризовым нетяжелым течением анемии, которая сопровождается спленомегалией, иногда дефицитом фолиевой кислоты, часто осложняется желчнокаменной болезнью [12]. Все вышеперечисленные клинико-лабораторные проявления присутствовали в клинической картине нашей пациентки и укладывались в диагноз «стоматоцитоз 2 типа (ксероцитоз)». Кроме того, развитие надпеченочной желтухи у данной больной было обусловлено снижением функциональной активности глюкуронилтрансферазы — выявлен гомозиготный генотип -7ТА/7ТА, характерный для болезни Жильбера. Развитие подпеченочной механической желтухи с преобладанием прямого билирубина было обусловлено осложнением наследственной гемолитической анемии и синдрома Жильбера — желчнокаменной болезнью, осложненной холедохолитиазом. Множественные конкременты желчного пузыря были обнаружены при УЗИ и МСКТ органов брюшной полости, в холедохе — один конкремент с плотностью 61 НУ, который через 1 месяц при МРХПГ не визуализировался. Известно, что камни размером до 1 см с плотностью до 100 НУ могут успешно растворяться на фоне литолитической терапии

УДХК [13], возможно в данном случае на фоне литолитической и консервативной терапии холедохолитиаза произошло растворение неплотного камня холедоха или его перемещение в кишечник по желчевыводящим путям.

У данной пациентки, с учетом верифицированного наследственного ксероцитоза в сочетании с синдромом Жильбера в долгосрочной перспективе одним из важных направлений является длительная литолитическая терапия, с целью профилактики холелитиаза.

Таким образом, использование современных молекулярно-генетических технологий наряду с классическими диагностическими исследованиями позволяет прогнозировать течение заболевания, назначать адекватную терапию и осуществлять профилактику осложнений.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Zinoviev EV, Tsygan VN, Dergunov AV, et al. Pathological physiology of the digestive system. SPb.: SpecLit, 2017. P. 103. In Russian [Зиновьев Е.В., Цыган В.Н., Дергунов А.В. и др. Патологическая физиология системы пищеварения: учеб. пособие / Под ред. В. Н. Цыгана. СПб: СпецЛит, 2017, с. 103].
2. Zakharova IN, Goryainova AN, Kholodova IN, et al. Differential diagnosis of neonatal jaundice. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2016; 7:56–65. In Russian [Захарова И.Н., Горайнова А.Н., Холодова И.Н. и др. Дифференциальный диагноз желтух у детей раннего возраста. Медицинский Совет. 2016; 7:56–65]. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-07-56-65.
3. Mokhova OG, Kankasova MN, Pozdeeva OS. Jaundice syndrome in pediatric practice. Practical medicine. 2018; 8: 43–49. In Russian [Мохова О.Г., Канкасова М.Н., Поздеева О.С. Синдром желтухи в практике педиатра. Практическая медицина. 2018; 8:43–49].
4. Volkov AN. Population genetic research of the mutation in ugt1a1 gene associated with reduced activity of liver UDPglucuronosyltransferase A1. Fundamental and Clinical Medicine. 2020; 5(3):59–65. In Russian [Волков А.Н. Популяционно-генетическое исследование мутации гена UGT1A1, ассоциированной со сниженной функцией печеночной УДФ-глюкуронилтрансферазы A1. Фундаментальная и клиническая медицина. 2020; 5(3):59–65]. DOI: 10.23946/2500-0764-2020-5-3-59-65.
5. Volkov AN, Tsurkan EV. Age and gender distribution among the patients with Gilbert's syndrome. Fundamental and Clinical Medicine. 2021;6(2):75–81. In

Russian [Волков А.Н., Цуркан Е.В. Изучение половозрастных особенностей пациентов с синдромом Жильбера. Фундаментальная и клиническая медицина. 2021; 6(2):75–81]. DOI: 10.23946/2500-0764-2021-6-1-75-81.

6. Volkov AN, Khabieva SM, Smirnova EY, et al. The genetic diagnostics of mutations UGT1A1 in practice of modern medicine. *Klin Lab Diagn*. 2018; 63(3):186–192. DOI: 10.18821/0869-2084-2018-63-3-186-192.

7. Romanenko NA. Hereditary hemolytic anemia. Membranopathy (lecture) part 1. *Bulletin of hematology*. 2022; 1:25–33. In Russian [Романенко Н.А. Наследственные гемолитические анемии. Мембранопатии (лекция). Часть 1. Вестник гематологии. 2022; 1:25–33].

8. Ohya S, Matsui M, Kajikuri J, et al. Downregulation of IL-8 and IL-10 by the Activation of Ca²⁺-Activated K⁺ Channel KCa3.1 in THP-1-Derived M2 Macrophages. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(15):8603. DOI: 10.3390/ijms23158603.

9. Seo CH, Cui HS, Kim JB. Altered KCa3.1 expression following burn injury and the therapeutic potential of TRAM-34 in post-burn hypertrophic scar formation. *Transl Res*. 2021; 236:133–146. DOI: 10.1016/j.trsl.2021.04.007.

10. Fermo E, Monedero-Alonso D, Petkova-Kirova P, et al. Gardos channelopathy: functional analysis of a novel KCNN4 variant. *Blood Adv*. 2020; 4(24):6336–6341. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003285.

11. Suspitsin EN, Tyurin VI, Imyaninov EN, et al. Whole exome sequencing: principles and diagnostic capabilities. *Pediatrician*. 2016; 7(4):142–146. In Russian [Суспицын Е.Н., Тюрин В.И., Имянитов Е.Н. и др. Полноэкзомное секвенирование: принципы и диагностические возможности. Педиатр. 2016; 7(4):142–146]. DOI: 10.17816/PED74142-146.

12. Mitsura EF, Romashevskaya IP, Novik DK. Stages of diagnosis of hemolytic anemia in children. Gomel: GU “RSPC RMiEC”, 2017. P. 20. In Russian [Мицура Е.Ф., Ромашевская И.П., Новик Д.К. Этапы диагностики гемолитических анемий у детей. Гомель: ГУ «РНПЦ РМи-ЭЧ», 2017. С. 20].

13. Seliverstov PV, Skvortsova TE, Sitkin SI, et al. Treatment Options for Patients with Gallstones (Cholelithiasis). *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2019; 14:44–51. In Russian [Селиверстов П.В., Скворцова Т.Э., Ситкин С.И. и др. Возможности терапевтического лечения больных желчнокаменной болезнью. Медицинский Совет. 2019; 14:44–51]. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-14-44-51.

Информация об авторах:

Крылова Ирина Анатольевна, к.м.н., доцент, кафедра педиатрии, ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России;

Малыавская Светлана Ивановна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии, ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России;

Левицкий Сергей Николаевич, к.б.н., доцент, кафедра медицинской биологии и генетики, ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России;

Торопыгина Татьяна Альбертовна, к.м.н., доцент, кафедра педиатрии, ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России;

Турабов Иван Александрович, д.м.н., заведующий кафедрой детской хирургии, ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России.

Author information:

Irina A. Krylova, MD, Assistant Professor Department of Pediatrics, Northern State Medical University;

Svetlana I. Malyavskaya, D.M.Sc., Professor, Head of Department of Pediatrics, Northern State Medical University;

Sergey N. Levitskyi, Ph.D., Assistant Professor, Department of Medical Biology and Genetics, Northern State Medical University;

Tatiana A. Toropygina, MD, Assistant Professor, Department of Pediatrics, Northern State Medical University;

Ivan A. Turabov, D.M.Sc., Assistant Professor, Head of the Department of Pediatric Surgery, Northern State Medical University.

ПРОВЕРКА МОЩНОСТИ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ С КОМПЬЮТЕРНОЙ ПРОГРАММОЙ СОПРОВОЖДЕНИЯ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ И ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ

Горячко А. Н.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

Контактная информация:

Горячко Александр Николаевич,
Белорусский государственный медицинский университет,
пр. Дзержинского, д. 83, Минск, Беларусь,
220083.
E-mail: goryachko1966@mail.ru

Статья поступила в редакцию 01.06.2023
и принята к печати 30.06.2023.

Резюме

Актуальность. В век современных технологий растет актуальность превентивной и персонализированной медицины, поэтому выявление доклинических маркеров заболевания носит приоритетный характер. **Цель.** Проверка мощности математической модели с компьютерной программой сопровождения для определения вероятности развития врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. **Материалы и методы.** На основании результатов комплексного обследования 113 недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении разработана математическая модель ($z = -4,59 + 2,54 \text{ДНП} + 2,40 \text{ИООВ} + 1,83 \text{ГНКГ} + 1,81 \text{Асфиксия} + 1,66 \text{ЛПЦ} + 0,86 \text{ТП} + 0,74 \text{СРБ} + 0,48 \text{ИПВХ}$) с компьютерной программой сопровождения для определения вероятности развития врожденной пневмонии (<http://pneu.bsmu.by>; <https://www.bsmu.by> в меню Врач/Провизор: «Диагностика врожденной пневмонии»). Проверка мощности проведена с дополнительным набором 58 недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, не включенных в полученную модель. **Результаты.** По итогам исследования получена чувствительность равная 0,95, специфичность — 0,90, прогностическая значимость положительного результата теста — 0,95, прогностическая значимость отрицательного результата теста — 0,90, отношение правдоподобия — 9,93. **Заключение.** Результаты внешней валидации свидетельствуют о высокой мощности математической модели с компьютерной программой сопровождения для определения вероятности развития врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении.

Ключевые слова: врожденная пневмония, компьютерная программа, математическая модель, мощность, недоношенные новорожденные, ROC-анализ.

Для цитирования: Горячко А.Н. Проверка мощности математической модели с компьютерной программой сопровождения для определения вероятности развития врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Трансляционная медицина. 2023;10(4):309-315. DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-4-309-315. EDN: ALKYFF

CHECKING THE POWER OF THE MATHEMATICAL MODEL WITH A COMPUTER PROGRAM TO DETERMINE THE PROBABILITY OF DEVELOPING CONGENITAL PNEUMONIA IN PREMATURE NEWBORNS WITH VERY LOW AND EXTREMELY LOW BIRTH WEIGHT

Aliaksandr N. Harachka

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Corresponding author:

Belarusian State Medical University,
Dzerzhinsky ave., 83, Minsk, Belarus,
220083.
E-mail: goryachko1966@mail.ru

Received 01 June 2023; accepted 30 June 2023.

Abstract

Background. In the age of modern technologies, the relevance of preventive and personalized medicine is growing, therefore, the identification of preclinical markers of the disease is a priority. **Objective.** Checking the power of a mathematical model with a computer support program to determine the probability of developing congenital pneumonia in premature newborns with very low and extremely low birth weight. **Design and methods.** Based on the results of a comprehensive examination of 113 premature newborns with very low and extremely low birth weight, a mathematical model was developed ($z = -4.59 + 2.54\text{RFIII} + 2.40\text{CVAf} + 1.83\text{HC-DH} + 1.81\text{Asphyxia} + 1.66\text{CCLP} + 0.86\text{TP} + 0.74\text{CRP} + 0.48\text{CPIN}$) with a computer support program to determine the likelihood of developing congenital pneumonia (<http://pneu.bsmu.by>; <https://www.bsmu.by> in the Doctor menu/Pharmacist: "Diagnosis of congenital pneumonia"). The power test was carried out with an additional set of 58 premature newborns with very low and extremely low birth weight, not included in the resulting model. **Results.** The following data were obtained: sensitivity equal to 0.95, specificity — 0.90, prognostic significance of a positive test result — 0.95, prognostic significance of a negative test result — 0.90, likelihood ratio — 9.93. **Conclusion.** The results of external validation indicate the high power of the proposed model with a computer support program for determining the likelihood of developing congenital pneumonia in premature newborns with very low and extremely low birth weight.

Key words: computer program, congenital pneumonia, mathematical model, power, premature newborns, ROC-analysis.

For citation: Harachka AN. Checking the power of the mathematical model with a computer program to determine the probability of developing congenital pneumonia in premature newborns with very low and extremely low birth weight. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2023;10(4):309-315 (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-4-309-315. EDN: ALKYFF

Список сокращений: ВП — врожденная пневмония, ГНКГ — гемодинамические нарушения кровообращения с гипотензией, ДНП — дыхательная недостаточность III степени, ИООВ — изменение объема околоплодных вод, ИПВХ — изменения в плаценте воспалительного характера, ЛПЛЦ — лейкопения или лейкоцитоз, ОП — отношение правдоподобия, ОШ — отношения шансов, ПЗОРТ — прогностическая значимость отрица-

тельного результата теста, ПЗПРТ — прогностическая значимость положительного результата теста, СДР — синдром дыхательных расстройств, СРБ — С-реактивный белок, ТП — тромбоцитопения. 2LL — удвоенный логарифм функции правдоподобия, AUC — площадь под ROC-кривой, F — критерий Фишера, p — вероятность, R² Нэйджелкера — мера определенности, z — математическая модель, χ^2 — хи-квадрат Пирсона.

Введение

Внедрение доказательной медицины, основанной на клинических исследованиях, позволяет врачам использовать оптимальную тактику ведения пациентов. Необходимость персонализированного подхода с применением профилактических, диагностических и лечебных вмешательств принимается исходя из имеющихся сведений об их эффективности и безопасности [1, 2]. Создание «Клинических рекомендаций» невозможно без обработки, хранения огромного массива информации об инструментальных и лабораторных методах исследования, результатах работы врачей, так как требует использования современных компьютерных технологий [3].

Целью работы была проверка мощности математической модели с компьютерной программой сопровождения для определения вероятности развития врожденной пневмонии (ВП) у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении.

Материалы и методы

Проведено обследование 226 недоношенных новорожденных, находившихся в отделении анестезиологии и реанимации (с палатами для новорожденных детей) и педиатрическом отделении для недоношенных новорожденных государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» (ГУ «РНПЦ «Мать и дитя»). Дети поступали на лечение и выхаживание из 22 роддомов и отделений анестезиологии и реанимации учреждений здравоохранения Республики Беларусь в период с 2017 по 2022 гг.

Для разработки математической модели в первой исследуемой группе наблюдались 113 недоношенных новорожденных с ВП, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, синдромом дыхательных расстройств (СДР), родившихся в сроке гестации 28,0 (27,0–30,0) недель, массой тела 990,0 (880,0–1 350,0) г, длиной тела 36,0 (34,0–39,0) см, окружностью головы 26,0 (25,0–28,0) см и окружностью груди 23,0 (22,0–25,0) см.

В связи с невозможностью, на момент проведения исследования, набрать группу недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении, СДР и отсутствием инфекционного заболевания для определения факторов, ассоциированных с ВП у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, в первую группу сравнения были включены 55 недоношенных новорожденных с ВП, низкой массой тела при рождении, СДР, родившихся в сроке гестации 35,0 (33,0–36,0) недель, массой тела 2 080,0

(1 870,0–2 420,0) г, длиной тела 45,0 (42,0–46,0) см, окружностью головы 31,0 (31,0–33,0) см и окружностью груди 30,0 (28,0–31,0) см. Предполагалось, что при результативном разделении групп с ВП и различной массой тела при рождении, на следующем этапе вероятность выделения недоношенных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении и СДР, но без инфекционной патологии будет выше.

Критериями постановки диагноза ВП (Р.23) являлись: наличие инфильтративных теней на рентгенограмме органов грудной клетки в первые 72 часа жизни, клинические и лабораторные данные. Критериями исключения: наличие хромосомной патологии и генетических заболеваний, антенатально выявленные пороки развития, рождение в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета программ Statistica 10 и Microsoft Excel. Для определения различий качественных величин использовался метод хи-квадрат Пирсона (χ^2) или критерия Фишера (F), при статистически значимых различиях проводился расчет отношения шансов (ОШ) с доверительным интервалом ($\pm 95\%$ ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Построение ROC-кривой осуществлялось с помощью уравнения логистической регрессии. По их данным компьютерной программой рассчитывались таблицы с переменными по Вальду, позволяющие построить математическую модель (z). Выбор модели осуществлялся на основании чувствительности, специфичности, оценки площади под ROC-кривой (AUC) с доверительным интервалом ($\pm 95\%$ ДИ), учетом расчетных параметров удвоенного логарифма функции правдоподобия ($-2LL$) и меры определенности (R^2 Нэйджелкера).

Проверка мощности математической модели проводилась на основании результатов чувствительности, специфичности, прогностической значимости положительного результата теста (ПЗПРТ), прогностической значимости отрицательного результата теста (ПЗОПРТ) и отношения правдоподобия (ОП) [4, 5].

С целью практического использования и вычисления вероятности (p) на основании ROC-анализа и полученной математической модели использовалась формула $p = e^z / (1 + e^z)$ для компьютера и программ сопровождения с возможностью дистанционного подключения. Для демонстрации показателей и возможности механического расчета (с помощью инженерного калькулятора) представ-

лена упрощенная модификация данной формулы $p = 1/(1 + e^{-z})$ [6–8].

Для получения высокой точности p расчет всех показателей и программы сопровождения проводился нами только в компьютерной версии $p = e^z/(1 + e^z)$.

Карты обследования новорожденных детей и информированное согласие родителей для участия в исследовании были утверждены на заседании комиссии по медицинской этике ГУ «РНПЦ «Мать и дитя».

Результаты и обсуждение

Определены статистически значимые факторы, ассоциированные с развитием ВП у недоношенных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении из осложнений настоящей беременности — изменение объема околоплодных вод (ИООВ) ($F = 0,04$, $p = 0,007$, ОШ = 5,70 (4,76–6,82)); по результатам гистологического исследования плаценты — изменения в плаценте воспалительного характера (ИПВХ) ($\chi^2 = 5,53$, $p = 0,019$, ОШ = 2,18 (1,74–2,73)); из клинических данных младенца в первые трое суток жизни — дыхательная недостаточность III степени (ДНIII) ($\chi^2 = 66,82$, $p < 0,001$, ОШ = 66,6 (17,36–255,29)), асфиксия ($\chi^2 = 72,71$, $p < 0,001$, ОШ = 27,16 (15,99–46,07)) и гемодинамические нарушения кровообращения с гипотензией, требующие коррекции (ГНКГ) ($\chi^2 = 57,94$, $p < 0,001$, ОШ = 16,54 (11,02–24,81)); из лаборатор-

ных данных — нейтропения или нейтрофилез ($F = 0,06$, $p < 0,001$, ОШ = 13,05 (11,20–15,20)), лейкопения или лейкоцитоз (ЛПЛЦ) ($F = 0,07$, $p < 0,001$, ОШ = 9,15 (7,78–10,75)), сдвиг нейтрофильного индекса ($F = 0,07$, $p < 0,001$, ОШ = 8,73 (7,42–10,27)), тромбоцитопения (ТП) ($F = 0,05$, $p = 0,003$, ОШ = 4,40 (3,67–5,28)) и высокий уровень С-реактивного белка (СРБ) ($\chi^2 = 9,88$, $p = 0,002$, ОШ = 4,14 (3,44–4,98)) [9].

На основании бинарной логистической регрессии с учетом вышеперечисленных факторов выведена математическая формула с универсальным коэффициентом $\chi^2 = 116,87$, $p < 0,001$ (табл. 1).

Высокие значения отрицательного удвоенного логарифма функции правдоподобия $-2LL = 95,586$ и меры определенности $R^2 = 0,698$ подтверждают высокую статистическую значимость переменных модели по Вальду.

Получена математическая формула для недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении:

$$z = -4,59 + 2,54\text{ДНIII} + 2,40\text{ИООВ} + 1,83\text{ГНКГ} + 1,81\text{Асфиксия} + 1,66\text{ЛПЛЦ} + 0,86\text{ТП} + 0,74\text{СРБ} + 0,48\text{ИПВХ},$$

где: ДНIII — дыхательная недостаточность III степени, ИООВ — изменение объема околоплодных вод, ГНКГ — гемодинамические нарушения кровообращения с гипотензией, ЛПЛЦ — лейкопения или лейкоцитоз ($< 5 \times 10^9/\text{л}$ или $> 30 \times 10^9/\text{л}$), ТП — тромбоцитопения ($< 150 \times 10^9/\text{л}$), СРБ —

Таблица 1. Переменные в уравнении для недоношенных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении

Table 1. Variables in the equation for premature infants with very low and extremely low birth weight

Переменная	B	S. E.	Wald	df	Sig	EXP (B)	95 % CI for EXP (B)	
							Lower	Upper
ИООВ	2,40	1,19	4,06	1	0,044	11,07	1,07	114,74
ИПВХ	0,48	0,55	0,78	1	0,377	1,62	0,55	4,75
ДН III степени	2,54	0,92	7,55	1	0,006	12,63	2,07	77,04
Асфиксия	1,81	0,57	9,96	1	0,002	6,08	1,98	18,65
ГНКГ	1,83	0,57	10,45	1	0,001	6,26	2,06	19,03
ЛПЛЦ	1,66	1,04	2,53	1	0,112	5,26	0,68	40,73
ТП	0,86	0,87	0,97	1	0,325	2,36	0,43	13,02
СРБ	0,74	0,67	1,21	1	0,271	2,09	0,56	7,74
Константа	-4,59	1,02	20,34	1	0,000	0,010	—	—

Таблица 2. Классификационная таблица распределения компонентов математической модели

Table 2. Classification table of the distribution of components of a mathematical model

Группа наблюдения	Прогнозируемый вариант		
	Группа		Прогнозируемый процент
	сравнения	исследуемая	
Сравнения	43	12	78,2 %
Исследуемая	6	107	94,7 %
Общий процент	—	—	86,5 %

Таблица 3. Показатели метода определения вероятности развития врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, абс. (%)

Table 3. Indicators of the method for determining the probability of developing congenital pneumonia in premature newborns with very low and extremely low birth weight, abs. (%)

Показатель	Вторая исследуемая группа, n = 37	Вторая группа сравнения, n = 21
ДН III степени	37 (100,0)	9 (42,9)
Асфиксия	37 (100,0)	7 (33,3)
ИПВХ	28 (75,7)	0 (0,0)
ГНКГ	25 (67,6)	0 (0,0)
ТП	17 (45,9)	6 (28,6)
ИООВ	15 (40,5)	6 (28,6)
СРБ	10 (27,0)	5 (23,8)
ЛПЛЦ	3 (8,1)	2 (9,5)

Таблица 4. Классификационная таблица распределения компонентов проверки мощности математической модели

Table 4. Classification table of the distribution of the components of the mathematical model power test

Группа наблюдения	Прогнозируемый вариант		
	Группа		Прогнозируемый процент
	сравнения	исследуемая	
Сравнения	19	2	90,5 %
Исследуемая	2	35	94,6 %
Общий процент	—	—	92,6 %

С-реактивный белок (> 6 мг/л или выше референтного значения), ИПВХ — изменения в плаценте воспалительного характера. В случае, если величина показателя p равна либо больше установленного порогового значения ($\geq 0,73$), вероятность развития ВП высокая.

Определена чувствительность, равная 87,6 %, специфичность — 85,5 % при $AUC = 0,93 \pm 0,048$ (0,89–0,97), $p < 0,001$. С учетом ROC-анализа модели разработана компьютерная программа сопровождения (<http://pneu.bsmu.by>; <https://www.bsmu.by> в меню Врач/Провизор: «Диагностика врожденной пневмонии»), позволяющая дистанционно проводить расчет вероятности развития врожденной пневмонии (табл. 2).

Для проверки мощности модели был проведен дополнительный набор 58 недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, не включенных в ранее полученную модель.

Вторую исследуемую группу составили 37 новорожденных с ВП, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, СДР, родившихся в сроке гестации 29,0 (28,0–30,0) недель, с массой тела 1 200,0 (1 090,0–1 300,0) г, длиной тела 37,0 (36,0–40,0) см, окружностью головы 27,0 (26,0–28,0) см и окружностью груди 24,0 (23,0–25,0) см.

Во вторую группу сравнения вошел 21 недоношенный новорожденный с очень низкой массой тела при рождении и СДР, родившийся в сроке гестации 34,0 (32,0–35,0) недель, с массой тела 1 470,0 (1 410,0–1 480,0) г, длиной тела 41,0 (40,0–42,0) см, окружностью головы 30,0 (29,0–31,0) см и окружностью груди 26,0 (25,0–27,0) см. Недоношенных с экстремально низкой массой тела при рождении и СДР без инфекционной патологии в нашем исследовании не было.

Проведен учет параметров метода определения вероятности развития ВП у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении (табл. 3).

С помощью компьютерной программы сопровождения (<http://pneu.bsmu.by>; <https://www.bsmu.by> в меню Врач/Провизор: «Диагностика врожденной пневмонии») проведен прогностический расчет для 58 недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении (табл. 4).

Между 43/55 (78,2 %) недоношенными группы сравнения и 107/113 (94,7 %) недоношенными исследуемой группы согласно компьютерному прогнозу (табл. 2) и 19/21 (90,5 %) недоношенными второй группы сравнения ($\chi^2 = 1,53$, $p = 0,216$) и 35/37 (94,6 %) недоношенными второй исследуемой

группы ($\chi^2 = 0,00$, $p = 0,982$) согласно клиническому исследованию (табл. 4) по таблицам распределения и прогностических расчетов значимых различий не выявлено.

При проверке мощности математической модели получен следующий результат: чувствительность — 0,95, специфичность — 0,90, ПЗПРТ — 0,95, ПЗОПТ — 0,90, ОП — 0,93.

Заключение

Результаты внешней валидации свидетельствуют о высокой мощности математической модели с компьютерной программой сопровождения для определения вероятности развития врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении.

Использование данной компьютерной программы в прикладной медицине позволит усовершенствовать практическую работу врача. Высокая достоверность в определении риска развития ВП среди недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении повысит уровень диагностики данного заболевания, тем самым уменьшит риск развития осложнений и длительность пребывания в стационаре, что снизит затраты здравоохранения в отношении данной категории пациентов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Suchkov SV, Abe H, Antonova EN, et al. Personalized medicine as an updated model of national health-care system. part 1. strategic aspects of infrastructure. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2017; 62(3):7–14. [Сучков С.В., Абэ Х., Антонов Е.Н. и др. Персонализированная медицина как обновляемая модель национальной системы здравоохранения. Часть 1. Стратегические аспекты инфраструктуры. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017; 62(3):7–14]. DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–3–7–14.
- Dedov II. Personalized medicine. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2019; 74(1):61–70. In Russian [Дедов И.И. Персонализированная медицина. Вестник РАМН. 2019; 74(1):61–70]. DOI: 10.15690/vramn1108.
- Luchinin AS. Prognostic Models in Medicine. Clinical oncohematology. 2023; 16(1):27–36. In Russian [Лучинин А.С. Прогностические модели в медицине.

Клиническая онкогематология. 2023; 16(1):27–36]. DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-1-27-36.

4. Lang TA, Sesik M. How to describe statistics in medicine: an annotated guide for authors, editors and reviewers. M.: Prakticheskaya medicina, 2011. P. 480. In Russian [Ланг Т.А., Сесик М. Как описать статистику в медицине: аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов. М.: Практическая медицина, 2011. С. 480].

5. Petri A, Sebin K. Visual medical statistics: textbook. 3rd edition. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. P. 216. In Russian [Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. 3-е издание. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. С. 216].

6. Gaisienok OV. Forecasting risk analysis of detection for carotid artery stenosis based on serum levels grading of lipoprotein (a). Health risk analysis. 2022; (3):133–142. In Russian [Гайсёнок О.В. Анализ прогнозирования выявления каротидного атеросклероза в зависимости от градаций уровня липопротеина. Анализ риска здоровью. 2022; (3):133–142]. DOI: 10.21668/health.risk/2022.3.13.

7. Serobabov AS, Hebanenko EV, Denisova LA, et al. Development of an expert system for early diagnosis of diseases: software tools for primary processing and identification of dependencies. Omsk Scientific Bulletin. 2018; 4(160):179–184. In Russian [Серобабов А.С., Чебаненко Е.В., Денисова Л.А. и др. Разработка экспертной системы ранней диагностики заболеваний: программные средства первичной обработки и выявление зависимостей. Омский научный вестник. 2018; 4(160):179–184]. DOI: 10.25206/1813-8225-2018-160-179-184.

8. Panina YS, Narkevich AN, Dmitrenko DV. Predicting the course of mesial temporal lobe epilepsy using logistic regression methods and classification trees. Doktor. Ru. 2022; 21(4):30–35. In Russian [Панина Ю.С., Наркевич А.Н., Дмитренко Д.В. Прогнозирование течения мезиальной височной эпилепсии с использованием методов логистической регрессии и деревьев классификации. Доктор.Ру. 2022; 21(4):30–35]. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-4-30-35.

9. Harachka AN, Sukalo AV, Pavlovich TP. Model for determining the probability of congenital pneumonia in premature newborns with very low and extremely low birth weight. Pediatriya. Vostochnaya Evropa. 2022; 10(3):351–357. In Russian [Горячко А.Н., Сукало А.В., Павлович Т.П. Модель определения вероятности развития врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Педиатрия. Восточная Европа. 2022; 10(3):351–357]. DOI: 10.34883/PI.2022.10.3.006.

Информация об авторах:

Горячко Александр Николаевич, к.м.н., доцент, 1-я кафедра детских болезней, Белорусский государственный медицинский университет.

Author information:

Aliaksandr N. Harachka, MD, Associate Professor, 1st Department of Children's Diseases, Belarusian State Medical University.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЗЕРКАЛЬНОМ СИНДРОМЕ (СИНДРОМЕ БАЛЛАНТАЙНА)

Романовский А. Н.^{1,2}, Овсянников Ф. А.³, Осипова А. В.^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Родильный дом № 17», Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Овсянников Филипп Андреевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: sivers1@gmail.ru

Статья поступила в редакцию 21.03.2023
и принята к печати 10.07.2023.

Резюме

Зеркальный синдром (синдром Баллантайна) — редкое осложнение беременности, развивающееся на фоне отека плода иммунного или неиммунного генеза, при котором у беременной пациентки развивается клинический симптомокомплекс, схожий с тяжелой преэклампсией. Целью настоящего обзора является представить современный взгляд на этиопатогенез, диагностику и особенности ведения беременности, осложненной зеркальным синдромом. Перинатальные потери при синдроме Баллантайна достигают 56–67 %. Пусковым фактором развития зеркального синдрома являются состояния, при которых развивается генерализованный отек плода и плаценты, что приводит к развитию водянки у матери. Коррекция причины отека плода приводит к регрессу клинической симптоматики у беременной. Специалистам в области фетальной хирургии необходимо учитывать возможность развития этого состояния и при проведении внутриматочной коррекции синдромов фето-фетальной трансфузии, а также быть готовыми к его своевременной диагностике и лечению.

Ключевые слова: зеркальный синдром, монохориальное многоплодие, отек плода, синдром анемии-полицитемии, синдром Баллантайна, фетоскопическая лазерная коагуляция, фето-фетальный трансфузионный синдром.

Для цитирования: Романовский А.Н., Овсянников Ф.А., Осипова А.В. Современные представления о зеркальном синдроме (синдроме Баллантайна). Трансляционная медицина. 2023;10(4):316-321. DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-4-316-321. EDN: ALTOPY

CURRENT VIEW ON MIRROR SYNDROME (BALLANTYNE'S SYNDROME)

Artem N. Romanovsky^{1,2}, Fillip A. Ovsyannikov³, Anastasia V. Osipova^{1,2}

¹ Saint Petersburg University, Saint Petersburg, Russia

² Maternity Clinic 17, Saint Petersburg, Russia

³ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Fillip A. Ovsyannikov,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.

E-mail: sivers1@gmail.ru

Received 21 March 2023; accepted 10 July 2023.

Abstract

Mirror syndrome (Ballantyne syndrome) is a rare complication of pregnancy that develops on the background of fetal edema of immune or non-immune origin, in which a pregnant woman develops a clinical symptomocomplex similar to severe preeclampsia. The purpose of this review is to present a modern view on the etiopathogenesis, diagnosis and management of pregnancy, complicated by mirror syndrome. Perinatal losses in Ballantyne syndrome reach 56–67 %. The triggering factor in the development of mirror syndrome are conditions in which generalized edema of the fetus and placenta develops, which leads to the development of dropsy of the mother. Correction of the cause of fetal edema leads to regression of clinical symptoms in a pregnant woman. Specialists in the field of fetal surgery should be aware of the possibility of developing this condition during intrauterine correction of twin-to-twin transfusion syndrome

Key words: Ballantyne's syndrome, fetal hydrops, fetoscopic laser coagulation, mirror syndrome, monochorionic twin, twin anemia-polycythaemia syndrome, twin-to-twin transfusion syndrome.

For citation: Romanovsky AN, Ovsyannikov FA, Osipova AV. Current view on mirror syndrome (Ballantyne's syndrome). Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2023;10(4):316-321 (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-4-316-321. EDN: ALTOPY

Синдром Баллантайна (зеркальный синдром) — редкое осложнение беременности, развивающееся на фоне отека плода иммунного или неиммунного генеза, при котором у беременной пациентки развивается клинический симптомокомплекс, схожий с тяжелой преэклампсией [1, 2]. Впервые сочетанное развитие водянки у матери и генерализованного отека плода и плаценты вследствие гемолитической болезни было описано великим шотландским акушером Джоном Вильямом Баллантайном в 1892 году в книге «Болезни и деформации плода» [3]. Баллантайн описал генерализованный отек плода в своей книге как «редкое состояние плода, характеризующееся общей анасаркой с присутствием жидкого выпота в перитонеальной, плевральной

и перикардальной полостях, и обычно отеком плаценты; приводящее к гибели плода или ребенка до, во время или вскоре после рождения. Следует различать его от состояний, таких как асцит или перитонит плода, отек новорожденных, врожденный элевантиаз или сифилис новорожденных. Я считаю, что также необходимо дифференцировать с состоянием, называемым hydrops sanguinolentus плода. В то же время я считаю, что некоторые случаи, описанные авторами как проявление фетального перитонита или hydrops sanguinolentus, в реальности были проявлениями генерализованного отека у плодов, погибших in utero» [4].

В дальнейшем для этого состояния было предложено множество терминов, таких как псевдо-

токсемия, синдром водянки беременных, тройной отек, преэклампсия с ранней манифестацией [2, 5]. Термин «зеркальный синдром» был предложен в 1956 году O'Driscoll как отражение развития схожих симптомов у матери и плода, характерных для данного осложнения беременности [6].

Синдром Баллантайна — редкое состояние, истинная частота встречаемости которого точно не известна, в силу того что во многих случаях оно правильно не диагностируется [6]. По данным систематического обзора S. Allarkia, опубликованного в 2017 году, в научной литературе сообщалось о 113 случаях зеркального синдрома за период с 1956 по 2016 годы [1, 6].

Патогенетические механизмы развития синдрома Баллантайна остаются до конца не изученными [1, 5, 6]. Зеркальный синдром описан при одноплодной и многоплодной беременности, развивается как при иммунном (при резус-изосенсибилизации), так и при неиммунном отеке плода (при специфических осложнениях монохориального многоплодия, крестцово-копчиковой тератоме, структурных аномалиях сердца, хориоангиоме плаценты, фетальных аритмиях, антенатальном инфицировании вирусами Коксаки и парвовирусом В19) [1, 2, 5]. По данным Allarkia, зеркальный синдром развивался преимущественно на фоне следующих сопутствующих перинатальных осложнений: анемия плода (16,8 %), резус-изосенсибилизация (16,8 %), многоплодная беременность (16,8 %), фето-фетальный трансфузионный синдром (13,2 %), инфекции парвовирусом В19 (12,3 %), цитомегаловирусом (2,7 %), вирусом Коксаки (0,8 %) и метаболических нарушений (0,8 %). Большинство авторов считает, что патогенетические механизмы развития синдрома Баллантайна и преэклампсии сходны [1, 5, 6]. Пусковым событием является развитие отека плаценты, который влечет гипоксическое повреждение плацентарной ткани, что приводит к дисбалансу широкого спектра антиангиогенных факторов в организме матери [7]. Доказана ассоциация зеркального синдрома с fms-подобной тирозинкиназой-1 (sFlt-1), растворимым эндоглином (sEng) и плацентарным фактором роста (PIGF) [1, 5, 6]. Известно, что sFlt-1 является вазоконстрикторным агентом и антагонистом PIGF [9]. Увеличение уровня sFlt-1 и sEng вследствие гипоксического повреждения ткани плаценты приводит к генерализованной эндотелиальной дисфункции в организме беременной [5–7]. Повышение концентрации антиангиогенных факторов было выявлено при зеркальном синдроме, ассоциированном с цитомегаловирусной инфекцией [10], иммунном и неиммунном отеке [11], а также при специфических

осложнениях монохориального многоплодия [12]. Косвенным признаком, подтверждающим ведущую этиологическую роль антиангиогенных факторов в развитии синдрома Баллантайна, является снижение уровня b-XГЧ на фоне регресса клиники у пациентки после фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов плаценты при фето-фетальном трансфузионном синдроме [13]. Вероятно, концентрации b-XГЧ отражают степень повреждения плацентарной ткани, а не являются непосредственной причиной развития симптоматики у матери [7]. Учитывая сходные изменения в балансе антиангиогенных факторов, как при преэклампсии, так и при зеркальном синдроме, De Olivera в 2011 году предположил, что развитие клиники того или иного состояния зависит от соотношения концентраций sFlt-1:PIGF. По мнению De Olivera, показатель отношения sFlt-1:PIGF более 85 приводит к развитию преэклампсии. В свою очередь при зеркальном синдроме наблюдаются более высокие концентрации PIGF, что вероятно связано с увеличением объема плаценты за счет ее отека.

Зеркальный синдром обычно манифестирует между 16 и 34 неделями беременности, при этом более половины случаев диагностируют в 26,5–27,5 недель [5, 6]. Тем не менее, в литературе описаны случаи развития зеркального синдрома в 39 недель [14]. Диагностика синдрома Баллантайна в большинстве случаев основана на сочетании характерных симптомов со стороны плода и матери, однако в некоторых случаях клинические проявления со стороны плода могут выявляться на 1–2 недели раньше развития клиники у матери, и наоборот. Дифференциальная диагностика синдрома Баллантайна у беременных имеет определенные сложности из-за схожей симптоматики с тяжелой преэклампсией. Наиболее частыми симптомами со стороны матери являются избыточная прибавка веса и водянка (84–89,3 %), артериальная гипертензия (60,1–60,7 %), умеренная анемия и гемодилюция (46,4–51,3 %), альбуминурия и протеинурия (42,9 %), диспноэ и отек легких (30 %), повышение уровня мочевой кислоты и креатинина (20,3–25 %), умеренное повышение печеночных ферментов (19,4–19,6 %), олигурия (15–16,1 %), головная боль и зрительные нарушения (12,3–14,3 %), тошнота и рвота (5,2 %) [5, 6]. Отличительными особенностями зеркального синдрома являются:

- ранний дебют до 20 недель;
- наличие сопутствующего отека плаценты и водянки плода;
- наличие выраженной гемодилюции (анемии и гипоальбуминемии), а не гемоконцентрации;
- повышение уровня мочевой кислоты;

- отсутствие гиперрефлексии в неврологическом статусе пациентки;
- отсутствие тромбоцитопении;
- обратимость клинической симптоматики на фоне разрешения отека плода [1].

Основным методом диагностики данного состояния является ультразвуковое исследование плода и плаценты с оценкой фетоплацентарного кровотока. Ведущим симптомом, хотя и не всегда присутствующим, является генерализованный отек плода, который выявляется в 94,7 % случаев [6]. Наиболее характерными локализациями скопления жидкости в организме плода являются перитонеальная полость (47,6 %), подкожная клетчатка (38,3 %), плевральная полость (32,7 %), перикардальное пространство (27,1 %) [6]. Кроме того, могут присутствовать и другие сопутствующие ультразвуковые симптомы, такие как отек плаценты (62,8 %), многоводие (33,6 %), аномалии развития плода (17,6–20 %), органомегалия (16,8 %), опухоли (15 %) и маловодие (13,2 %) [6].

В прошлом изоиммунизация вносила значимый вклад в развитие зеркального синдрома (почти в 50 %), однако статистический анализ не выявил ее влияние на перинатальные потери при этом состоянии [6]. Исторически вклад гемолитической болезни в развитие генерализованного отека плода безусловно был значительным, и отнюдь не случайно первое описание клинической картины было связано с резус-конфликтом при беременности. Однако в последние десятилетия проблеме профилактики и лечения гемолитической болезни плода было уделено большое внимание, что привело к значительным успехам в борьбе с этой патологией, что значительно снизило частоту развития отека плода при изоиммунизации по резус-фактору. В современной периодической литературе большинство описанных клинических случаев синдрома Баллантайна связано не с гемолитической болезнью плода или развитием внутриутробной инфекции, а со специфическими осложнениями монохориального многоплодия. В частности, в сериях клинических наблюдений отечественных авторов [1, 2] сообщается о развитии синдрома Баллантайна при фето-фетальном трансфузионном синдроме и синдроме анемии-полицитемии. При синдромах хронической фето-фетальной трансфузии прогрессирующее ухудшение состояния одного или обоих плодов с формированием отека плода в большинстве случаев непредсказуемо и может развиваться даже на фоне успешной внутриматочной коррекции с применением фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов плаценты [15] как этап восстановления гемодинамики

как плода-донора, так и реципиента. По данным Костюкова (2017 г.), при IV стадии фето-фетального синдрома по классификации R. Quintero частота развития зеркального синдрома составляет до 20 % случаев. По данным литературы, патологические симптомы у матери полностью купируются в среднем в течение 8–9 суток с момента устранения причины, спровоцировавшей развитие отека плода, или прерывания беременности [2]. По данным К. D. Heuyborne, селективный фетотид отека плода также приводит к разрешению синдрома Баллантайна [2]. Таким образом, специалистам в области фетальной хирургии необходимо принимать во внимание возможность развития зеркального синдрома при ведении пациенток с фето-фетальным трансфузионным синдромом, а также тяжелыми формами синдрома анемии-полицитемии и дифференцировать это состояние с тяжелой преэклампсией, требующей экстренного родоразрешения. При зеркальном синдроме схожая клиническая симптоматика обратима на фоне разрешения отека плода и плаценты, что сохраняет возможный шанс рождения здоровых детей [1].

Для лечения зеркального синдрома используются различные подходы, которые в процентном соотношении представлены следующим образом: методы фетальной хирургии (28,3 %), медикаментозные (23,9 %), кесарево сечение (19,5 %), индукция в роды (12,4 %), симптоматическое лечение (9,7 %), селективный фетотид (4,4 %). Методы фетальной хирургии включают в себя внутриматочные переливания крови, фетоскопическую лазерную коагуляцию анастомозов плаценты, селективный фетотид, амниоцентез, перитонеально-амниотическое и торако-амниотическое шунтирование и дилатацию аортального клапана. По данным статистического анализа, все методы фетальной хирургии значительно улучшают выживаемость плодов, независимо от этиологии генерализованного отека плода. В литературе есть единичные сообщения о разрешении симптомов зеркального синдрома у матери на фоне лечения тахикардии у плода с применением сердечных гликозидов, назначаемых матери [5]. Индукция в роды также статистически достоверно улучшает выживаемость плодов [6]. Некоторые авторы описывают эффективное лечение отека легких у беременной на фоне синдрома Баллантайна, развившегося вследствие внутриутробной инфекции парвовирусом В19, с использованием диуретиков, блокаторов кальциевых каналов и β -адреноблокаторов [5]. Таким образом, тактика лечения зеркального синдрома в первую очередь должна основываться на коррекции этиологического фак-

тора, спровоцировавшего формирование отека плода и плаценты. Этиопатогенетическая терапия дополняется симптоматическим лечением матери с применением гипотензивных средств (блокаторов кальциевых каналов, б-блокаторов), диуретиков, коррекции гипопроотеинемии и анемии. В ситуации, когда этиология отека плода неясна или коррекция его неэффективна, единственным методом лечения зеркального синдрома остается родоразрешение [1].

При зеркальном синдроме прогноз в отношении здоровья матери и плодов в большинстве случаев неблагоприятный. Течение данного состояния при отсутствии лечения приводит к серьезным нарушениям функционирования систем органов беременной, вплоть до развития интерстициального отека легких, почечной и печеночной недостаточности, тяжелого анемического синдрома, требующих длительной интенсивной терапии [1, 2]. Однако, учитывая обратимое течение патологического процесса после родоразрешения, в литературе не описано случаев летального исхода у беременных при зеркальном синдроме [6]. Перинатальные потери при синдроме Баллантайна достигают 56–67 %, при этом антенатальная гибель плода наблюдается почти в 58 % случаев, а ранняя неонатальная смертность — в 34 % случаев [6].

Таким образом, синдром Баллантайна представляет собой редкое, но опасное осложнение беременности, которое в настоящее время в большинстве случаев развивается при специфических осложнениях монохориального многоплодия, таких как фето-фетальный трансфузионный синдром и синдром анемии-полицитемии. Специалистам в области фетальной хирургии необходимо учитывать возможность развития этого состояния и при проведении внутриматочной коррекции синдромов фето-фетальной трансфузии [15], а также быть готовыми к его своевременной диагностике и лечению. Требуется дальнейшие исследования с целью уточнения роли антиангиогенных факторов в патогенезе зеркального синдрома и возможности профилактирования его развития.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Kurtser MA, Shamanova MB, Malmberg OL, et al. Mirror syndrome in complicated monochorionic twin pregnancy. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2023; 1: 123–128. In Russian [Курцер М.А.,

Шаманова М.Б., Мальмберг О.Л. и др. Зеркальный синдром при осложненном течении беременности монохориальной двойней. *Акушерство и гинекология*. 2023; 1: 123–128].

2. Kostyukov KV, Gladkova KA, Sakalo VA, et al. Mirror syndrome in twin-to-twin transfusion syndrome. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2017; 11: 176–180. In Russian [Костюков К.В., Гладкова К.А., Сакало В.А. и др. Зеркальный синдром при фето-фетальном трансфузионном синдроме. *Акушерство и гинекология*. 2017; 11: 176–80].

3. Kaiser IH. Ballantyne and triple edema. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1971; 110(1): 115–120.

4. Ballantyne JW. The diseases and deformities of foetus: an attempt towards a system of ante-natal pathology. Edinburgh: Oliver and Boyd; 1892.

5. Braun T, Brauer M, Fuchs I, et al. Mirror syndrome: a systematic review of fetal associated conditions, maternal presentation and perinatal outcome. *Fetal Diagn. Ther.* 2010; 27(4): 191–203.

6. Allarkia S, Khayat HA, Karami MM, et al. Characteristics and management of mirror syndrome: a systematic review. *J. Perinat. Med.* 2017; 45(9): 1013–1021.

7. Perfumo F, Pagani G, Fratelli N, et al. Increased concentrations of antiangiogenic factors in mirror syndrome complicating twin-to-twin transfusion syndrome. *Prenat. Diagn.* 2010; 30(4): 378–379.

8. Binder J, Palmrich P, Pateisky P, et al. The Prognostic Value of Angiogenic Markers in Twin Pregnancies to Predict Delivery Due to Maternal Complications of Preeclampsia. Hypertension. 2020 Jul; 76(1): 176–183. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14957. Epub 2020 May 26. PMID:

9. Zeisler H, Llorba E, Chantraine F, et al. Predictive Value of the sFlt-1: PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374(1):13–22.

10. Rana S, Venkatesha S, DePaepe M, et al. Cytomegalovirus-induced mirror syndrome associated with elevated levels of circulating antiangiogenic factors. *Obstet. Gynecol.* 2007; 109(2 Pt. 2): 549–552.

11. Espinoza J, Romero R, Nien JK, et al. A role of the anti-angiogenic factor sVEGFR-1 in the “mirror syndrome” (Ballantyne’s syndrome). *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2006; 19(10): 607–613.

12. Kusanovic JP, Romero R, Espinoza J, et al. Twin-to-twin transfusion syndrome: an antiangiogenic state? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008; 198(4): 382. e1–8.

13. Matsubara M, Nakata M, Murata S, et al. Resolution of mirror syndrome after successful fetoscopic laser photocoagulation of communicating placental vessels in severe twin-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn* 2008; 28: 1167–1168.

14. Chang YL, Chao AS, Hsu JJ, et al. Selective fetocide reversed mirror syndrome in a dichorionic triplet

pregnancy with severe twin-twin transfusion syndrome: a case report. Fetal Diagn Ther. 2007; 22: 428–430.

15. Mikhailov AV, Romanovsky AN, Kuznetsov AA, et al. The main complications of fetoscopic laser coagulation of placental anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome. Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik=Tauride Medical and Biological Bulletin. 2018; 21(2): 189–194. In Russian [Михайлов А.В., Романовский А.Н., Кузнецов А.А. и др. Основные осложнения операции фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов плаценты при фето-фетальном трансфузионном синдроме. Таврический медико-биологический вестник. 2018; 21(2): 189–194].

Информация об авторах:

Романовский Артем Николаевич, к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии, СПбГУ; врач акушер-гинеколог, СПб ГБУЗ «Родильный дом № 17»;

Овсянников Филипп Андреевич, к.м.н., врач акушер-гинеколог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Осипова Анастасия Викторовна, клинический ординатор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии.

Author information:

Artem N. Romanovsky, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg University; obstetrician-gynecologist, Maternity Hospital No. 17;

Fillip A. Ovsyannikov, PhD, obstetrician-gynecologist, Almazov National Medical Research Centre;

Anastasia V. Osipova, resident of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg State University.

ВЗАИМОСВЯЗЬ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МУТАЦИЯМИ В ГЕНАХ-ОНКОСУПРЕССОРАХ

Мосоян М. С.^{1,2}, Калинина О. В.¹, Вавилова Т. В.¹, Айсина Н. А.¹,
Макеев В. А.¹, Борисов А. А.¹

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

² Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет имени академика
И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Макеев Владимир Александрович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: dr.makeev2016@mail.ru

Статья поступила в редакцию
09.03.2023 и принята к печати
25.05.2023.

Резюме

Генетическое тестирование с каждым годом играет все большую роль в диагностике различных заболеваний. Особое внимание уделяется генам, мутации в которых ассоциированы с повышенным риском развития онкологических заболеваний. Семейные формы рака предстательной железы (РПЖ) характеризуются повышенной агрессивностью течения заболевания и наиболее часто ассоциированы с мутациями в генах репарации ДНК. Известно, что носители мутаций этих генов имеют более агрессивное течение РПЖ с повышенным риском метастазирования и меньшей продолжительностью жизни. Наиболее часто в клинической практике применяется исследование мутаций в генах BRCA1/BRCA2, в то время как существует множество других генов, отвечающих за процессы репарации ДНК, которые изучены недостаточно. В данной работе выполнен обзор литературных источников, изучающих клеточные механизмы функционирования генов репарации ДНК, влияние мутаций в них на течение рака предстательной железы и на онкологические исходы.

Ключевые слова: генетическое тестирование, гены-онкосупрессоры, гомологичная рекомбинация, мутация, рак предстательной железы, репарация ДНК.

Для цитирования: Мосоян М.С., Калинина О.В., Вавилова Т.В., Айсина Н.А., Макеев В.А., Борисов А.А. Взаимосвязь рака предстательной железы с мутациями в генах-онкосупрессорах. Трансляционная медицина. 2023;10(4):322-331. DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-4-322-331. EDN: AMOKSG

THE RELATIONSHIP OF PROSTATE CANCER WITH MUTATIONS IN TUMOUR SUPPRESSOR GENES

Mikhail S. Mosoyan^{1,2}, Olga V. Kalinina¹, Tatiana V. Vavilova¹,
Nadezhda A. Aisina¹, Vladimir A. Makeev¹, Anatoliy A. Borisov¹

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Vladimir A. Makeev,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.

E-mail: dr.makeev2016@mail.ru

Received 09 March 2023; accepted 25 May 2023.

Abstract

Genetic testing plays an increasing role in the diagnosis of various diseases every year. Special attention is paid to genes with an increased risk of cancer in case of mutation. Hereditary prostate cancer is usually more aggressive and is most often associated with mutations in DNA repair genes. These mutations carriers have an increased risk of metastasis and a shorter life expectancy. The study of mutations in the BRCA1/BRCA2 genes is most often used in clinical practice, while there are many other genes responsible for DNA repair processes that have not been sufficiently studied. In this paper, we report a review of literature sources studying the cellular mechanisms of functioning of DNA repair genes, the effect of such mutations on the disease state and oncological outcomes.

Key words: cancer suppressor genes, genetic testing, new generation sequencing (NGS), PARP, PCR, prostate cancer.

For citation: Mosoyan MS, Kalinina OV, Vavilova TV, Aisina NA, Makeev VA, Borisov AA. The relationship of prostate cancer with mutations in tumour suppressor genes. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2023; 10(4):322-331 (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-4-322-331. EDN: AMOKSG

Список сокращений: ПАРП — Поли-АДФ-рибозо-полимераза, ПСА — простатический специфический антиген, ПЦР — полимеразная цепная реакция, РПЖ — рак предстательной железы, NGS — next generation sequencing — секвенирование нового поколения.

Введение

Рак предстательной железы является одним из самых распространенных злокачественных новообразований и составляет 14,9 % в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у мужчин. Показатель заболеваемости РПЖ во всем мире в 2020 г. составил 4,9 млн человек. В 2020 г. в РФ было зарегистрировано 38 223 новых случая РПЖ, 13 456 мужчин умерли от данного заболевания. В 2020 г. в РФ

на учете в онкологических учреждениях состояли 269 148 мужчин с РПЖ, в то время как метастатическая форма РПЖ наблюдается примерно у 20,6 % пациентов, а мутации генов репарации ДНК (HRR — Homologous recombination repair genes) встречаются до 1/3 случаев метастатического РПЖ [1–4].

С каждым годом стремительными темпами развивается генетическое тестирование как метод диагностики различных заболеваний. Особое внимание уделяется генам, мутации в которых ассоциированы с повышенным риском развития онкологических заболеваний, в частности, генам-супрессорам опухолей: TP53, BRCA1, BRCA2, PALB2, ATM, CHEK2, HOXB13 и др., так как продукты этих генов участвуют в регуляции апоптоза, клеточного цикла, а также в регуляции

транскрипции, репарации при повреждении ДНК и стабилизации генома [5–7].

В то время как *BRCA1/BRCA2* на сегодняшний день являются хорошо изученными генами, существует большое количество иных генов репарации ДНК, роль которых в развитии и течении рака предстательной железы изучена недостаточно.

Цель данной работы состоит в оценке влияния мутаций в малоизученных генах репарации ДНК на течение рака предстательной железы, а также на онкологические исходы заболевания.

Материалы и методы

Для написания данной работы был выполнен обзор научной литературы по базам PubMed, Medscape, eLibrary. Проанализированы результаты исследований, проведенных группами ученых из России, США, стран Европы, Китая и изданных преимущественно в период с 2019 по 2023 гг.

Результаты и обсуждение

Гены, обуславливающие процессы репарации ДНК (DNA damage repair — DDR), участвуют в поддержании стабильности генома, обеспечивают восстановление aberrаций ДНК во время клеточного цикла, а также правильное распределение геномного материала при митотическом делении клеток. При превышении репарационной способности ДНК активируются альтернативные пути передачи сигналов, инициирующие апоптоз мутировавшей клетки [8].

С высокой долей вероятности к развитию рака предстательной железы приводят мутации в генах, участвующих в процессе репарации ДНК по механизму гомологичной рекомбинации: *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*, *PALB2*, *RAD51C* и *RAD51D*, *HOXB13*. По данным С. Turnbull и соавторов, герминальные патогенные мутации в генах *BRCA1*, *BRCA2* характеризуются высокой пенетрантностью (вероятностью фенотипического проявления гена), в генах *ATM*, *CHEK2* — умеренной пенетрантностью, тогда как в генах *PALB2*, *RAD51C* и *RAD51D* имеются как мутации с высокой пенетрантностью, так и достаточно обширный спектр мутаций с неустановленной клинической значимостью и пенетрантностью. Частота распространенности соматических и герминальных мутаций в генах, участвующих в репарации ДНК, отличается в разных регионах мира и колеблется от 4,6 % случаев у пациентов с локализованной формой РПЖ до 11,8–16,2 % у лиц с метастатической формой заболевания [7, 9, 10].

Маилян О. А. и соавторы в ходе многоцентрового проспективного исследования проводили

секвенирование нового поколения (NGS) образцов опухоли 113 больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы для выявления мутаций в генах репарации ДНК в российской популяции. Клинически значимые мутации были выявлены у 27 (23,9 %) пациентов: в гене *ATM* — у 6 (5,3 %); *BRCA1* — 5 (4,4 %); *BRCA2* — 4 (3,5 %); *CDK12* — 3 (2,6 %); *CHEK2* — 2 (1,8 %); *PALB2* — 2 (1,8 %); *BRIP1* — 2 (1,8 %); *BARD1* — 1 (0,9 %); *RAD51B* — 1 (0,9 %) и *RAD51C* — 1 (0,9 %) [1]. Мутации в генах репарации ДНК у пациентов с метастатическим крПЖ, как правило, выявляются при наличии 7 (4+3) баллов по шкале Глисона (ISUP Grade 3) и более, в то время как гистологическая градация ISUP Grade 2 статистически значимо связана с отсутствием мутаций генов репарации ДНК, осуществляемой путем гомологичной рекомбинации [1, 11].

Наличие мутаций в генах репарации ДНК, в том числе *BRCA 1/2*, ассоциировано со снижением общей выживаемости и ожидаемой продолжительности жизни: при условии отсутствия диагностированного злокачественного новообразования у пациентов женского пола ожидаемая продолжительность жизни, по результатам исследования P. L. Mai и соавторов, была снижена на 5,7 года, у мужчин — на 3,7 года [12].

Мутации в генах *BRCA1* или *BRCA2* в гетерозиготном состоянии, приводящие к утрате дикого аллеля, могут опосредованно приводить к потере функциональности p53 белка, ATM и CHEK2 (checkpoint kinase 2) киназ и некоторых других генов, отвечающих за процессы гомологичной рекомбинации. Во многих исследованиях установлено, что мутации в гене TP53 встречаются в 30–50 % случаев онкологического заболевания у человека, при этом они присутствуют в клетках опухоли, имеющих патогенные мутации в генах *BRCA1* или *BRCA2*, с большей частотой, чем в спорадических опухолях с генами *BRCA1* и *BRCA2* дикого типа [13].

Ген *BRCA1*, расположенный на хромосоме 17 (17q21) и состоящий из 24 экзонов, кодирует фосфопротеин, обладающий плеiotропным действием при повреждении ДНК: взаимодействует с опухолевыми репрессорами, с регуляторами клеточного цикла в контрольных точках клеточного цикла и различными белками системы репарации ДНК. В *BRCA1* выделяют два небольших консервативных домена (N-концевой RING домен и C-концевой BRCT домен) [14]. RING домен обладает E3 убиквитинлигазной активностью, которая катализирует убиквитирование белков, и BRCT домен участвует во взаимодействии с белками,

фосфорилированными по серину (в сайте SXXF) ATM (ataxia telangiectasia-mutated) киназой. Обнаружено множество наследственных мутаций в обоих доменах RING и BRCT гена *BRCA1*, ассоциированных с развитием рака молочной железы и рака яичников [15].

Ген *BRCA2*, расположенный на хромосоме 13 (13q12.3) и состоящий из 27 экзонов, кодирует ключевой медиатор гомологичной репарации двухцепочечных разрывов ДНК. *BRCA2* опосредует привлечение рекомбиназы RAD51, которая не только участвует непосредственно в процессе гомологичной репарации, но также отвечает за опухолесупрессивную функцию всего процесса репарации. *BRCA2* содержит ДНК-связывающий домен, способный взаимодействовать как с одноцепочечной, так и двухцепочечной ДНК, и восемь BRC повторов, обеспечивающих взаимодействие с RAD51. Точечные мутации именно в BRC повторах гена *BRCA2* ассоциированы с наследственным раком молочной железы и раком яичников [15].

Известно, что носители мутаций генов *BRCA1/2* имеют более агрессивное течение РПЖ (сумма баллов по шкале Глисона ≥ 8 ; клиническая стадия T3–T4; поражение регионарных лимфоузлов) с повышенным риском метастазирования и меньшей ожидаемой продолжительностью жизни [16–19]. При этом в ряде исследований показано, что семейный анамнез *BRCA1/2*-ассоциированных заболеваний не влияет на агрессивность течения РПЖ [20].

Влияние генов *BRCA1/BRCA2* на агрессивность течения рака предстательной железы доказано в ряде работ российских и зарубежных ученых [16, 17, 21–25]. При этом многие другие гены репарации ДНК еще нуждаются в детальном изучении и определении клинической значимости.

Корреляцию повышенной агрессивности течения рака предстательной железы с герминальными мутациями в генах *BRCA1/2* и в гене *ATM* подтверждают результаты исследования J. Mateo и коллег (2017 г.), в котором участвовало 333 пациента с диагностированным РПЖ и значением по шкале Глисона не менее 8 баллов. Из этой группы у 86 больных (26 %) были обнаружены мутации в генах *BRCA1/2* и *ATM* [26].

По данным С. С. Pritchard и соавторов, относительный риск развития РПЖ у носителей мутаций генов *CHEK2*, *PALB2*, *ATM* несколько ниже, чем у носителей мутации *BRCA2* [10].

Ген *CHEK2*, расположенный на хромосоме 22 (22q12.1) и включающий 15 экзонов, кодирует *CHEK2*-киназу, которая состоит из трех консервативных функциональных доменов SCD на N-конце, FHA домена и KD (киназного домена)

на C-конце. *CHEK2* является эффекторной киназой в сигнальном пути ATM-*CHEK2*-p53 регуляции клеточного цикла, апоптоза, старения и индукции ответа на двухцепочечный разрыв ДНК [27]. Мутации в гене *CHEK2* ассоциированы с развитием рака предстательной железы, молочной железы, щитовидной железы, ободочной кишки и др. [28]. При обследовании 578 пациентов с диагностированным РПЖ и 423 лиц группы контроля (без РПЖ) наличие мутаций в гене *CHEK2* было выявлено у 28 (4,8 %) пациентов, которым был установлен диагноз РПЖ, и всего у 6 (1,4 %) лиц группы контроля, что подтверждает повышенный риск развития РПЖ у носителей мутации в гене *CHEK2* [29].

Матвеев В. Б. и соавторы изучали влияние герминальных мутаций в гене *CHEK2* на выживаемость до биохимического рецидива и безметастатическую выживаемость после радикального лечения у больных раком предстательной железы. В исследование было включено 102 пациента, из которых 85 больным выполнялась радикальная простатэктомия, 17 — лучевая терапия. Из 102 пациентов методом ПЦР были выявлены патогенные герминальные мутации P157T и IVS2+1G>A в гене *CHEK2* у 16 человек, наличие которых ассоциировано с повышенным риском раннего биохимического рецидива в течение 12 месяцев, раннего метастатического прогрессирования в течение 24 месяцев после радикального лечения [30].

Ген *PALB2* расположен на хромосоме 16 (16q12.2). *PALB2*-белок напрямую связывается с *BRCA1* и *BRCA2*, обеспечивая образование комплекса *BRCA1-PALB2-BRCA2-RAD51* и способствуя функционированию RAD51 белка, необходимого для инвазии цепей ДНК во время гомологичной рекомбинации [31]. По данным многочисленных исследований, встречаемость мутаций в гене *PALB2* при раке предстательной железы колеблется в пределах 0,56–0,7 % случаев; при выявлении мутации в гене *PALB2* с помощью моделирования потери *PALB2* в клеточных линиях была доказана редуцированная функция гомологичной рекомбинации [32–34].

Мутация в гене *HOXB13* наиболее часто ассоциирована с раком предстательной железы. Белок гена *HOXB13* относится к группе транскрипционных факторов, называемых семейством гомеобоксных белков, и функционирует как онкосупрессор. В 2009 г. было установлено, что белок гена *HOXB13* воздействует на ДНК-связывающий домен транскрипции андрогеновых рецепторов, тем самым влияет на их активность; играет роль в нормальном развитии предстательной железы

[35]. Чаще мутации в данном гене ассоциированы с ранним началом заболевания и семейным анамнезом РПЖ [36]. Р. Nicolosi и соавторы при обследовании 3 607 пациентов с раком предстательной железы разных клинических стадий выявили мутацию в гене *HOXB13* у 4,5 % больных [33]. Гиперэкспрессия данного гена ассоциирована с более высоким баллом по шкале Глисона, стадией заболевания, возникновением биохимического рецидива [37, 38].

Ген *ATM*, расположенный на хромосоме 11 (11q22-23) и состоящий из 66 экзонов, кодирует АТМ киназу, которая содержит киназный домен и функционирует как серин/треонинкиназа [39]. При повреждении ДНК активированная АТМ киназа опосредует фосфорилирование треонина в положении 68 в SCD домене *CHEK2*, способствуя его временной гомодимеризации, а также фосфорилирование *PALB2* белка [27, 31]. Следует отметить, что ген *ATM* является одним из наиболее вариабельных генов при клональном гемопоэзе, что затрудняет интерпретацию результатов генетических тестов [39]. В исследовании А. Neeb и коллег у 68 (11 %) из 631 пациента с РПЖ была выявлена потеря *ATM* экспрессии иммуногистохимическим методом, в 46 (65 %) из 71 образца биопсии с отсутствующей *ATM* экспрессией были обнаружены точечные мутации или делеции в гене *ATM* методом NGS. При этом утрата *ATM* экспрессии не ухудшала прогноз РПЖ, однако была ассоциирована с повышенной геномной нестабильностью [40].

Ген *BRIPI* впервые описан в 2006 г. как ген предрасположенности к раку молочной железы. Белок данного гена взаимодействует с С-терминальным доменом *BRCA1* и функционирует в качестве регулятора репарации двухцепочечных разрывов ДНК. В ряде исследований установлено, что мутации в этом гене ассоциированы с повышенным риском развития РПЖ [41, 42].

Ген *BARD1* взаимодействует с N-концевой областью *BRCA1* — RING-доменом. Патогенные мутации в данном гене двукратно повышают вероятность развития рака молочной железы, а также такие мутации у мужчин ассоциированы с развитием рака предстательной железы [41].

В ходе ретроспективного исследования I. Velho и соавторов из 190 больных РПЖ, которым проводилось генетическое тестирование, было отобрано 28 пациентов с костными метастазами. У 10 пациентов из 28 (35,7 %) была идентифицирована герминальная/соматическая мутация генов *HRR* (у 3 пациентов — в *BRCA2*, у остальных отмечалась мутация в одном из следующих генов: *ATM*, *ATR*,

CHEK2, *FANCG*, *FANCI*, *FANCL* и *PALB2*), а у 18 (64,3 %) не было мутаций, ассоциированных с генами гомологичной рекомбинации [43, 44].

По данным D. Robinson и коллег, в 75 % случаев метастатического кастрационно-резистентного РПЖ помимо мутаций в генах *BRCA1/2*, *ATM*, *CHEK2* одновременно встречаются мутации в генах *MLH1* и *MSH2*, участвующих в исправлении ошибочно спаренных нуклеотидов в процессе репликации ДНК [45]. Мутации в этих генах повышают вероятность развития синдрома Линча, наследственной патологии, для которой характерно развитие колоректального рака, рака предстательной железы, эндометрия, желудка и других органов в молодом возрасте [29, 46].

К основным критериям назначения генетического тестирования по выявлению мутаций в генах репарации ДНК относят:

- семейный анамнез онкологических заболеваний в *BRCA1/2*-ассоциированных органах (рак молочной железы, яичников, поджелудочной железы, колоректальный рак);
- наличие диагностированного до 60 лет РПЖ у родственников первой линии;
- наличие в родословной пациента евреев рода Ашкенази;
- метастатический кастрационно-резистентный РПЖ;
- три или более онкологических заболеваний, диагностированных до 50 лет в семье по одной линии (отцовской либо материнской) [9, 17, 47, 48].

Положительным результатом генетического теста является выявление мутации (патогенной либо вероятно патогенной) в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BARD1*, *BRIPI*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD54L*, что при местнораспространенном или метастатическом РПЖ позволяет применить дополнительные схемы лечения и спрогнозировать риск развития других онкологических заболеваний [9, 41]. При назначении генетического тестирования пациентам, у которых не диагностирован РПЖ, для оценки риска его развития, а также риска развития других онкологических заболеваний используются более широкие панели генов. По предварительным результатам нескольких текущих крупных клинических испытаний авторы рекомендуют пациентам с недиагностированным РПЖ и положительным результатом генетического теста начало скрининга РПЖ с 40 лет: ежегодное определение уровня ПСА, ежегодное пальцевое исследование предстательной железы через ампулу прямой кишки и МРТ органов малого

таза; при отклонении ПСА от среднего значения для данного возраста рекомендуется выполнение биопсии предстательной железы [9, 49–53].

Методика генетического тестирования не вызывает трудностей: пациенту достаточно сдать кровь либо соскоб буккального эпителия для получения генетического материала. ДНК выделяется из лейкоцитов периферической крови или эпителиоцитов слизистой оболочки полости рта. [9, 54]. Наиболее часто распространенные мутации в «горячих точках» генов *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*, *HOXB13* могут быть определены методом ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ). При отсутствии положительного результата исследования, выполненного методом ПЦР-РВ, но при наличии семейного анамнеза РПЖ или наличии внутрипротоковой аденокарциномы и/или наличии РПЖ высокого/очень высокого риска, может быть выполнено таргетное секвенирование (NGS), которое позволит проанализировать широкий спектр генов, мутации в которых могут быть связаны с развитием РПЖ [9, 55].

У носителей мутаций генов, ассоциированных с высоким риском развития РПЖ и его агрессивным течением, в частности носителей *BRCA2*, факт выявления такой мутации может в дальнейшем служить, как сообщают в своем исследовании D. Sigorski и коллеги, основанием для выполнения профилактической радикальной простатэктомии в рамках клинического исследования [55].

На основании генетического тестирования биоптатов предстательной железы можно спрогнозировать исходы хирургического лечения РПЖ, благодаря чему генетическое тестирование (методом NGS) у пациентов с семейным анамнезом *BRCA1/2*-ассоциированных онкологических заболеваний может быть выполнено для оценки вероятности биохимического рецидива, появления метастатических очагов РПЖ [56, 57]. Также генетическое тестирование с помощью панелей Decipher позволяет оценить вероятность миграции стадии у пациентов с РПЖ и 6 баллами по шкале Глисона, применяется для определения показаний к началу радикального лечения у больных, находящихся под активным наблюдением [58]. Эпигенетический профиль, оцениваемый с помощью NGS, у пациентов с РПЖ может иметь клиническую ценность для оценки агрессивности опухоли, особенно при опухолях промежуточного риска, 7 (3+4) баллами по шкале Глисона, что может повлиять на тактику ведения таких пациентов [59].

М. С. Moschovas и соавторы использовали систему генетического тестирования с применением панелей Oncotype DX для разработки шкалы агрес-

сивности течения РПЖ. Для генетического исследования использовались образцы ткани, полученные при биопсии предстательной железы. Ретроспективно были изучены данные 749 пациентов, которым проводилось генетическое тестирование с помощью панелей Oncotype DX. Полученные данные были стратифицированы в соответствии с качественной и количественной оценкой мутаций, их корреляцией с развитием экстрапростатической экстензии (ЭПЭ), положительного хирургического края (ПХК) и инвазии в семенные пузырьки (ИСП). Так, показатель данной шкалы, по результатам исследования, служил независимым предиктором развития ЭПЭ (OR 1.8, 95 % ДИ 1.4–2.3) и ИСП (OR 2.1, 95 % ДИ 1.3–3.4). С помощью генетического тестирования можно рассчитать вероятность ЭПЭ и ИСП при планировании лечения пациентов с РПЖ [60].

Заключение

Мутации в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*, *BRIP1*, *BARD1*, *PALB2*, *RAD51C* и *RAD51D*, *HOXB13* могут оказывать значимое влияние на течение рака предстательной железы и на онкологические исходы; свидетельствовать о наследственном характере заболевания. Роль мутаций в генах *CDK12*, *FANCL*, *PPP2R2A* и других генах репарации ДНК в развитии и течении рака предстательной железы изучена недостаточно, требуются дальнейшие исследования для установления их значимости в развитии заболевания.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Mailyan OA, Kalpinskiy AS, Reshetov IV, et al. Opredelenie rasprostranennosti mutacij v genah reparacii DNK v rossijskoj populyacii u bol'nyh metastaticheskim kastracionno-rezistentnym rakom predstatel'noj zhelezy. *Onkourologiya* 2022;18(3):60–6. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-60-66. In Russian [Маилян О.А., Калпинский А.С., Решетов И.В. и др. Определение распространенности мутаций в генах репарации ДНК в российской популяции у больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. *Онкоурология* 2022;18(3):60–6. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-60-66.
2. Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2021. 252 p. In Russian [Злокачественные новообразования в России

в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с.].

3. Naletov AA, Nedbajlo SA, Kudratova EA et al. *Primenenie apalutamida dlya lecheniya raka predstatel'noj zhelezy. Universitetskaya medicina Urala*. 2022. Tom: 8 Nomer: 2 (29). Stranicy: 78–83. eLIBRARY ID: 49343196. In Russian [Налетов А.А., Недбайло С.А., Кудратова Е.А. и др. Применение апалутамида для лечения рака предстательной железы. Университетская медицина Урала. 2022. Том: 8 Номер: 2 (29). Страницы: 78–83. eLIBRARY ID: 49343196].

4. Leith A, Ribbands A, Kim J, et al. Real-world homologous recombination repair mutation testing in metastatic castration-resistant prostate cancer in the USA, Europe and Japan. *Future Oncol*. 2022; 18: 937–951. DOI:10.2217/fon-2021-1113.

5. Yoshida K, Miki Y. Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage. *Cancer Sci*. 2004; 95(11):866–871. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2004.tb02195.x

6. Samstein RM, Krishna C, Ma X, et al. Mutations in BRCA1 and BRCA2 differentially affect the tumor microenvironment and response to checkpoint blockade immunotherapy. *Nat Cancer*. 2021; 1(12):1188–1203. DOI: 10.1038/s43018-020-00139-8.

7. Turnbull C, Sud A, Houlston RS. Cancer genetics, precision prevention and a call to action. *Nat Genet*. 2018; 50(9):1212–1218. DOI: 10.1038/s41588-018-0202-0.

8. Loginova MV, Pavlov VN, Gilyazova IR. *Prognosticheskoe znachenie mutacij v genah BRCA1 i BRCA2 pri rake predstatel'noj zhelezy (obzor literatury). Kreativnaya hirurgiya i onkologiya*. 2021;11(2):183–187. In Russian [Логина М.В., Павлов В.Н., Гилязова И.Р. Прогностическое значение мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 при раке предстательной железы (обзор литературы). Креативная хирургия и онкология. 2021;11(2):183–187]. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-2-183-187>.

9. Cheng HH, Sokolova AO, Schaeffer EM, et al. Germline and Somatic Mutations in Prostate Cancer for the Clinician. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019; 17(5):515–521. DOI: 10.6004/jnccn.2019.7307.

10. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375(5):443–453. DOI: 10.1056/NEJMoal603144.

11. Stukan' AI, Goryainova AYu, Grigoryan MM, et al. Signal'nyj mekhanizm receptora androgena pri rake predstatel'noj zhelezy: rezistentnost' k antiandrogejnnoj terapii i svyaz' s genami reparacii povrezhdenij DNK. *Onkourologiya* 2023;19(1):85–101. In Russian [Стукань А.И., Горяинова А.Ю., Григорян М.М. и др. Сигналь-

ный механизм рецептора андрогена при раке предстательной железы: резистентность к антиандрогенной терапии и связь с генами репарации повреждений ДНК. *Онкоурология* 2023;19(1):85–101]. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-85-101.

12. Mai PL, Chatterjee N, Hartge P, et al. Potential excess mortality in BRCA1/2 mutation carriers beyond breast, ovarian, prostate, and pancreatic cancers, and melanoma. *PLoS One*. 2009; 4(3):e4812. DOI: 10.1371/journal.pone.0004812.

13. Roy R, Chun J, Powell SN. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. *Nat Rev Cancer*. 2011; 12(1):68–78. DOI: 10.1038/nrc3181.

14. Lin D, Izadpanah R, Braun SE, et al. A novel model to characterize structure and function of BRCA1. *Cell Biol Int*. 2018; 42(1):34–44. DOI: 10.1002/cbin.10846.

15. Roy R, Chun J, Powell SN. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. *Nat Rev Cancer*. 2011 Dec 23;12(1):68–78. DOI: 10.1038/nrc3181.

16. Castro E, Goh C, Leongamornlert D, et al. Effect of BRCA Mutations on Metastatic Relapse and Cause-specific Survival After Radical Treatment for Localised Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2015; 68(2):186–193. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.10.022.

17. Song WH, Kim SH, Joung JY, et al. Prostate Cancer in a Patient with a Family History of BRCA Mutation: a Case Report and Literature Review. *J Korean Med Sci*. 2017; 32(2):377–381. DOI: 10.3346/jkms.2017.32.2.377.

18. Castro E, Goh C, Olmos D, et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2013; 31(14):1748–1757. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.1882.

19. Segal N, Ber Y, Benjaminov O, et al. Imaging-based prostate cancer screening among BRCA mutation carriers—results from the first round of screening. *Ann Oncol*. 2020; 31(11):1545–1552. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.06.025.

20. Ishiyama Y, Shimbo M, Iizuka J, et al. Association between prostate cancer characteristics and BRCA1/2-associated family cancer history in a Japanese cohort. *PLoS One*. 2020; 15(12):e0244149. DOI: 10.1371/journal.pone.0244149.

21. Ibrahim M, Yadav S, Ogunleye F, et al. Male BRCA mutation carriers: clinical characteristics and cancer spectrum. *BMC Cancer*. 2018; 18(1):179. DOI: 10.1186/s12885-018-4098-y.

22. Abida W, Patnaik A, Campbell D, et al. Rucaparib in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Harboring a BRCA1 or BRCA2 Gene Alteration. *J Clin Oncol*. 2020; 38(32):3763–3772. DOI: 10.1200/JCO.20.01035.

23. Mersch J, Jackson MA, Park M, et al. Cancers associated with BRCA1 and BRCA2 mutations other than

- breast and ovarian. *Cancer*. 2015; 121(2):269–75. DOI: 10.1002/cncr.29041.
24. Pellini F, Granuzzo E, Urbani S, et al. Male Breast Cancer: Surgical and Genetic Features and a Multidisciplinary Management Strategy. *Breast Care* (Basel). 2020; 15(1):14–20. DOI: 10.1159/000501711.
25. Gallagher DJ, Gaudet MM, Pal P, et al. Germline BRCA mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2010; 16(7):2115–2121. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2871.
26. Mateo J, Boysen G, Barbieri CE, et al. DNA Repair in Prostate Cancer: Biology and Clinical Implications. *Eur Urol*. 2017; 71(3):417–425. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.037.
27. Stolarova L, Kleiblova P, Janatova M, et al. CHEK2 Germline Variants in Cancer Predisposition: Stalemate Rather than Checkmate. *Cells*. 2020; 9(12):2675. DOI: 10.3390/cells9122675.
28. Zhen JT, Syed J, Nguyen KA, et al. Genetic testing for hereditary prostate cancer: Current status and limitations. *Cancer*. 2018; 124(15):3105–3117. DOI: 10.1002/cncr.31316.
29. Dong X, Wang L, Taniguchi K, et al. Mutations in CHEK2 associated with prostate cancer risk. *Am J Hum Genet*. 2003; 72(2):270–280. DOI: 10.1086/346094.
30. Matveev VB, Kirichek AA, Savinkova AV, et al. Vliyanie germinal'nyh mutacij v gene CHEK2 na vyzhivaemost' do biohimicheskogo recidiva i bezmetastaticheskuyu vyzhivaemost' posle radikal'nogo lecheniya u bol'nyh rakom predstatel'noj zhelezy. *Onkourologiya* 2018;14(4):53–67. In Russian [Матвеев В.Б., Киричек А.А., Савинкова А.В. и др. Влияние герминальных мутаций в гене CHEK2 на выживаемость до биохимического рецидива и безметастатическую выживаемость после радикального лечения у больных раком предстательной железы. *Онкоурология* 2018;14(4):53–67].
31. Wu S, Zhou J, Zhang K, et al. Molecular Mechanisms of PALB2 Function and Its Role in Breast Cancer Management. *Front Oncol*. 2020; 10:301. DOI: 10.3389/fonc.2020.00301.
32. Golotyuk MA, Berezhnoj AA, Kazanceva NV, et al. Germinal'nye mutacii v genah PALB2 i CHEK2 i nasledstvennyj rak. *Ural'skij medicinskij zhurnal*. 2023;22(3):126–136. In Russian [Голотюк М.А., Бережной А.А., Казанцева Н.В. и др. Герминальные мутации в генах PALB2 и CHEK2 и наследственный рак. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(3):126–136]. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-3-126-136>
33. Nicolosi P, Ledet E, Yang S, et al. Prevalence of germline variants in prostate cancer and implications for current genetic testing guidelines. *JAMA Oncol*. 2019;5(4):523–528. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.6760>
34. Dillon KM, Bekele RT, Sztupinszki Z, et al. PALB2 or BARD1 loss confers homologous recombination deficiency and PARP inhibitor sensitivity in prostate cancer. *NPJ Precis Oncol*. 2022;6(1):49. <https://doi.org/10.1038/s41698-022-00291-7>.
35. Norris JD, Chang C-Y, Wittmann BM, et al. The homeodomain protein HOXB13 regulates the cellular response to androgens. *Molec Cell*. 2009;36(3):405–16. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2009.10.020>
36. Shashkin MN, Golovko DA. Obzor universal'nyh i specifichnyh mutacij vysokopenetrantnyh genov, associirovannyh s opuholyami predstatel'noj zhelezy// *Vestnik nauki*. 2022. №6 (51). In Russian [Шашкин М.Н., Головкин Д.А. Обзор универсальных и специфических мутаций высокопенетрантных генов, ассоциированных с опухолями предстательной железы// *Вестник науки*. 2022. №6 (51)].
37. Reva SA, Kudinova NI, Lapin SV, Petrov SB. Geneticheskoe issledovanie kak metod ocenki predispozitsionnosti k razvitiyu raka predstatel'noj zhelezy. *Vestnik urologii*. 2020;8(3):103–110. In Russian [Рева С.А., Кудинова Н.И., Лапин С.В., Петров С.Б. Генетическое исследование как метод оценки предрасположенности к развитию рака предстательной железы. *Вестник урологии*. 2020;8(3):103–110]. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-3-103-110>
38. Park CK, Shin SJ, Cho YA, et al. HoxB13 expression in ductal type adenocarcinoma of prostate: clinicopathologic characteristics and its utility as potential diagnostic marker. *Sci Rep*. 2019;9(1):20205. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56657-8>.
39. Ueno S, Sudo T, Hirasawa A. ATM: Functions of ATM Kinase and Its Relevance to Hereditary Tumors. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(1):523. DOI: 10.3390/ijms23010523.
40. Neeb A, Herranz N, Arce-Gallego S, et al. Advanced Prostate Cancer with ATM Loss: PARP and ATR Inhibitors. *Eur Urol*. 2021; 79(2):200–211. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.10.029.
41. Zolotykh MA, Bilyalov AI, Nesterova AI, et al. Rak molochnoj zhelezy: genetika personal'nogo riska. *Klinicheskaya onkologiya*. 2023; 25(2): 190–198. In Russian [Золотых М.А., Билялов А.И., Нестерова А.И. и др. Рак молочной железы: генетика персонального риска. *Клиническая онкология*. 2023; 25(2): 190–198]. <https://doi.org/10.26442/18151434.2023.2.202110>
42. Kote-Jarai Z, Jugurnauth S, Mulholland S, et al. A recurrent truncating germline mutation in the BRIP1/FANCD1 gene and susceptibility to prostate cancer. *Br J Cancer* 100, 426–430 (2009). <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604847>
43. Isaacsson Velho P, Qazi F, Hassan S, et al. Efficacy of Radium-223 in Bone-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer with and Without Homologous Repair Gene Defects. *Eur Urol*. 2019; 76(2):170–176. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.09.040.

44. Suter P, Deek MP, Van der Eecken K, et al. Genomic biomarkers to guide precision radiotherapy in prostate cancer. *Prostate*. 2022; 82 Suppl 1(Suppl 1):S73–S85. DOI: 10.1002/pros.24373.
45. Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell*. 2015; 161(5):1215–1228. DOI: 10.1016/j.cell.2015.05.001.
46. Cohen SA, Pritchard CC, Jarvik GP. Lynch Syndrome: From Screening to Diagnosis to Treatment in the Era of Modern Molecular Oncology. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2019; 20:293–307. DOI: 10.1146/annurev-genom-083118-015406.
47. Mitra AV, Bancroft EK, Barbachano Y, et al. Targeted prostate cancer screening in men with mutations in BRCA1 and BRCA2 detects aggressive prostate cancer: preliminary analysis of the results of the IMPACT study. *BJU Int*. 2011; 107(1):28–39. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09648.x.
48. Sokolova AO, Cheng HH. Genetic Testing in Prostate Cancer. *Curr Oncol Rep*. 2020; 22(1):5. DOI: 10.1007/s11912-020-0863-6.
49. European Association of Urology. Guidelines 2020. In Russian [Европейская ассоциация урологов. Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов 2020].
50. Loeb S, Carter HB, Catalona WJ, et al. Baseline prostate-specific antigen testing at a young age. *Eur Urol*. 2012; 61(1):1–7. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.07.067.
51. Bancroft EK, Page EC, Castro E, et al. Targeted prostate cancer screening in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the initial screening round of the IMPACT study. *Eur Urol*. 2014; 66(3):489–499. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.01.003.
52. Tang P, Sun L, Uhlman MA, et al. Initial prostate specific antigen 1.5 ng/ml or greater in men 50 years old or younger predicts higher prostate cancer risk. *J Urol*. 2010; 183(3):946–950. DOI: 10.1016/j.juro.2009.11.021.
53. Vickers AJ, Ulmert D, Sjoberg DD, et al. Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40–55 and long term risk of metastasis: case-control study. *BMJ*. 2013; 346:f2023. DOI: 10.1136/bmj.f2023.
54. Wyatt AW, Annala M, Aggarwal R, et al. Concordance of Circulating Tumor DNA and Matched Metastatic Tissue Biopsy in Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2017; 109(12):dx118. DOI: 10.1093/jnci/djx118.
55. Sigorski D, Iżycka-Świeszeńska E, Bodnar L. Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors in Prostate Cancer: Molecular Mechanisms, and Preclinical and Clinical Data. *Target Oncol*. 2020; 15(6):709–722. DOI: 10.1007/s11523-020-00756-4.
56. Bishoff JT, Freedland SJ, Gerber L, et al. Prognostic utility of the cell cycle progression score generated from biopsy in men treated with prostatectomy. *J Urol*. 2014; 192(2):409–414. DOI: 10.1016/j.juro.2014.02.003.
57. Klein EA, Yousefi K, Haddad Z, et al. A genomic classifier improves prediction of metastatic disease within 5 years after surgery in node-negative high-risk prostate cancer patients managed by radical prostatectomy without adjuvant therapy. *Eur Urol*. 2015; 67(4):778–786. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.10.036.
58. Benjamin H, Tashzina J, Olamide O, et al. Association Between a 22-feature Genomic Classifier and Biopsy Gleason Upgrade During Active Surveillance for Prostate Cancer. *Eur Urol Open Sci*. 2022 Feb 11; 37:113–119. DOI: 10.1016/j.euro.2022.01.008.
59. Geybels MS, Wright JL, Bibikova M, et al. Epigenetic signature of Gleason score and prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *Clin Epigenetics*. 2016; 8:97. DOI: 10.1186/s13148-016-0260-z.
60. Covas Moschovas M, Chew C, Bhat S, et al. Association Between Oncotype DX Genomic Prostate Score and Adverse Tumor Pathology After Radical Prostatectomy. *Eur Urol Focus*. 2022; 8(2):418–424. DOI: 10.1016/j.euf.2021.03.015.

Информация об авторах:

Мосоян Михаил Семенович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии с курсом роботической хирургии и клиникой, лечебный факультет, Институт медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Калинина Ольга Викторовна, д.б.н., декан факультета биомедицинских наук, Институт медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Вавилова Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой лабораторной медицины и генетики, лечебный факультет, Институт медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Айсина Надежда Анатольевна, ассистент, кафедра урологии с курсом роботической хирургии и клиникой, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Макеев Владимир Александрович, ординатор, кафедра урологии с курсом роботической хирургии с клиникой, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Борисов Анатолий Анатольевич, ординатор, кафедра лабораторной медицины и генетики, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Mikhail S. Mosoyan, MD, DSc, professor, director of Robotic Surgery Centre, Almazov National Medical Research Centre;

Olga V. Kalinina, DSc, Dean of the Faculty of Biomedical Sciences, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre;

Tatiana V. Vavilova, DMSc, Professor, Head of the Department of Laboratory Medicine and Genetics, Medical Faculty, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre;

Nadezhda A. Aysina, MD, Assistant, Department of Urology and Robotic Surgery, Almazov National Medical Research Centre;

Vladimir A. Makeev, Resident Medical Practitioner, Department of Urology and Robotic Surgery, Almazov National Medical Research Centre;

Anatoliy A. Borisov, Resident Medical Practitioner, Department of Laboratory Medicine and Genetics, Almazov National Medical Research Centre.