

Неоценима роль динамического наблюдения у пациентов с ВЗК, с обязательным применением современной практики самоменеджмента, формирования комплаентности по отношению не только к лечению, но и к контролю лабораторных и инструментальных методов исследования, для выявления нежелательных побочных эффектов, неспецифических воспалительных процессов и риска малигнизации.

\*\*\*

1. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, Hayee B, Lomer MCE, Parkes GC, Selinger C, Barrett KJ, Davies RJ, Bennett C, Gittens S, Dunlop MG, Faiz O, Fraser A, Garrick V, Johnston PD, Parkes M, Sanderson J, Terry H; IBD guidelines eDelphi consensus group, Gaya DR, Iqbal TH, Taylor SA, Smith M, Brookes M, Hansen R, Hawthorne AB. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019 Dec;68(Suppl 3):s1-s106. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318484. Epub 2019 Sep 27. Erratum in: *Gut*. 2021 Apr;70(4):1. PMID: 31562236; PMCID: PMC6872448.
2. Григорьева Г.А., Мешалкина Н.Ю. О проблеме системных проявлений воспалительных заболеваний кишечника. *Фарматека*. 2018. № 15.С.44-49
3. Sairenji T, Collins KL, Evans DV. An Update on Inflammatory Bowel Disease. *Prim Care*, 2017, 44(4): 673-692.
4. Park S.C., Jeen Y.T. Anti-integrin therapy for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2018;24(17):1868–80. Doi: 10.3748/wjg.v24.i17.1868
5. Neurath MF. Current and emerging therapeutic targets for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 May;14(5):269-278. doi: 10.1038/nrgastro.2016.208. Epub 2017 Feb 1. Erratum in: *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Oct 11;: PMID: 28144028
6. Bai A, Peng Z. Biological therapies of inflammatory bowel disease. *Immunotherapy*, 2018, 2(5): 727-42.
7. ПДЛ МЗ РК «Язвенный колит» от «24» июня 2021 года, протокол №141
8. ПДЛ МЗ РК «Болезнь Крона» от «30» июля 2021 года, протокол №145
9. По материалам V Национального форума по воспалительным заболеваниям кишечника (Республика Казахстан, г.Алматы, 19 Мая 2021)
10. Берикова Э.А., Ракишева А.С., Кайбуллаева Д.А. Методические рекомендации по скринингу и мониторингу туберкулезной инфекции у пациентов, получающих иммуносупрессивные генно-инженерные биологические препараты /Алматы: ННЦФ МЗ РК, 2019.- 27с.

Коломиец Т.В.<sup>2</sup>, Зерчанинова Е.И.<sup>1</sup>, Градобоев Д.С.<sup>1</sup>, Ким М.В.<sup>1</sup>

**Роль генетической тромбофилии в возникновении преходящих нарушений мозгового кровообращения пациентки молодого возраста. Клинический случай**

<sup>1</sup>Уральский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>ГБУЗ СО «Центральная городская клиническая больница №1»  
(Россия, Екатеринбург)

doi: 10.18411/trnio-07-2022-29

#### Аннотация

**Цель:** продемонстрировать клинический случай пациентки с ишемическим инсультом и повторными преходящими нарушениями мозгового кровообращения с генетической тромбофилией. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ истории болезни пациентки 04.10.1988 года рождения, госпитализированной в ГБУЗ СО «Центральная городская клиническая больница №1» с диагнозом цереброваскулярная болезнь, преходящее нарушение мозгового кровообращения в бассейне правой средней мозговой артерии от 05.04.2022 г., остаточные явления ишемического инсульта в бассейне правой средней мозговой артерии. Диагноз верифицирован компьютерной томографией (КТ) головного мозга. Оценка тяжести неврологического дефицита проводилась по шкалам: NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), модифицированной шкале Рэнкин, индексу мобильности Ривермид. Состояние пациентки оценивалось при помощи лабораторных исследований и инструментальных методов. **Результаты.** В ходе комплексного обследования пациентки и на основании обзора литературных данных были выявлены и описаны мутации в генах, влияющих на гиперкоагуляцию и образование тромбов, приводящих к возникновению мозговых нарушений.

**Ключевые слова:** преходящие нарушение мозгового кровообращения, клинический случай, тромбофилия, молодой возраст, гипергомоцистеинемия.

### Abstract

**Purpose:** to demonstrate a clinical case of a patient with ischemic stroke and recurrent transient cerebrovascular accident with genetic thrombophilia. **Materials and methods.** A retrospective analysis of the medical history of a patient born on 04.10.1988, hospitalized at the Central City Clinical Hospital №1 with a diagnosis of cerebrovascular disease, transient cerebrovascular accident in the basin of the right middle cerebral artery from 04/05/2022, residual effects of ischemic stroke, was carried out. in the basin of the right middle cerebral artery. The diagnosis was verified by computed tomography (CT) of the brain. The severity of neurological deficit was assessed using the following scales: NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), modified Rankin scale, Rivermead mobility index. The patient's condition was assessed using laboratory tests and instrumental methods. **Results.** In the course of a comprehensive examination of the patient and based on a review of literature data, mutations in genes that affect hypercoagulability and thrombus formation, leading to the occurrence of brain disorders, were identified and described.

**Keywords:** transient disorders of cerebral circulation, clinical case, thrombophilia, young age, hyperhomocysteinemia.

### Введение

Согласно статистическим данным цереброваскулярных болезней в России зарегистрировано 6408 случаев на 100 000 тыс. населения по данным здравоохранения России за 2020 год [1]. Из них приходится в молодом возрасте (18-45 лет) около 2,5-10% от всех острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК). К факторам риска возникновения преходящих нарушений мозгового кровообращения (ПНМК) стоит отнести гипертоническую болезнь, дислипидемию, генетическую предрасположенность, аллергические васкулиты, сахарный диабет, а также наличие в анамнезе генетической тромбофилии (ТФ), поскольку при ТФ происходит нарушение в свертывающей системе крови [2]. Наиболее частой среди генетически распространенных причин возникновения ТФ является мутация Лейдена (F5), встречающаяся в гетерозиготной форме примерно у 5 % европейцев [3]. При данной мутации происходит нарушение и в дальнейшем разрушение активированным протеином С (V фактора свертывания крови), выступающего в роли кофактора при превращении протромбина в тромбин, что вызывает бесконтрольное образование тромбов [4].

Таким образом, **целью** нашей работы является обзор анамнеза заболевания пациентки и изучение влияний генетических мутаций системы свертывания крови, полученных в результате генотипирования при заболеваниях ПНМК на примере пациентки молодого возраста.

### Материалы и методы

Проведены следующие инструментальные исследования (06.04.2022-08.04.2022): компьютерная томография головы, компьютерная ангиография магистральных артерий шеи и интракраниальных артерий, ультразвуковое исследование вен нижних конечностей – по результатам, патологий не выявлено.

В дальнейшем было произведено генетическое исследование в ГАУЗ СО «Клинико-диагностическом центре», которое позволило более детально рассмотреть причины возникновения рецидивирующих ПНМК (таблица 1).

Таблица 1

Результаты генотипирования полиморфизма в генах системы свертывания крови, фибринолиза и фолатного цикла.

Откл.	Показатель	Выявленный генотип	Норм. вариант
<i>Гены фактора свертывания крови</i>			
!	<i>F5 (фактор V свертывания крови 1691 G&gt;A)</i>	<i>G/A*</i>	<i>G/G</i>
!	<i>F7 (фактор VII свертывания крови 10976 G&gt;A)</i>	<i>G/A*</i>	<i>G/G</i>

!	<i>F13 (фактор XIII свертывания крови G&gt;T (Val 34 Leu))</i>	<i>G/T*</i>	<i>G/G</i>
<i>Гены системы фибринолиза</i>			
!!	<i>PAI1 (антагонист тканевого активатора плазминогена 675 5G&gt;4G)</i>	<i>4G/4G*</i>	<i>5G/5G</i>
<i>Гены фолатного цикла</i>			
!	<i>MTHFR (метилен-тетрагидрофолат-редуктаза 1298 A&gt;C)</i>	<i>A/C*</i>	<i>A/A</i>
!	<i>MTR (метионин-синтаза 2756 A&gt;G)</i>	<i>A/G*</i>	<i>A/A</i>
<i>Обозначение: * - выявленный полиморфизм.</i>			

### Описание клинического наблюдения

Со слов пациентки она заболела остро 1 июля 2019 года, у неё отмечались следующие симптомы: появилось онемение, неловкость левой руки, головокружение, бледность, усталость. Пациентка была госпитализирована в ГКБ №33 г. Екатеринбурга.

При поступлении был выставлен клинический диагноз: ишемический инсульт неустановленной этиологии в психовегетативном синдроме (ПВС) от 01.07.2019 с левосторонним гемипарезом. NIHSS 3. Рэнкин 2. Ривермид 12. Гипертоническая болезнь 3 стадии (неконтролируемая), синдром кардиалгия.

*В неврологическом статусе:* Сознание ясное. Оценка по шкале NIHSS 2. Менингеальные знаки отсутствуют. Двигательная сфера: парез в левой ноге 2-3 балла. Расстройство чувствительности по гемитипу. Рефлексы: сухожильные рефлексы снижены в левой ноге. Патологические рефлексы: симптомы Бабинского слева.

По истечении некоторого времени пациентка повторно перенесла ещё несколько рецидивирующих преходящих нарушений мозгового кровообращения. Из анамнеза известно, что они произошли через 1,5 года (06.12.2020) и последующий через месяц (08.01.2021) - все симптомы были такими же, как и в первый раз. Последняя госпитализация была через 1 год и 3 месяца от последнего рецидива (05.04.2022) в ГБУЗ СО «Центральная городская клиническая больница №1» г. Екатеринбурга.

*При поступлении был выставлен клинический диагноз:* Цереброваскулярная болезнь. Преходящее нарушение мозгового кровообращения в бассейне правой средней мозговой артерии от 05.04.2022 г., остаточные явления ишемического инсульта в бассейне правой средней мозговой артерии: левосторонняя гемигипестезия, левосторонний гемипарез 4,5 балла NIHSS 2 балла, Рэнкин 2 балла, Ривермид 12 баллов.

*Неврологический статус (06.04.2022):* Сознание ясное, менингеальных знаков нет. Зрение субъективно не нарушено. Лицо симметрично. Слух субъективно сохранен. Глотание и фонация сохранены. Левосторонняя гемигипестезия. Левосторонний гемипарез: в верхней конечности до 3—4 баллов, в нижней конечности 3 балла (при этом пациентка самостоятельно ходит). Тонус и трофика не изменены. Речь - правильная. Пациентка ориентирована в собственной личности, месте и времени правильно.

### Результаты исследования и их обсуждение

Из мутаций генов системы факторов свертывания крови у данной пациентки была обнаружена мутация в гене F5 (фактор V свертывания крови 1691 G> A). При данной мутации происходит замена гуанина (G) на аденин (A). Такая перестройка изменяет центр связывания данного фактора свертывания крови с протеином C, разрушающим его. В результате чего не осуществляется разрушение коагуляционного фактора V (проакцелерина), что приводит к гиперкоагуляции и повышенной склонности образования тромбов [5].

Также обнаружена мутация гена F7 (фактор VII свертывания крови 10976 G> A), носящем протективный характер в отношении к гиперкоагуляции. В норме VII фактор свертывания (проконвертин) при повреждении сосудов связывается с тканевым фактором III (TFA), что активирует проконвертин. Образовавшийся комплекс TFA-F7 в свою очередь активирует уже IX (F9) и X (F10) факторы свертывания, участвующие в превращение

протромбина в тромбин [6]. А при мутации F7 10976 G> A уменьшается риск образования тромба.

XIII фактор свертывания (фибриназа) — профермент системы коагуляции, который образует «сшивки» между лизином и глутамином в фибриновых волокон друг с другом, делая фибриновый сгусток более плотным, прочным и устойчивым к действию ферментов фибринолиза [7]. При мутации F13 (G>T (Val 34 Leu)) снижается активность этого фермента, поэтому не образуется физиологически функциональный тромб, вследствие чего нарушается процесс свертывания крови и повышается риск кровотечений.

Кроме свертывающей системы в крови имеется также фибринолитическая система. Главным ферментом этой системы, расщепляющий фибрин, является плазмин, который образуется из плазминогена. Превращение плазминогена в плазмин осуществляется действием тканевого активатора плазминогена. Но помимо активатора в крови находится также и антагонист (ингибитор) тканевого активатора плазминогена (РАI1), большое количество которого угнетает или полностью останавливает процесс фибринолиза [8].

Были обнаружены мутации генов фолатного цикла, ассоциированные с предрасположенностью к повышенному содержанию гомоцистеина (ГЦ) в крови — гипергомоцистеинемии (ГГЦ). Избыток ГЦ имеет негативное влияние на развитие атеросклеротических повреждений сосудов, нарушение сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, приводящего к возникновению тромбозов артерий и вен [9, 10]. Наиболее частой и распространенной причиной возникновения ГГЦ является снижение активности или же полная утрата активности ферментов 5-,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), метионинсинтазы (MTR), вследствие мутации генов этих ферментов [11, 12].

### Заключение

Таким образом, при сравнении результатов, полученных инструментальными методами, с результатами генотипирования, становится ясно, что при преходящих нарушениях мозгового кровообращения у пациентки молодого возраста наиболее показательным с точки зрения изучения патологии является именно генетическое исследование. Благодаря полученным данным, удалось проанализировать совокупность генетических мутаций, которые по-разному проявляли свои эффекты в возникновении нарушения свертываемости крови. Большинство мутаций увеличивали возникновение тромбозов, но были найдены и те, которые уменьшали риск образования тромбов и повышали риск кровотечения. Однако у пациентки наблюдалась склонность к рецидивирующим ПНМК, что говорит о доминантных мутациях в генах, вызывающих тромбофилию. Учитывая все вышеперечисленные факторы, можно прийти к выводу, что необходим квалифицированный алгоритм обследования больных (на примере генотипирования) и в дальнейшем профилактики повторных ПНМК.

\*\*\*

1. Л.И. Агеева, Г.А. Александрова, Н.А. Голубев, Г.Н. Кириллова, Е.В. Огрызко, Ю.И. Оськов, Пак Ден Нам, Т.Л. Харьковская, В.Ж. Чумарина. Здравоохранение в России. 2021: Стат.сб. // Росстат. - М., 3-46 2021. - С. 30
2. Putaala, J. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke / J. Putaala, A.J. Metso, T.M. Metso, et al. // Stroke. - 2009. - №40. - P. 1195-1203. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.52988 P.
3. Баум Сет Дж. Мутация фактора свертывания V Лейден: аргументы за общий скрининг // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2014. №3. - С. 12-13.
4. Oahlback B. J. Physiologic Anticoagulation. // J. Clin Invest. 1994. Vol. 94(3). P. 923.
5. Вавилова, Т.В. Генетический анализ на тромбофилию в клинической практике// Лаборатория. 2012. №4. — С. 8-10.
6. Pinotti M., Toso R., Girelli D. et al. Modulation of factor VII levels by intron 7 polymorphisms: population and in vitro studies. // Blood. 2000. Vol. 95(11). P. 3423.
7. Komaromi I., Bagoly Z., Muszbek L. Factor XIII: novel structural and functional aspects. // Journal Thromb. Haemost. 2001. Vol. 9(1). P. 9-20.
8. Vaughan D.E. PAI-1 and atherothrombosis. // Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2005. Vol. 3(8). P. 1879-1883.

9. Шмелева В. М. Гипергомоцистеинемия как значимый фактор риска развития артериальных и венозных тромбозов в Северо-Западном регионе России / Шмелева В. М. // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2002. — №1. — С. 154–158.
10. Шмелева В. М. Значение гомоцистеина в патогенезе тромбоза и атеросклероза / Шмелева В. М. // Ученые записки СПбГМУ им. Акад. И. П. Павлова. — 2004 — Т. XI, №3. — С. 25–31.
11. Мухина Полина Николаевна, Воробьева Н. А., Белякова И. В. Генетические полиморфизмы метилентетрагидрофолатредуктазы и их влияние на уровень гомоцистеина плазмы крови и на отдаленные результаты течения острого инфаркта миокарда // Экология человека. 2012. №10. – С.54–55.
12. Иевлева К. Д., Баирова Т. А., Колесников С. И., Калюжная О. В. Распространенность полиморфизма 2756A>G гена метионинсинтазы в популяциях Восточной Сибири // Acta Biomedica Scientifica. 2014. №6(100). – С. 108.

**Лешукова М.А., Капралов А.И.**

### **Изменение значений показателей гемостаза у пациентов с инфекцией COVID-19**

*Уральский государственный медицинский университет  
(Россия, Екатеринбург)*

doi: 10.18411/trnio-07-2022-30

#### **Аннотация**

**Введение.** Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 в 2020 году стала ведущей проблемой здравоохранения всего мира. Одним из осложнений новой коронавирусной инфекции является развитие коагулопатии. В связи с этим возникает необходимость более детального изучения механизмов ее возникновения, способов профилактики и непосредственного предотвращения при помощи лекарственной терапии.

**Ключевые слова:** COVID-19, коагулопатия, антикоагулянты, гемостаз.

#### **Abstract**

**Introduction.** The COVID-19 pandemic has become the world's leading public health problem in 2020. One of the complications of a new coronavirus infection is the development of coagulopathy. In this regard, there is a need for a more detailed study of the mechanisms of its occurrence, methods of prevention and direct prevention with the help of drug therapy.

**Keywords:** COVID-19, coagulopathy, anticoagulants, hemostasis.

#### **Введение**

Коронавирусная инфекция (COVID-19) – инфекционное заболевание с воздушно-капельным механизмом передачи, вызываемое вирусами рода Coronavirus (SARS-CoV-2). В основе патогенеза COVID-19 лежит тропность вируса к ангиотензин-превращающему белку 2 (АПФ-2), рецепторы которого имеют обширную локализацию, в том числе: на эпителиальные клетки дыхательных путей, пневмоцитах 2 типа и эндотелиальных клетках сосудов. Главным образом поражаются сосуды легких с последующим развитием диффузного альвеолярного повреждения и дыхательной недостаточности. Тем не менее патологическим изменениям также подвергаются другие системы органов. На современном этапе изучения клинического течения новой коронавирусной инфекции у пациентов достоверно выявлены сердечно-сосудистые и тромботические события, диссеминированным внутрисосудистым свертыванием (ДВС), печеночной, сердечной и почечной недостаточностью [1].

Течение коронавирусной инфекции может осложняться различными патологическими синдромами, в том числе развитием коагулопатии, которая может быть обусловлена как патогенезом заболевания: повреждение эндотелия сосудов с последующим тромбообразованием, так и получаемой терапией: дексаметазон, антикоагулянты – прямые в лечебной дозировке.

#### **Патогенез тромбообразования при инфекции COVID-19**