



Инновационная Академия
профессионального развития
ООО «ДокСтарЛаб»

ИННОВАЦИОННОЕ РАЗВИТИЕ ВРАЧА

Научно-практический журнал



Выпуск 3

Декабрь | 2023

Инновационное развитие врача

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Основан в 2022 году

Периодичность: 4 выпуска в год

Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор): 28.11.2022, ЭЛ №ФС 77-84245

УЧРЕДИТЕЛЬ

Общество с ограниченной ответственностью «ДОКСТАРКЛАБ», 299011, г. Севастополь, вн. тер. г. Ленинский муниципальный округ, ул. Одесская, д. 27б, офис 3, помещение XI-5

ИЗДАТЕЛЬ

Общество с ограниченной ответственностью «ДОКСТАРКЛАБ», 299011, г. Севастополь, вн. тер. г. Ленинский муниципальный округ, ул. Одесская, д. 27б, офис 3, помещение XI-5

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию журнала, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте <https://dsij.ru>. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя.

Главный редактор

А.М. Кочергина, к.м.н., кардиолог (Кемерово, РФ)

Заместитель главного редактора

А.Н. Коробейникова, к.м.н., кардиолог (Киров, РФ)

Ответственные секретари

Н.В. Шелестина, к.м.н., невролог (Москва, РФ)

Я.А. Ваганова, к.м.н., акушер-гинеколог (Санкт-Петербург, РФ)

Редакционный совет

А.А. Толмачева, к.м.н., кардиолог (Новосибирск, РФ)

О.А. Рубаненко, д.м.н., кардиолог (Самара, РФ)

А.А. Никифорова, к.м.н., офтальмолог

(Екатеринбург, РФ)

О.В. Быстрова, к.м.н., стоматолог (Москва, РФ)

Я.А. Ваганова, к.м.н., акушер-гинеколог (Санкт-Петербург, РФ)

Редакционная коллегия

М.В. Ветлужская, к.м.н., кардиолог (Москва, РФ)

А.В. Исаева, к.м.н., кардиолог (Екатеринбург, РФ)

Н.А. Корягина, д.м.н., кардиолог (Пермь, РФ)

Е.Н. Каплина, к.м.н., терапевт, гемостазиолог

(Ростов-на-Дону, РФ)

Е.В. Ефремова, д.м.н., кардиолог, нефролог

(Ульяновск, РФ)

И.А. Машенко, к.м.н., врач лучевой диагностики

(Санкт-Петербург, РФ)

Руководитель комитета по работе с авторами

А.Л. Пивенштейн, терапевт, кардиолог-аритмолог, (Екатеринбург, РФ)

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на сайте <https://dsij.ru/>

Архив номеров доступен на сайте <https://dsij.ru/>

Innovative doctor's development

Medical peer-reviewed journal of research and practice

It was founded in 2022

Periodicity: 4 times a year

Mass media registration certificate:
28.11.2022, ЭЛ №ФС 77-84245

FOUNDER:

LLC DOCSTARCLUB, 299011, Russian Federation, Sevastopol, ext. ter.g. Leninsky Municipal District, Odesskaya str., 27 B, office 3, room XI-5

PUBLISHER:

LLC DOCSTARCLUB, 299011, Russian Federation, Sevastopol, ext. ter. g. Leninsky Municipal District, Odesskaya str., 27 B, office 3, room XI-5

The Editorial Board is not responsible for the content of advertising and promotional materials. The views expressed by the authors do not necessarily reflect the views and opinions of the Editorial Board, the Editorial Council, or the editorial staff. Only manuscripts complying with the explicit instructions to authors will be accepted for publication. In submitting an article to the Editorial Board, authors agree to the journal's offer. The instructions to authors and offer can be viewed on the journal's website: <https://dsij.ru>. Reproduction of part or all of the contents or materials published in Innovative doctor's development in any form without the written permission of publisher is prohibited.

Complete version of all issues are published at <https://dsij.ru>.

The archive of the journal issues is available at <https://dsij.ru>.

Editor-In-Chief

A.M. Kochergina, Cand. Med. Sci, MD (Kemerovo, Russian Federation)

Deputy Editor-In-Chief

A.N. Korobeynikova, Cand. Med. Sci, MD (Kirov, Russian Federation)

Executive secretaries

N.V. Shelestina, Cand. Med. Sci, MD (Moscow, Russian Federation)

Ya. A. Vaganova, Cand. Med. Sci, MD (St. Petersburg, Russian Federation)

Editorial Board

A.A. Tolmacheva, Cand. Med. Sci, MD (Novosibirsk, Russian Federation)

O.A. Rubanenko, Doc. Med. Sci, MD (Samara, Russian Federation)

A.A. Nikiforova, Cand. Med. Sci, MD (Ekaterinburg, Russian Federation)

O.V. Bystrova, Cand. Med. Sci, MD (Moscow, Russian Federation)

Ya. A. Vaganova, Cand. Med. Sci, MD (St. Petersburg, Russian Federation)

Associated Editors

M.V. Vetluzhskaya, Cand. Med. Sci, MD (Moscow, Russian Federation)

A.V. Isaeva, Cand. Med. Sci, MD (Ekaterinburg, Russian Federation)

N.A. Koryagina, Doc. Med. Sci, MD (Perm, Russian Federation)

E.N. Kaplina, Cand. Med. Sci, MD (Rostov-on-Don, Russian Federation)

E.V. Efremova, Doc. Med. Sci, MD (Moscow, Russian Federation)

I.A. Mashchenko, Cand. Med. Sci, MD (St. Petersburg, Russian Federation)

The head of the committee for work with authors

A.L. Pivenshtein, MD (Ekaterinburg, Russian Federation)

Содержание

КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА	6
СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ	
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТРОМБОТИЧЕСКОГО АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА У МУЖЧИНЫ <i>Копосова Ю.С.</i>	7
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЦИРКУЛЯЦИИ АНТИФОСФОЛИПИДНЫХ АНТИТЕЛ У ПАЦИЕНТКИ С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМ НОВООБРАЗОВАНИЕМ ЛЕГКОГО <i>Каплина Е.Н.</i>	16
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НЕОЧЕВИДНОЙ АНЕМИИ: ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА В12 У ПАЦИЕНТА СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМ НОВООБРАЗОВАНИЕМ <i>Березкина С.В.</i>	25
РАЗВИТИЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА ВСЛЕДСТВИЕ УПОТРЕБЛЕНИЯ АМФЕТАМИНОВ И ЭКСТАЗИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ <i>Насонкина Д.И.</i>	31
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ SAM-СИНДРОМА КАК ОСЛОЖНЕНИЯ ПРЯМОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА <i>Тетерин Г.А., Кочергин Н.А.</i>	37
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ. ОПУХОЛЬ КАУДАЛЬНОГО ОТДЕЛА СПИННОГО МОЗГА <i>Пушкина А.В., Малышок Д.Э.</i>	44
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
СИСТЕМА ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ ВРАЧЕБНЫХ РЕШЕНИЙ: ОТ ОБЩЕГО К ЧАСТНОМУ <i>Коробейникова А.Н.</i>	51

Contents

EDITOR-IN-CHIEF'S COLUMN	6
CLINICAL CASE	
A CLINICAL CASE OF THROMBOTIC ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME IN A MAN <i>Koposova Yu. S.</i>	7
CIRCULATING ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES IN A PATIENT WITH RECURRENT PREGNANCY LOSS AND LUNG CANCER: A CASE REPORT <i>Kaplina E.N.</i>	16
B12-DEFICIENCY ANEMIA IN A PATIENT WITH A CANCER: CLINICAL CASE <i>Berezkina S.V.</i>	25
ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION DUE TO THE USE OF AMPHETAMINES AND ECSTASY: CLINICAL CASE <i>Nasonkina D.E.</i>	31
DEVELOPMENT OF SAM SYNDROME AS A COMPLICATION OF DIRECT MYOCARDIAL REVASCULARIZATION: A CASE REPORT <i>Teterin G.A., Kochergin N.A.</i>	37
CLINICAL CASE. TUMOR OF THE CAUDAL SECTION OF THE SPINAL CORD <i>Pushkina A.V., Malyshok D.E.</i>	44
LITERATURE REVIEW	
CLINICAL DECISION SUPPORT SYSTEM: FROM GENERAL TO PRIVATE <i>Korobeynikova A.N.</i>	51

КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Анастасия Кочергина

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, научный сотрудник отдела клинической кардиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», руководитель научного отдела инновационной академии профессионального развития "ДОКСТАРКЛАБ"



Миссия нашего журнала – формирование у врачей-клиницистов стремления к анализу результатов своей рутинной практики, чтению и осмыслению научной периодики.

Самым эффективным инструментом для того, чтобы глубоко изучить пациента, разобраться в нюансах диагностики, освежить базовые знания и узнать новое является подготовка к публикации клинического случая.

Этому типу статей мы решили посвятить отдельный специальный выпуск нашего журнала.

Копосова Ю.С. представила случай антифосфолипидного синдрома у мужчины, который призван повысить настороженность в отношении активной диагностики данного состояния у пациентов мужского пола. В продолжение темы антифосфолипидного синдрома Каплина Е.Н. представила описание циркуляции антифосфолипидных антител у пациентки с привычным невынашиванием беременности и злокачественным новообразованием легкого. Тематика ведения пациентов с новообразованиями продолжилась и в материале Березкиной С.В., которая представила к публикации случай неочевидной анемии.

В формировании настоящего выпуска также приняли участие наши будущие коллеги – студенты медицинского университета. Насонкина Д.Е. подготовила описание острого повреждения миокарда у молодой девушки вследствие приема наркотических средств, а Тетерин Г.А. предоставил описание редкого осложнения прямой реваскуляризации миокарда.

Описанный в статье Пушкиной А.В. и Малышок Д.С. случай постановки неочевидного диагноза позволит повысить внимание широкого круга клиницистов к проблематике неврологических симптомов как проявлений опухолей спинного мозга.

Логичным дополнением ко всем представленным статьям является материал, подготовленный Коробейниковой А.Н. о возможностях систем поддержки принятия врачебных решений.

Приглашаю всех к прочтению и дискуссии.

*С уважением, главный редактор журнала
"Инновационное развитие врача" Анастасия Кочергина*

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТРОМБОТИЧЕСКОГО АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА У МУЖЧИНЫ

Ю.С. Колосова

КОГБУЗ «Кирово-Чепецкая центральная районная больница», ул. Созонтова, 3, город Кирово-Чепецк, Кировская область, Российская Федерация, 613040

Основные положения

Описан клинический случай выявления антифосфолипидного синдрома у молодого мужчины с рецидивирующим тромбозом глубоких вен нижних конечностей в анамнезе и эпизодом тромбозом легочной артерии.

Аннотация

Антифосфолипидный синдром (АФС) редко встречается в рутинной практике врача-кардиолога, что, вероятно, связано с недостаточной настороженностью клиницистов в отношении данной нозологии. АФС особенно опасен тромбозомболическими осложнениями и требует определенных навыков в диагностике и лечении. В данной статье описан клинический случай выявления АФС у молодого мужчины с рецидивирующим тромбозом глубоких вен нижних конечностей в анамнезе и эпизодом легочной эмболии. Цель работы – поделиться опытом диагностики АФС и ведения пациента с данной нозологией для улучшения качества оказания помощи данной категории пациентов и повышения клинической настороженности.

Ключевые слова. Антифосфолипидный синдром, тромбоз легочной артерии, тромбоз глубоких вен нижних конечностей.

Автор, ответственный за переписку: Колосова Ю.С., ул. Созонтова, д. 3, г. Кирово-Чепецк, Кировская область, Российская Федерация, 613040, e-mail: julikgma@rambler.ru

Для цитирования: Колосова Ю.С. Клинический случай тромботического антифосфолипидного синдрома у мужчины // Инновационное развитие врача. 2023. №3. С. 7-15. doi: 10.24412/oi-37091-2023-3-7-15

Поступила в редакцию: 29.07.2023; поступила после доработки: 14.09.2023; принята к печати: 29.10.2023

A CLINICAL CASE OF THROMBOTIC ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME IN A MAN

Yulia S. Kolesova

Kirovo-Chepetsk Central District Hospital, Sozontova str., 3, Kirovo-Chepetsk, Kirov Region, Russian Federation, 613040

Highlights

There is a clinical case of antiphospholipid syndrome in a young man with a history of recurrent deep vein thrombosis of the lower extremities and an episode of pulmonary embolism.

Abstract

Antiphospholipid syndrome (AFS) is rarely found in the routine practice of a cardiologist. It is possible because of the lack of suspicion among clinicians. Thromboembolic complications are more dangerous complications of AFS. Diagnosis and treatment of AFS requires medical skills. This article describes a clinical case of detection of AFS in a young man with a history of recurrent deep vein thrombosis of the lower extremities and an episode of pulmonary embolism. The purpose of the work is to share the experience of diagnosis and management of patients with AFS, to improve the quality of care for this category of patients and increase clinical suspicion.

Key words. Antiphospholipid syndrome, pulmonary embolism, deep vein thrombosis of the lower extremities.

Corresponding author: Koposova Y.S., Sozontova str. 3, Kirovo-Chepetsk, Kirov region, Russian Federation, 613040, e-mail: julikgma@rambler.ru

For citation: Kposova YuS. A clinical case of thrombotic antiphospholipid syndrome in a man. *Innovative doctor's development*. 2023; 3: 7-15. doi: 10.24412/ed-37091-2023-3-7-15

Received: 29.07.2023;

received in revised form: 14.09.2023;

accepted: 29.10.2023

Список сокращений

АД – артериальное давление

АКЛ – антикардиолипиновые антитела

анти-b2-ГП I – антитела к b2-гликопротеину I

АФЛ – антифосфолипидные антитела

АФС – антифосфолипидный синдром

ВА – вольчаночный антикоагулянт

МНО – международное нормализованное отношение

ЭКГ – электрокардиография

ЭХО-КГ – эхокардиография

Введение

Антифосфолипидный синдром (АФС) – симптомокомплекс, включающий рецидивирующие тромбозы (артериальные и/или венозные), акушерскую патологию (чаще синдром потери плода) и связанный с синтезом антифосфолипидных антител (АФЛ): антикардиолипиновых антител (АКЛ) и/или вольчаночного антикоагулянта (ВА), и/или антител к b2-гликопротеину I (анти-b2-ГП I) [1,2]. При этом АФС – это приобретенная тромбофилия, при которой антитела вырабатываются не к самим фосфолипидам, а к белкам, которые с ними взаимодействуют. АФЛ могут приводить к тромбозу несколькими путями: связываясь с тромбином, протеином С и S, они блокируют их антикоагуляционную активность; также АФЛ взаимодействуют с тромбоцитами и стимулируют их активацию; in situ они провоцируют выработку молекул адгезии в эндотелии. Запуск системы комплемента также вызывает тромбозы и сопутствующие клинические проявления, в частности акушерские осложнения [3].

Заболеваемость АФС составляет около 5 случаев на 100 тысяч населения, распространенность не превышает 40-50 случаев на 100 тысяч населения [2]. АФЛ могут выявлять у пациентов без диагностированного АФС: при инсульте (13%), инфаркте миокарда (11%), при тромбозе глубоких вен (9,5%), при осложненной беременности (6%) [4].

У пациентов с одним положительным результатом на АФЛ без предшествующего тромбоза ежегодный риск его возникновения составляет 0-3,8%. Этот риск увеличивается до 5,3% у лиц с тремя положительными результатами на АФЛ [5].

Чаще заболевание развивается в молодом возрасте (около 35 лет), женщины страдают чаще, чем мужчины (соотношение 5:1) [6,7].

Однако риски развития АФС увеличиваются при наличии факторов риска запуска патологических коагуляционных реакций: пожилого возраста, артериальной гипертензии, высокого уровня стресса, ожирения, курения, гиподинамии, беременности, приема комбинированных оральных контрацептивов,

заместительной гормональной терапии [8,9]. Так как для АФС характерна акушерская патология, то клиническая настороженность в отношении данной нозологии более характерна для женской популяции. Поэтому представленный случай АФС обращает внимание на возможность возникновения АФС среди мужской популяции, подчеркивая разнообразие его клинических форм.

Цель работы – поделиться опытом диагностики АФС и ведения пациента с данной нозологией для улучшения качества оказания помощи данной категории пациентов и повышения клинической настороженности.

Описание клинического случая

Мужчина Н. 32 лет, русский, поступил в терапевтическое отделение центральной районной больницы 19 октября 2022 г. с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке, чувство нехватки воздуха, общую слабость, ощущение сердцебиения, повышение температуры тела до 38,5 °С.

Из анамнеза заболевания известно, что за 2022 год перенес трижды острую респираторную инфекцию (в апреле, июле, начале сентября) по типу острого ринофарингита, острого бронхита, получал лечение амбулаторно с положительной динамикой. С 25 сентября 2022 г. вновь отметил появление малопродуктивного кашля, одышку при умеренной физической нагрузке, повышение температуры тела до 38 °С. Обратился за медицинской помощью 07.10.2022 г., получил муколитическую и антибактериальную терапию с незначительным эффектом. Выраженное ухудшение самочувствия отметил с 19.10.2022 г. в виде усиления одышки, ощущения нехватки воздуха, тахикардии. Амбулаторно выполнена флюорография органов грудной клетки: выявлено расширение корней легких (дифференциальный диагноз между проявлениями венозного застоя в малом круге кровообращения и лимфогенной инфильтрацией внутригрудных лимфоузлов), очаговых и инфильтративных изменений не было. В связи с ухудшением состояния пациент направлен на госпитализацию в терапевтическое от-

деление с диагнозом: острый бронхит, затяжное течение.

Эпидемиологический анамнез пациента не отягощен: он не выезжал за пределы области, контакт с инфекционными больными отрицает, вакцинирован по календарю прививок. Мужчина отмечает, что часто болеет острыми респираторными инфекциями, синуситами; новой коронавирусной инфекцией не болел, привит не был. По данным амбулаторной карты в 2015 г. установлен диагноз гипертонической болезни, однако артериальное давление не контролирует, гипотензивные препараты не принимает. Перенес острый тромбоз глубоких вен, дистальный, неспровоцированный правой нижней конечности в сентябре 2020 г. и сентябре 2021 г. Получал варфарин с целевым уровнем международного нормализованного отношения (МНО) 2,0-3,0 в течение 6 месяцев после каждого эпизода тромбоза, на настоящий момент антикоагулянты не принимает. Наследственность по сердечно-сосудистой патологии не отягощена. Операций и травм не было. Пациент не отмечает аллергических реакций. Работает мастером на электромашиностроительном заводе с 2013 г. Вредные привычки отрицает: не курит, алкоголем не злоупотребляет.

При поступлении в приемное отделение 19 октября 2022 г. осмотрен дежурным врачом. Из объективного статуса: состояние тяжелое, кожные покровы физиологической окраски, теплые. Индекс массы тела = 30,4 кг/м², окружность талии 101 см. В легких выслушивается жесткое дыхание, хрипов нет. Частота дыхательных движений составляет 25 в мин (в покое). Тоны сердца приглушены, ритмичны, частота сердечных сокращений (ЧСС) 115 ударов в мин. Артериальное давление (АД) 120/70 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. При осмотре нижних конечностей обращает на себя внимание пастозность правой голени, симптомы Хоманса, Мозеса отрицательные. Температура тела 37,3 °С. Сатурация составляла 88% на атмосферном воздухе и нарастала до 95% на инсуффляции увлажненного кислорода со скоростью 5 л/мин.

Проведена оценка по шкалам вероятности легочной эмболии: критерий PERC 30,3% (легочная эмболия не

не исключена), вероятность легочной эмболии по шкале Wells 9,0 (вероятность высокая), по шкале rGeneva 12,0 (вероятность высокая). На основании клинических данных и стандартизированных шкал риска у пациента заподозрена тромбоэмболия легочной артерии.

Лабораторно выявлено повышение D-димера до 7,40 мкг/мл (референс 0-0,5 мкг/мл), С-реактивного белка до 9,34 мг/л (0-5 мг/л), тропонина I до 0,266 нг/мл (0-0,03 нг/мл), уровень креатинина составил 101,0 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI 84 мл/мин/1,73 м². Клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта 136 мл/мин.

По электрокардиограмме (ЭКГ) зарегистрирована синусовая тахикардия ЧСС 115 в мин. Электрическая ось сердца отклонена влево. QS в III, aVF. Неспецифические изменения зубца T II, III, aVF, V2-V6 (рис. 1).

По данным эхокардиографии (ЭХО-КГ) выявлены признаки перегрузки правых отделов сердца (базальный поперечный размер правого желудочка (ПЖ) 48 мм, срединный поперечный размер 41 мм, выходной тракт ПЖ 29 мм, нижняя полая вена - 20 мм, на вдохе коллабирует менее 50%, TAPSE 19 мм), легочная гипертензия (систолическое давление в легочной артерии 38 мм рт.ст.). Фракция выброса по Симпсону составила 60%, нарушений локальной сократимости не выявлено (рис. 2).

Выполнено дуплексное сканирование вен нижних конечностей, выявлен острый неокклюзивный тромбоз глубоких вен (подколенной и задней большеберцовой вены) правой нижней конечности без признаков флотажи.

Пациенту проведена компьютерная томография органов грудной клетки с внутривенным болюсным контрастированием, выявлена двусторонняя тромбоэмболия легочных артерий с полной окклюзией просветов среднедолевой ветви справа и передней восходящей ветви верхней доли слева, и частичной окклюзией просветов долевых и сегментарных ветвей верхней доли и нижней доли справа и нижней доли слева. Инфаркт - пневмония в язычковых сегментах левого легкого (рис. 3).

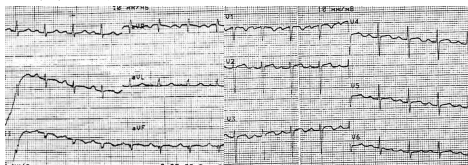


Рисунок 1. Электрокардиограмма пациента Н. при поступлении в приемное отделение.

Picture 1. Electrocardiogram of patient N. upon admission to the emergency department.

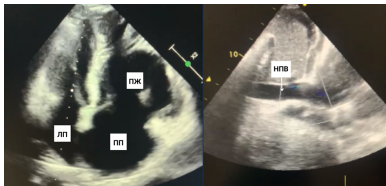


Рисунок 2. Данные эхокардиографии пациента Н. при поступлении в приемное отделение

Примечание: ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие, ПЖ – правый желудочек, НПВ – нижняя полая вена.

Picture 2. Echocardiography data of patient N. upon admission to the emergency department

Note: LP – left atrium, PP – right atrium, RV – right ventricle, NIP – inferior vena cava.

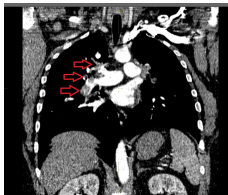
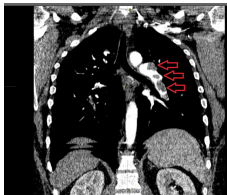


Рисунок 3. Данные компьютерной томографии органов грудной клетки с внутривенным контрастированием пациента Н. при поступлении. Стрелками указаны тромботические массы в легочных артериях.

Picture 3. Computed tomography data of the chest organs with intravenous contrast of patient N. upon admission. The arrows indicate thrombotic masses in the pulmonary arteries

Верифицирована тромбоэмболия легочной артерии на фоне острого тромбоза глубоких вен правой нижней конечности, пациент госпитализирован в палату интенсивной терапии, начато лечение нефракционированным гепарином внутривенно под контролем активированного частичного тромбированного времени (АЧТВ), продолжена инсуффляция увлажненного кислорода через носовые канюли, назначена антибактериальная терапия (цефтриаксон 2,0 г в сутки). Прогноз легочной эмболии – индекс PESI 102 (риск средний). На фоне лечения состояние стабилизировалось, одышка не беспокоила, сатурация составляла 97-98% на инсуффляции кислорода, гемодинамика была стабильной – АД на уровне 120/80 мм рт.ст., ЧСС 90 в минуту.

21.10.22 г. в 4:00 возникло ухудшение самочувствия пациента – отмечено появление одышки в покое, резкой слабости. При осмотре состояние тяжелое, кожные покровы бледные, в легких без хрипов, тахипноэ, тоны сердца приглушены, АД 90/60 мм рт.ст., ЧСС 125 в мин. Зафиксировано снижение сатурации до 90% на инсуффляции увлажненного кислорода.

В связи с ухудшением состояния пациент переведен в отделение реанимации, заподозрен рецидив тромбоэмболии легочной артерии.

По данным ЭКГ зарегистрирована синусовая тахикардия ЧСС 128 в мин. Электрическая ось сердца отклонена влево. Реполаризация без значимой динамики от 19.10.2022 г.

Проведено ЭХО-КГ: в динамике от 19.10.2022г. отмечается нарастание систолического давления в легочной артерии до 55 мм рт.ст., парадоксальное движение межжелудочковой перегородки, увеличение размеров правых камер (базальный поперечный размер ЛЖ 50 мм, срединный поперечный размер 41 мм, выходной тракт ЛЖ 37 мм, ТAPSE 18 мм, нижняя полая вена 28 мм, на вдохе практически не коллабирует). Фракция выброса по Симпсону осталась сохранной (53%) (рис. 4).

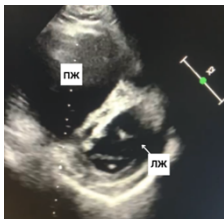


Рисунок 4. Данные эхокардиографии пациента Н. от 21 октября 2022 г. после ухудшения состояния
Примечание: ЛЖ – левый желудочек, ПЖ – правый желудочек.

Picture 4. Echocardiography data of patient N. from October 21, 2022 after deterioration

Note: LV – left ventricle, RV – right ventricle

В связи с нестабильностью состояния пациента, развитием шока, признаками нарастающей перегрузки правых отделов сердца принято решение о проведении тромболитической терапии алтеплазой в дозировке 100 мг. Тромболитизис прошел без осложнений, отмечалась стабилизация состояния пациента: субъективно уменьшилась одышка, АД 100/60 мм рт.ст., сохранялась тахикардия 105 ударов в мин, сатурация стабилизировалась на уровне 95% на инсфуляции увлажненного кислорода. После тромболитизиса продолжена терапия нефракционированным гепарином внутривенно капельно через дозатор под контролем АЧТВ параллельно с титрацией дозы варфарина до целевых значений МНО 2,0-3,0. На третьи сутки после тромболитизиса пациент переведен в палату интенсивной терапии, наблюдалась положительная динамика: одышка не рецидивировала, пациент начал активизацию, гемодинамика оставалась стабильной. На пятые сутки после тромболитизиса пациент был переведен в общую палату, потребности в кислородотерапии не было. В динамике по ЭХО-КГ регистрировалось уменьшение признаков перегрузки правых отделов сердца, по дуплексному сканированию

вен нижних конечностей тромб в подколенной вене реканализирован, купирована лихорадка, по рентгенографии органов грудной клетки инфильтративных образований не определялось.

С учетом анамнеза неоднократных тромбозов глубоких вен голеней, развития осложнений в виде легочной эмболии заподозрена тромбофилия. При дообследовании были выявлены анти-b2-ГП I (IgG, IgM) - 40,9 Н (Ед/мл) (норма 0-10), суммарные АКЛ (IgG, IgM) - 36,9 (Ед/мл) (норма менее 10), повышен уровень ВА - 90,3 с (норма менее 44), снижен уровень антитромбина III - 78,8% (норма 80-120). Также проведено генетическое тестирование на склонность к тромбозам – мутаций II и V факторов свертывания не выявлено.

Уровень ВА был выше референсных значений, однако при терапии антикоагулянтами (как гепарином, так и варфарином) этот показатель может быть ложноположительным [9, 10]. Для критерияльного тестирования на ВА требуется соблюдение правил: забор крови желательно проводить до начала антикоагулянтной терапии; при получении пациентом варфарина – отмена его за 7-14 дней с переводом на низкомолекулярный гепарин и взятие крови через 24 часа после получения терапевтической дозы или через 12 часов после профилактической дозировки. Потребность в определении ВА в момент острого тромботического события может возникнуть при подозрении у пациента катастрофического АФС, а также у пациентов с инсультом и подозрением на АФС для решения вопроса о терапии – антиагрегантной или антикоагулянтной [11].

На основании подтвержденных венозных тромбозов, повышения АКЛ и анти-b2-ГП I пациенту диагностирован АФС.

Заключительный клинический диагноз при выписке из стационара был сформулирован следующим образом:

Приобретенная тромбофилия: вероятный первичный антифосфолипидный синдром. Профиль антифосфолипидный антител высокого риска: антитела к b2-гликопротеину I (IgG, IgM) - 40,9 Ед/мл, суммарные антитела к кардиолипину (IgG, IgM) - 36,9 Ед/мл.

Двусторонняя тромбоземболия легочной артерии: среднедолевой ветви справа и передней восходящей ветви верхней доли слева, долевых и сегментарных ветвей верхней доли и нижней доли справа и нижней доли слева от 01.10.22 г., риск высокий. Тромболитическая терапия алтеплазой от 21.10.2022 г. Инфаркт - пневмония в языковых сегментах левого легкого.

Острый неокклюзивный тромбоз глубоких вен (подколенной и задней большеберцовой вены) правой нижней конечности от 20.02.2022 г. Постфлебитический синдром правой нижней конечности (тромбоз глубоких вен дистальный, неспровоцированный правой нижней конечности в сентябре 2020 г. и сентябре 2021 г.).

Гипертоническая болезнь I стадии, контролируемая, риск 2 (умеренный). Целевое артериальное давление менее 130/80 мм рт.ст.

Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной ФБ I стадии I функционального класса.

Ожирение 1 степени по абдоминальному типу.

После выписки пациенту назначен варфарин 5 мг в сутки (достигнуты целевые значения МНО). Также пациент направлен на консультацию ревматолога. Ревматологом был критерияльно подтвержден диагноз: приобретенная тромбофилия: определенный первичный антифосфолипидный синдром. Профиль антифосфолипидный антител высокого риска. Антикоагулянтная терапия пролонгирована на неопределенно долгий период.

Обсуждение

АФС редко диагностируется в клинической практике: возможно, из-за недостаточной настороженности среди врачей. Существуют клинические и лабораторные маркеры АФС (согласно пересмотру Салперио 2006 г).

Клинические критерии:

1. Сосудистый тромбоз.

Один или более эпизодов артериального, венозного или тромбоз мелких сосудов в любой ткани или органе. Тромбоз должен быть подтвержден воспроизведением изображения или доплерографическим исследованием, или морфологически, за исключением поверхностных венозных тромбозов. Морфологическое подтверждение должно быть представлено без наличия значительного воспаления сосудистой стенки.

2. Патология беременности:

а) один или более случаев внутриутробной гибели морфологически нормального плода после 10 недель гестации (нормальные морфологические признаки плода документированы на ультразвуковом исследовании или непосредственным осмотром плода) или

б) один или более случаев преждевременных родов морфологически нормального плода до 34 недель гестации из-за выраженной преэклампсии или эклампсии, или выраженной плацентарной недостаточности или

в) три или более последовательных случая спонтанных аборт до 10 недель гестации (исключение – анатомические дефекты матки, гормональные нарушения, материнские или отцовские хромосомные нарушения).

3. Обнаружение в сыворотке лабораторных маркеров:

- АКЛ IgG и/или IgM,

- анти-b2-ГП I IgG и/или IgM, - BA в плазме.

Эти антитела должны определяться повторно через 12 недель.

Определенный АФС диагностируется при наличии одного клинического и одного серологического критерия [1].

Пациенты с АФС могут быть стратифицированы по риску возникновения тромбозов [12]:

- Профиль АФЛ высокого риска.

Наличие (в 2 или более случаях с интервалом не

менее 12 недель) BA (измеряется в соответствии с рекомендациями ISTH) или двойной (любая комбинация BA, АКЛ или анти-b2-ГП I), или тройной (все три подтипа) положительной реакции на АФЛ, или наличие стабильно высоких титров АФЛ.

- Профиль АФЛ низкого риска.

Изолированные АКЛ или анти-b2-ГП I в титрах от низких до средних, особенно если они временно положительные.

Различные классификации АФС [2, 13] можно представить в виде таблицы.

28.08.2023 г. совместное American College of Rheumatology и European League Against Rheumatism одобрили и опубликовали новые критерии АФС, согласно которым проводится балльная система оценки пациентов для подтверждения диагноза.

В сравнении с предыдущими, новые критерии АФС имеют специфичность 99% против 86% и чувствительность 84% против 99%.

При дополнительном рассмотрении данных истории болезни пациента по новым критериям выявлены следующие критерии входа:

- клинический критерий (макрососудистый венозный тромбоз из 1 домена, причем целесообразно учесть тромбоз глубоких вен нижней конечности от 2021 г. как наибольший балл, венозная тромбоземболия без профиля венозной тромбоземболии высокого риска 3 балла),

- лабораторный критерий (однократная циркуляция АФЛ от умеренного до высокого титра в течение трех лет после клинического критерия. Однако важно во внимание наличие суммарного титра АКЛ IgG, IgM и анти-b2-ГП I IgG, IgM, что послужило поводом для дальнейшей критерияльной диагностики раздельными титрами) [14].

Дальнейшее лабораторное тестирование позволило определить стойкую циркуляцию умеренно положительного титра АКЛ IgG, что соответствует 4 баллам. Таким образом, пациент набрал более 3 баллов по клиническим и лабораторным критериям АФС 2023 года.

Согласно клиническим рекомендациям European League Against Rheumatism 2019 г. по лечению АФС у взрослых наиболее изученным препаратом является варфарин. Также ривароксабан не следует применять пациентам с тройным положительным результатом на АФЛ из-за высокого риска рецидивов [12, 15, 16, 17]. Можно рассмотреть применение прямых оральных антикоагулянтов у пациентов, которые не могут достичь целевых значений МНО, несмотря на хорошую приверженность к приему антагониста витамина К, либо у пациентов с противопоказаниями к применению антагонистов витамина К (например, аллергия или непереносимость).

У пациентов с определенным АФС и рецидивирующим венозным тромбозом, несмотря на лечение с применением антагониста витамина К, с целевым МНО 2,0-3,0:

- необходимо рассмотреть расследование приверженности и обучение приверженности к применению антагониста витамина К совместно с

частым тестированием МНО,

- если целевые значения МНО 2,0-3,0 достигнуты, то можно рассмотреть добавление аспирина в низкой дозе, повышение МНО до 3-4 или замену на низкомолекулярный гепарин [12, 18].

Прогноз пациентов с АФС главным образом зависит от риска рецидива тромбозов, а также от формы заболевания, от наличия и тяжести сопутствующей патологии и приверженности к лечению.

При отсутствии антикоагулянтной терапии частота рецидива тромбозов при АФС может достигать 55%. Вместе с тем на фоне терапии риск тромбоза тоже высок: 9 на 100 пациентов в год. У трети пациентов с первичным АФС развивается необратимое поражение внутренних органов [6].

Заключение

АФС не является казуистическим случаем в клинической практике, а учитывая распространенность

связанных с ним факторов риска, вероятно, будет встречаться чаще. Данный пример обращает внимание врачей различных специальностей (терапевтов, хирургов, акушеров-гинекологов) на вариативность проявлений АФС и повышает уровень настороженности по отношению к пациентам с тромботическими состояниями на предмет выявления патологии свертывающей системы крови и на соответствующие мутации генов гемостаза.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки

Информация об авторе

Копосова Юлия Сергеевна, врач-кардиолог, КОГБУЗ «Кирово-Чепецкая центральная районная больница», Кирово-Чепецк, Российская Федерация.

ORCID: 0009-0009-2187-2549

Yulia S. Kaposova, MD, Kirovo-Chepetsk Central District Hospital, Kirovo-Chepetsk, Russian Federation.

ORCID: 0009-0009-2187-2549

Список литературы

1. Решетняк Т.М. Федеральные клинические рекомендации по лечению антифосфолипидного синдрома. Москва, 2013. 24 с. Режим доступа: <https://rheumatolog.ru/sites/default/files/Pdf/clinrec/afs.doc> (дата обращения 16.06.2023).
2. Антифосфолипидный синдром // Под ред. Е.Л. Насонова. М.: Литтера; 2004. 424 с.
3. Острякова Е.В., Патрушев Л. И., Решетняк Т. М. Антифосфолипидный синдром и система фибринолиза // Научно-практическая ревматология. 2011. №6. С. 57-64.
4. Gómez-Puerta J.A., Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome // J Autoimmun. 2014. No 48-49. P. 20-25. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.006
5. Krishna M. Baradhi, Narothama Reddy Aeddula. Antiphospholipid antibody syndrome. FACP, FASN The 5-minute Clinical Consult 2021, 29th edition, Wolters Kluwer.
6. Ревматология: национальное руководство / Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 720 с.
7. Cervera R., Piette J.C., Font J., et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients // Arthritis Rheum. 2002. Vol. 46, №4. P. 1019-27. doi: 10.1002/art.10187
8. Биденко М.А., Калягин А.Н., Новохатько О.И. Антифосфолипидный синдром как причина возникновения инсульта // Сибирский медицинский журнал. 2007. №6. С. 87-90.
9. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T., et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) // J Thromb Haemost. 2006. Vol. 4, №2. P. 295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
10. Берковский А.Л., Калашникова Л.А., Сергеева Е.В., и др. Диагностика волчаночного антикоагулянта. М.: Принт, 2017. 49 с.
11. Devreese K. M. J., de Groot P. G., de Laat B., et al. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Update of the guidelines for lupus anticoa-

gulant 1. detection and interpretation // *J Thromb Haemost.* 2020. No 18. P. 2828-2839. doi: 10.1111/jth.15047

12. Tektonidou M.G., Andreoli L., Limper M., et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults // *Ann Rheum Dis.* 2019. Vol. 78, №10. P. 1296-1304. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215213

13. Решетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция) // Научно-практическая ревматология. 2014. Vol. 52, №1. P. 56-71. doi: 10.14412/1995-4484-2014-56-71

14. Barbhalya M., Zully S., Naden R., et al. On Behalf of the ACR/EULAR APS Classification Criteria Collaborators. 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria // *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2023. Vol. 75, №10. P. 1687-1702. doi: 10.1136/ard-2023-224609

15. Cohen H., Cuadrado M.J., Erkan D., et al. 16th Interna-

tional Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Treatment Trends // *Lupus.* 2020. Vol. 29, №12. P. 1571-1593. doi: 10.1177/096120332095046116

16. Martinielli I., Abbattista M., Bucciarelli P., et al. Recurrent thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies treated with vitamin K antagonists or rivaroxaban // *Haematologica.* 2018. Vol. 103, №7. P. e315-e317. doi: 10.3324/haematol.2017.185132

17. Dufrost V., Risse J., Reshetnyak T., et al. Increased risk of thrombosis in antiphospholipid syndrome patients treated with direct oral anticoagulants. Results from an international patient-level data meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2018. Vol. 17, №10. P. 1011-1021. doi: 10.1016/j.autrev.2018.04.009

18. Garcia D., Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome // *N Engl J Med.* 2018. Vol. 378, №21. P. 2010-2021. doi: 10.1056/NEJMr1705454

References

1. Reshetnyak T.M. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po lecheniju antifosfolipidnogo sindroma. Moskva, 2013, 24 s. Available at: <https://rheumatolog.ru/sites/default/files/Pdf/clinrec/afs.doc>. (accessed 16.06.2023) (In Russ.).

2. Antifosfolipidnyj sindrom // Pod red. Nasonova E.L. M.: Littera, 2004. 424 s. (In Russ.).

3. Ostrjakova E.V., Patrushev L.I., Reshetnyak T.M. Antifosfolipidnyj sindrom i sistema fibrinoliza. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija.* 2011; 6: 57-64 (In Russ.).

4. Gómez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun.* 2014; 48-49: 20-5. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.006.

5. Krishna M. Baradhi, Narothama Reddy Aeddula Antiphospholipid antibody syndrome. FACP, FASN The 5-minute Clinical Consult 2021, 29th edition, Wolters Kluwer.

6. *Revmatologija: nacional'noe rukovodstvo / Pod red. Nasonova E.L., Nasonovoy VA. M.: GEOTAR-Media, 2010, 720 s. (In Russ.).*

7. Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002; 46(4): 1019-1027. doi: 10.1002/art.10187

8. Bidenko MA, Kaljagin AN, Novohat'ko OI. Antifosfolipidnyj sindrom kak pricina vzniknovenija insulta. *Sibirskij medicinskij zhurnal.* 2007; 6: 87-90 (In Russ.).

9. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006; 4(2): 295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x

10. Berkovskij AL, Kalashnikova LA, Sergeeva EV, et al. Diagnostika volchanochnogo antikoagulyanta. M.: Print, 2017, 49 pp. (In Russ.).

11. Devreese KMJ, de Groot PG, de Laat B, et al. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation. *J Thromb Haemost.* 2020; 18: 2828-2839. doi: 10.1111/jth.15047

12. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78(10): 1296-1304. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215213

13. Reshetnyak T.M. Antiphospholipid syndrome: diagnosis and clinical manifestations (lecture). *Scientific and practical rheumatology.* 2014; 52(1): 56-71 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2014-56-71

14. Barbhalya M, Zully S, Naden R, et al. on Behalf of the ACR/EULAR APS Classification Criteria Collaborators. 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2023; 75(10): 1687-1702. doi: 10.1002/art.42624

15. Cohen H, Cuadrado M.J., Erkan D, et al. 16th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Treatment Trends. *Lupus.* 2020; 29(12): 1571-1593. doi: 10.1177/0961203320950461

16. Martinielli I, Abbattista M, Bucciarelli P, et al. Recurrent thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies treated with vitamin K antagonists or rivaroxaban. *Haematologica.* 2018; 103(7): e315-e317. doi: 10.3324/haematol.2017.185132

17. Dufrost V, Risse J, Reshetnyak T, et al. Increased risk of thrombosis in antiphospholipid syndrome patients treated with direct oral anticoagulants. Results from an international patient-level data meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2018; 17(10): 1011-1021. doi: 10.1016/j.autrev.2018.04.009

18. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med.* 2018; 378(21): 2010-2021. doi: 10.1056/NEJMra1705454

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЦИРКУЛЯЦИИ АНТИФОСФОЛИПИДНЫХ АНТИТЕЛ У ПАЦИЕНТКИ С ПРИБЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМ НОВООБРАЗОВАНИЕМ ЛЕГКОГО

Е.Н. Каплина

ООО "КДМ "ЮНОНА", ул. Еременко, д/дл. 25/36, Ростов-на-Дону, Ростовская область, Российская Федерация, 344041

Основные положения

Описан клинический случай пациентки с подозрением на акушерский антифосфолипидный синдром, развитием злокачественного новообразования легкого и выявлением циркуляции антифосфолипидных антител.

Аннотация

Диагностическая ценность выявления циркуляции антифосфолипидных антител (АФЛ) представляет интерес у пациенток с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, в частности - с невынашиванием беременности при подтверждении антифосфолипидного синдрома (АФС). Кроме того, имеются сведения о положительных лабораторных тестах на АФЛ при онкозаболеваниях, однако клиническая значимость этих данных в настоящее время остается неопределенной, включая тромботические риски.

В этой статье описан клинический случай циркуляции АФЛ у пациентки с невынашиванием и злокачественным новообразованием. Целью данной работы является повышение клинической настороженности в плане диагностики онкозаболеваний у некоторых пациенток с положительным титром АФЛ в анамнезе, а также дальнейшего определения индивидуальных рисков тромбоэмболических событий.

Ключевые слова. Антифосфолипидный синдром, антифосфолипидные антитела, рак, невынашивание беременности, тромбоэмболия.

Автор, ответственный за переписку: Каплина Е.Н., ул. Еременко, д/дл. 25/36, г. Ростов-на-Дону, Ростовская область, Российская Федерация, 344041, kaplina1980@yandex.ru

Для цитирования: Каплина Е.Н. Клинический случай циркуляции антифосфолипидных антител у пациентки с привычным невынашиванием беременности и злокачественным новообразованием легкого // Инновационное развитие врача. 2023. №3. С. 16-24. doi: 10.24412/cl-37091-2023-3-16-24

Поступила в редакцию: 05.09.2023; поступила после доработки: 20.10.2023; принята к печати: 24.11.2023

CIRCULATING ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES IN A PATIENT WITH RECURRENT PREGNANCY LOSS AND LUNG CANCER: A CASE REPORT

Ekaterina N. Kaplina

LLC "KDM "YUNONA", Eremenko str, 25/36, Rostov-on-Don, Rostov region, Russian Federation

Highlights

A case report of a patient with suspected obstetric antiphospholipid syndrome, lung cancer, and circulating antiphospholipid antibodies is presented.

Abstract

The diagnostic value of detecting the circulating antiphospholipid antibodies (APLAs) is a point of interest in patients with a burdened obstetric and gynecological history, in particular with pregnancy loss and verified antiphospholipid syndrome. In addition, there is data on positive laboratory tests for APLAs in cancer. However, the clinical relevance of these data currently remains uncertain, including thrombotic risk.

This article describes a case of circulating APLA detection in a patient with miscarriage and cancer.

The aim of this paper is to increase clinical suspicion of cancer in some patients with a prior positive APLA titer, as well as to further assess the individual thromboembolic risk.

Key words. Antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, cancer, miscarriage, thromboembolism.

Corresponding author: Kaplina E.N., Eremenko str, 25/36, Rostov-on-Don, Rostov region, Russian Federation, kaplina1980@yandex.ru

For citation: Kaplina EN. Circulating antiphospholipid antibodies in a patient with recurrent pregnancy loss and lung cancer: a case report. *Innovative doctor's development*. 2023; 3: 16-24. doi: 10.24412/ci-37091-2023-3-16-24

Received: 05.09.2023;

received in revised form: 20.10.2023;

accepted: 24.11.2023

Список сокращений

АКЛ – антикардиолипиновые антитела
 анти-b2-ГП I – антитела к b2-гликопротеину I
 АФЛ – антифосфолипидные антитела
 АФС – антифосфолипидный синдром
 АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
 ВА – волчаночный антикоагулянт
 ВТЭО – венозное тромбоэмболическое осложнение

ЗНО – злокачественное новообразование
 МТС – метастатическое
 ПОАК – прямые оральные антикоагулянты
 СКВ – системная красная волчанка
 ТЭ – тромбоэмболические события
 ХТ – химиотерапия

Введение

Антифосфолипидный синдром (АФС) — системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся артериальным, венозным или микрососудистым тромбозом, заболеваемостью беременных или нетромботическими проявлениями у пациентов с персистирующими антифосфолипидными антителами (АФЛ). Классификация АФС в настоящее время основана на критериях Салпоро, опубликованных в 1999 г. и пересмотренных в 2006 г.[1]. Помимо клинических проявлений, критерии классификации АФС требуют постоянного присутствия АФЛ, определяемого по крайней мере одним из трех тестов: антикардиолипиновых антител (АКЛ) и/или волчаночного антикоагулянта (ВА), и/или антител к b2-гликопротеину I (анти-b2-ГП I) [1]. АФС является приобретенной тромбофилией. Действие АФЛ происходит опосредованно, через фосфолипид-связывающие белки.

Выявление ВА представляет собой эффект гетерогенной группы антител, название которого происходит от ее первоначального описания у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ). Антитела с активностью ВА препятствуют свертыванию крови в анализах *in vitro* и продлевают фосфолипид-зависимое время свертывания, такое как

активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). У первых двух пациентов с такой находкой также был геморрагический диатез [2]. Это открытие привело к первоначальному ошибочному впечатлению, что антитела обладают антикоагулянтным эффектом, хотя на самом деле они чаще всего являются протромботическими. Активность ВА тесно связана с тромбозом и потерей беременности. ВА может быть определен как слабо- (1,2-1,5), умеренно- (1,5-2,0) и высокопозитивный (более 2,0) [3].

Пороги АКЛ и анти-b2-ГП I, умеренные (40-79 единиц) и высокие (>80 единиц), следует определять на основе результатов стандартизированного иммуноферментного анализа (ELISA), а не на основе других методов тестирования, таких как новые автоматизированные платформы с вариациями твердой фазы (например, магнитные микрочастицы и микросферы) и различные системы обнаружения (например, хемилюминесцентный иммуноанализ) [CLIA], мультиплексный проточный иммуноанализ [MFI] или проточная цитометрия). Оценку титров антител проводить следует раздельными титрами M и G [4]. Положительные результаты тестирования АФЛ в двух тестах с интервалом ≥ 12 недель соответствуют критериям лабораторной классификации АФС [1,4]. Необходимость подтверждающего тестирования из-за возможности транзиторной положительности АФЛ

была проиллюстрирована в исследовании с участием случайно выбранных доноров крови, которых проверяли на наличие ВА и АКЛ [7]. При первоначальном тестировании 28 из 503 (5,6%) были положительными на IgG АКЛ, 38 из 457 (8,3%) были положительными на IgM АКЛ и еще 5 (0,9%) были положительными по двум изотипам. Число тех, кто оставался положительным на АКЛ при повторном тестировании, постепенно снижалось через 3, 6, 9 и 12 месяцев; через год только четыре (0,8%) были положительными для IgG АКЛ, один (0,2%) для IgM АКЛ и ни одного для обоих изотипов. Ни у одного пациента не было положительных результатов тестов на ВА, и ни у одного из пациентов не было клинических признаков АФС.

Кроме факта нестойкой циркуляции АФЛ, существуют лица с персистирующим выявлением диагностически значимых титров, не подходящие под клинические критерии АФС [5].

Стойкие АФЛ иногда обнаруживаются у пациентов, не имевших в анамнезе тромбозов, начинать или нет первичную тромбопрофилактику. Однако существуют данные, что частота первого ТЗ у носителей профиля АФЛ высокого риска является значительной. Подробнее чаще встречается среди мужчин и при наличии дополнительных факторов риска венозной ТЗ. Эти данные могут помочь в принятии решения о начале первичной тромбопрофилактики у этих субъектов [5].

У пациентов с одним положительным результатом на АФЛ без предшествующего тромбоза ежегодного риска его возникновения составляет 0–3,8%. Этот риск увеличивается до 5,3% у лиц с тремя положительными результатами на АФЛ [6].

Среди причин положительного тестирования на АФЛ, помимо АФС, описаны аутоиммунные и ревматологические заболевания [8], инфекции [9], прием лекарственных средств [10], онкопатология [11]. В частности, АФЛ были обнаружены у пациентов с солидными опухолями (легких, толстой кишки, шейки матки, простаты, почек, яичников, молочной железы и костей); болезнью Ходжкина и неходжкинской лимфомой; миелолифолиферативными новообразованиями (МЛН); первичный миелодисплазия, истинная полицитемия; миелоидными и лимфоцитарными лейкозами [11, 12].

Значение такой циркуляции остается неясным, однако, очевидно требует индивидуализированной оценки и повышенного внимания, в том числе в связи с возможным влиянием на диагностические подходы и прогноз рисков ТЗ [13].

Целью данной работы является повышение клинической настороженности в плане диагностики онкозаболеваний у некоторых пациентов с положительным титром АФА в анамнезе, а также дальнейшего определения индивидуальных рисков тромбозов, связанных с ТЗ [13].

Клинический случай

Женщина Н. 40 лет, этническая армянка, проживает в Ростовской области. Обратилась впервые к терапевту частного медицинского центра г. Ростова-на-Дону, имеющему повышение квалификации по нарушениям свертывающей системы крови, в том числе в акушерской практике, в июле 2021 года в рамках планирования беременности. Жалоб на момент осмотра не имела.

Из анамнеза заболевания известно, что в 2016 и 2018 годах имели место неразвивающиеся беременности на сроке 6 недель (подтверждены ультразвуковым методом), завершённые медикаментозным прерыванием без оценки кариотипа abortивного материала. Партнеру 34 года. Кариотипы пары 46XX и 46XY. Гинекологических заболеваний и эндокринной патологии не выявлено. В декабре 2020 году в рамках обследования у гематолога (на базе центра гемостаза областного уровня) с подозрением на акушерский АФС выявлены однократно: высокий суммарный титр анти-b2-ГП I до 137 U/ml (референс лаборатории 0,00–20,0), суммарный слабopоложительный титр АКЛ 11,81 (референс лаборатории 0,00–10,0), в коагулограмме — удлинение АЧТВ до 35,3 сек (референс лаборатории 24,3–35 сек). В связи с результатами обследований и клинической картины пациентке был установлен диагноз некротического акушерского АФС. Получены рекомендации по получению низкомолекулярных гепаринов в профилактической дозе во время беременности.

Родилась в срок, развивалась согласно возрасту. Личный и семейный анамнез по ТЗ, ССЗ, онкопатологии не отягощен. Вирусные гепатиты, вирус иммунодефицита человека не диагностировались. Менструации регулярные. Аллергоанамнез — острая крапивница на антибиотиках пенициллинового ряда. Оперативные вмешательства — гистероскопия диагностическая в 2020 году, аппендэктомия в 2000 году. Группа крови II (вторая) + (положительная).

Из объективного статуса: состояние удовлетворительное, кожные покровы и видимые слизистые физиологической окраски, чистые. Индекс массы тела = 22,8 кг/м². Костно-мышечная система без отклонений. Артериальное давление 110/70 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Отеков нижних конечностей нет.

Установлен предварительный диагноз: D68.9 Нарушение свертываемости неуточненное — вероятный акушерский АФС (привычный выкидыш — неразвивающаяся беременность на сроке 6 недель в 2016 и в 2018 гг. однократная циркуляция АФЛ в высоком титре — анти-b2-ГП I суммарно до 137 U/ml (референс лаборатории 0,00–20,0) декабрь 2020 года).

В рамках прегравидарной подготовки пациентке рекомендовано выполнение общего анализа крови (ОАК), уровня ферритина, повторная диагностика АФЛ критерияльно, раздельными титрами [3, 14].

Пациентка на назначенную консультацию по результатам рекомендованного обследования не явилась.

В октябре 2022 года обратилась повторно. На мо-

мент обращения был установлен диагноз: С34.3: Злокачественное новообразование (ЗНО) нижней доли, бронхов или легкого. Периферический рак нижней доли правого легкого, метастатическое (mts) поражение парietальной плевры, ct2bNxM1a, stIva, состояние после видеоторакоскопии справа, биопсия costальной плевры 09.06.2022, клиническая группа 2.

Известно, что пациентка в сентябре 2021 года проходила по месту жительства амбулаторное обследование и лечение в связи с наличием новой коронавирусной инфекции (НКВИ), двусторонней полисегментарной пневмонии (КТ-1). Выполнена компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК), на котором выявлено, помимо 12% поражения легочной ткани по типу «матового стекла», наличие единичных солидных узлов в S9 правого легкого (Lung-RADS 3, 4b) (рис.1). Рекомендован КТ-контроль в динамике.



Рисунок 1. Данные компьютерной томографии органов грудной клетки пациентки Н. от 11 сентября 2021 г.

Picture 1. Chest computed tomography dated September 11, 2021

Согласно выявленным томографическим признакам (Lung-RADS 3, 4b) вероятность малигнизации составляет более 15% по данным American Thoracic Society при проведении скрининга рака легкого [25].

В отношении пациентки была выбрана выжидательная тактика врачами поликлиники по месту жительства. В июне 2022 года в связи с отрицательной томографической картиной (данные со слов пациентки и выписного эпикриза онколога по месту жительства) была выполнена видеоторакоскопическая биопсия costальной плевры справа и верифицировано ЗНО. Рекомендована таргетная терапия кризотинибом.

На повторном осмотре в динамике пациентка предъявляет жалобы на общую слабость, утомляемость, отмечается бледность кожных покровов, в остальном без значимых изменений.

Представлены результаты исследований. В ОАК от 04.08.2022 гемоглобин 118 г/л, нормоцитоз, нормохромность, количество тромбоцитов $356 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 60 мм/ч, ферритин 106 нг/мл. В биохимическом профиле без значимых отклонений от референса.

Определены повторно титры АФЛ от 16.09.2022 года

анти-b2-ГП I класса М высокопозитивные до 174 U/ml (референс лаборатории 0,00-20,0), G в пределах референса, АКЛ класса G слабопозитивные 15 U/ml (референс лаборатории 0,00-12,0) и М - 26 U/ml (референс лаборатории 0,00-12,0).

Представлен выполненный критерияльно слабопозитивный анализ на ВА (табл. 1).

Таблица 1. Результаты анализа на волчаночный антикоагулянт пациентки Н. от 16 сентября 2022 г. (комплексное тестирование)

Table 1. Results of the complex lupus anticoagulant test dated September 16, 2022

Показатели/Parameters	Значение/Value	Референс/Reference
АМВ/APTT	30,3 сек/сек	24,3-35 сек/сек
АМВ (отношение)/APTT (ratio)	0,99	<1,2
Волчаночный антикоагулянт скрининг (dRVVT test)/Lupus anticoagulant screening (dRVVT)	50,3 сек/сек	31-44 сек/сек
Волчаночный антикоагулянт скрининг (dRVVT test), отношение/Lupus anticoagulant screening (dRVVT), ratio	1,479	<1,2
Микс-тест (отношение)/Mixing test (ratio) отношение/Lupus anticoagulant screening (dRVVT), ratio	1,171	
Волчаночный антикоагулянт, подтверждающий тест/Lupus anticoagulant confirmatory test, отношение/Lupus anticoagulant screening (dRVVT), ratio	37,1 сек/сек	30-38 сек/сек
Волчаночный антикоагулянт, подтверждающий тест (отношение)/Lupus anticoagulant confirmatory test (ratio)	1,197	<1,2
Тест dRVVT, нормализованное отношение/ dRVVT, normalized ratio	1,23	<1,2

С учетом полученных данных, было рекомендовано провести повторную оценку АФЛ через 12 недель для получения представления о стойкости их циркуляции с учетом возможного дополнительного влияния на тромботические риски пациентки.

В динамике от 24.12.2022 года следующие результаты (на фоне терапии кризотинибом, без применения антикоагулянтной терапии) - анти-b2-ГП I класса М слабопозитивные до 6 U/ml (референс лаборатории 0,00-5,0), G в пределах референса, АКЛ класса раздельно G и М — в пределах референса лаборатории. Однако, определена вновь слабая позитивность по ВА (табл. 2).

На основании полученных данных, у пациентки могут быть использованы различные подходы при формулировке клинического диагноза (в том числе, с учетом невозможности оценки кариотипов абортуса в качестве клинических критериев АФС). Представим 2 варианта, с учетом отсутствия единых критериев и мнения экспертов в данном вопросе [15]:

1. D68.8 Нарушение свертываемости уточненное. Приобретенная тромбофилия: некротический акушерский антифосфолипидный синдром (привычный выкидыш - неразвивающаяся беременность на сроке 6 недель в 2016 и в 2018 гг, профиль антифосфолипидный

Таблица 2. Результаты анализа на волчаночный антикоагулянт пациентки Н. от 24 декабря 2022 года (подтверждающий тест, выполненный после положительного скринингового теста)

Table 2. Results of the lupus anticoagulant test dated December 24, 2022 (confirmatory test carried out after a positive screening test)

Показатели/Parameters	Значение/Value	Референс/Reference
Подтверждение с индексом гаджета Рассела (dRVVT ratio)	1,06 отн. ед./CU	<1,20 отн. ед./CU
Подтверждение с индексами активаторов SCT ratio	1,02 отн. ед./CU	<1,20 отн. ед./CU
Общий индекс для теста с индексом гаджета Рассела/ Total index for dRVVT ratio	0,89 отн. ед./CU	<1,20 отн. ед./CU
Общий индекс для теста с индексами активаторов/Total index for SCT ratio	1,31 отн. ед./CU	<1,20 отн. ед./CU

антител высокого риска: двукратная стойкая слабоположительная циркуляция ВА 16.09.2022 и 24.12.2022, высокий титр анти-b2-ГП I суммарно до 137 U/ml (референс лаборатории 0,00-20,0) 22.12.2020 г, анти-b2-ГП I класса М до 174 U/ml (референс лаборатории 0,00-20,0) 16.09.2022).

С34.3: Злокачественное новообразование (ЗНО) нижней доли, бронхов или легкого. Периферический рак нижней доли правого легкого, мтс поражение парietальной плевры, сt2bNxM1a, stIva, состояние после видеоторакоскопии справа, биопсии costальной плевры 09.06.2022 года, клиническая группа 2. Анемия хронических заболеваний (при злокачественных новообразованиях) легкой степени.

2. D68.8 Нарушение свертываемости уточненных. Стойкая бессимптомная циркуляция антифосфолипидных антител - профиль антифосфолипидный антител высокого риска: двукратная стойкая слабоположительная циркуляция ВА 16.09.2022 и 24.12.2022, высокий титр анти-b2-ГП I суммарно до 137 U/ml (референс лаборатории 0,00-20,0) 22.12.2020 г, анти-b2-ГП I класса М до 174 U/ml (референс лаборатории 0,00-20,0) 16.09.2022).

N96 Привычный выкидыш - неразвивающаяся беременность на сроке 6 недель в 2016 и в 2018 гг.

С34.3 Злокачественное новообразование (ЗНО) нижней доли, бронхов или легкого. Периферический рак нижней доли правого легкого, МТС поражение парietальной плевры, сt2bNxM1a, stIva, состояние после видеоторакоскопии справа, биопсии costальной плевры 09.06.2022 года, клиническая группа 2. Анемия хронических заболеваний (при злокачественных новообразованиях) легкой степени.

Проведена стандартная оценка рисков венозных тромбозомических осложнений (ВТЭО) пациентом с онкологическим заболеванием на фоне химиотерапии (ХТ) по шкале Khorana [17]. Получено 2 балла (локализация опухоли и количество тромбоцитов до начала ХТ). Согласно рекомендациям, стандартная первичная тромбопрофилактика целесообразна у пациентов с 3 и более баллами по шкале Khorana [18],

однако могут быть учтены и дополнительные факторы риска. В соотношении с рисками кровотечений у пациентки Н. (высокий по ACCP - 3 балла [22] и VTE-BLEED - 3,5 балла [23], низкий по HAS-BLED - 1 баллов [21], средний по RIETE - 2,5 балла [24]).

Согласно рекомендациям ISTH 2019 года предлагается применение прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) в качестве первичной тромбопрофилактики у амбулаторных онкологических больных, начинающих химиотерапию с баллом по шкале Хорана ≥ 2 , у пациентов без лекарственного взаимодействия и без высокого риска кровотечений (например, у пациентов с раком желудочно-пищеводного тракта). Эффективность аписабана и ривароксана в редуцированных дозах подтверждена результатами рандомизированных клинических исследований. Однако, ПОАК следует осторожно применять в комбинации с препаратами, подавляющими активность CYP3A4 и P-гликопротеина (иматиниб, кризотиниб, абиратерон, энзутамид, циклоспорин, такролимус, доксорубин, винбластин) или повышающими активность CYP3A4 и P-гликопротеина (паклитаксел, вемурафениб, дазатиниб), поскольку при этом изменяется фармакокинетика ПОАК. Таким образом, для пациентки Н. оптимальным с фармакологической точки зрения является назначение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) в профилактической дозе. Окончательное решение о лечении принимается после рассмотрения риска как ВТЭО, так и кровотечения, а также предпочтений и ценностей пациентов [16].

Учитывая вышеизложенное, стойкая циркуляция АФЛ высокого профиля риска на фоне онкозаболевания расценена как дополнительный фактор риска ВТЭО, учтены предпочтения пациентки, рекомендован прием аписабана 2,5 мг 2 раза в день на период проведения ХТ с регулярной оценкой ОАК, гемостазиограммы.

За период с декабря 2022 года по сентябрь 2023 года эпизодов ВТЭО и кровотечений у пациентки Н. не зафиксировано.

Обсуждение

Согласно классификационным критериям Саппоро 2006 года для диагностики АФС необходимы следующие акушерские клинические проявления:

- один или более случаев внутриутробной гибели морфологически нормального плода после 10 недель гестации (нормальные морфологические признаки плода документированы на ультразвуковом исследовании или непосредственным осмотром плода) или
- один или более случаев преждевременных родов морфологически нормального плода до 34 недель гестации из-за выраженной преэклампсии или эклампсии, или выраженной плацентарной недостаточности или
- три или более последовательных случая спонтанных абортов до 10 недель гестации (исключение - анатомические дефекты матки, гормо-

нальные нарушения, материнские или отцовские хромосомные нарушения) [1].

Таким образом, акушерский анамнез пациентки Н. не соответствует данным критериям.

В 2023 году опубликованы новые классификационные критерии АФС, которые возможно применять в практике при комплексной оценке всей клинической и лабораторной картины пациентов с подозрением на АФС. При изучении данных критериев мы можем учесть более широкий перечень клинических проявлений (помимо тромботических и акушерских) — патологию клапанов, тромбоцитопению, микрососудистые проявления (линево, нефропатию, легочное кровоотечение, патологию миокарда, кровоизлияние в надпочечники). Однако, данные состояния и заболевания у пациентки не выявлены [4].

С другой стороны, профиль АФЛ пациентки полностью соответствует лабораторным маркерам АФС, как согласно критериям Салперио 2006 года, так и критериям ACR/EULAR 2023 года.

В РФ в настоящее время отсутствуют действующие клинические рекомендации по ведению пациентов с АФС. Актуальными международными протоколами являются «Рекомендации EULAR по лечению антифосфолипидного синдрома у взрослых» 2019 года, обратившись к которым, мы можем использовать следующий алгоритм:

У бессимптомных носителей антифосфолипидных антител (не подходящих никаким сосудистым или акушерским классификационным критериям антифосфолипидного синдрома) с профилем антифосфолипидных антител высокого риска, с или без традиционных факторов риска, рекомендуется профилактическое лечение с применением аспирина в низкой дозе (75–100 мг в сутки) [15].

Однако, применение аспирина в низкой дозе не защищает пациентов с АФЛ и онкозаболеваниями от ТЗ [20].

Обнаружено, что у онкологических больных примерно в 2 раза больше шансов получить положительный результат на АФЛ по сравнению с участниками соответствующего возраста и пола, не страдающими раком (18,2% против 8,8%). Пациенты со злокачественными новообразованиями и с положительным результатом АФЛ были связаны с более высоким риском артериальной тромбоэмболии или ВТЭО (отношение рисков [OR] 3,6, 95% ДИ 1,04–12,4). АФЛ более распространен у онкобольных в активной стадии, а положительный результат АФЛ у онкологических больных был связан с артериальным или венозным тромбозом. Указанные результаты были получены в рамках одноцентрового проспективного когортного исследования [13].

В исследовании «случай-контроль», опубликованном в 2023 году, выявлена значительно более высокая частота позитивности и более высокие уровни антител

к АФЛ в сыворотке у пациентов с онкозаболеваниями по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы. Кроме того, описана выраженная связь между наличием АФЛ и поздней стадией рака, заболеваниями сердца и стратегиями хирургического лечения, что делает целесообразным дальнейшее изучение участия АФЛ в патогенетических механизмах, которые могут быть причиной развития тромботических осложнений у онкологических больных. Определение иных, кроме АФЛ, видов АФЛ в данном исследовании не проводилось [12].

Тромботические события, как ВТЭО, так и артериальная тромбоэмболия, остаются одними из основных осложнений у онкологических больных и вносят вклад во вторую по значимости причину смертности [19]. Возникновение ТЗ у онкопациента с АФЛ будет являться клиническим критерием АФС и может повлиять на выбор антикоагулянтной терапии, опосредованно сопряженной с рисками кровотечения (предпочтения в пользу антагонистов витамина К при артериальном тромбозе, рецидивирующих ВТЭО, решение о целевом диапазоне МНО), что ставит дополнительные вопросы перед клиницистами о допустимости и переносимости данного вида терапии на фоне ЗНО некоторых локализаций [15].

Дополнительный интерес представленного клинического случая заключается в том, что клиника потеря беременности и развития рака у пациентки возникла в совокупности с лабораторной картиной в 3-х летнем временном интервале. Данный аспект затрудняет трактовку оценки циркуляции АФЛ, которая может расценена как некритерийный акушерский АФС, так и как их позитивность на фоне онкозаболевания.

Заключение

Циркуляция АФЛ встречается чаще на фоне онкозаболеваний. Однако, несмотря на наличие актуальных исследований, все еще недостаточно данных для однозначной оценки клинической значимости их выявления у данной категории пациентов. Данный клинический случай является примером, в котором, благодаря оценке лабораторных маркеров АФС по акушерским показаниям, был выявлен дополнительный фактор риска ТЗ у пациентки со ЗНО, что позволило провести своевременную эффективную первичную тромбопрофилактику.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки

Информация об авторе

Каплина Екатерина Николаевна, к.м.н., врач-терапевт, гематолог, главный врач МЦ "Юнона", г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: 0000-0003-0382-7689

Ekaterina N. Kaplina, Candidate of Medical Sciences, MD, chief physician of the medical center "Junona", Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: 0000-0003-0382-7689

Список литературы

- Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T., et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) // *J Thromb Haemost.* 2006. Vol. 4, №2. P. 295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
- Jayakody Arachchilage D., Greaves M. The chequered history of the antiphospholipid syndrome // *Br J Haematol.* 2014. Vol. 165, №5. P. 609-17. doi: 10.1111/bjh.12848
- Devreese K. M. J., de Groot P. G., de Laat B., et al. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation // *J Thromb Haemost.* 2020. No 18. P. 2828-2839. doi: 10.1111/jth.15047
- Barbhaiya M., Zuliy S., Naden R., et al. ACR/EULAR APS Classification Criteria Collaborators. 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria // *Ann Rheum Dis.* 2023. Vol. 82, №10. P. 1258-1270. doi: 10.1136/ard-2023-224609
- Pengo V., Ruffatti A., Legnani C., et al. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study // *Blood.* 2011. Vol. 118, №17. P. 4714-8. doi: 10.1182/blood-2011-03-340232
- Krishna M. Baradhi, Narothama Reddy Aeddula, Antiphospholipid antibody syndrome. FACP, FASN The 5-minute Clinical Consult 2021, 29th edition, Wolters Kluwer
- Vila P., Hernández M.C., López-Fernández M.F., et al. Prevalence, follow-up and clinical significance of the anticardiolipin antibodies in normal subjects // *Thromb Haemost.* 1994. Vol. 72, №2. P. 209-213.
- Taraborelli M., Leuenberger L., Lazzaroni M.G., et al. The contribution of antiphospholipid antibodies to organ damage in systemic lupus erythematosus // *Lupus.* 2016. Vol. 25, №12. P. 1365-8. doi: 10.1177/0961203316637431
- McNeil H.P., Chesterman C.N., Krilis S.A. Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies // *Adv Immunol.* 1991. No 49. P. 193-280. doi: 10.1016/s0065-2776(08)60777-4
- Cervera R., Asherson R.A. Clinical and epidemiological aspects in the antiphospholipid syndrome // *Immunobiology.* 2003. Vol. 207, №1. P. 5-11. doi: 10.1078/0171-2985-00213
- Vassallo J., Spector N., de Meis E., et al. Antiphospholipid antibodies in critically ill patients with cancer: a prospective cohort study // *J Crit Care.* 2014. Vol. 29, №4. P. 533-8. doi: 10.1016/j.jccr.2014.02.005
- Nipu M.A.I., Kundu S., Alam S.S., et al. Anticardiolipin Antibodies in Patients with Cancer: A Case-Control Study. *Cancers (Basel).* 2023. Vol. 15, №7. P. 2087. doi: 10.3390/cancers15072087
- Kansutivivat C., Niprapan P., Tantiworawit A., et al. Impact of antiphospholipid antibodies on thrombotic events in ambulatory cancer patients // *PLoS One.* 2023. Vol. 18, №1. P. e0279450. doi: 10.1371/journal.pone.0279450
- Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации 2022 года «Привычный выкидыш»
- Tektonidou M.G., Andreoli L., Limper M., et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults // *Ann Rheum Dis.* 2019. Vol. 78, №10. P. 1296-1304. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215213
- Wang T.F., Zwicker J.J., Ay C., et al. The use of direct oral anticoagulants for primary thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients: Guidance from the SSC of the ISTH // *J Thromb Haemost.* 2019. Vol. 17, №10. P. 1772-1778. doi: 10.1111/jth.14564
- Khorana A.A., Kuderer N.M., Culakova E., et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis // *Blood.* 2008. Vol. 111, №10. P. 4902-4907. doi: 10.1182/blood-2007-10-116327
- Сомонова О.В., Антух Э.А., Варадьян А.В., и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбозомболических осложнений у онкологических больных. Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO. 2022. Т. 12. №3s2. С. 159-170.
- Abdol Razak N.B., Jones G., Bhandari M., et al. Cancer-Associated Thrombosis: An Overview of Mechanisms, Risk Factors, and Treatment. *Cancers (Basel).* 2018. Vol. 10, №10. P. 380. doi: 10.3390/cancers10100380
- Pengo V., Ruffatti A., Legnani C., et al. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study // *Blood.* 2011. Vol. 118, №17. P. 4714-

4718. doi: 10.1182/blood-2011-03-340232

21. Pisters R., Lane D.A., Nieuwlaar R., et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey // *Chest*. 2010. Vol. 138, №5. P. 1093-100. doi: 10.1378/chest.10-0134

22. Palareti G., Antonucci E., Mastroiacovo D., et al. The American College of Chest Physician score to assess the risk of bleeding during anticoagulation in patients with venous thromboembolism // *Thromb Haemost.* 2018. Vol. 16, №10. P. 1994-2002. doi: 10.1111/jth.14253

23. Klok F.A., Barco S., Konstantinides S.V. External validation of the VTE-BLED score for predicting in stable

anticoagulated patients with venous thromboembolism // *Thromb Haemost.* 2017. No. 117. P. 1164-1170.

24. Ruiz-Giménez N., Suárez C., González R., et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry // *Thromb Haemost.* 2008. Vol. 100, №1. P. 26-31. doi:10.1160/TH08-03-0193

25. American Thoracic Society. Implementation guide for lung cancer screening [дата обращения: 11 ноября 2023 года]. Доступно по ссылке: <https://www.lungcancerscreeningguide.org/>

References

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006

2. Jayakody Arachchilage D, Greaves M. The chequered history of the antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol.* 2014;165(5):609-17. doi: 10.1111/bjh.12848

3. Devreese KMJ, de Groot PG, de Laat B, et al. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation. *J Thromb Haemost.* 2020;18: 2828-2839. doi: 10.1111/jth.15047

4. Barbhaiya M, Zully S, Naden R, et al. ACR/EULAR APS Classification Criteria Collaborators. 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(10):1258-1270. doi: 10.1136/ard-2023-224609

5. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, et al. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. *Blood.* 2011;118(17):4714-4718. doi: 10.1182/blood-2011-03-340232

6. Krishna M Baradhi, Narothama Reddy Aeddula, Antiphospholipid antibody syndrome. FACP, FASN The 5-minute Clinical Consult 2021, 29th edition, Wolters Kluwer

7. Vila P, Hernández MC, López-Fernández MF, et al. Prevalence, follow-up and clinical significance of the anticardiolipin antibodies in normal subjects. *Thromb Haemost.* 1994;72(2):209-13.

8. Taraborelli M, Leuenberger L, Lazzaroni MG, et al. The contribution of antiphospholipid antibodies to organ damage in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2016;25(12):1365-1368. doi: 10.1177/0961203316637431

9. McNeil HP, Chesterman CN, Krilis SA. Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies. *Adv Immunol.* 1991;49:193-280. doi: 10.1016/s0065-2776(08)60777-4

10. Cervera R, Asherson RA. Clinical and epidemiological aspects in the antiphospholipid syndrome. *Immunobiology.* 2003;207(1):5-11. doi: 10.1078/0171-2985-00213

11. Vassallo J, Spector N, de Meis E, et al. Antiphospholipid antibodies in critically ill patients with cancer: a prospective cohort study. *J Crit Care.* 2014;29(4):533-538. doi: 10.1016/j.jccr.2014.02.005

12. Nipu MAI, Kundu S, Alam SS, et al. Anticardiolipin Antibodies in Patients with Cancer: A Case-Control Study. *Cancers (Basel).* 2023;15(7):2087. doi: 10.3390/cancers15072087

13. Kansuttiwatt C, Niprapan P, Tantiworawit A, et al. Impact of antiphospholipid antibodies on thrombotic events in ambulatory cancer patients. *PLoS One.* 2023;18(1):e0279450. doi: 10.1371/journal.pone.0279450

14. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации 2022 года «Привычный выкидыш».

15. Tektonidou MG, Andreoli L, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(10):1296-1304. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215213

16. Wang TF, Zwicker JL, Ay C, et al. The use of direct oral anticoagulants for primary thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2019;17(10):1772-1778. doi: 10.1111/jth.14564

17. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008;111(10):4902-4907. doi: 10.1182/blood-2007-10-116327

18. Somonova OV, Antuh EA, Vardanyan AV, et al. Prakticheskie rekomendatsii po profilaktike i lecheniyu tromboembolicheskikh oslozhneniy u onkologicheskikh bol'nykh. Zlokachestvennyye opuholi: prakticheskie rekomendatsii RUSSCO. 2022;12(3s2):159-170.

19. Abdol Razak NB, Jones G, Bhandari M, et al. Cancer-

Associated Thrombosis: An Overview of Mechanisms, Risk Factors, and Treatment. *Cancers (Basel)*. 2018;10(10):380. doi: 10.3390/cancers10100380

20. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, et al. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. *Blood*. 2011;118(17):4714-4718. doi: 10.1182/blood-2011-03-340232

21. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093-100. doi: 10.1378/chest.10-0134

22. Palareti G, Antonucci E, Mastroiaco D, et al. The American College of Chest Physician score to assess the risk of bleeding during anticoagulation in patients with

venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2018;16(10):1994-2002. doi: 10.1111/jth.14253

23. Klok FA, Barco S, Konstantinides SV. External validation of the VTE-BLEED score for predicting major bleeding in stable anticoagulated patients with venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2017; 117: 1164-1170.

24. Ruiz-Giménez N, Suárez C, González R, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost.* 2008;100(1):26-31. doi:10.1160/TH08-03-0193

25. American Thoracic Society. Implementation guide for lung cancer screening [cited 2023 November 11]. Available from: <https://www.lungcancerscreeningguide.org/>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НЕОЧЕВИДНОЙ АНЕМИИ: ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА В12 У ПАЦИЕНТА СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМ НОВООБРАЗОВАНИЕМ

С.В. Березкина

ФГБУ "Поликлиника №2" Управления делами Президента РФ, 2-я Фрунзенская, 4, Москва, Российская Федерация, 119146.

Основные положения

Описан клинический случай пациента со злокачественным новообразованием и макроцитарной анемией.

Аннотация

Анемия является распространенной клинической ситуацией у пациентов со злокачественными новообразованиями. Ее наличие оказывает влияние на качество жизни пациентов, на выживаемость и прогноз. Однако, анемия в данной популяции многофакторна и может быть вызвана различными причинами, помимо основного заболевания. Комплексный подход и всесторонний поиск этиологической детерминанты обеспечивает своевременную диагностику и коррекцию анемического синдрома у пациентов со злокачественными новообразованиями.

Ключевые слова. Анемия, дефицит витамина В12, злокачественное новообразование.

Автор, ответственный за переписку: Березкина С.В., 2-я Фрунзенская, 4, Москва, Российская Федерация, 119146, berezkinas@bk.ru.

Для цитирования: Березкина С.В. Клинический случай неочевидной анемии: дефицит витамина В12 у пациента со злокачественным новообразованием // Инновационное развитие врача. 2023. №3. С. 25-30. doi: 10.24412/ci-37091-2023-3-25-30

Поступила в редакцию: 25.07.2023;

поступила после доработки: 04.09.2023;

принята к печати: 18.10.2023

B12-DEFICIENCY ANEMIA IN A PATIENT WITH A CANCER: CLINICAL CASE

Svetlana V. Berezkina

Polyclinic No. 2, Office of the President of the Russian Federation, 2nd Frunzenskaya, 4, Moscow, Russian Federation, 119146.

Highlights

A clinical case of a patient with a malignant neoplasm and macrocytic anemia is described.

Abstract

Anemia is a common clinical situation in patients with malignant neoplasms. Its presence has an impact on the quality of life of patients, on survival and prognosis. However, anemia in this population is multifactorial and can be caused by various etiology besides the underlying disease. An integrated approach and a comprehensive search for a biological determinant ensures timely diagnosis and correction of anemic syndrome in patients with malignant neoplasms.

Key words. Anemia, vitamin B12 deficiency, cancer.

Corresponding author: Berezkina S.V., 2nd Frunzenskaya, 4, Moscow, Russian Federation, 119146, berezkinas@bk.ru.

For citation: Berezkina SV. B12-deficiency anemia in a patient with a cancer: clinical case. *Innovative doctor's development*. 2023; 3: 25-30. doi: 10.24412/ci-37091-2023-3-25-30

Received: 25.07.2023;

received in revised form: 04.09.2023;

accepted: 18.10.2023

Список сокращений

OAK – общий анализ крови	PLT – тромбоциты
Hb – гемоглобин	RBC – эритроциты
MCV – средняя величина объема эритроцитов	WBC – лейкоциты
MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците	

Введение

Анемия является распространенной клинической ситуацией у пациентов со злокачественными новообразованиями, что может повлиять как на качество жизни, так и на выживаемость. Анемия в этой популяции многофакторна и может иметь различные причины, включая дефицит железа (хроническая кровопотеря; недостаточное поступление из-за снижения аппетита или тошноты/рвоты; увеличение выработки гепсидина, который подавляет всасывание железа при анемии хронических заболеваний), подавление эритропоэза (инфильтрация костного мозга опухолевыми клетками; подавление эритропоэза под действием различных цитокинов) или другие факторы (дефицит витамина B12, фолиевой кислоты, аутоиммунный гемолиз) [1, 2].

Важную роль в развитии анемии играют химиотерапия и лучевая терапия, которые оказывают прямое подавляющее действие на кроветворение. Некоторые противоопухолевые препараты (например, содержащие платину) обладают нефротоксичностью и могут вызывать анемию за счет снижения образования эритропоэтина в почках. Миелосупрессивный эффект цитотоксических препаратов может накапливаться при повторных циклах химиотерапии, что приводит к постепенному нарастанию анемии [3].

Многоцентровое исследование European Cancer Anemia Survey (ECAS), в которое было включено 15367 человека со злокачественными опухолями, показало, что распространенность анемии до начала терапии составила 39,3%, а в течение 6-месячного наблюдения при проведении специфической терапии она увеличилась до 67,0% [4].

Нужно помнить, что анемический синдром может существовать и до развития онкологического заболевания и начала специфического лечения, а значит иметь другие причины. Следовательно, необходим системный подход для определения этиологии анемии.

Описание клинического случая

В феврале 2022 года на консультацию к врачу-терапевту обратился мужчина 74 лет с жалобами на желтушность кожных покровов, одышку смешанного

характера, постепенно нарастающую слабость, раздражительность.

Из анамнеза заболевания известно, что в ноябре 2015 года пациент самостоятельно обнаружил покраснение кожи крайней плоти полового члена. Неоднократно обращался к врачу-дерматовенерологу в различные лечебно-профилактические учреждения, устанавливался диагноз баланопостит, назначалась местная терапия без значимого эффекта. В январе 2016 года была выполнена электроэксцизия крайней плоти, гистологически подтвержден плоскоклеточный рак. В дальнейшем пациент у врача-онколога не наблюдался, специфической терапии не получал.

В марте 2018 года мужчина заметил увеличение паховых лимфоузлов с обеих сторон, в связи с чем был направлен в онкологический диспансер. При дообследовании были выявлены метастазы в лимфоузлы, выполнена двусторонняя бедренно-паховая лимфаденэктомия, а также проведено 3 курса полихимиотерапии: цисплатин + 5-фторурацил. В апреле - мае 2018 г проведена дистанционная гамматерапия на пахово-подвздошные лимфоузлы слева до суммарной общей дозы 30 Грей. В августе 2018 года проведена позитронно-эмиссионная томография, признаков прогрессирования процесса не выявлено. Далее пациент регулярно наблюдается у онколога, проводятся контрольные диагностические исследования, свидетельствующие о стабилизации процесса.

В марте 2021 года с жалобами на натуживание при мочеиспускании пациент обратился к хирургу в поликлинику по месту жительства. При осмотре диагностирована стриктура наружного отверстия уретры, госпитализирован в онкологическое отделение клинической больницы, где проведена уретральная меатомия. При дообследовании перед оперативным лечением впервые в общем анализе крови (OAK) регистрируется макроцитоз (MCV (mean corpuscular volume) 128 фл, референсное значение для мужчин 78,0-103,0 фл), гиперхромия (MCH (mean concentration hemoglobin) 44,0 пг, референс для мужчин 26,0-35,0 пг/кл) при сохраненном уровне гемоглобина (Hb) 140 г/л, референс 120-172 г/л, эритроцитов (RBC (red blood cells) 3,18*10¹²/л, референс для мужчин 3,1-5,7*10¹²/л), тромбоцитов (PLT (platelets) 333*10⁹/л, референс 180-320*10⁹/л) и лейкоцитов (WBC (white blood cells) 4,7*10⁹/л, референс 4-9*10⁹/л), уровень сывороточ-

ного железа составил 8,47 мкмоль/л (референс 12,5-32,2 мкмоль/л). На дальнейшее обследование пациент направлен не был.

В контрольном ОАК от апреля 2021 года уже определяется снижение уровня Hb до 113 г/л, PLT до $138 \cdot 10^9/\text{л}$ и WBC до $3,65 \cdot 10^9/\text{л}$. Пациенту рекомендовано повторить ОАК через 3 месяца.

В июле 2021 года пациент обращается в другое лечебно-профилактическое учреждение, повторно сдает ОАК, по результатам которого наблюдается отрицательная динамика - уровень Hb 99 г/л при сохранении макроцитоза и гиперхромии (MCV 134 фл, MCH 43,8 пг/кл), уменьшение количества RBC до $2,3 \cdot 10^{12}/\text{л}$, сохраняется лейкопения ($3,59 \cdot 10^9/\text{л}$).

Из дополнительных обследований назначено определение уровня сывороточного железа, которое составило 10,5 мкмоль/л. Данная ситуация была расценена терапевтом, как железодефицитная анемия, рекомендовано введение препарата железа (III) в виде комплекса железа (III) гидроксида с декстраном в дозировке 100 мг в форме внутримышечных инъекций. Через 14 дней от начала терапии был проведен контрольный ОАК, однако значимых изменений по показателям красной крови не было выявлено: Hb 98 г/л, RBC $2,22 \cdot 10^{12}/\text{л}$, концентрация железа в сыворотке крови 13,78 мкмоль/л.

В связи с сохранением анемии пациент направляется на консультацию к врачу-онкологу для исключения прогрессирования основного заболевания. В онкологическом диспансере проводится позитронно-эмиссионная томография, по заключению которой данных за метастазирование не выявлено, однако регистрировалось повышенное накопление радиофармпрепарата в просвете желудка, что, вероятно, могло быть связано с воспалительным процессом в стенке. Далее пациенту проводится эзофагогастродуоденоскопия, где выявляются эндоскопические признаки атрофического гастрита, взята биопсия (3 фрагмента). По данным биопсии - слабо выраженный неактивный атрофический гастрит антрального отдела желудка с неполной кишечной метаплазией, хеликобактерная инфекция не выявлена (анамнестически известно, что участки атрофии, подтвержденные биопсией, выявлялись и ранее, при эзофагогастродуоденоскопии в 2020 году).

Пациент консультирован врачом-гастроэнтерологом, по результатам осмотра установлен диагноз: хронический атрофический гастрит. Из дополнительного обследования рекомендована копрограмма, назначено медикаментозное лечение: раствор железа протеин сукцилат по 30 мл в сутки в течение 2 недель и висмута трикалия дигидрат по 120 мг 2 раза в день.

После консультации врача-гастроэнтеролога пациент провел рекомендованную терапию, однако положительной динамики не отметил. Далее за медицинской помощью не обращался, хотя состояние прогрессивно ухудшалось: нарастала одышка, появилась желтушность кожных покровов, эмоциональная лабильность, снизился общий фон настроения. По настоянию родственников повторно обратился за консультацией терапевта.

Из анамнеза жизни известно, что ранее у пациента диагностирована доброкачественная гиперплазия предстательной железы, в связи с чем получает тамсулозин 0,4 мг. Вредных привычек не имеет, операции (кроме вышеуказанных) не проводились, травм не было. Аллергологический анамнез не отягощен. По наследству онкологические заболевания или заболевания желудочно-кишечного тракта отрицает. На производстве с вредными факторами не работал. До лета 2021 был физически активен, занимался горными лыжами.

При объективном осмотре: состояние пациента удовлетворительное. Температура тела 36,3 °C. Сознание ясное. Ориентирован во времени, месте и собственной личности. Положение активное. Кожные покровы с лимонно-желтым оттенком. Видимые слизистые бледные, язык малиновый, гладкий, "лакированный". Регионарные лимфоузлы не пальпируются. Периферических отеков нет. Дыхание в легких везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений составила 18 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, частота сердечных сокращений составила 90 ударов в минуту, дефицит пульса не определяется. Артериальное давление на левой и правой руке составляет 110/70 мм.рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются. Симптом поколачивания отрицательный с двух сторон. Мочевыделение, дефекация без особенностей.

По результатам анализа жалоб, анамнеза, осмотра и данных медицинской документации была диагностирована макроцитарная анемия, заподозрен дефицит витаминов группы В (фолиевой кислоты (B9) и B12). С учетом данных эзофагогастродуоденоскопии (наличие атрофии и кишечной метаплазии слизистой желудка) составлен план дообследования: уровень ретикулоцитов, ретикулоцитарный индекс, уровень общего и прямого билирубина, прямая проба Кумбса, уровень витамин B12, фолиевой кислоты, лактатдегидрогеназы, 25 (ОН) витамина D, общего кальция крови. С учетом атрофии слизистой оболочки желудка рекомендовано определение антител к париетальным клеткам желудка и к внутреннему фактору Касла, выполнение анализа крови на пепсиноген I, пепсиноген II и гастрин-17.

Результаты дообследования представлены в таблице.

В анализе кала - без патологии (крови, гельминтов не обнаружено).

Таким образом, подтверждена мегалобластная B12-дефицитная анемия легкой степени на фоне атрофического гастрита (вероятно, аутоиммунный гастрит). Пациенту рекомендован прием следующих препаратов:

1. Цианкобаламин в дозе 200 мкг внутримышечно 1 раз в день, через день в течение 10 дней с последующим контролем общего анализа крови, ретикулоцитов; далее 20 дней по 200 мкг 3 раза в неделю, затем инъекции 2 раза в неделю 2 недели для создания "запасов" витамина B12 в печени. Далее 1 раз в месяц пожизненно. Контроль общего анализа крови каждые 3 месяца (рисунок).

2. Холекальциферол 7000 ЕД 1 раз в день в течении двух месяцев [5].

Таблица. Данные лабораторного обследования пациента

Table. Patient's laboratory examination data

Показатели/Parameters	Значение/Value	Референс/Reference
Общий анализ крови/General blood test		
Hb	94 г/л/g/L	120-172 г/л/g/L
RBC	2,21*10 ¹² /л/L	3,1-5,7*10 ¹² /л/L
HCT	28%	37-51%
PLT	169*10 ⁹ /л/L	180-320*10 ⁹ /л/L
WBC	2,26*10 ⁹ /л/L	4-9*10 ⁹ /л/L
MCV	129 фл/fl	78,0-103,0 фл/fl
MCH	42,5 пг/pg/cell	26,0-35,0 пг/pg/cell
Биохимический анализ крови/Biochemical blood analysis		
Сывороточное железо/ Iron	38,2 мкмоль/л/mmol/L	12,5-32,2 мкмоль/л/mmol/L
Латентная железосвязывающая способность/Latent iron binding capacity	<4,5 мкмоль/л/mmol/L	12,4-41,0 мкмоль/л/mmol/L
Процент трансферина, связанного с железом/Percentage of transferrin saturation with iron	87,8%	8-50%
Трансферин/Transferrin	1,73 г/л/g/L	1,9-3,75 г/л/g/L
С-реактивный белок/С reactive protein	1,7 мг/мл/mg/L	<5,0 мг/мл/mg/L
Витамин В12/Vitamin B12	125 пг/мл/pg/ml	187-882 пг/мл/pg/ml
Общий билирубин/Total bilirubin	16,5 мкмоль/л/mmol/L	3,4-20,5 мкмоль/л/mmol/L
Билирубин крови/Bilirubin direct	6,1 мкмоль/л/mmol/L	<5,0 мкмоль/л/mmol/L
Тиреотропный гормон/Thyroid-stimulating hormone	1,69 мЕД/л/mIU/L	<0,4-4,0 мЕД/л/mIU/L
Т8 (Т8) витамин Д/25 (ОН) vitamin D	12 нг/мл/ng/ml	>30 нг/мл/ng/ml
Проба Коумба/The Coombs Test	Отрицательная/negative	Отрицательная/negative

Пациент далее консультирован гематологом, диагноз подтвержден, терапевтическая тактика согласована.

На 10 день терапии получен положительный ответ в виде ретикулоцитарного криза (повышение уровня ретикулоцитов до 32,8%, референс 9,0-22,2%), нарастания уровня Hb до 105 г/л, RBC до 2,53*10¹²/л и гематокрита (Hct) до 30,8%, снижение уровня MCV до 122,7 фл и до MCH 41,5 пг/ккл, нормализации количества WBC до 4,88*10⁹/л и PLT до 327*10⁹/л и улучшения общего самочувствия (уменьшилась слабость, одышка).

Через 1 месяц от начала терапии пациент имел следующие показатели OAK: Hb 119 г/л, Hct 36,9%, MCV

Цианкобаламин 200 мкг 1 раз в день (интравенная инъекция)

Cyano cobalamin 200 mcg 1 time a day
(intramuscular injection)

1-10 день 1-10 day	через 1 день in one day
11-30 день 11-30 day	3 раза в неделю 3 times a week
31-44 день 31-44 day	2 раза в неделю 2 times a week
с 45 дня пожизненно from 45 days	1 раз в месяц for life 1 time per month

Рисунок. Схема лечения В12-дефицитной анемии

Picture. Treatment regimen for B12 deficiency anemia

105,4 фл и MCH 34,0 пг, WBC 4,33*10⁹/л, PLT 301*10⁹/л. Пациент стал более активен, бытовая и социальная деятельность были больше не ограничены.

Пациенту рекомендован курс инъекционного введения цианкобаламина с контролем показателей крови (ОАК, витамин В12), контролем уровня 25 (ОН) витамин Д через 2 месяца, а также проведением назначенных ранее обследований: определением антител к париетальным клеткам желудка и к внутреннему фактору Касла, анализа крови на пепсиноген I, пепсиноген II и гастрин-17 с повторной явкой к терапевту.

Обсуждение

Частота выявления В12-дефицитной анемии варьирует в разных возрастных группах: после 60 лет дефицит витамина В12 обнаруживают у одного из 50 человек, а после 70 лет – у каждого 15-го пациента. Эпидемиологические исследования показали, что В12-дефицитная анемия развивается у 0,1% населения в целом и 2-3% в возрасте >65 лет (соотношение женщин и мужчин – 2:1). В соответствии с этим, в некоторых странах концентрацию витамина В12 в сыворотке крови определяют пожилым лицам в порядке диспансеризации [5, 6]. У онкологических пациентов дефицит витамина В12 был выявлен у 3,9% [7].

Одной из причин возникновения дефицита витамина В12 является хронический атрофический гастрит. Повреждение париетальных клеток приводит к снижению выработки соляной кислоты и внутреннего фактора Касла, вследствие чего значительно снижается всасывание железа, витамина В12, а также кальция, витамина Д и С [6]. Однако, для формирования В12 дефицитной анемии обычно требуются годы, так как запасы витамина в организме могут быть значительными [8].

На фоне снижения секреции соляной кислоты стимулируется выработка гастрина, что в свою очередь

приводит к пролиферации энтерохромаффиноподобных клеток и повышению риска развития карцинома и аденокарциномы желудка [9, 10, 11]. При выявлении атрофических изменений слизистой желудка, в соответствии с требованиями Модифицированной Сиднейской системы с целью оценки тяжести атрофического гастрита, при взятии биопсии следует использовать систему OLGA (оперативная система оценки гастритов (определяет стадию атрофии)) и OLIGM (определяет стадию, степень и форму кишечной метаплазии) [5]. Кроме того, при подозрении на предраковые изменения желудка (атрофии, кишечной метаплазии) с целью подтверждения диагноза, оценки степени риска развития рака желудка и определения порядка эндоскопического наблюдения рекомендуется проведение анализа крови на пепсиноген I, пепсиноген II и гастрин-17 [5, 12].

Одним из самых грозных осложнений B12-дефицитной анемии является развитие фуникулярного миелоза, который проявляется расстройством глубокой чувствительности, двигательными нарушениями, вегетативной дисфункцией (эректильные нарушения, дисфункция мочевого пузыря, непроизвольное опорожнение кишечника), а также нарушением памяти, депрессией, вплоть до психозов (подозрительность, агрессивность, слуховые и зрительные галлюцинации) [6, 13, 14].

Отличительной особенностью пернициозной анемии является макроцитоз, который может быть первым и единственным ее проявлением задолго до развития анемии. Кроме того, дефицит витамина B12 ухудшает гемопоэз из-за нарушения синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты, и одним из проявлений B-12 дефицитной анемии является 3-х ростковая цитопения (панцитопения) [5].

При интерпретации показателей ОАК не стоит ориентироваться лишь на показатели Hb, RBC, всегда

необходимо обращать внимание на эритроцитарные индексы, даже когда уровень Hb, RBC, Hct в норме. Показатели эритроцитарных индексов (MCV, MCH) играют важную роль в определении дальнейшей тактики и выборе метода лечения. Следует иметь в виду, что при наличии смешанного дефицита (дефицит витаминов группы B и железа) возможен нормоцитоз при анемическом синдроме [6].

Заключение

Анемия у пациентов с онкологическими заболеваниями развивается довольно часто, в 40–60% случаев. Она снижает качество жизни больных, ассоциируется со снижением выживаемости и эффективности противоопухолевой терапии. Причины развития анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями значительное количество: химиотерапия и лучевая терапия, дефицит железа, анемия хронических заболеваний, кровопотеря, дефицит витаминов группы B, алкоголизация, прием некоторых препаратов (метформин, метотрексат, противосудорожные препараты, оральные контрацептивы, колхицин, ингибиторы протонной помпы и т.д.). Поэтому при определении этиологии анемии необходим комплексный подход в диагностике и исключение различных причин, что поможет своевременно и эффективно скорректировать причину согласно патогенетическому варианту анемического синдрома.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки

Информация об авторе

Березкина Светлана Васильевна, врач-терапевт кабинета медицинской профилактики хронических неинфекционных заболеваний, ФГБУ №2 УДП РФ, Москва, Российская Федерация.

ORCID: 0009-0002-2919-0795

Svetlana V. Berezhkina, MD, the Office of Medical Prevention of the Polyclinic No. 2, Office of the President of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation.

ORCID: 0009-0002-2919-0795

Список литературы

1. Anand S., Burkenroad A., Glaspy J. Workup of anemia in cancer // Clin Adv Hematol Oncol. 2020. Vol.18, №10. P. 640–646.
2. Abdel-Razeq H., Hashem H. Recent update in the pathogenesis and treatment of chemotherapy and cancer induced anemia // Crit Rev Oncol Hematol. 2020. No 145. P. 102837. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.102837
3. Hariz A., Bhattacharya P.T. Megaloblastic Anemia. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023
4. Ludwig H., Van Belle S., Barrett-Lee P., et al. The European Cancer Anemia Survey (ECAS): a large, multi-

national, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients // *Eur J Cancer*. 2004. Vol. 40, № 15. P. 2293-306. doi: 10.1016/j.ejca.2004.06.019

5. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. "Витамин B12-дефицитная анемия", 2021 год

6. Esposito G., Dottori L., Pivetta G., et al. Pernicious anemia: the hematological presentation of a multifaceted disorder caused by cobalamin deficiency // *Nutrients*. 2022. Vol. 14, №8. P. 1672. doi: 10.3390/nu14081672

7. Gilreath J.A., Stenehjem D.D., Rodgers G.M. Diagnosis and treatment of cancer-related anemia // *Am J Hematol*. 2014. Vol. 89, №2. P. 203-212. doi: 10.1002/ajh.23628

8. Sadagopan N. Severe Hemolytic Anemia due to Vitamin B12 Deficiency in Six Months // *Hematol Rep*. 2022. Vol. 14, №3. P. 210-212. doi: 10.3390/hematolrep14030028

9. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. "Трастит и дуоденит", 2021 год

10. Socha D.S., DeSouza S.I., Flagg A., et al. Severe megaloblastic anemia: Vitamin deficiency and other cau-

ses // *Cleve Clin J Med*. 2020. Vol. 87, №3. P. 153-164. doi: 10.3949/ccjm.87a.19072

11. Shah S.C., Piazuelo M.B., Kuipers E.J., et al. AGA clinical practice update on the diagnosis and management of atrophic gastritis: expert review // *Gastroenterology*. 2021. Vol. 161, №4. P. 1325-1332.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2021.06.078

12. Pimentel-Nunes P., Libânio D., Marcos-Pinto R., et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy*. 2019. Vol. 51, №4. P. 365-388. doi: 10.1055/a-0859-1883

13. Rodriguez-Castro K.I., Franceschi M., Noto A., et al. Clinical manifestations of chronic atrophic gastritis // *Acta Biomed*. 2018. Vol. 8, №8-S. P. 88-92. doi: 10.23750/abm.v8i8-S.7921

14. Portillo S., Guevara N.A., Francis-Morel G. psychosis and seizures attributed to severe vitamin b12 deficiency: a case report // *Cureus*. 2023. Vol. 15, №6. P. e39889. doi: 10.7759/cureus.39889

References

1. Anand S., Burkenroad A., Gaspy J. Workup of anemia in cancer. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2020;78(10):640-646.

2. Abdel-Razeq H., Hashem H. Recent update in the pathogenesis and treatment of chemotherapy and cancer induced anemia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020; 145:102837. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.102837

3. Hariz A., Bhattacharya P.T. Megaloblastic Anemia. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023

4. Ludwig H., Van Belle S., Barrett-Lee P., et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer*. 2004; 40(15): 2293-306. doi: 10.1016/j.ejca.2004.06.019

5. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. "Vitamin B12 deficiency anemia", 2021 (in Russ.).

6. Esposito G., Dottori L., Pivetta G., et al. Pernicious Anemia: The Hematological Presentation of a Multifaceted Disorder Caused by Cobalamin Deficiency. *Nutrients*. 2022; 14(8): 1672. doi: 10.3390/nu14081672

7. Gilreath JA, Stenehjem DD, Rodgers GM. Diagnosis and treatment of cancer-related anemia. *Am J Hematol*. 2014; 89(2): 203-212. doi: 10.1002/ajh.23628

8. Sadagopan N. Severe Hemolytic Anemia due to Vitamin B12 Deficiency in Six Months. *Hematol Rep*. 2022; 14(3): 210-212. doi: 10.3390/hematolrep14030028

9. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical recommendations "Gastritis and duodenitis", 2021 (in Russ.).

10. Socha DS, DeSouza SI, Flagg A, et al. Severe megaloblastic anemia: Vitamin deficiency and other causes. *Cleve Clin J Med*. 2020; 87(3): 153-164. doi: 10.3949/ccjm.87a.19072

11. Shah SC, Piazuelo MB, Kuipers EJ, et al. AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Atrophic Gastritis: Expert Review. *Gastroenterology*. 2021; 161(4): 1325-1332.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2021.06.078

12. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy*. 2019; 51(4): 365-388. doi: 10.1055/a-0859-1883

13. Rodriguez-Castro KI, Franceschi M, Noto A, et al. Clinical manifestations of chronic atrophic gastritis. *Acta Biomed*. 2018; 89(8-S): 88-92. doi: 10.23750/abm.v8i8-S.7921

14. Portillo S, Guevara NA, Francis-Morel G. Psychosis and Seizures Attributed to Severe Vitamin B12 Deficiency: A Case Report. *Cureus*. 2023; 15(6): e39889. doi: 10.7759/cureus.39889

РАЗВИТИЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА ВСЛЕДСТВИЕ УПОТРЕБЛЕНИЯ АМФЕТАМИНОВ И ЭКСТАЗИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Д.Е. Насонкина

ФГБОУ ВО "Кемеровский ГМУ" Минздрава России, ул. Ворошилова, 22а, г. Кемерово, Кемеровская область, Российская Федерация, 650056

Основные положения

Данная статья представляет научный интерес, так как в литературе описано достаточно мало случаев развития острого инфаркта миокарда, развившегося после употребления амфетамина у молодых здоровых людей без факторов риска, а также призвана привлечь внимание общества и медицинских работников на воздействие амфетаминов и их производных на организм человека, так как они могут привести к развитию острых сердечно-сосудистых событий даже у молодых соматически здоровых людей.

Аннотация

Употребление амфетаминов и их производных ассоциировано с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как: кардиомиопатия, легочная гипертензия, сердечная недостаточность (СН), инсульт, инфаркт миокарда (ИМ). Это обусловлено многофакторным воздействием на сердечно-сосудистую систему – повышением тромбообразования и развитием вазоспазма. Такие соматические заболевания, как хроническая болезнь почек (ХБП), артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), курение и ожирение, значительно увеличивают риск развития неблагоприятных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы по сравнению с лицами, не употребляющими амфетамины.

Описанный в статье клинический случай связан с развитием острого вазоспастического инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у 19-летней пациентки без факторов риска развития ССЗ после употребления амфетамина и экстази. В динамике после лечения сократительная способность миокарда улучшилась, пациентка выписана в удовлетворительном состоянии.

Заключение: амфетамин и его производные влияют на сердечно-сосудистую систему посредством многих механизмов. Даже у молодых людей без факторов риска при употреблении амфетаминов, в том числе однократном, есть риск развития острых сердечно-сосудистых состояний.

Ключевые слова. Острый инфаркт миокарда, амфетамин, экстази.

Автор, ответственный за переписку: Насонкина Д.Е., ул. Ворошилова, 22а, г. Кемерово, Кемеровская область, Российская Федерация, 650056

Для цитирования: Насонкина Д.Е. Развитие острого инфаркта миокарда вследствие употребления амфетаминов и экстази // Инновационное развитие врача. 2023. №3. С. 31-36. doi: 10.24412/ci-37091-2023-3-31-36

Поступила в редакцию: 05.06.2023; поступила после доработки: 13.08.2023; принята к печати: 28.09.2023

ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION DUE TO THE USE OF AMPHETAMINES AND ECSTASY: CLINICAL CASE

Daria E. Nasonkina

Kemerovo State Medical University, Voroshilova str., 22a, Kemerovo, Russian Federation, 650056

Highlights

This article is of scientific interest, since the literature describes quite a few cases of acute myocardial infarction that developed after the use of amphetamine at young healthy people without risk factors, and is also intended to draw the attention of society and medical specialists to the effects of amphetamines and their derivatives on the human body, as they can lead to the development of acute cardiovascular events even at young somatically healthy people.

Abstract

The use of amphetamines and their derivatives is associated with the risk of developing cardiovascular diseases (CVD), such as cardiomyopathy, pulmonary hypertension, heart failure (HF), stroke, myocardial infarction (MI). This is due to the multifactorial effect on the cardiovascular system: thrombosis and the vasospasm. Internal diseases such as chronic kidney disease (CKD), arterial hypertension (AH), diabetes mellitus (DM), smoking and obesity significantly increase the risk of adverse complications from the cardiovascular system compared to people who do not use amphetamines.

Our clinical case is associated with the development of acute vasospastic myocardial infarction with ST segment elevation in a 19-year-old patient without risk factors for developing CVD after using amphetamine and ecstasy. In dynamics after treatment, the contractility of the myocardium improved, the patient was discharged in a satisfactory condition.

Conclusion: amphetamine and its derivatives affect the cardiovascular system through many mechanisms. Even young people without risk factors when using amphetamines, including one-time use, have a risk of developing acute cardiovascular conditions.

Key words. Acute myocardial infarction, amphetamine, ecstasy.

Corresponding author: Nasonkina D.E., Voroshilova str., 22a, Kemerovo, Russian Federation, 650056

For citation: Nasonkina DE. Acute myocardial infarction due to the use of amphetamines and ecstasy: clinical case. *Innovative doctor's development*. 2023; 3: 31-36. doi: 10.24412/ol-37091-2023-3-31-36

Received: 05.06.2023;

received in revised form: 13.08.2023;

accepted: 28.09.2023

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
ИМ – инфаркт миокарда
КАГ – коронароангиография
КФК – креатинфосфокиназа
ОР – отношение рисков
СД – сахарный диабет

СН – сердечная недостаточность
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ХБП – хроническая болезнь почек
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭхоКГ – эхокардиография

Введение

Амфетамины представляют собой психоактивные вещества, стимулирующие центральную нервную систему, их употребление широко распространено и набирает популярность среди молодежи [1]. Производные амфетамина имеют схожий механизм действия, следовательно, оказывают такой же эффект на организм человека. Употребление этих психоактивных веществ имеет аналогичный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, как и при употреблении алкоголя. Употребление амфетамина ассоциировано с развитием кардиомиопатии, легочной гипертензии, сердечной недостаточности (СН), а также может стать причиной развития инсульта или вазоспастического инфаркта миокарда (ИМ) [2]. Экстази (3,4-метилendioксиметамфетамин) представляет собой полусинтетическое соединение амфетаминового ряда, сходное по структурным и фармакологическим свойствам с амфетаминами. Среди задokumentированных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы экстази часто вызывает различные нарушения ритма и дилатационную кардиомиопатию при длительном употреблении.

Патогенез поражения

Влияние амфетаминов на сердечно-сосудистую систему является многофакторным [2]. Основным механизмом действия является блокирование пресинаптического обратного захвата катехоламинов, что усиливает симпатическую стимуляцию, побочными эффектами которой являются учащение пульса и повышение артериального давления [1], а также спазм коронарных сосудов [2]. Амфетамины индуцируют экспрессию эндотелиального тканевого фактора, увеличивают экспрессию ингибитора активатора плазминогена-1 – ключевого супрессора фибринолиза в эндотелиальных клетках сосудов человека, что приводит к усилению агрегации тромбоцитов и провоцирует разрыв атеросклеротических бляшек. Хроническое употребление амфетаминов способствует коронарному атеросклерозу [1]. Связь острого инфаркта миокарда с употреблением амфетаминов заключается во всплеске катехоламинов, коронарном вазоспазме и коронарным тромбозом, а также развитием атеросклероза артерий сердца. Метамфетамины обладают прямым цитотоксическим действием: повышают количество активных форм кислорода, которые повреждают митохондрии кардиомиоцитов [2].

Факторы риска

Lara Curran с соавторами изучили связь между употреблением метамфетамина и сердечно-сосудистыми заболеваниями (легочная гипертензия, СН, инсульт, ИМ) среди 66199 человек, употреблявших метамфетамин и включенных в базу данных Healthcare Cost and Utilization Project в период с 2005 по 2011 год. Исследователи получили следующие результаты: те, кто употреблял наркотики, чаще были моложе – средний возраст 33 года, по сравнению с 45 годами у тех, кто не употреблял метамфетамин, преобладали лица мужского пола (63,3%), у которых чаще встречалась никотиновая (26,1% против 3,8%, $p<0,001$), алкогольная зависимость (8,5% против 0,67%), употребление кокаина (0,33% против 0,12%), депрессия (11,9% против 1,9%, $p<0,001$) и тревога (4,7% против 1,5%, $p<0,001$) по сравнению с теми, кто не употреблял метамфетамин [2].

Также исследовательская группа Lara Curran с соавторами изучили исходы и факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди лиц, употребляющих метамфетамин. Употребление этого психоактивного вещества связано со значительным увеличением ССЗ на 32% по сравнению с лицами, не употреблявшими метамфетамин. Употребление метамфетамина ассоциировалось с развитием СН (отношение рисков (ОР) 1,53), легочной гипертензии (ОР 1,42), инсульта (ОР 1,12), вазоспастическим ИМ (ОР 1,10), мужской пол чаще был связан с развитием ИМ (ОР 1,73), женский пол не был связан с повышением риска развития какого-либо заболевания сердечно-сосудистой системы. Хроническая болезнь почек (ОР 2,38), артериальная гипертензия (ОР 2,26), сахарный диабет (ОР 1,75), курение (ОР 1,28), ожирение (ОР 1,71) являлись существенными факторами риска ССЗ среди лиц, употреблявших метамфетамин. Ожирение также было связано с повышенным риском развития легочной гипертензии (ОР 2,46) и СН (ОР 1,77) среди лиц, употреблявших метамфетамин [2].

Употребление метамфетамина было связано со значительным увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний на 32% (ОР 1,32), злоупотребление алкоголем — на 28% (ОР 1,28), а употребление кокаина — с увеличением ССЗ на 47% (ОР 1,47). Те, кто одновременно принимал все 3 вещества, имели самые высокие кумулятивные показатели сердечно-сосудистых заболеваний спустя 5 лет наблюдения, но этот повышенный риск не оказался статистически значимым по сравнению с риском при употреблении только метамфетамина (ОР 1,10) [2].

Клинический случай

Пациентка 19 лет доставлена в приемное отделение Кузбасского клинического кардиологического диспансера им. академика Л.С. Барбараша бригадой скорой медицинской помощи в апреле 2023 г. На момент осмотра жалоб активно не предъявляет, хронические заболевания отрицает, регулярно лекарственные средства не употребляет, инсульты, ИМ

отрицает, наследственный анамнез не отягощен. Известно, что накануне пациентка употребляла амфетамин и экстази ингаляционным путем, после чего появилась жгучая боль за грудиной на фоне психического и физического спокойствия, без иррадиации, она сопровождалась общей слабостью и двукратной рвотой. Вечером была вызвана бригада скорой медицинской помощи. На электрокардиограмме (ЭКГ), записанной на дому, ритм синусовый, подъем сегмента ST в I, II, aVL, V5, V6, депрессия ST V1-V2 (рис.1).

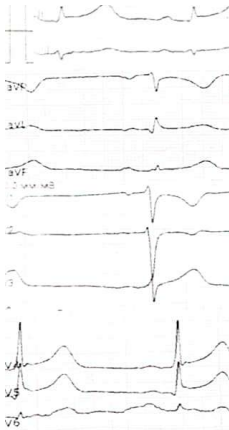


Рисунок 1. Электрокардиограмма, выполненная бригадой скорой медицинской помощи

Picture 1. Electrocardiogram made by the emergency

На пленке ЭКГ, записанной в приемном отделении: ритм синусовый, частота сердечных сокращений (ЧСС) 80 ударов в мин, подъем сегмента ST в отведениях I, II, aVF, V2-V5; A, I (по Heub) без реципрокных изменений; от пленки, зарегистрированной на этапе скорой медицинской помощи – без четкой динамики. Данные лабораторных методов исследования на этапе прием-

ного отделения: тропонин в момент поступления 9888,0 нг/л (референс 0,0-11,0 нг/л), повышение креатинфосфокиназы (КФК) до 922,00 Ед/л, КФК-МВ до 96,0 Ед/л, остальные показатели в пределах нормы. По эхокардиографии (ЭхоКГ): отделы сердца не изменены, атипичное движение межжелудочковой перегородки, четко зон нарушения локальной сократимости не выявлено. Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) 56%, митральный клапан не изменен, регургитация физиологическая; аортальный клапан не изменен, регургитация не выявлена, P max=5 мм рт.ст.; трикуспидальный клапан – физиологическая регургитация, давление в легочной артерии систолическое 23 мм рт.ст., перикард б/о. Что соответствует умеренному снижению сократительной способности миокарда ЛЖ.

По коронароангиографии (КАГ) изменения со стороны коронарных артерий не выявлены (рис. 2).

Пациентку госпитализировали в отделение неотложной кардиологии с предварительным диагнозом: острый миокардит неуточненного генеза, острый перикардит неуточненного генеза. В отделении пациентке было назначено следующее лечение: аспирин 75 мг, атрорастатин 40 мг, бисопролол 2,5 мг, гепарин 5000 ЕД/сутки парентерально.

В динамике на следующий день повышение аспартатаминотрансферазы до 74,3 Ед/л, уровень тропонина снизился до 7452,0 нг/л (референс 0,0-11,0 нг/л). На ЭКГ, выполненной на следующий день после госпитализации – ритм синусовый, изменения сегмента ST в I, II, V2-V5, A, I, без реципрокных изменений, от плечки ЭКГ, снятой в приемном отделении – без четкой динамики (рис. 1).

Через 4 дня от момента поступления пациентке были выполнены ЭхоКГ и магнитно-резонансная томография. По ЭхоКГ отделы сердца не изменены, ФВ

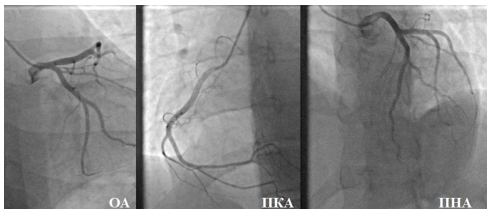


Рисунок 2. Коронароангиография

Примечание: ОА – огибающая артерия, ПКА – правая коронарная артерия, ПНА – передняя нисходящая артерия.

Picture 2. Coronary angiography

Note: LCX – left circumflex coronary artery, RCA – right coronary artery, LAD – left anterior descending artery

ЛЖ увеличилась до 60%. На магнитно-резонансной томографии ФВ ЛЖ 45,37%, масса миокарда ЛЖ 91,46 г, дискинезии не выявлено, в отсроченную фазу контрастирования участков накопления контрастного препарата не выявлено.

Биохимические показатели крови, такие как креатинин, билирубин и его фракции, калий, натрий, КФК на пятый день в пределах нормы.

Пациентка выписана с диагнозом: «Отравление наркотическими веществами (амфетамин, экстази). Инфаркт миокарда 2 типа передне-перегородочно-верхушечно-боковой стенки левого желудочка, неосложненный, Killip Ix.

Лечение, рекомендованное при выписке: бисопролол 1,25 мг 1 раз в сутки; элзаплифозин 10 мг 1 раз в сутки; сакубитрил/валсартан 100 мг (51,4 мг + 48,6 мг).

Примеры клинических случаев

Описание похожих клинических случаев можно найти в литературе. Так, Kitigun Vichairuangthum сообщает о случае острого ИМ у 21-летнего амфетаминового наркомана. У больного не было хронических заболеваний, наследственный анамнез не отягощен. Пациент эпизодически употреблял амфетамин, последний раз примерно за 7 часов до поступления в стационар. При поступлении отмечалось снижение артериального давления (АД) до 95/60 мм рт.ст., на ЭКГ – фибрилляция предсердий с характерными изменениями при ИМ, на ЭхоКГ – снижение ФВ ЛЖ до 30%, тропонин I положительный, на КАГ – полная окклюзия левой коронарной артерии (ЛКА). Пациенту было выполнено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), после чего через неделю пациента выписали из больницы в стабильном

состоянии [1].

Mehmet Tahir Gokdemir и Ramazan Giden сообщают о случае ИМ у больного 23-х лет, связанного с приемом таблеток каптагона – фенилтиламмина, предшественника амфетамина: хронических заболеваний, факторов риска развития ССЗ у пациента не было, за 4-5 часов до поступления в стационар пациент принял 2-3 таблетки каптагона. На ЭКГ – характерные изменения при ИМ, на ЭхоКГ – гипокинезия в нижних отделах миокарда. По КАГ нет изменений в системе коронарных артерий, тропонин I положительный. Поскольку коронарные артерии в норме, ОИМ был вызван спазмом коронарных артерий. Пациент был выписан после добавления к лечению дилтиазема 60 мг перорально три раза в день [3].

Paritosh Kafle с соавторами сообщили о случае экстази-индуцированной острой систолической СН и неишемической кардиомиопатии у пациентки 28 лет. Хронические заболевания пациентка отрицала, наследственность не отягощенная. За 24 часа до начала клиники пациентка приняла таблетку экстази впервые в жизни, а двумя днями ранее марихуану, которую употребляла периодически. На ЭКГ синусовый ритм с неспецифическими изменениями зубца Т в нижних отведениях. На ЭхоКГ отмечалось снижение ФВ ЛЖ до 25-30%. При КАГ коронарные артерии без изменений. Пациентку лечили внутривенным введением 40 мг лазикса каждые 12 часов, карведило-

ла 3,125 мг перорально каждые 12 часов и эналаприла 2,5 мг перорально ежедневно. При повторной ЭхоКГ на 5-е сутки появилось улучшение ФВ ЛЖ до 45%. При планировании выписки рассмотрена возможность установки автоматического кардиодефибриллятора [4].

Выводы

Амфетамин и другие психоактивные вещества на его основе влияют на сердечно-сосудистую систему посредством многих механизмов, например, вазоспазм коронарных сосудов из-за повышения в крови катехоламинов, а также усиления тромбообразования в сосудах и дестабилизации атеросклеротических бляшек. Амфетамины могут привести к развитию острых сердечно-сосудистых событий даже у молодых лиц без факторов риска, с неотягощенной наследственностью и без сопутствующих заболеваний.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки

Информация об авторе

Насонкина Дарья Евгеньевна, студент, ФГБОУ ВО "Кемеровский ГМУ" Минздрава России, Кемерово, Российская Федерация.

ORCID: 0009-0003-9339-4909

Dariya E. Nasonkina, student, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

ORCID: 0009-0003-9339-4909

Список литературы

1. Vichairuangthum K. Acute myocardial infarction with left main thromboses in a young amphetamine addict // Archives of Medical Science. Atherosclerotic Diseases. 2020. №5. С. e45-e48. doi:10.5114/amsad.2020.95381
2. Curran L., Nah G., Marcus G.M., et al. Clinical correlates and outcomes of methamphetamine-associated cardiovascular diseases in hospitalized patients in California // Journal of the American Heart Association. 2022. Vol. 11, №16. P. e023663. doi:10.1161/JAHA.121.023663
3. Gokdemir M.T., Giden R. Acute inferior myocardial infarction associated with the ingestion of captagon pills: A case report // Turkish Journal of Emergency Medicine. 2019. Vol. 19, №2. P. 72-82. doi:10.1016/j.tjem.2018.05.001
4. Kafle P., Shrestha B., Mandal A., et al. Ecstasy induced acute systolic heart failure and Non-Ischemic Cardiomyopathy in a young female: a rare case report and literature review. Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives. 2019. Vol. 9, №4. P. 336-339. doi:10.1080/20009666.2019.1650593

References

1. Vichairuangthum K. Acute myocardial infarction with left main thromboses in a young amphetamine addict. *Archives of Medical Science Atherosclerotic Diseases*. 2020;5:e45-e48. doi:10.5114/amsad.2020.95381
 2. Curran L, Nah G, Marcus GM, et al. Clinical correlates and outcomes of methamphetamine-associated cardiovascular diseases in hospitalized patients in California. *Journal of the American Heart Association*. 2022;11(16):e023663. doi:10.1161/JAHA.121.02366
 3. Gokdemir MT, Giden R. Acute inferior myocardial infarction associated with the ingestion of captagon pills: A case report. *Turkish Journal of Emergency Medicine*. 2019;19(2):72-82. doi:10.1016/j.tjem.2018.05.001
 4. Kafle P, Shrestha B, Mandal A, et al. Ecstasy Induced acute systolic heart failure and Non-Ischemic Cardiomyopathy in a young female: a rare case report and literature review. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*. 2019;9(4):336-339. doi:10.1080/20009666.2019.1650593
-

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ SAM-СИНДРОМА КАК ОСЛОЖНЕНИЯ ПРЯМОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

Г.А. Тетерин¹, Н.А. Кочергин²

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский ГМУ» Минздрава России, ул. Ворошилова, 22а, г. Кемерово, Кемеровская область, Российская Федерация, 650056;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновый бульвар, д. 6, г. Кемерово, Кемеровская область, Российская Федерация, 650002

Основные положения

Прямая реваскуляризация миокарда стала причиной развития SAM-синдрома с обструкцией выводного отдела левого желудочка. Экстренное выполнение этаноловой септальной абляции позволило нивелировать клинику и через 9 дней выписать пациентку в удовлетворительном состоянии.

Аннотация

Представлен клинический случай развития SAM (systolic anterior motion) - синдрома с обструкцией выводного отдела левого желудочка (ВОЛЖ) после прямой реваскуляризации миокарда. Пациентке было выполнено аортокоронарное шунтирование ветви тупого края аутовенозным кондуитом и маммарокоронарное шунтирование передней нисходящей артерии. В раннем послеоперационном периоде у пациентки развились признаки острой сердечной недостаточности с отеком легких, по данным электрокардиографии зарегистрированы депрессия сегмента ST в грудных V2-V6, I стандартном отведениях, элевация сегмента ST в III стандартном и aVF отведениях. По эхокардиографии выявлен SAM-синдром со средним градиентом в ВОЛЖ 95 мм рт. ст. После выполнения коронаршунтографии была проведена окклюзионная баллонная проба. На фоне уменьшения градиента давления в ВОЛЖ кардиокоманда приняла решение о проведении экстренной этаноловой септальной абляции. После вмешательства градиент в ВОЛЖ снизился до 23 мм рт. ст., SAM-синдром был полностью купирован. Пациентка выписана через 9 дней в удовлетворительном состоянии.

Ключевые слова. SAM-синдром, прямая реваскуляризация, этаноловая септальная абляция, гипертрофическая кардиомиопатия.

Автор, ответственный за переписку: Тетерин Г.А., ул. Сосновый бульвар, 6, г. Кемерово, Кемеровская область, Российская Федерация, 650002, e-mail: gogoshacom@gmail.com

Для цитирования: Тетерин Г.А., Кочергин Н.А. Клинический случай развития SAM-синдрома как осложнения прямой реваскуляризации миокарда // Инновационное развитие врача. 2023. №3. С. 37-43. doi: 10.24412/cl-37091-2023-3-37-43

Поступила в редакцию: 20.09.2023; поступила после доработки: 01.11.2023; принята к печати: 14.12.2023

DEVELOPMENT OF SAM SYNDROME AS A COMPLICATION OF DIRECT MYOCARDIAL REVASCULARIZATION: A CASE REPORT

Georgiy A. Teterin¹, Nikita A. Kochergin²

¹Kemerovo State Medical University, Voroshilova str., 22a, Kemerovo, Russian Federation, 650056;

²Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Sosnoviy boulevard, 6, Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

Direct myocardial revascularization caused the development of SAM syndrome with obstruction of the left ventricular outflow tract. Urgent ethanol septal ablation allowed the clinic to level out and after 9 days the patient was discharged in satisfactory condition.

Abstract

A clinical case of the development of SAM (systolic anterior motion) - syndrome with obstruction of the left ventricular outflow tract (LVOT) after direct myocardial revascularization is presented. The patient underwent coronary artery bypass grafting of the obtuse margin branch with an autovenous graft and mammarocoronary bypass grafting of the anterior descending artery. In the early postoperative period, the patient developed signs of acute heart failure with pulmonary edema; according to ECG, ST segment depression was recorded in the thoracic V2-V6, standard I leads, ST segment elevation in standard III and aVF leads; echocardiography revealed SAM- syndrome with an average gradient in the LVOT of 95 mm Hg. After performing coronary angiography and shuntography, an occlusion balloon test was done. A decrease in the pressure gradient in the LVOT was detected and the cardiac team decided to perform urgent ethanol septal ablation. After the intervention, the gradient in the LVOT decreased to 23 mmHg, and SAM syndrome was completely eliminated. The patient was discharged after 9 days in satisfactory condition.

Keywords. SAM syndrome, direct myocardial revascularization, ethanol septal ablation, hypertrophic cardiomyopathy.

Corresponding author: Teterin G.A., Sosnoviy boulevard, 6, Kemerovo, Russian Federation, 650002, e-mail: gogoshacom@gmail.com

For citation: Teterin GA, Kochergin NA. Development of SAM syndrome as a complication of direct myocardial revascularization: a case report. *Innovative doctor's development*. 2023; 3: 37-43. doi: 10.24412/cd-37091-2023-3-37-43

Received: 20.09.2023;

received in revised form: 01.11.2023;

accepted: 14.12.2023

Список сокращений

ВОЛЖ – выводной отдел левого желудочка
ВТК – ветвь тупого края
ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия
ЛЖ – левый желудочек
МЖП – межжелудочковая перегородка
МК – митральный клапан
ОА – огибающая артерия
ПНА – передняя нисходящая артерия
ПСД – переднее систолическое движение

СМ – септальная миоэктопия
ЭКГ – электрокардиография
ЭСА – этаноловая септальная абляция
ЭхоКГ – эхокардиография
NYHA – New York Heart Association
SYNTAX – synergy between percutaneous coronary intervention with TAXUS and cardiac Surgery
TIMI – thrombolysis in myocardial infarction

Введение

Синдром переднего систолического движения (ПСД) створки митрального клапана (МК), так же известный в литературе как SAM (systolic anterior motion) синдром, представляет собой смещение, как правило, передней створки МК в фазу систолы левого желудочка (ЛЖ) к межжелудочковой перегородке (МЖП) вплоть до митрально-септального контакта. В таком состоянии возникает или усугубляется обструкция на уровне выводного отдела левого желудочка (ВОЛЖ), а иногда и митральная недостаточность. Развитие SAM-синдрома ассоциировано с тяжелыми гемодинамическими нарушениями и высоким риском летальности вплоть до 20% [1].

Изначально ведущим было мнение о том, что развитие SAM-синдрома является специфическим признаком гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП). Однако в настоящее время установлено, что синдром может возникнуть и при других нозологиях, сопровождающихся сложными анатомическими изме-

нениями клапанного и подклапанного аппаратов сердца. SAM-синдром может встречаться и как осложнение после кардиохирургических вмешательств, в частности после пластики МК [1-3]. Развитие SAM-синдрома обусловлено следующими факторами: избыточность тканей, удлинение створок и аномалии хорд МК, нарушение координации кровотока в полости ЛЖ во время систолы, смещение точки кооптации створок МК клереди к ВОЛЖ [4].

Основной метод диагностики SAM-синдрома – эхокардиография (ЭхоКГ). Она позволяет выявить, уточнить причину и оценить тяжесть возникшего ПСД створки МК. Также для более детальной визуализации может применяться магнитно-резонансная томография и трехмерная чреспищеводная ЭхоКГ с последующим моделированием [1, 5].

Методы лечения SAM-синдрома

Первоначально лечить SAM-синдром можно медикаментозно с применением бета-блокаторов, недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов [1, 4]. В случае толерантности к лекарствен-

ной терапии и нарастанием максимального градиента давления по ЭхоКГ более 50 мм рт. ст. рассматривается вопрос о хирургической коррекции [4, 6]. Современная кардиохирургия может предложить большое множество оперативных вмешательств для лечения SAM-синдрома в зависимости от первопричины.

В первую очередь для лечения SAM-синдрома рекомендуются клапансохраняющие операции в виду лучших показателей выживаемости и меньшей частоты тромбозомболических осложнений [7]. Однако в случаях обструкции ВОЛЖ и митральной регургитации от средней до тяжелой степени, не связанной с изолированным ПСД створки МК, рекомендуется протезирование МК [4]. Классическим же хирургическим вмешательством является септальная редукционная миэктомия по Morrow, которая эффективно уменьшает толщину перегородки и градиент давления, улучшает функциональный статус и ассоциируется со среднесрочной и долгосрочной выживаемостью, эквивалентной таковой у населения в целом [4, 8]. В 90% случаев изолированная септальная миэктомия (СМ) устраняет обструкцию ВОЛЖ и SAM-индуцированную митральную недостаточность [4,9].

Применение изолированной СМ не во всех ситуациях гарантирует купирование обструкции ВОЛЖ и SAM-синдрома, так как не корригирует патологии самого МК [7, 9]. В связи с этим разработано множество хирургических методик, комбинирующих классическую технику с пластикой МК:

1. Расширенная СМ, известная в литературе как «Resect-plicate-release». Операция подразумевает резекцию МЖП, укорочение створки МК и мобилизацию аномальных сосочковых мышц [4, 8].
2. СМ с увеличением митральной створки.
3. Пластика МК по методу Alfieri («край в край») и транскатетерная пластика с использованием устройства MitraClip.
4. Робот-ассистированная реконструкция МК [10].

Еще одним методом редукции МЖП на сегодняшний день является этаноловая септальная абляция (ЭСА). Метод представляет собой малоинвазивное коронарное вмешательство, целью которого является целенаправленное развитие локального инфаркта в гипертрофированной части миокарда МЖП. Ангиографически возможность выполнения септальной абляции определяется наличием перфорантных внутримышечных ветвей более 1 мм и отсутствием их участия в кровоснабжении папиллярных мышц [6]. После выбора септальной артерии производится введение небольшого количества (до 2 мл) 95% этанола. В результате происходит уменьшение МЖП и снижение градиента давления в ВОЛЖ.

В настоящее время золотым стандартом хирургического лечения является СМ, однако исследования показывают, что в отдаленном периоде выживаемость пациентов после ЭСА и СМ сопоставима и не имеет статистически значимой разницы [8, 11]. Несомненными плюсами ЭСА являются малоинвазивность, более короткий период пребывания в стационаре и реабилитации. Тем не менее ЭСА со-

провождается частыми послеоперационными нарушениями ритма и проводимости, вплоть до необходимости имплантации пациенту постоянного электрокардиостимулятора. Также однократной интервенции может быть недостаточно для устранения градиента в ВОЛЖ [11, 12].

СМ и ЭСА являются ключевыми методами в лечении SAM-синдрома. Для наибольшей эффективности важен строгий отбор пациентов для каждого из вмешательств мультидисциплинарной командой [4, 11, 12].

Клинический случай

В клинику поступила пациентка Г. 67 лет с симптоматикой стабильной стенокардии II функционального класса (по Канадской классификации). Из анамнеза известно, что больная испытывает приступы ангинозной боли с 2013 года, наблюдается у кардиолога, лечению привержена, инфаркты миокарда в прошлом отрицает. На электрокардиограмме ретроспективно выявлены рубцовые изменения по передней стенке левого желудочка. По данным коронароангиографии имеются множественные значимые стеностические поражения коронарного русла, SYNTAX 23 балла (рисунок 1). В ходе эхокардиографического обследования выявлены асимметричная гипертрофия ЛЖ, S-образная МЖП с толщиной 19 мм, градиент в ВОЛЖ (15 мм рт. ст.). При проведении пробы Вальсальвы средний градиент увеличился до 53 мм рт. ст., обнаружено ПСД створки МК, подтверждена обструктивная ГКМП.

В результате диагностики выставлен клинический диагноз: ишемическая болезнь сердца, стенокардия II функционального класса (по Канадской классификации). Коронарный атеросклероз: ПНА – 70%, ВТК I – 90%, ОА – 70%. Постинфарктный кардиосклероз неизвестной давности. Обструктивная форма ГКМП. Хроническая сердечная недостаточность I стадии (по классификации Василенко-Стражеской), II функциональный класс (по NYHA). Гипертоническая болезнь IIIb стадии, риск 4. Сахарный диабет 2 тип (целевой HbA1c <7,5%). Хроническая болезнь почек 3A стадии, A1.

Кардиокомандой была выбрана следующая тактика сочетанного хирургического лечения: маммарокоронарное шунтирование ПНА, аортокоронарное шунтирование аутовенозным трансплантатом ВТК и СМ. Перед проведением оперативного вмешательства интраоперационно после вводного наркоза проведена криптециевая ЭхоКГ. Толщина S-образной МЖП в ВОЛЖ составила 23 мм, средний градиент в ВОЛЖ – 6 мм рт. ст. Было принято решение отказаться от СМ. Пациентке выполнена прямая реваскуляризация в условиях искусственного кровообращения, операция прошла без технических осложнений.

Через 2 часа после окончания оперативного вмешательства по данным ЭКГ регистрируется депрессия сегмента ST в грудных V2-V6, I стандартном отведениях, элевация сегмента ST в III стандартном и aVF отведениях. Начали развиваться признаки острой сердечной недостаточности с отеком легких. По ЭхоКГ

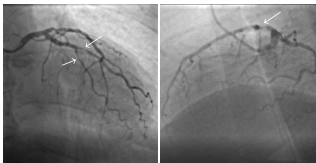


Рисунок 1. Коронароангиография исходно: стенозы ПНА, ОА и ВТК (указаны стрелками)

Picture 1. Coronary angiography initially: left anterior descending artery, circumflex artery and left marginal artery stenosis (indicated by arrows)



Рисунок 2. Коронарошунтография в раннем послеоперационном периоде: нативное коронарное русло без отрицательной динамики; пограничный стеноз маммарокоронарного шунта; удовлетворительный аутовенозный шунт (указаны стрелками)

Picture 2. Post coronary bypass surgery angiography in the early postoperative period: native coronary bed without negative dynamics; borderline mammary coronary bypass conduit stenosis, satisfactory autovenous bypass conduit (indicated by arrows)

выявлен SAM-синдром с обструкцией ВОЛЖ со средним градиентом 95 мм рт. ст. и митральной регургитацией 3 степени. Пациентка направлена в отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения для проведения экстренной коронарошунтографии.

При выполнении коронарошунтографии нативное коронарное русло было без отрицательной динамики с сохраненным кровотоком по всем артериям на уровне TIM3. Был выявлен пограничный стеноз маммарокоронарного шунта в зоне анастомоза с ПНА, функция аутовенозного трансплантата была удовлетворительной (рисунок 2).

С учетом прогрессирования обструкции ВОЛЖ, была проведена баллонная окклюзионная проба одной из септальных ветвей. В результате отмечалось снижение среднего градиента в ВОЛЖ до 62 мм рт. ст. С учетом положительной обструктивной пробы и наличия двух хорошо выраженных септальных ветвей мультидисциплинарная кардиологическая команда выбрала в качестве лечения проведение экстренной ЭСА.

Пациентке были выполнены селективные коронарные инфузии в 2 септальные ветви по 2 мл 95% этилового спирта с полной их окклюзией. После вмешательства по данным трансторакальной ЭхоКГ резидуальный градиент в ВОЛЖ составил 23 мм рт. ст., SAM-синдром полностью купирован.

Пациентка наблюдалась в стационаре на протяжении 9 дней. По результатам ЭхоКГ выявлена нормализация внутрисердечной гемодинамики, градиент в ВОЛЖ составил 7 мм рт. ст. Электрокардиографическое исследование показало наличие полной блокады правой ножки пучка Гисса и Q-необразующий передне-перегородочный инфаркт миокарда, подтвержденный повышением уровня тропонина Т (43,89 нг/мл), обусловленные проведением ЭСА. Пациентка выписана на 10 день после операции в удовлетворительном состоянии.

Обсуждение

Согласно клиническим рекомендациям по ведению пациентов с ГКМП показаниями к редукции МЖП являются: хроническая сердечная недостаточность III и IV функционального класса (по NYHA) с фракцией выброса $\leq 50\%$ и/или наличие других тяжелых симптомов (обмороки, предобморочные состояния, синдром стенокардии), существенно ограничивающих повседневную активность, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию; установленная обструктивная форма ГКМП (в покое или индуцируемая) с градиентом давления в ВОЛЖ ≥ 50 мм рт. ст., которая ассоциирована с гипертрофией МЖП, достаточная для безопасного и эффективного выполнения операции или процедуры (по мнению оператора), состояние аппарата МК и подклапанных структур, сочетанные аномалии коронарных артерий [4]. В представленном случае у больной имелись следующие показания: обструктивная форма ГКМП со средним градиентом на ВОЛЖ 53 мм рт. ст., ассоциированная с гипертрофией МЖП и ПСД створки МК, с сопутствующей клиникой стабильной стенокардии и сочетанными поражениями коронарных артерий. С учетом развития SAM-синдрома с обструкцией ВОЛЖ в раннем послеоперационном периоде, решение об отказе от СМ остается дискуссионным.

По данным литературы исследователи выделяют предикторы развития синдрома обструкции ВОЛЖ. К ним относят конкретные факторы, которые делят на 3 группы: структурные, кинетические и геометрические. К структурным относят S-образную МЖП, ПСД створок МК, аномалии папиллярной мышцы и хорд МК, уменьшение полости ЛЖ. Кинетические факторы: гиперкинез миокарда и увеличение скорости потока крови в ВОЛЖ. К геометрическим факторам относят смещение точки коаптации створок МК ближе к ВОЛЖ, расширение фиброзного кольца МК, аорто-митральный угол $<120^\circ$. [1,4]. В представленном клиническом случае имелась S-образная МЖП и ПСД створки МК. Механизм возникновения SAM-синдрома с обструкцией ВОЛЖ после прямой реваскуляризации у данной пациентки, вероятно, связан с гиперкинезом миокарда и нарушением координации кровотока в полости ЛЖ. После восстановления коронарного кровотока повысилась сократительная способность миокарда. Увеличение силы сердечных сокращений привело к возникновению турбулентного потока крови в ВОЛЖ, подхватившего переднюю створку МК. Сформировался SAM-синдром с регургитацией III степени и обструкцией ВОЛЖ.

Синдрому ишемии миокарда при ГКМП выделяется отдельное внимание в литературе. Это связано с пря-

мой корреляцией наличия ангинозной боли у пациентов с ГКМП при отсутствии коронарного поражения. В литературе данный феномен называют MINOCA (myocardial ischemia with non-obstructive coronary arteries). Ученые выделяют следующие факторы нарушения кровоснабжения сердечной мышцы при ГКМП: относительная коронарная недостаточность и дефицит коронарного резерва, компрессия интрамуральных ветвей, наличие «мышечных мостиков» над эпикардиальными ветвями, гипертрофия меди и периваскулярный фиброз, обструкция ВОЛЖ [4, 13-14]. С учетом отсутствия отрицательной динамики на контрольной коронароангиографии, зарегистрированные по ЭКГ ишемические изменения в послеоперационном периоде, вероятнее всего, были спровоцированы компрессией интрамуральных ветвей, увеличением потребности миокарда в кислороде, снижением перфузии коронарных артерий. Причиной данных изменений стала обструкция ВОЛЖ. Это подтверждается нивелированием ЭКГ- синдромов после выполнения ЗСА.

Согласно сведениям литературы, эффективность методов СМ и ЗСА сопоставима, однако при СМ результаты более стабильные и она рекомендована более молодым пациентам с низким кардиоваскулярным риском, а ЗСА является методом выбора для пациентов пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями и высокими хирургическими рисками при проведении открытого вмешательства [4, 6, 8, 12, 15]. В данном клиническом случае с учетом прогрессирования сердечной недостаточности и положительной окклюзионной пробы была выполнена ЗСА. Выбранная методика позволила в кратчайшие сроки устранить клинику обструкции ВОЛЖ без повторного открытого хирургического вмешательства.

Заключение

Таким образом, реваскуляризация миокарда с последующим восстановлением его нормальной сократительной способности стала причиной развития SAM-синдрома с обструкцией ВОЛЖ. Редукция МЖП методом ЗСА позволила восстановить сердечную гемодинамику и выписать пациентку в удовлетворительном состоянии.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки

Информация об авторах

Тетерин Георгий Александрович, студент 4 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО КеМГМУ, Кемерово, Российская Федерация.

ORCID: 0009-0007-3670-6565

Кочергин Никита Александрович, заведующий лабораторией тканевой инженерии и внутрисосудистой визуализации ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Российская Федерация.

ORCID: 0000-0002-1534-264X

Georgy A. Teterin, 4th year medical student of Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

ORCID: 0009-0007-3670-6565

Nikita A. Kochergin, the Head of the Laboratory of Tissue Engineering and Intravascular Imaging, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases.

ORCID: 0000-0002-1534-264X

Вклад авторов в статью

Г.А. Тетерин – обзор литературы, написание текста рукописи, редактирование.

Н.А. Кочергин – написание текста статьи, редактирование, утверждение окончательного варианта.

G. A. Teterin – literature review, manuscript creation and editing.

D.E. Malyshev – manuscript creation and editing, approval of the final version

Список литературы

1. Сокольская Н.О., Копылова Н.С. Интраоперационная диагностика SAM-синдрома после операции многокомпонентной реконструкции митрального клапана // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2017. Т. 59, №6, С. 411-415. doi: 10.24022/0238-2791-2017-59-6-411-415
2. Джундубаев М. К., Бебезов И. Х., Иманалиева Г. А., и др. Хирургическая коррекция SAM-синдрома с обструкцией выходного отдела левого желудочка // International scientific review. 2016. Т. 17, №27. С. 33-36.
3. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Клиничук И.Я., и др. Хирургическая коррекция обструктивной гипертрофической кардиомиопатии с SAM-синдромом и фибрилляцией предсердий // Анналы аритмологии. 2016. Т. 13, №4. С. 216-221. doi:10.15275/annaritm.2016.4.4
4. Габрусенко С. А., Гудкова А. Я., Козилова Н. А., и др. Гипертрофическая кардиомиопатия. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2021. Т. 26, №5. С. 4541. doi:10.15829/1560-4071-2021-4541
5. Vainrib A., Massera D., Sherrid M.V., et al. Three-Dimensional Imaging and Dynamic Modeling of Systolic Anterior Motion of the Mitral Valve // J Am Soc Echocardiogr. 2021. Vol. 34, №1. P. 89-96. doi: 10.1016/j.jecho.2020.08.019
6. Николаева И.Е., Плечев В.В., Мухометьянов А.М., и др. Спиртовая седательная абляция при гипертрофической кардиомиопатии с обструкцией

- выходного тракта левого желудочка под контролем контрастной эхокардиографии // Креативная хирургия и онкология. 2019. Т. 9, №2. С. 132-137. doi: 10.24060/2076-3093-2019-9-2-132-137
7. Bogachev-Prokophiev A., Afanasyev A., Zheleznev S., et al. Mitral valve repair or replacement in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a prospective randomized study // Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2017. Vol. 25, №3. С. 356-362. doi:10.1093/icvts/ivx152
8. Guigui S.A., Torres C., Escobar E., et al. Systolic anterior motion of the mitral valve in hypertrophic cardiomyopathy: a narrative review // J Thorac Dis. 2022. Vol. 14, №6. P. 2309-2325. doi:10.21037/jtd-22-182
9. Будагев С.А., Афанасьев А.В., Богачев-Прокофьев А.В., и др. Пластика митрального клапана по методике «край-в-край» при хирургическом лечении гипертрофической кардиомиопатии // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2021. Т. 25, №2. С. 19-26. doi:10.21688/1681-3472-2021-2-19-26
10. Богачев-Прокофьев А.В., Железнев С.И., Телеутаев Р.М., и др. Лечение SAM-синдрома при реконструкции митрального клапана с использованием роботизированной системы da Vinci // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2013. Т. 6, №1. С. 85-87.
11. Каштанов М.Г., Чернышев С.Д., Кардапольцев Л.В., и др. Этаноловая седательная абляция в лечении обструктивной гипертрофической кардиомиопатии: отбор пациентов и рациональность ее применения // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2017. Т.

21. №1. С. 104-116. doi:10.21688/1681-3472-2017-1-104-116
 12. Savarimuthu S., Harky A. Alcohol septal ablation: A useful tool in our arsenal against hypertrophic obstructive cardiomyopathy // *J Card Surg.* 2020. Vol. 35, №8. P. 2017-2024. doi:10.1111/jocs.14815
 13. Ковалевская Е.А., Крылова Н.С., Потешкина Н.Г. Гипертрофическая кардиомиопатия и ишемическая болезнь сердца: проблема сочетания патологий // *Кардиология.* 2018. Т. 58, №51. С. 31-35. doi: 10.18087/cardio.2386
 14. Каплунова В.Ю., Шакарянц Г.А., Коженикова М.В., и др. Гипертрофическая кардиомиопатия и ишемическая болезнь сердца. Варианты сочетанной патологии // *Кардиология.* 2017. Т. 57, №12. С.16-24. doi: 10.18087/cardio.2017.12.10062
 15. Джорджия Р.К., Володохин М.Ю., Сафарова Д.Ф., и др. Сравнительная оценка методов хирургического лечения обструктивной гипертрофической кардиомиопатии // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2020. Т. 8, №3. С. 51-58. doi:10.33029/2308-1198-2020-8-3-51-58
- ## References
1. Sokolskaya NO, Kopylova NS. Intraoperative diagnosis of the systolic anterior motion after mitral valve repair. *Grudnaya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya (Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery).* 2017;59(6): 411-415 (in Russ.). doi: 10.24022/0236-2791-2017-59-6-411-415
 2. Dzhdubayev MK, Bebezov IKh, Imanalieva GA, et al. Khirurgicheskaya korrektsiya SAM-sindroma s obstruktsiei vykhodnogo otdela levogo zheludochka. *International scientific review.* 2016;7(27):33-36 (in Russ.).
 3. Bokeriya LA, Bokeriya OL, Klimchuk IYa, et al. Surgical correction of obstructive hypertrophic cardiomyopathy with sam-syndrome and atrial fibrillation. *Annaly aritmologii.* 2016;13(4):216-221. doi:10.15275/annaritm.2016.4.4 (in Russ.).
 4. Gabrusenko SA, Gudkova AY, Kozlova NA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Hypertrophic cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(5):4541. doi:10.15829/1560-4071-2021-4541 (in Russ.).
 5. Valinrib A, Massera D, Sherrid MV, et al. Three-Dimensional Imaging and Dynamic Modeling of Systolic Anterior Motion of the Mitral Valve. *J Am Soc Echocardiogr.* 2021;34(1):89-96. doi:10.1016/j.echo.2020.08.019
 6. Nikolaeva IE, Plechev VV, Mukhametyanov AM, et al. Contrast Enhanced Echocardiography-Controlled Alcohol Septal Ablation for Hypertrophic Cardiomyopathy with Left Ventricular Outflow Tract Obstruction. *Creative Surgery and Oncology.* 2019;9(2):132-137. doi:10.24060/2076-3093-2019-9-2-132-137 (in Russ.).
 7. Bogachev-Prokophiev A., Afanasyev A., Zheleznev S., et al. Mitral valve repair or replacement in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a prospective randomized study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2017;25(3):356-362. doi:10.1093/icvts/ivx152
 8. Guigui SA, Torres C, Escolar E, et al. Systolic anterior motion of the mitral valve in hypertrophic cardiomyopathy: a narrative review. *J Thorac Dis.* 2022;14(6):2309-2325. doi:10.21037/jtd-22-182
 9. Budagaev SA, Afanasyev AV, Bogachev-Prokophiev AV, et al. Edge-to-edge mitral valve repair in the surgical treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya (Circulation Pathology and Cardiac Surgery).* 2021;25(2):19-26. doi:10.21688/1681-3472-2021-2-19-26 (in Russ.).
 10. Bogachev-Prokofev AV, Zheleznev SI, Teleteaev RM, et al. Treatment of SAM-syndrome at mitral valve reconstruction using da Vinci robotic technique. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya.* 2013;6(1):85-87 (in Russ.).
 11. Kashtanov MG, Chernyshev SD, Kardapoltsev LV, et al. Alcohol septal ablation: patient selection and rationality of its application. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2017;21(1):21-33. doi:10.21688/1681-3472-2017-1-21-33 (in Russ.).
 12. Savarimuthu S, Harky A. Alcohol septal ablation: A useful tool in our arsenal against hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Card Surg.* 2020;35(8):2017-2024. doi:10.1111/jocs.14815
 13. Kovalevskaya EA, Krylova NS, Poteshkina NG. Hypertrophic cardiomyopathy and heart disease: the problem of pathology combination. *Kardiologia.* 2018;58(5):31-35. doi: 10.18087/cardio.2386 (in Russ.).
 14. Kaplunova VYu, Shakaryants GA, Kozhevnikova MV, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy and Ischemic Heart Disease. Variants of Combination Pathology. *Kardiologiya.* 2017;57(12):16-24. doi: 10.18087/cardio.2017.12.10062 (in Russ.).
 15. Dzhdzhiklia RK, Volodiukhin MYu, Safarova DF, et al. Comparative assessment of different surgical treatment methods in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal.* 2020;8(3):51-8. doi:10.33029/2308-1198-2020-8-3-51-58 (in Russ.).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ. ОПУХОЛЬ КАУДАЛЬНОГО ОТДЕЛА СПИННОГО МОЗГА

Пушкина А.В.¹, Малышок Д.Э.²

¹Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 40 Курортного района», ул. Борисова, 9, г. Сестрорецк, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197706;

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Акkuratova, 2, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341.

Случай из практики

Основные положения

В данном клиническом обзоре представлены данные, а также аналитические рассуждения относительно сложности диагностического процесса, применённых методик терапии и достигнутом клиническом результате у пациента с опухолью каудального отдела спинного мозга.

Аннотация

Представлен клинический случай экстрамедуллярного интрадурального образования каудального отдела спинного мозга на уровне Th11-Th12 позвонков с длительным диагностическим поиском. Описан путь постановки диагноза, методы лечения и исход. Опухоли спинного мозга часто наблюдаются в возрасте 30-50 лет, что определяет большую актуальность данной проблемы в виду социальной активности данной возрастной группы и высокого риска инвалидизации.

Целью данной работы является описание сложностей при постановке верного диагноза для повышения качества оказываемой помощи.

Ключевые слова. Опухоль спинного мозга, каудальный отдел спинного мозга, экстрамедуллярные опухоли, опухоли оболочек периферических нервов, опухоль грудного отдела позвоночника.

Автор, ответственный за переписку: Пушкина А.В., ул. Борисова, 9, г. Сестрорецк, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197706, doc@avpushkina.ru

Для цитирования: Пушкина А.В., Малышок Д.Э. Клинический случай. Опухоль каудального отдела спинного мозга// Инновационное развитие врача. 2023. №3. С. 44-50. doi: 10.24412/ci-37091-2023-3-44-50

Поступила в редакцию: 22.08.2023; поступила после доработки: 27.09.2023; принята к печати: 02.11.2023

CLINICAL CASE. TUMOR OF THE CAUDAL SECTION OF THE SPINAL CORD

Anastasiya V. Pushkina¹, Dar'ya E. Malysheva²

¹City Hospital No. 40 Kurortny district of Saint Petersburg, Borisova str, 9, Sestroretsk, St. Petersburg, Russian Federation, 197706;

²Federal State Budgetary Institution "V. A. Almazov National Medical Research Center" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Akkuratova str, 2, St. Petersburg, Russian Federation, 197341.

Highlights

In this clinical review, data with analytical considerations regarding the complexity of the diagnostic process, the applied therapeutic methods, and the achieved clinical outcome for patient with tumor of the caudal section of the spinal cord are presented.

Abstract

A clinical case of an extramedullary intradural formation in the caudal section of the spinal cord at the level of the Th11-Th12 vertebrae with a prolonged diagnostic search is presented. The path to diagnosis, treatment methods, and outcome are described. Spinal cord tumors are often observed in the age group of 30-50 years, which highlights the significance of this issue due to the social activity of this age group and the high risk of disability.

The aim of this work is to describe the challenges in making an accurate diagnosis to improve the quality of care provided.

Key words: Spinal cord tumor, caudal section of the spinal cord, extramedullary tumors, tumors of the sheaths of peripheral nerves, thoracic spine tumor.

Corresponding author: Pushkina A.V., Borisova str., 9, Sestroretsk, St. Petersburg, Russian Federation, 197706, doc@avpushkina.ru

For citation: Pushkina AV, Malyshev DE. Clinical case. Tumor of the caudal section of the spinal cord. *Innovative doctor's development*. 2023; 3: 44-50. doi: 10.24412/ci-37091-2023-3-44-50

Received: 22.08.2023;

received in revised form: 27.09.2023;

accepted: 02.11.2023

Введение

Опухоли спинного мозга составляют около 10-15% опухолей центральной нервной системы [1]. Наиболее часто опухоли спинного мозга наблюдаются в возрасте 30-50 лет, что определяет большую актуальность указанной проблемы [2]. Опухоли шейного отдела спинного мозга составляют 19,0-36,5%, грудного — 26,9-47,0%, пояснично-крестцового отдела — 23,0-33,3%, конского хвоста и конечной нити — 11%. Частота встречаемости экстрамедуллярных опухолей составляет 1-1,3 случая на 100 000 популяции в год [3]. Статистика выживаемости и прогноза зависит от типа опухоли, ее размера, стадии на момент диагностики, возраста пациента и общего состояния здоровья.

Большинство интрадуральных экстрамедуллярных опухолей составляют менингиомы и невриномы, которые встречаются приблизительно с одинаковой частотой (по 15-25% от общего количества спинальных опухолей). Менингиомы чаще всего обнаруживаются у женщин в возрасте 50-70 лет, в то время как невриномы чаще обнаруживаются у мужчин, преобладая у лиц молодого и среднего возраста [3].

Опухоли конуса спинного мозга относительно редки, что делает их менее изученными по сравнению с другими опухолями. Они могут долгое время оставаться нераспознанными по ряду причин [4]. В клинической практике вызывает затруднение своевременная диагностика данной патологии из-за смазанности клинической картины, медленного нарастания симптоматики. Опухоли в этой области могут привести к разнообразным симптомам, таким как боли в нижней части спины, нарушения чувствительности в нижних конечностях или дисфункция тазовых органов. Такие симптомы могут быть ошибочно приписаны другим, более распространенным заболеваниям, таким как грыжа межпозвоночного диска или артрит. Опухоли могут расти медленно и не вызывать выраженных симптомов до достижения определенного размера или степени сдавливания нервных структур [5].

Данный клинический случай показывает историю верификации диагноза и собирает различные маски, под которыми могут прятаться образования каудального отдела спинного мозга.

От пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая (дата подписания 27.10.2023.)

Описание клинического случая

Мужчина 30 лет стал отмечать ноющие боли в нижне-грудном, поясничном отделах позвоночника. После осмотра неврологом на амбулаторном этапе была выполнена магнитно-резонансная томография пояснично-крестцового отдела позвоночника, выявлены грыжи межпозвоночных дисков на уровне L4-L5 до 5 мм, L5-S1 до 5 мм. Установлен диагноз: дегенеративно-дистрофическое заболевание позвоночника, осложненное грыжеобразованием на уровне L4-L5, L5-S1, болевой синдром. Проведено консервативное лечение (противовоспалительное, анальгетическое, витаминотерапия, ЛФК, массаж) без положительной динамики.

Через 2 месяца без положительного эффекта прошел курс стационарного лечения с диагнозом: дегенеративно-дистрофическое заболевание позвоночника, выраженный мышечно-тонический и болевой синдром. Астено - ипохондрический синдром.

Через 2 недели после выписки из стационара появились жалобы на онемение нижних конечностей ниже колен, слабость в ногах.

Госпитализирован в другой стационар города с диагнозом: деформирующая дорсопатия пояснично-крестцового отдела позвоночника, болевой синдром. Проведено дообследование.

Выполнена повторная магнитно-резонансная томография пояснично-крестцового отдела позвоночника, без динамики.

Проведена электронейромиография в динамике с интервалом в 2 недели, методами оценки моторной

скорости проведения импульса, параметров М-ответов при стимуляции срединного нерва справа, малоберцового и большеберцового нервов с двух сторон; F-волны; оценки сенсорной скорости проведения импульса, параметров сенсорных ответов при стимуляции срединного и лучевого нервов справа, малоберцового и икроножного нерва с двух сторон; Н-рефлекс с двух сторон.

По данным электронейромиографии описаны признаки выраженной дистальной нейропатии моторных волокон правого малоберцового нерва аксонального характера на фоне легкого демиелинизирующего поражения моторных волокон периферических нервов нижних конечностей с двух сторон, больше справа, по типу демиелинизирующей полинейропатии. Блоков проведения на момент исследования не выявлено. Полученные изменения на электронейромиографии могут быть обусловлены воспалительной полинейропатией без признаков активности процесса на момент исследования. По сравнению с предыдущим исследованием отмечается закономерная легкая отрицательная динамика в виде появления демиелинизирующего поражения сенсорных волокон конечностей и выраженной нейропатии правого малоберцового нерва (амплитуда М-ответа была 5 мВ, стала 0,7 мВ).

В неврологическом статусе выявлялось снижение силы тыльных сгибателей правой стопы до 1 балла, в левой ноге до 4 баллов. Мышечный тонус без особенностей. Гиперкинезов нет. Сухожильные рефлексы на руках средней живости, симметричные, на ногах ослаблены, симметричные. Патологических кистевых и стопных знаков нет. Координаторные пробы с нижних конечностей пациент выполнил с атасией. Гипестезия ног по типу «гольфа», усиление гипестезии в стопах. Снижение вибрационной чувствительности в дистальных отделах нижних конечностей.

Установлен диагноз: асимметричный вариант хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулоневропатии с глубоким вялым нижним парализмом.

Проведен курс лечения: иммунотерапия, вазоактивные, ноотропные препараты, глюкокортикостероиды, антидепрессанты, антиконвульсанты с отрицательной динамикой.

Переводом поступил в Санкт-Петербургское Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Городская больница № 40 с целью реабилитации.

При поступлении в неврологическом статусе: сознание ясное. Со стороны черепно-мозговых нервов патологии не выявлено. Мышечная сила и объем активных движений в верхних конечностях достаточны. Сухожильные рефлексы с верхних конечностей живые, симметричные, коленные рефлексы S = D, резко снижены, ахилловы оживлены, D>S. Клонус правой стопы. Нижний вялый парализм: слева до 4-4-3 баллов, справа до 2-2-1 баллов. Патологические стопные знаки отрицательные с двух сторон. Гипестезия по типу гольфа (с уровня колен), грубее в стопах. Нарушение вибрационной чувствительности с уровня остей подвздошных костей. Ходит в пределах

палаты с опорой на ходунки.

Ввиду несоответствия клинической картины диагнозу направления принято решение о дообследовании.

Выполнена магнитно-резонансная томография грудного отдела позвоночника с внутривенным контрастированием: МР-признаки интрадурального экстремедуллярного образования (следует дифференцировать шванному, более вероятно, и менингиому, менее вероятно) на уровне Th11-Th12 (рис.1-3).

После проведения консультации с нейрохирургом было принято решение о проведении оперативного вмешательства, запланированного через 2 дня. Однако на следующий день состояние пациента резко ухудшилось: произошла задержка мочи и развилась нижняя параплегия.

Пациент был экстренно прооперирован стандартными методами микрохирургии в положении на животе. Хирургический доступ к зоне интереса осуществлялся посредством ламинэктомии над очагом поражения с последующим рассечением твердой мозговой оболочки. Гистологическое исследование показало, что это опухоль оболочек периферических нервов – невринома.

После проведенного оперативного вмешательства пациент повторно госпитализируется в отделение реабилитации для прохождения курса восстановительного лечения.

Динамика через месяц после операции: купирование болевого синдрома, увеличение объема движений нижних конечностей, расширение двигательного режима – передвигается самостоятельно на большие расстояния с опорой на канадские палочки; восстановление мочеиспускания, увеличение мышечной силы слева до 5-4-4 баллов, справа до 3-3-2 баллов.

Динамика через 4 месяца после операции: незначительная уступчивость правой стопы, чувствительных нарушений нет. Ходит самостоятельно, без опоры.

Динамика через 5 лет: парезов конечностей нет, чувствительных нарушений нет, походка не изменена, активен.

Обсуждение

Диагностические сложности в данной клинической ситуации связаны с медленным прогрессированием заболевания. Асимметричный вариант хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулоневропатии был выставлен на основании данных электронейромиографического исследования с отрицательной динамикой и клинической картины (снижение мышечной силы, нарушения поверхностной и вибрационной чувствительности в стопах). В последствии, после удаления опухоли, данная симптоматика регрессировала.

Методики стимуляционной электронейромиографии не позволяют прямо объективизировать синдром по-



Рис. 1

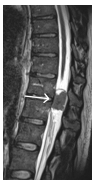


Рис. 2



Рис. 3

Рисунок 1-2. T2 ВИ в сагиттальной и аксиальной плоскости.

Примечание: на уровне межпозвоночного диска Th11-12 справа в дуральном мешке вне спинного мозга выявляется кистозно-слизистое объемное образование, интенсивность МР-сигнала несколько выше спинного мозга, овоидной формы 18,6 x 16,3 мм, протяженностью 30,9 мм, которое оттесняет конус спинного мозга кпереди и влево, практически полностью заполняет просвет дурального мешка.

Рисунок 3. T1 ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани в аксиальной плоскости и субтракционные изображения в сагиттальной плоскости.

Примечание: опухоль интенсивно накапливает парамагнетик твердой порцией.

Picture 1-2. T2 WI in sagittal and axial planes

Note: at the level of the intervertebral disc Th11-12 on the right, in the dural sac outside the spinal cord, a cystic-solid mass is detected. The MRI signal intensity is slightly higher than that of the spinal cord, with an ovoid shape measuring 18.6 x 16.3 mm and a length of 30.9 mm. It displaces the spinal cord cone anteriorly and to the left, almost completely filling the lumen of the dural sac.

Picture 3. T1 WI with fat signal suppression in the axial plane and subtraction images in the sagittal plane.

Note: the tumor intensely accumulates paramagnetic material in its solid portion.

ражения спинного мозга на грудном уровне, так как описывают состояние проводящей функции периферического моторного и сенсорного нерва. Это касается в том числе методики Н-рефлекса большеберцового нерва, изучающей сегментарную дугу на уровне S1. Адекватным способом изучения проводящей функции спинного мозга является магнитная стимуляция и исследование кортикомускулярного проведения (афферентного проведения по спинному мозгу), а также соматосенсорные вызванные потенциалы большеберцового нерва (афферентного проведения по спинному мозгу). Что приводит нас к необходимости более тщательно подходить к выбору метода инструментальной диагностики после определения синдромального диагноза.

Особенность представленного клинического случая заключается в его фокусе на опухолях каудального отдела спинного мозга (области, которая до сих пор недостаточно изучена). Эти опухоли часто не проявляют классическую неврологическую картину на ранних стадиях, что затрудняет их своевременное обнаружение и диагностику.

В Российской Федерации, аналогично многим государствам, наблюдается явная тенденция роста за-

болеваемости новообразованиями центральной нервной системы. Доля опухолей спинного мозга составляет до 15% от общего числа случаев. Опухоли конуса и эпиконуса составляют приблизительно 6-12% всех новообразований спинного мозга [6]. Среди всех первичных новообразований спинного мозга доминируют экстрадуральные опухоли, составляя 70-80% от общего числа первичных опухолей спинного мозга [3]. Среди экстрадуральных опухолей наиболее часто встречающимися гистологическими вариантами являются менигиомы (24,4%), эпендимомы (23,7%) и невриномы (21,2%) [2].

В рамках современных научных исследований в области неврологии и онкологии было установлено, что невринома представляет собой доминирующий гистотип среди новообразований спинномозговых нервов. Стоит отметить, что нейрофибромы встречаются существенно реже, причём их количественное соотношение со шванномами определяется пропорцией 9:1. К тому же всего лишь 1% опухолевых образований, происходящих из оболочек периферических нервов, приходится на периневриомы [7].

Согласно анализу серии пациентов, представленной исследователями J. Klekamp и M. Samil в 2007 году, 22%

опухолей оболочек нервов локализовались на уровне грудного отдела позвоночника [8].

В течение многих лет часть пациентов не достигали успешных результатов при лечении остеохондроза поясничного отдела позвоночника. Основная причина их дискомфорта заключалась в болях, обусловленных компрессией корешков *cauda equina* из-за наличия опухолевого образования [4].

Характерное клиническое течение заболевания представляет собой медленное прогрессирование, начиная с проявлений локальной боли в спине. После этого развивается радикулярный синдром, а затем и синдром миелопатии [5]. Невриномы происходят из нервного корешка, что часто приводит к радикулярной боли, соответствующей стороне, на которой локализована опухоль [9].

Учитывая доброкачественный характер большинства неврином, для них характерно длительное развитие симптомов. По данным литературы, средний период времени с момента начала проявления симптомов до установления диагноза и проведения операции колеблется от нескольких месяцев до 1-2 лет. Тем не менее этот интервал может значительно варьироваться и в некоторых случаях достигать десятков лет из-за медленного роста опухоли и неспецифичности её клинических симптомов. Bagley и соавторы установили, что от появления первых симптомов до момента поступления пациента в стационар в среднем проходило 20,8 месяцев [10].

Хирургическое лечение спинальных опухолей представляет собой одно из наиболее сложных направлений в области нейрохирургии. Операции на спинном мозге и структурах позвоночника связаны со значительным риском послеоперационных осложнений. При доброкачественных опухолях оболочек нервов целью операции является тотальная хирургическая резекция.

В процессе послеоперационного восстановления функциональных возможностей спинного мозга можно выделить множество детерминирующих факторов, которые играют ключевую роль в данной динамике. К числу этих факторов относятся: возраст больного, продолжительность заболевания, выраженность и длительность параличей конечностей, степень сдавления спинного мозга, гистологическая структура опухоли и ее отношения к поверхности, поперечнику и длине спинного мозга.

Гистологическая характеристика опухоли играет роль в восстановлении функционального состояния пациента. Согласно мнению большинства исследователей, наилучшие результаты после оперативного вмешательства достигаются при лечении неврином спинного мозга [7].

Заключение

В клиническом случае изложены особенности диагностики опухоли каудального отдела спинного мозга, а также благоприятный исход при своевременной операции. На основании ретроспективного анализа истории болезни данного пациента в практику внедрены рекомендации по расширению зоны диагностического поиска при назначении магнитно-резонансной томографии у пациентов с похожей клинической картиной – выполняется визуализация не только пояснично-крестцового, но и грудного отдела позвоночника и спинного мозга. Также в практике при аналогичных клинических ситуациях особое внимание уделяется выбору методов электронейромиографического исследования: магнитной стимуляции и исследовании кортикомускулярного проведения (афферентного проведения по спинному мозгу), оценки соматосенсорных вызванных потенциалов большеберцового нерва (афферентного проведения по спинному мозгу).

Благодарности

Авторы благодарят Павлова Дениса Геннадьевича, к.м.н., врача-рентгенолога, за предоставленные снимки описанного клинического случая; Мосенко Сергея Викторовича, к.м.н., врача-невролога, врача функциональной диагностики, за экспертный анализ сторонних заключений электронейромиографического исследования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки

Информация об авторах

Пушкина Анастасия Владимировна, врач-невролог, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения Городская больница № 40 Курортного района, Санкт-Петербург, Российская Федерация.

ORCID: 0009-0002-2919-0795

Anastasiia V. Pushkina, MD, City Hospital No. 40 Kurortny district of Saint Petersburg, Saint Petersburg, Russian Federation.

ORCID: 0009-0002-2919-0795

Малышок Дарья Эдуардовна, врач функциональной диагностики, «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация.
ORCID: 0000-0002-2322-6753

Dar'ya E. Malyshok, MD, National Medical Research Center named V. A. Almazov, Saint Petersburg, Russian Federation.
ORCID: 0000-0002-2322-6753

Вклад авторов в статью

А.В. Пушкина – концептуализация, ресурсы, администрирование данных, создание рукописи и ее редактирование.

A.V. Pushkina – conceptualization, resources, data administration, manuscript creation and editing.

Д.Э. Малышок – концептуализация, создание рукописи и ее редактирование.

D.E. Malyshok – conceptualization, manuscript creation and editing.

Список литературы

1. Яриков А.В., Дубских А.О., Смирнов И.И., и др. Принципы диагностики и лечения первичных экстрамедуллярных опухолей спинного мозга // *Врач*. 2022. Т.33, № 11. С. 28-34. doi:10.29296/25877305-2022-11-05
2. Могила В.В., Волкодв О.В., Фурсов И.В. Общая характеристика опухолей спинного мозга у взрослых // *Таврический медико-биологический вестник*. 2017. Т.20, №3-1. С. 120-124.
3. Перлмуттер О.А., Яриков А.В., Фраерман А.П., и др. Экстрамедуллярные опухоли спинного мозга: клиника, диагностика и принципы // *Поволжский онкологический вестник*. 2020. Т.11, № 1(41). С. 64-73.
4. Tsai C. J., Wang Y., Allen P.K., et al. Outcomes after surgery and radiotherapy for spinal myxopapillary ependymoma: update of the MD Anderson Cancer Center Experience // *Neurosurgery*. 2014. Vol. 75, №3. P. 205-14. doi:10.1227/NEU.00000000000000408
5. Kitov B., Apostolov G., Davarski A., et al. Analysis of characteristics and surgical outcome of intradural extramedullary tumors – a retrospective cohort study of 52 patients // *Folia Medica*. 2022. Vol. 64, №4. С. 609-616. doi:10.3897/foimed.64.e64273

6. Евзиков Г.Ю., Коновалов Н.А., Башлачев М.Г., и др. Хирургическое лечение интра-экстрамедуллярных эпендимом. Два клинических наблюдения и обзор литературы // *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко*. 2018. Т.82, №3. С.48-55. doi:10.17116/neiro201882348
7. Кравцов М.Н., Мирзаметов С.Д., Иванов Г.М., и др. Сочетание шванномы и эпендимомы конского хвоста спинного мозга // *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко*. 2021. Т. 85, № 2. С.75-79. doi:10.17116/neiro20218502175
8. Klekamp J., Samii. M. *Surgery of Spinal Tumors* // Springer Science & Business Media. 2007. 526 p.
9. Vandenbulcke A., D'Onofrio G.F., Capo G., et al. Sacrifice of Involved Nerve Root during Surgical Resection of Foraminal and/or Dumbbell Spinal Neurinomas // *Brain Sciences*. 2023. Vol. 13, №1. P. 109. doi:10.3390/brainsci13010109
10. Bagley C. A., Wilson S., Kothbauer K.F., et al. Long term outcomes following surgical resection of myxopapillary ependymomas // *Neurosurgical review*. 2009. Vol. 32, №3. P. 321-34. doi:10.1007/s10143-009-0190-8

References

1. Yarikov AV, Dubskikh AO, Smirnov II, et al. Principles of diagnosis and treatment of primary extramedullary spinal cord tumors. *Vrach*. 2022; 33(11): 28-34 (In Russ.). doi:10.29296/25877305-2022-11-05
2. Mogila VV, Volkodav OV, Fursov IV. Tumors of the spinal cord: gender aspects of clinic, diagnostics and treatment (review lecture). *Tavricheskii mediko-biologicheskii vestnik*. 2017; 20 (3-1): 120-124 (In Russ.).
3. Perlmutter OA, Yarikov AV, Fraerman AP., et al. Extra-

medullary tumors of the spinal cord: clinic, diagnosis and principles of surgical treatment. *Oncology bulletin of the Volga region*. 2020; 11 (1(41)): 64-73 (In Russ.).

4. Tsai CJ, Wang Y, Allen PK, et al. Outcomes after surgery and radiotherapy for spinal myxopapillary ependymoma: update of the MD Anderson Cancer Center Experience. *Neurosurgery*. 2014. 75 (3): 205-14. doi:10.1227/NEU.00000000000000408
5. Kitov B, Apostolov G, Davarski A, et al. Analysis of cha-

racteristics and surgical outcome of intradural extramedullary tumors – a retrospective cohort study of 52 patients. *Folia Medica*. 2022. 64(4):609-616. doi: 10.3897/folmed.64.e64273

6. Evzikov GYu, Konovalov NA, Bashlachev MG, et al. Surgical treatment of intramedullary-extramedullary ependymomas. Two clinical cases and a literature review. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko*. 2018; 82(3): 48-55 (In Russ.). doi: 10.17116/neiro201882348

7. Kravtsov MN, et al. Synchronous schwannoma and ependymoma of the cauda equina. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko*. 2021; 85(2): 75-79 (In

Russ.). doi:10.17116/neiro20218502175

8. Klekamp J, Samli M. *Surgery of Spinal Tumors*. Springer Science & Business Media. 2007. 526 p.

9. Vandenbulcke A, D'Onofrio GF, Capo G, et al. Sacrifice of involved nerve root during surgical resection of foraminal and/or dumbbell spinal neurinomas. *Brain Sciences*. 2023. 13(1): 109. doi: 10.3390/brainsci13010109

10. Bagley C. A., Wilson S., Kothbauer K.F., et al. Long term outcomes following surgical resection of myxopapillary ependymomas. *Neurosurgical review*. 2009. 32(3): 321-34. doi: 10.1007/s10143-009-0190-8

СИСТЕМА ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ ВРАЧЕБНЫХ РЕШЕНИЙ: ОТ ОБЩЕГО К ЧАСТНОМУ

Коробейникова А.Н.^{1,2}

¹Инновационная академия профессионального развития «ДОКСТАРКЛАБ», ул. Одесская, д. 27 Б, офис 3, помещение XI-5, вн. тер. г. Ленинский муниципальный округ, г. Севастополь, Российская Федерация, 299011;

²КОГКБУЗ «Центр кардиологии и неврологии», ул. И. Попова, 41, г. Киров, Кировская область, Российская Федерация, 610002.

Основные положения

Данная статья посвящена основным аспектам разработки и применения систем поддержки принятия врачебных решений в клинической практике.

Аннотация

Ежедневно в своей рутинной практике врач подвержен большим информационным перегрузкам. Это связано не только с возрастающим потоком пациентов с сочетанной патологией, но и большим количеством профильных клинических рекомендаций, множеством шкал для оценки состояния и прогноза пациента, многообразием лекарственных препаратов и их дженериков, высокими требованиями к оформлению медицинской документации. Параллельно с этим врач резко ограничен во времени, и принятие решений должно быть быстрым и соответствовать текущему состоянию пациента. Все это приводит к высокому эмоциональному напряжению среди специалистов и повышению риска врачебных ошибок. Привлечение современных IT-разработок и технологии искусственного интеллекта в помощь клиницисту является перспективным направлением для снижения психологической нагрузки на персонал и профилактики врачебных ошибок. Система поддержки принятия врачебных решений (СППВР) анализирует данные пациента и на основании заложенных алгоритмов предлагает свой перечень вмешательств в данной ситуации. Конечное решение в любой ситуации принимает только медицинский работник, основываясь на своих знаниях и накопленном опыте с учетом мнения искусственного интеллекта. Таким образом, СППВР помогает врачу в анализе большого количества данных и представляет возможные варианты развития событий.

Ключевые слова. Поддержка врачебных решений, искусственный интеллект, цифровые технологии, цифровизация, электронное здравоохранение

Автор, ответственный за переписку: Коробейникова А.Н., ул. И. Попова, 41, г. Киров, Кировская область, Российская Федерация, 610002, anna_best2004@mail.ru

Для цитирования: Коробейникова А.Н. Система поддержки принятия врачебных решений: от общего к частному // Инновационное развитие врача. 2023. №3. С. 51-58. doi: 10.24412/cl-37091-2023-3-51-58

Поступила в редакцию: 04.08.2023;

поступила после доработки: 20.09.2023;

принята к печати: 04.11.2023

CLINICAL DECISION SUPPORT SYSTEM: FROM GENERAL TO PRIVATE

Anna N. Korobeynikova ^{1,2}

¹Innovative Academy of Professional Development "DOCTARCLUB", Odesskaya str., 27 B, office 3, room XI-5299011, ext. ter.g. Leninsky Municipal District, Sevastopol, Russian Federation, 299011;

²Center of Cardiology and Neurology, I. Popova str., 41, Kirov, Kirov region, Russian Federation, 610002.

Highlights

This article is devoted to the main aspects of the development and application of medical decision support systems in clinical practice.

Abstract

Every day in routine practice, the doctor is suspected to great information overload. This is due not only to the increasing flow of patients with combined pathology, but also to a large number of specialized clinical guidelines, a variety of scales for assessing the condition and prognosis of the patient, a variety of medications and their generics, high requirements for medical documentation. At the same time, the doctor is severely limited in time and decision-making should be fast and correspond to the current state of the patient. All this leads to high emotional tension among specialists and an increased risk of medical errors. The involvement of modern IT developments and artificial intelligence technology to help the clinician is a promising direction to reduce the psychological burden on staff and prevent medical errors. The clinical decision support system (CDSS) analyzes the patient's data and, based on the algorithms laid down, offers its own list of interventions in this situation. The final decision in any situation is made only by a medical professional, based on their knowledge and accumulated experience, taking into account the opinion of artificial intelligence. Thus, the CDSS helps the doctor in analyzing a large amount of data and presents possible scenarios for the development of events.

Keywords. Medical decision support, artificial intelligence, digital technologies, digitalization, e-health

Corresponding author: Korobeynikova A.N., I. Popova str., 41, Kirov, Kirov region, Russia, 610002, anna_best2004@mail.ru

For citation: Korobeynikova AN. Clinical decision support system: from general to private. *Innovative doctor's development*. 2023; 3: 51-58. doi: 10.24412/ci-37091-2023-3-51-58

Received: 04.08.2023;

received in revised form: 20.09.2023;

accepted: 04.11.2023

Список сокращений

ИИ - искусственный интеллект

СППВР - система поддержки принятия врачебных решений

Введение

Цифровая трансформация системы здравоохранения названа одной из национальных целей в нашей стране до 2030 года. Начавшаяся несколько десятилетий назад и достигшая определенных успехов сегодня, цифровизация отрасли видится законодателям как один из важнейших способов справиться с возрастающей нагрузкой на медицину. Рост числа населения и продолжительности жизни, повышение заболеваемости хроническими неинфекционными заболеваниями, новые пандемии, с одной стороны, и кадровый дефицит, ограниченность финансовых и материальных ресурсов, с другой, приводят к поиску новых оригинальных решений для сохранения баланса в системе.

Помимо развития телемедицины и дистанционного диспансерного наблюдения, позволяющих оказывать качественную помощь практически без привязки к времени и месту, тем самым повышая ее доступность, параллельно развиваются технологии, влияющие и на ее качество. В России нет понятия "врачебная ошибка" и официальную статистику никто не ведет [1]. Однако по данным общественных организации более 50 тысяч смертей ежегодно происходит из-за неверно установленного диагноза или неправильной тактики лечения. Исследование центра "Независимая медико-юридическая экспертиза" показало, что лидерами по числу медицинских ошибок являются стоматологи, на втором месте - акушеры-гинекологи, замыкают тройку анти-лидеров врачи-хирурги [2].

Принятие решения в медицине обусловлено большим количеством факторов: многообразие симп-

томов и проявлений заболевания, схожесть клинической картины различных состояний, в некоторых ситуациях - скрытое или малосимптомное течение. С другой стороны, врач ограничен временным фактором, недостаточностью информации о состоянии пациента, невозможностью обратиться к компетентным экспертам за консультацией, большим количеством нормативной документации, определяющей качество оказания медицинской помощи; меняющимися подходами к интерпретации исследований и выбору тактики лечения [3].

Поэтому привлечение современных IT-разработок и технологий искусственного интеллекта в помощь клинику является перспективным направлением для профилактики врачебных ошибок, снижения нагрузки на персонал и противодействия эмоциональному выгоранию.

Система поддержки принятия врачебных решений (СППВР) - «это программное обеспечение, позволяющее путем сбора и анализа информации влиять на принятие врачом решения при обследовании пациента, диагностике, назначении лечения с целью снижения ошибок и повышения качества оказываемой медицинской помощи» [4]. Таким образом, СППВР анализирует данные пациента, находящиеся в медицинской информационной системе и на основании заложенных алгоритмов предлагает свой перечень вмешательств в данной ситуации. Конечное решение в любой ситуации принимает только медицинский работник, основываясь на своих знаниях и накопленный опыт с учетом мнения искусственного интеллекта. Таким образом, цель СППВР не принять решение за врача, а помочь ему в анализе большого количества данных и представить возможные вариан-

ты развития событий.

История развития СППВР

Впервые идея об использовании компьютеров для имитации логики и мыслительной деятельности человека была выдвинута Аланом Тьюрингом в 1950 году. На первом этапе развития искусственный интеллект (ИИ) стал внедряться в промышленность и был направлен на создание роботов, занятых на производстве.

Однако отрасль здравоохранения не спешила внедрять передовые разработки. Одним из первых примеров использования ИИ в медицине стала программа консультаций по глаукоме CASNET, разработанная в Университете Рутгерса и продемонстрированная широкой общественности в 1976 году. Данная разработка могла соотносить информацию о заболевании с конкретными пациентами и давать рекомендации по дальнейшей тактике ведения.

Система MYCIN для подбора антибактериальной терапии была разработана в 1970х годах. Анализируя имеющиеся данные и информацию о пациенте, система составляет список возможных патогенов и предлагает варианты этиотропной терапии в соответствии с массой тела.

В дальнейшем ИИ стал применяться в медицинской визуализации для уменьшения количества ошибок и увеличения точности исследования. В 2017 году FDA одобрил первое решение в данной отрасли: CardioAI от Arterys анализирует данные магнитно-резонансной томографии сердца.

Первые системы автоматизированной диагностики заболеваний стали появляться в СССР в 1980х годах. Однако они были устроены довольно просто, проводя дифференциальный диагноз между ограниченным числом нозологий, не учитывая коморбидность пациента и взаимосвязи между патологиями. Давая свое заключение, система не могла обосновать свое решение, доказать его логичность. Кроме того, не учитывались индивидуальные особенности пациента, анализ проводился только внутри рамок группы нозологий, без учета сопутствующей патологии. Все это быстро привело к пониманию необходимости более широкого перекрестного анализа и обоснованности решения путем построения причинно-следственных цепочек, что дало толчок к появлению интеллектуальных СППВР.

Классификация СППВР

Все СППВР можно разделить на 3 группы

1. Информационно-справочные системы. Они осуществляют контроль назначенного дообследования и лечения согласно существующим алгоритмам, клиническим рекомендациям и нормативным актам (стандартам, порядкам): автоматический контроль «клинического минимума», критериев качества медицинской помощи. К этой же группе относятся справочные системы, помогающие интерпретировать

клиническую картину согласно имеющимся шкалам или отдельным показателям (примеры – «Электронный клинический фармаколог», <https://www.ecp.umtk.com>; автоматизированный скрининг лекарственных назначений, <http://element-lab.ru/>).

2. Интеллектуальные системы. Они наделены способностью имитировать клиническое мышление, построены на сложных математических алгоритмах, а также обучались на большом количестве экспертных текстов и заключений (пример – ТОП-3, <https://sbermed.ai/diagnostic-center/our-algorithms/top-3/>).

3. Гибридные системы – объединяют в себе характеристики информационной и интеллектуальной системы [5] (примеры – MedicBK, <https://medicbk.com/ru>, Webiomed, <https://webiomed.ru/>).

Спектр применения СППВР в медицине широк: данная технология используется не только для дифференциальной диагностики, выбора метода дообследования и лечения, но и обладает возможностью прогнозирования исходов, наследственной предрасположенности, определения группы риска.

Задачи СППВР

В связи с разнообразием видов СППВР в зависимости от своего типа они могут быть использованы для решения различных клинических и организационно-методических задач.

1. Обеспечение информационной поддержки. В СППВР могут быть включены любые нормативно-правовые и экспертные медицинские документы, сведения о лекарственных препаратах, инструкции и утвержденные алгоритмы.

2. Упрощение работы с медицинской документацией. Проводится кодировка болезней согласно МКБ-10, электронные медицинские карты сортируются и классифицируются.

3. Помощь в клинической оценке состояния пациента. Основываясь на результатах машинного обучения, система дает свое заключение о состоянии больного. Кроме того, алгоритмы генерируют тревожные сигналы о выявленных отклонениях и предупреждают о возможных осложнениях.

4. Определение диагностической тактики/выявление патологических изменений при обследовании. На основании данных, имеющихся в электронной медицинской карте, искусственный интеллект предлагает свой диагноз и перечень необходимого дообследования. Кроме того, СППВР могут применяться и собственно в диагностике (рентгенология, ультразвуковые исследования, функциональные методы): распознавание медицинского изображения и отметка патологии значительно ускоряет анализ обследования для врача-диагноста.

5. Выбор оптимального лечения. СППВР помогают с определением групп препаратов и их дозировок, выявляют показания к госпитализации и прогнозируют

ее продолжительность, оценивают эффективность и безопасность терапии.

6. Достижение экономической эффективности. Использование искусственного интеллекта может быть полезно и для организаторов здравоохранения: учет ресурсов медицинского учреждения, ведение электронного документооборота, оценка эффективности использования оборудования.

Основные этапы создания СППВР

Ниже рассмотрены основные этапы разработки интеллектуальных СППВР.

1. Разработка и производство

1. Определение проблемы, на решение которой будет направлена разработка СППВР. На данном этапе происходит взаимодействие между IT-специалистами, инженерами-математиками и врачами.

- Изучение имеющейся информация по данной теме: систематические обзоры, мета-анализы, клинические рекомендации, стандарты оказания медицинской помощи Министерства здравоохранения Российской Федерации

- Выбор когорты пациентов (подбирается синхронизированная когорта пациентов: старт наблюдения пациентов происходит в одинаковой временной точке (после операции, после инфаркта миокарда)).

- Выбор контроля (например, в диагностических системах – метод исследования, который является «золотым стандартом» определения той или иной патологии; в прогностических моделях – прогнозируемое событие, которое имеет четкие характеристики).

- Сбор данных (желательно его производить не в одной медицинской организации, чтобы полученная информация была репрезентативна для всей популяции. И позитивные, и негативные случаи должны набраться из общей популяции с учетом распространенности патологии).

- Синхронизация данных (единообразие измерений - оценка состояния проводится с помощью валидированных опросников, лабораторные исследования выполняются одинаковыми методиками, диагностическое оборудование имеет сходные технические характеристики).

2. Построение модели на основе машинного обучения.

Для того, чтобы решения модели могли быть использованы на практике, она должна соответствовать определенным критериям качества: высокая чувствительность и специфичность, оценка прогностической ценности положительного и отрицательного результата. Принято, что модель приемлема, если показатели качества превышают 85%.

- Аналитическая валидация модели. Проводится проверка работы модели, определение качества ее работы на определенной выборке или методом кросс-валидации.

- Реализация в программном формате. На данном этапе модель может взаимодействовать со своим конечным пользователем – врачом. На этом вопрос практической разработки модели завершен, по его окончании авторы получают работающую модель, однако предстоит ее клиническая валидация и доработка для определения практической ценности.

Также возможно построение модели на основе «дерева решений». Дерево решений – метод автоматического анализа больших массивов данных и представляет собой иерархическую структуру, основанную на правиле вида «Если ..., то ...». За счет обучающего множества правила генерируются автоматически в процессе обучения. Дерево решений включает в себя элементы двух типов – узлы и листья. Узлы – это правила, которые производят проверку примеров на соответствие выбранного атрибута (например, на два подмножества, которые удовлетворяют и не удовлетворяют правилу). Далее к каждому подмножеству снова применяется правило, процедура повторяется, пока не будет достигнуто условие остановки алгоритма. Последний узел, когда не осуществляется проверка и разбиение, становится листом.

II. Клинические исследования (клиническая валидация). Любая медицинская технология должна иметь доказательную базу для определения того, насколько можно доверять данной модели при принятии решений. В ходе клинических испытаний системы должны показать не только правильность своей работы, но и клиническую пользу и безопасность при использовании.

III. Государственная регистрация. В соответствии с действующим законодательством в отношении пациентов могут применяться только разрешенные методы, прошедшие государственную регистрацию, в том числе и программное обеспечение. Кроме того, производится стратификация рисков применения программного медицинского обеспечения согласно правилам Евразийского экономического союза [6].

IV. Оценка клинко-экономической эффективности. После разработки и практических испытаний медицинской технологии проводится экономический анализ для финансового обоснования применения системы и возможности включения ее в клинические рекомендации. Проводится учет медицинских (прямых и косвенных) и немедицинских затрат. По завершению анализа дается заключение о соотношении клинической и экономической эффективности технологии [7].

Преимущества и недостатки

Преимущества использования СППВР:

- уменьшение нагрузки на врача (например, при использовании диагностических моделей (для изображений компьютерной томографии головного мозга, органов грудной клетки, маммографии) система представляет уже размеченные снимки, интерпретация которых занимает меньше времени);
- уменьшение количества ошибок (система видит те

отклонения, которые в потоке обследований врач может пропустить);

- быстрота принятия решения (математические алгоритмы позволяют принимать решение в очень ограниченном временном промежутке, что особенно важно в экстренных ситуациях);
- оптимизация лечения (СППВ может параллельно включать в анализ большое количество параметров, выбирая оптимальную тактику в каждой конкретной ситуации).

Искусственный интеллект (ИИ), обучаясь на примерах и анализируя нелинейные данные, способен обрабатывать неточную информацию и обобщать ее, что позволяет применять его и к независимым данным. Способность ИИ точно классифицировать и распознавать паттерны привлекла исследователей к их применению для решения многих клинических проблем. Диагностика, лечение и прогнозирование результатов во многих ситуациях зависят от сложного взаимодействия многих клинических, биологических и патологических переменных, поэтому потребность в аналитических инструментах, которые смогут связать воедино несколько факторов, будет только возрастать.

Недостатки:

- недостаточный уровень цифрового доверия технологии среди медицинских работников;
- врачи могут рассматривать СППВ как угрозу своей клинической автономии;
- не все нозологии охвачены разработками в области искусственного интеллекта;
- разработка, внедрение, поддержание и поддержка СППВ являются дорогостоящими;
- большие объемы информации и их быстрое устаревание (СППВ должны базироваться на самых последних научных данных, чтобы предлагаемые решения были оптимальны для каждого конкретного пациента) [8].

Для успешного применения СППВ необходима их клиническая оценка и определение, насколько использование данной технологии полезно в системе здравоохранения: влияние на конечные точки, улучшение прогноза у пациентов, снижение экономического бремени.

Основные этапы создания СППВ

СППВ, разработанная в Китае и направленная на выбор правильной тактики лечения в отношении пациентов с раком предстательной железы, обобщила 2 156 528 элементов информации от 800 пациентов. Сюда вошли как клинические данные (данные пальцевого исследования прямой кишки), так и лабораторные (уровень ПСА) и инструментальные методы (трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы, магнитно-резонансная томография органов малого таза, позитронно-эмиссионная томография). Экспериментальные данные показывают, что точность системы машинной диагностики возрастет до 87%, что

что даже больше, чем для врача (81%) [9].

Разработка компании IBM – СППВ Watson for Oncology состоит из нескольких модулей: CancerLinq собирает и систематизирует реальные клинические данные из различных источников на территории Соединенных Штатов для использования врачами и исследователями, участвующими в лечении пациентов с онкологическими заболеваниями; OncoAnalytics предоставляет врачам информацию о лекарствах, схемах лечения и стоимости препаратов; Tempus включает в себя библиотеку клинических и молекулярных данных, на основе которых врачи могут принять взвешенное решение в каждой конкретной ситуации. В исследовании оценивалось, насколько точно данная система выбирает тактику лечения при различных онкологических процессах. Суммарно 70% вариантов терапии были идентичны тем, которые назначались врачами, или были приемлемой альтернативой. При оценке совпадения вариантов лечения по типу рака (все стадии вместе взятые) данные показатель был наименьшим для рака молочной железы (59,3%, N = 75), по сравнению с раком прямой кишки (86,2%, N = 25), толстой кишки (84,3%, N = 59) или рака легкого (68,2%, N = 60) [10].

Алгоритм, созданный для оценки соответствия химиотерапии при остром лимфобластном лейкозе у детей, оценивал возможные отклонения в лечении: несоответствие выбора препарата или растворителя, его дозы, способа введения и кратности. В ходе ретроспективной оценки 30 пациентам была назначена 1281 доза химиотерапии, СППВ выявила 735 случаев отклонений от протокола и 57 ошибок при назначении химиотерапии детям с острым лимфобластным лейкозом [11].

СППВ по выбору противодиабетических препаратов была в центре внимания в исследовании Singla R et al. Для оценки работы моделей использовалась выборка данных из 1671 рецепта на противодиабетические препараты у 940 пациентов. При анализе использовалась клиническая (стаж диабета, индекс массы тела, наличие осложнений сахарного диабета и др.) и лабораторная информация (глюкозурный гемоглобин, уровень глюкозы в крови натощак, креатинин). Точность прогнозирования использования каждого отдельного класса лекарств варьировалась от 85% до 99,4%. Суммарная точность, указывающая на то, что все лекарственные назначения верны, составляет 72% [12].

Российская разработка, СППВ «Medic8K», анализирует имеющиеся клинические данные и рекомендации и предлагает возможные варианты терапии, основываясь на индивидуальных параметрах человека. Возможности данной системы были протестированы в ходе исследования «ИНТЕЛЛЕКТ» среди пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и артериальной гипертензией. Ретроспективный анализ показал, что антикоагулянтная терапия не соответствовала клиническим рекомендациям в 8% случаев, антиаритмическая – в 31%, антигипертензивная – в 72,5% случаев. Использование СППВ на 15% увеличило частоту назначения новых пероральных антикоагулянтов, на 14% чаще использовалась монотерапия антиаритми-

ческими препаратами, на 32% увеличилось число направлений на радиочастотную абляцию легочных вен [13].

СППВ «Webiomed» была обучена на данных Фрамингемского исследования и прогнозирует смерть от ишемической болезни сердца или инсульта у лиц без диагностированных сердечно-сосудистых заболеваний. Авторы утверждают, что данная модель обладает более высокой чувствительностью и лучшими прогностическими характеристиками, чем общеизвестная шкала SCORE [14].

Системы на основе компьютерного зрения помогают врачам в более точной интерпретации данных диагностических исследований. Такие инновационные решения как «Цельс» [15], «Care Mentor AI» [16], «Botkin AI» [17] выделяют патологические участки на рентгенографических снимках и срезах, получаемых при компьютерной томографии, что уменьшает количество врачебных ошибок. Дополнительные возможности по ранжированию снимков и автоматическому формированию заключения позволяют своевременно маршрутизировать пациентов и экономить время врача.

Свою популярность набирает разработка симптомчекеров – сервисов, которые предполагают диагноз при наличии тех или иных симптомов. Самые известные российские разработки – это MediCase [18] и Medai [19]. На основе имеющихся в базе данных симптомов и результатов анализов, система с определенной точностью представляет перечень возможных заболеваний, для которого характерны данные проявления.

Заключение

Возможности использования искусственного интеллекта и СППВ в медицине очень широки: от важных клинических преимуществ, позволяющих оказывать помощь быстрее и качественнее каждому конкретному пациенту, до вопросов организации медицинской помощи, решения кадрового дефицита в медицине, снижения заболеваемости и смертности. В России на настоящий момент зарегистрировано 24 изделия с искусственным интеллектом, к концу 2023 года планируется внедрить по одному из них в каждом регионе, к 2024 году – по три таких решения в рамках создания Единого цифрового контура на основе Единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения [20]. Поэтому будет увеличиваться количество разработок и исследований в данном направлении, в итоге будет накоплена достаточная доказательная база, оценивающей роль СППВ в клинической медицине, что позволит более широко внедрять ее в практику. Но несмотря на это, ведущая роль в принятии решений в медицине сохраняется за врачом, а технологии помогают сделать это быстро и качественно.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки

Информация об авторе

Коробейникова Анна Николаевна, к.м.н., врач-кардиолог, КОГКБУЗ "Центр кардиологии и неврологии", Киров, Российская Федерация; Инновационная академия профессионального развития «Докстарклуб», Севастополь, Российская Федерация.

ORCID: 0000-0002-4357-1757

Anna N. Korobeynikova, Candidate of Medical Science, MD, Center of Cardiology and Neurology, Kirov, Russian Federation; Innovative Academy of Professional Development "Docstarclub", Sevastopol, Russian Federation.

ORCID: 0000-0002-4357-1757

Список литературы

1. Лудупова Е.Ю. Врачебные ошибки. Литературный обзор // Вестник Росздравнадзора. 2016. №2. С. 6 – 15.
2. Трунов И.Л. Врачебная ошибка, преступление, проступок // Человек: преступление и наказание. 2010. №1 (68). С. 34–41.
3. Фатенков О. В., Дьячков В. А., Рубаненко А. О., и др. Система поддержки принятия врачебных решений в прогнозировании тяжести хронической сердечной недостаточности // Медицинский альманах. 2021. № 1(66). С. 16–23.
4. Гусев А.В., Зарубина Т. В. Поддержка принятия врачебных решений в медицинских информационных системах медицинской организации // Врач и информационные технологии. 2017. № 2. С. 60–72.
5. Реброва О.Ю. Эффективность систем поддержки принятия врачебных решений: способы и результаты оценки // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2019. Т. 15, №4. С. 148–155. doi: 10.14341/ket12377
6. Столбов А.П. О классификации рисков применения

медицинского программного обеспечения в Евразийском экономическом союзе // *Врач и информационные технологии*. 2019. № 3. С. 22–31

7. Реброва О. Ю. Жизненный цикл систем поддержки принятия врачебных решений как медицинских технологий // *Врач и информационные технологии*. 2020. № 1. С. 27–37. doi: 10.37690/1811-0193-2020-1-27-37

8. Wang L., Chen X., Zhang L., et al. Artificial Intelligence in clinical decision support systems for oncology // *Int J Med Sci*. 2023. Vol. 20, №1. P. 79–86. doi: 10.7150/ijms.77205

9. Zhang J., Chen Z., Wu J., et al. An Intelligent Decision-Making Support System for the Detection and Staging of Prostate Cancer in Developing Countries // *Comput Math Methods Med*. 2020. P.5363549. doi: 10.1155/2020/5363549

10. Suwanvecho S., Suwanrusme H., Jirakulaporn T., et al. Comparison of an oncology clinical decision-support system's recommendations with actual treatment decisions // *J Am Med Inform Assoc*. 2021. Vol. 28, №4. P. 832–838. doi: 10.1093/jamia/ocaa334

11. Moghaddasi H., Rahimi R., Kazemi A., et al. A Clinical decision support system for increasing compliance with protocols in chemotherapy of children with acute lymphoblastic leukemia // *Cancer Inform*. 2022. №22. P. 11769351221084812. doi: 10.1177/11769351221084812

12. Singla R., Aggarwal S., Bindra J., et al. Developing clinical decision support system using machine learning methods for type 2 diabetes drug management // *Indian J Endocrinol Metab*. Vol.28, №1. P. 44–49. doi: 10.4103/ijem.ijem_435_21

13. Лосик Д.В., Козлова С.Н., Кривошеев Ю.С., и др. Результаты ретроспективного анализа выбора терапии при помощи сервиса поддержки принятия врачебных решений у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий (ИНТЕЛЛЕКТ) // *Российский кардиологический журнал*. 2021. Т. 26, №4. С. 54–60. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4406

14. Гаврилов Д.В., Серова Л.М., Корсаков И.Н., и др. Предсказание сердечно-сосудистых событий при помощи комплексной оценки факторов риска с использованием методов машинного обучения // *Врач*. 2020. №5. С. 41–46. doi: 10.29296/25877305-2020-05-08

15. Официальный сайт «Цельс» [дата обращения: 14.11.2023]. Доступно по ссылке: <https://celsus.ai/>

16. Официальный сайт «Care Mentor AI» [дата обращения: 14.11.2023]. Доступно по ссылке: <https://carementor.ru/>

17. Официальный сайт «Botkin AI» [дата обращения: 14.11.2023]. Доступно по ссылке: <https://botkin.ai/>

18. Официальный сайт «MediCase» [дата обращения: 14.11.2023]. Доступно по ссылке: <https://medicase.pro/>

19. Официальный сайт «Medai» [дата обращения: 14.11.2023]. Доступно по ссылке: <https://medai.ru/>

20. Список одобренных Росздравнадзором отечественных медицинских изделий с технологиями искусственного интеллекта [дата обращения 14.11.2023]. Доступно по ссылке: <https://portal.legis.rsmnizdrav.ru/news/855>.

References

1. Ludupova EY. Medical errors. Literature review. *Vestnik roszdravnadzora*. 2016;(2): 6–15 (In Russ.).

2. Trunov IL. Vrachebnaya oshibka, prestuplenie, postupok. *Chelovek: prestuplenie i nakazanie*. 2010;(168):34–413 (In Russ.).

3. Fatenkov OV, Dyachkov VA, Rubanenko AO, et al. Medical decision-support system in estimation of chronic heart failure severity. *Medicinski almanah*. 2021; 1(68):16–23 (In Russ.).

4. Gusev AV, Zarubina TV. Clinical Decisions Support in medical information systems of a medical organization. *Vrach i informacionnye tekhnologii*. 2017; 2: 60–72 (In Russ.).

5. Rebrova OYu. Efficacy of clinical decision support systems: methods and estimates. *Clinical and experimental thyrology*. 2019;15(4):148–155 (In Russ.). doi: 10.14341/ket12377

6. Stolbov A.P. About the classification of risks of application of the medical software in the Eurasian economic union. *Vrach i informacionnye tekhnologii*. 2019; (3): 22–31(In Russ.).

7. Rebrova O.Yu. Life cycle of decision support systems

as medical technologies. *Vrach i informacionnye tekhnologii*. 2020;1:27–37 (In Russ.). doi: 10.37690/1811-0193-2020-1-27-37

8. Wang L, Chen X, Zhang L, et al. Artificial Intelligence in clinical decision support systems for oncology. *Int J Med Sci*. 2023;20(1):79–86. doi: 10.7150/ijms.77205

9. Zhang J, Chen Z, Wu J, et al. An Intelligent Decision-Making Support System for the Detection and Staging of Prostate Cancer in Developing Countries. *Comput Math Methods Med*. 2020;5363549. doi: 10.1155/2020/5363549

10. Suwanvecho S, Suwanrusme H, Jirakulaporn T, et al. Comparison of an oncology clinical decision-support system's recommendations with actual treatment decisions. *J Am Med Inform Assoc*. 2021;28(4):832–838. doi: 10.1093/jamia/ocaa334

11. Moghaddasi H, Rahimi R, Kazemi A, et al. Clinical Decision Support System for Increasing Compliance with Protocols in Chemotherapy of Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Inform*. 2022;21:11769351221084812. doi: 10.1177/11769351221084812

12. Singla R, Aggarwal S, Bindra J, et al. Developing clinical decision support system using machine learning methods for type 2 diabetes drug management. *Indian J Endocrinol Metab.* 2022;26(1):44-49. doi: 10.4103/ijem.ijem_435_21
 13. Losik DV, Kozlova SN, Krivosheev YuS., et al. Retrospective analysis of clinical decision support system use in patients with hypertension and atrial fibrillation (INTELLECT). *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(4):4406. (In Russ.). doi:10.15829/1560-4071-2021-4406
 14. Gavrilov DV, Serova LM, Korsakov IN, et al. Cardiovascular diseases prediction by integrated risk factors assessment by means of machine learning. *Vrach.* 2020;5:41-46. doi: 10.29296/25877305-2020-05-08
 15. Official cite «Celsus» [cited 2023 November 14]. Доступно по ссылке: <https://celsus.ai/>
 16. Official cite «Care Mentor AI» [cited 2023 November 14]. Доступно по ссылке: <https://carementor.ru/>
 17. Official cite «Botkin AI» [cited 2023 November 14]. Available from: <https://botkin.ai/>
 18. Official cite «MeDiCase» [cited 2023 November 14]. Available from: <https://medicase.pro/>
 19. Official cite «Medai» [cited 2023 November 14]. Available from: <https://medai.ru/>
 20. Spisok odobrennykh Roszdravnadzorom otechestvennykh medicinskih izdelij s tekhnologiyami iskusstvennogo intellekta [cited 2023 November 14]. Available from: <https://portal.eglsz.rosminzdrav.ru/news/855>.
-