

ISSN 2226-6704 (Print)
ISSN 2411-6564 (Online)

2025 год

Архивъ
внутренней
медицины

The Russian Archives
of Internal Medicine

Том 15

№ 2

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор — **Ильченко Людмила Юрьевна** — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора — **Былова Надежда Александровна** — к.м.н., доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Редакционная коллегия

Адашева Татьяна Владимировна — д.м.н., профессор, Российский университет медицины (Москва, Россия)
Айнабекова Баян Алькеновна — д.м.н., профессор, НАО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан)
Белая Жанна Евгеньевна — д.м.н., г.н.с., Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия)
Бирюкова Елена Валерьевна — д.м.н., доцент, Российский университет медицины (Москва, Россия)
Ватутин Николай Тихонович — д.м.н., профессор, ДонГМУ им. М. Горького (Донецк, Россия)
Воронкова Кира Владимировна — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Заугольникова Татьяна Васильевна — к.м.н., доцент, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)
Карабиненко Александр Александрович — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Карнаушкина Мария Александровна — д.м.н., профессор, Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы (Москва, Россия)
Карпов Игорь Александрович — д.м.н., профессор, член-корреспондент НАН РБ, Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)
Кошелева Наталья Анатольевна — д.м.н., профессор, Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского (Саратов, Россия)
Малявин Андрей Георгиевич — д.м.н., проф., Российский университет медицины (Москва, Россия)
Медведев Владимир Эрнстович — к.м.н., доцент, Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы (Москва, Россия)
Михин Вадим Петрович — д.м.н., профессор, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия)
Никитин Игорь Геннадиевич — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Никифоров Виктор Сергеевич — д.м.н., профессор, СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)
Ребров Андрей Петрович — д.м.н., профессор, Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского (Саратов, Россия)
Сайфутдинов Рустам Ильхамович — д.м.н., профессор, Оренбургская государственная медицинская академия (Оренбург, Россия)
Соловьева Элла Юрьевна — д.м.н., доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Стаценко Михаил Евгеньевич — д.м.н., профессор, ВолгГМУ (Волгоград, Россия)
Супонева Наталья Александровна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Научный центр неврологии (Москва, Россия)
Ткачева Ольга Николаевна — д.м.н., профессор, Российский геронтологический научно-клинический центр РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Хохлачева Наталья Александровна — д.м.н., доцент, Ижевская государственная медицинская академия (Ижевск, Россия)
Чесникова Анна Ивановна — д.м.н., профессор, РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)
Ягода Александр Валентинович — д.м.н., профессор, Ставропольский государственный медицинский университет (Ставрополь, Россия)
Якушин Сергей Степанович — д.м.н., профессор, РязГМУ им. И.И. Павлова (Рязань, Россия)

Редакционный совет

Васюк Юрий Александрович — д.м.н., профессор, Российский университет медицины (Москва, Россия)
Игнатенко Григорий Анатольевич — д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМНУ, ДонГМУ им. М. Горького (Донецк, Россия)
Мазуров Вадим Иванович — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, академик РАН, СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)
Малева Виктор Васильевич — д.м.н., профессор, академик РАН, ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (Москва, Россия)
Насонов Евгений Львович — д.м.н., профессор, академик РАН, НИИР им. В.А. Насоновой (Москва, Россия)
Скворцова Вероника Игоревна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Федеральное медико-биологическое агентство России (Москва, Россия)
Трошина Екатерина Анатольевна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия)
Хохлов Александр Леонидович — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Ярославский государственный медицинский университет (Ярославль, Россия)
Шляхто Евгений Владимирович — д.м.н., профессор, академик РАН, НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Научно-практический журнал для работников здравоохранения

Включён в Перечень ведущих рецензируемых периодических изданий ВАК Минобрнауки РФ

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

Общество с ограниченной ответственностью «Синапс»
 107076, Москва, ул. Короленко, д.3А, офис 18Б
 Тел.: (495) 777-41-17
 E-mail: info@medarhive.ru

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Чернова Ольга Александровна
 o_chernova@medarhive.ru

АДРЕС РЕДАКЦИИ

107076, Москва, ул. Короленко, д.3А, офис 18Б
 Тел.: (495) 777-41-17

Медицинский редактор

Ефремова Елена Владимировна, д.м.н., профессор кафедры терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Ульяновск» государственного университета» (Ульяновск, Россия)
 Кочетков Андрей Валерьевич, к.м.н. (Москва, Россия)

Научный консультант

Федоров Илья Германович, к.м.н., доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)

Верстка

Виталий Котов

Отдел распространения и рекламы

Бабяк Алина
 reklama@medarhive.ru

Подписано в печать 12.03.2025 года
 Тираж 3000 экземпляров.

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Свидетельство о регистрации
 ПИ № ФС77-45961 от 26 июля 2011 г.

ISSN 2226-6704 (Print)
 ISSN 2411-6564 (Online)

Отпечатано в типографии «Onebook.ru»
 ООО «Сам Полиграфист»
 г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, корп. 5
 www.onebook.ru

Контент доступен под лицензией
 Creative Commons Attribution 4.0 License.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Статьи журнала представлены в Российской универсальной научной электронной библиотеке www.elibrary.ru

Подписной индекс в каталоге «Урал-Пресс Округ» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2025-2



THE RUSSIAN ARCHIVES
 OF INTERNAL MEDICINE
 www.medarhive.ru
 АПРЕЛЬ 2025 (№ 2(82))

THE EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF — **Lyudmila Yu. Ilchenko** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF — **Nadezhda A. Bylova** — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

The Editorial Board

Tatiana V. Adasheva — Dr. Sci. (Med.), prof., Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Bayan A. Ainabekova — Dr. Sci. (Med.), prof., Medical University of Astana (Astana, Kazakhstan)

Zhanna E. Belaya — Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, National Medical Research Center for Endocrinology (Moscow, Russia)

Elena V. Biryukova — Dr. Sci. (Med.), assistant professor, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Nikolai T. Vatutin — Dr. Sci. (Med.), prof., M. Gorky Donetsk National Medical University (Donetsk, Russia)

Kira V. Voronkova — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Tatyana V. Zaugonlikova — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Alexander A. Karabinenko — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Maria A. Karnaukhina — Dr. Sci. (Med.), prof., Moscow State University of Medicine and Dentistry

Igor A. Karpov — Dr. Sci. (Med.), prof., member correspondent of the National Academy of Sciences of the Republic of Belarus, Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Natalya A. Kosheleva — Doctor of Medical Sciences, Professor, Saratov State Medical University named after I.N. Razumovsky (Saratov, Russia)

Andrey G. Malyavin — Dr. Sci. (Med.), prof., Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Vladimir E. Medvedev — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the People's Friendship University of Russian (Moscow, Russia)

Vadim P. Mikhin — Dr. Sci. (Med.), prof., the Kursk state medical university (Kursk, Russia)

Igor G. Nikitin — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Victor S. Nikiforov — Dr. Sci. (Med.), prof., the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)

Andrey P. Rebrov — Dr. Sci. (Med.), prof., the Saratov State Medical University named after I.N. Razumovsky (Saratov, Russia)

Rustam I. Saifutdinov — Dr. Sci. (Med.), prof., the Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)

Ella Yu. Solovyeva — Dr. Sci. (Med.), assistant professor, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

Mikhail E. Statsenko — Dr. Sci. (Med.), prof., the Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Nataliya A. Suponeva — doctor of medical sciences, professor, member correspondent of the Russian Academy of Sciences, head of the department of neurorehabilitation and physiotherapy, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Olga N. Tkacheva — Dr. Sci. (Med.), prof., Russian Gerontology Clinical Research Center the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Natalia A. Hohlicheva — Dr. Sci. (Med.), prof., the Izhevsk State Medical Academy (Izhevsk, Russia)

Anna I. Chesnikova — Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)

Alexander V. Yagoda — Dr. Sci. (Med.), prof., the Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia)

Sergey S. Yakushin — Dr. Sci. (Med.), prof., the Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov (Ryazan, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Yury A. Vasyuk — Dr. Sci. (Med.), prof., the Moscow State Medical and Dental University (Moscow, Russia)

Grigory A. Ignatenko — Dr. Sci. (Med.), prof., member correspondent of the NAMSU, Donetsk National Medical University, M. Gorky (Donetsk, Russia)

Vadim I. Mazurov — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)

Victor V. Maleev — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Science, professor, the Central Research Institute for Epidemiology (Moscow, Russia)

Evgeny L. Nasonov — Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, the Institute of rheumatology of the Russian Academy of Medical Science (Moscow, Russia)

Veronica I. Skvortsova — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia)

Ekaterina A. Troshina — Dr. Sci. (Med.), prof., member correspondent, Russian Academy of Sciences, National medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia)

Alexander L. Khokhlov — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the Yaroslavl state medical university (Yaroslavl, Russia)

Evgeny V. Shliakhto — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Science, the Federal Almazov North-West Medical Research Centre (Saint-Petersburg, Russia)

Scientific and practical journal for health professionals

Included the List of the Russian reviewed scientific magazines in which the main scientific results of theses on competition of academic degrees of the doctor and candidate of science have to be published.



THE RUSSIAN ARCHIVES
OF INTERNAL MEDICINE

www.medarhive.ru

APRIL 2025 (№ 2(82))

FOUNDER AND PUBLISHER

«SYNAPSE» LLC

107076, Moscow, Korolenko str., 3A, of. 18B

info@medarhive.ru

CHIEF EXECUTIVE OFFICER

Olga A. Chernova

o_chernova@medarhive.ru

JOURNAL EDITORIAL OFFICE

107076, Moscow, Korolenko str., 3A, of. 18B

Phone: +7(495)777-41-17

MEDICAL EDITOR

Elena V. Efremova, Dr. Sci. (Med.), professor, Department of General Medicine and Occupational Diseases, Medical Faculty, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Federal State Budgetary Educational Institution «Ulyanovsk State University» (Ulyanovsk, Russia)

Andrey V. Kochetkov, Cand. Sci. (Med.), (Moscow, Russia)

SCIENTIFIC CONSULTANTS

Ilya G. Fedorov — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

PAGE-PROOFS

Kotov Vitaly

ADVERTISING

Babiak Alina

reklama@medarhive.ru

Signed for printing on 12.03.2025

Circulation 3000 exemplars

It is registered by state committee of the Russian Federation on the press

The certificate on registration of mass media ПИ № ФС77-45961, 26 July 2011

ISSN 2226-6704 (Print)

ISSN 2411-6564 (Online)

Printed «Onebook.ru»

«Sam Poligrafist»

Moscow, Volgograd Prospect, 42-5

www.onebook.ru

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

The journal is included in Russia Science Citation Index (RSCI)

Journal data are published on website of Russian General Scientific Electronic Library www.elibrary.ru

Subscription index in the catalogue «Ural-Press Okrug» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2025-2

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

К.В. Балькина, Т.В. Павлова, Д.В. Дупляков

Применение препаратов железа у пациентов с легочной гипертензией:
быстрый систематический обзор 85

Г.А. Игнатенко, Г.Г. Тарадин, Л.В. Кононенко,

И.В. Ракитская, Ю.С. Кагитина, Б.Д. Прендергаст

Клапанная болезнь сердца при антифосфолипидном синдроме
(обзор литературы) 102

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

О.А. Речкунова, Т.В. Чернышева, И.А. Кривотулова,

Н.В. Шарапова

Сравнительная клинико-лабораторная оценка эффективности
восстановительной терапии у больных остеоартритом коленных суставов 117

А.В. Ягода, А.М. Ерёменко, Н.Н. Гладких

Молекулы адгезии в оценке годового прогноза у молодых больных,
перенесших острый коронарный синдром 124

Т.Х. Нгуен, Л.Ю. Ильченко, К.К. Кюрегян,

Л.И. Мельникова, К.К. Нгуен

Хронический гепатит В у спортсменов высших достижений 132

РАЗБОР КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

В.Н. Ларина, Е.В. Кудина, Т.А. Матвейчук,

Е.Н. Шерегова, О.О. Винокурова

Мультиморбидный пациент с первичным иммунодефицитом.
Диагностика, лечение 140

П.С. Саможенова, Е.Е. Губернаторова, Т.В. Адашева,

Е.И. Горужева, Е.Г. Лобанова

Клинический случай первичной надпочечниковой недостаточности:
трудности диагностики, терапевтическая тактика 151

С 2021 ГОДА СТАТЬИ В ЖУРНАЛ ПРИНИМАЮТСЯ
ТОЛЬКО ЧЕРЕЗ РЕДАКЦИОННУЮ ПЛАТФОРМУ:

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#onlineSubmissions>

НОВЫЕ ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (с 01 марта 2025 года):

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

CONTENT

REVIEW ARTICLES

K.V. Balkina, T.V. Pavlova, D.V. Duplyakov

Iron Use in Patients with Pulmonary Hypertension: A Rapid Systematic Review 85

G.A. Ignatenko, G.G. Taradin, L.V. Kononenko,

I.V. Rakitskaya, Y.S. Kagitina, B.D. Prendergast

Valvular Heart Disease in Antiphospholipid Syndrome (Review) 102

ORIGINAL ARTICLE

O.A. Rechkunova, T.V. Chernysheva, I.A. Krivotulova,

N.V. Sharapova

Comparative Clinical and Laboratory Assessment of the Effectiveness
of Rehabilitation Therapy in Patients with Osteoarthritis of the Knee Joints 117

A.V. Yagoda, A.M. Eremenko, N.N. Gladkikh

Adhesion Molecules in Assessment of Annual Prognosis in Young Patients
with Acute Coronary Syndrome 124

T.H. Nguyen, L. Yu. Ilchenko, K.K. Kyuregyan,

L.I. Melnikova, C.C. Nguyen

Chronic Hepatitis B In Elite Athletes 132

ANALYSIS OF CLINICAL CASES

V.N. Larina, E.V. Kudina, T.A. Matvejchuk,

E.N. Sheregova, O.O. Vinokurova

Multimorbid Patient with Primary Immunodeficiency. Diagnostics, Treatment 140

P.S. Samozhenova, E.E. Gubernatorova, T.V. Adasheva,

E.I. Goruleva, E.G. Lobanova

Clinical Case of Primary Adrenal Insufficiency: Diagnostic Difficulties,
Therapeutic Tactics 151

SINCE 2021, ARTICLES IN THE JOURNAL HAVE BEEN ACCEPTED
ONLY THROUGH THE EDITORIAL PLATFORM:

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#onlineSubmissions>

NEW GUIDELINES OF PUBLICATION FOR AUTHORS OF ARTICLES (from March 01, 2025):

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>



DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-2-85-101
УДК [616.131-008.331.1-06:616.155.194.8]-07-085.31
EDN: CNTQPX



К.В. Балькина¹, Т.В. Павлова^{1,2}, Д.В. Дупляков^{1,2}

¹— ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова, Самара, Россия

²— ГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, Россия

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: БЫСТРЫЙ СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

K.V. Balkina¹, T.V. Pavlova^{1,2}, D.V. Duplyakov^{1,2}

¹— V.P. Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara, Russia

²— Samara State Medical University, Samara, Russia

Iron Use in Patients with Pulmonary Hypertension: A Rapid Systematic Review

Резюме

Дефицит железа широко распространён у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В последние годы активно изучается коррекция дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью для улучшения прогноза и течения заболевания. В настоящее время работ, посвящённых изучению применения препаратов железа у пациентов с лёгочной гипертензией, не так много. Целью нашего обзора явилось изучение возможности использования парентеральных препаратов железа у пациентов с лёгочной артериальной гипертензией для улучшения симптоматики и прогноза. В окончательный анализ вошли 5 публикаций. По результатам представленных исследований после применения препаратов железа у всех пациентов нормализовались лабораторные данные, характеризующие дефицит железа, повысилась толерантность к физической нагрузке, улучшилось качество жизни. При этом по показателям инструментальных исследований параметры были без динамики, катетеризация правых отделов сердца также показала отсутствие влияния на гемодинамические критерии. Во всех исследованиях препараты железа хорошо переносились, серьезных побочных явлений выявлено не было, что подтверждает возможность широкого применения лекарственных средств данной группы. Своевременная диагностика и лечение анемии и скрытого железодефицита у пациентов с лёгочной гипертензией профилактируют прогрессирование заболевания. Однако в настоящее время в реальной клинической практике парентеральные препараты железа у пациентов со скрытым его дефицитом используются редко, вследствие чего необходима активная разъяснительная работа среди практикующих врачей с целью расширения использования данного вида лечения.

Ключевые слова: лёгочная артериальная гипертензия, железодефицит, анемия, карбоксиматозат железа

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 31.08.2024 г.

Одобрена рецензентом 24.12.2024 г.

Принята к публикации 05.02.2025 г.

Для цитирования: Балькина К.В., Павлова Т.В., Дупляков Д.В. ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: БЫСТРЫЙ СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР. Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(2): 85-101. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-2-85-101. EDN: CNTQPX

Abstract

Iron deficiency is widespread in patients with cardiovascular disease. In recent years, the correction of iron deficiency in patients with chronic heart failure has been actively studied to improve the prognosis and course of the disease. Currently, there are not many studies on the use of iron preparations in patients with pulmonary hypertension. The aim of our review was to explore the possibility of using parenteral iron preparations

in patients with pulmonary arterial hypertension to improve symptoms and prognosis. The final analysis included 5 publications. According to the results of the presented studies, after the use of iron preparations, laboratory data characterizing iron deficiency were normalized in all patients, exercise tolerance increased, and the quality of life improved. At the same time, according to the indicators of instrumental studies, the parameters were without dynamics, catheterization of the right heart also showed no effect on hemodynamic criteria. In all studies, iron preparations were well tolerated, no serious side effects were detected, which confirms the possibility of widespread use of drugs of this group. Timely diagnosis and treatment of anemia and latent iron deficiency in patients with pulmonary hypertension prevent disease progression. However, at present, in real clinical practice, parenteral iron preparations are rarely used in patients with latent iron deficiency, as a result of which active outreach among practitioners is necessary in order to expand the use of this type of treatment.

Key words: *pulmonary arterial hypertension, iron deficiency, anaemia, Ferric carboxymaltose*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 31.08.2024

Reviewer approved 24.12.2024

Accepted for publication on 05.02.2025

For citation: Balkina K.V., Pavlova T.V., Duplyakov D.V. Iron Use in Patients with Pulmonary Hypertension: A Rapid Systematic Review. The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(2): 85-101. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-2-85-101. EDN: CNTQPX

NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона, TSAT — сатурация трансферрина, ВПС — врожденные пороки сердца, ДЗЛА — давление заклинивания в легочной артерии, КПОС — катетеризация правых отделов сердца, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СЗСТ — системные заболевания соединительной ткани, срДЛА — среднее давление в легочной артерии, Т6МХ — тест 6-минутной ходьбы, ЭХОКГ — эхокардиография, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность

Введение

Легочная гипертензия (ЛГ) — гемодинамическое и патофизиологическое состояние, которое характеризуется повышением среднего давления в легочной артерии (срДЛА) >20 мм рт. ст. в покое, измеренного при катетеризации правых отделов сердца (КПОС) [1, 2].

Лёгочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — это прекапиллярная форма ЛГ при отсутствии заболеваний лёгких, хронической тромбоэмболии в систему лёгочной артерии, других редких болезней (группа V) в качестве возможных причин повышения давления в лёгочной артерии. Прекапиллярная ЛГ — гемодинамический вариант ЛГ при срДЛА >20 мм рт. ст., давлении заклинивания в лёгочной артерии (ДЗЛА) ≤15 мм рт. ст., легочном сосудистом сопротивлении (ЛСС) >2 единиц (ЕД) Вуда [3]. ЛАГ классифицируется на идиопатическую, наследственную, вызванную лекарственными средствами и токсинами, ассоциированную с другими заболеваниями (например, врожденные пороки сердца (ВПС); системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ); портальная гипертензия; инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека; шистосомоз), легочную венооклюзионную болезнь / легочный капиллярный гемангиоматоз; персистирующую ЛАГ новорожденных.

ЛГ является частой клинической проблемой, которая встречается примерно у одного процента населения мира. Ее распространенность увеличивается с возрастом, о чем свидетельствуют эпидемиологические данные, согласно которым в возрастной группе старше 65 лет около 10% людей страдают ЛГ [4].

В последнее время внимание практикующих врачей привлекла связь анемии вследствие измененного гоме-

остаза железа и патофизиологии различных форм ЛГ. Проведенные исследования показали, что лечение железодефицита с клинически выраженной анемией или без нее при заболеваниях, осложненных ЛГ, включая застойную сердечную недостаточность, улучшало толерантность пациентов к физической нагрузке, качество их жизни, снижало частоту госпитализаций и смертность, причем независимо от наличия или отсутствия клинических признаков анемии [5–6, 18].

Оценка групп пациентов с ЛГ демонстрирует высокую частоту железодефицита как с клинически выраженной анемией, так и без нее — примерно у 40–60% пациентов с данной патологией выявляют скрытый железодефицит, треть всех пациентов с ЛГ страдают клинически выраженной анемией [7, 8]. Интересно, что как латентный железодефицит, так и клинически выраженный, существенно влияют на заболеваемость и смертность данной категории пациентов [7, 9]. Имеющаяся научная информация свидетельствует о значительной роли метаболизма железа в патогенезе и клиническом исходе как пре-, так и посткапиллярной ЛГ [5, 9, 10, 18].

Взаимосвязь между дефицитом железа и ЛАГ изучена недостаточно. В настоящее время в качестве основных патологических механизмов дефицита железа при ЛАГ рассматриваются гипоксия, воспаление, функциональные изменения мышечных клеток легочной артерии. Воздействие гипоксии может вызвать сужение легочных сосудов, что приводит к повышению систолического давления в легочной артерии (СДЛА). Кроме того, вызванные гипоксией вазоконстрикция и ЛГ могут быть усилены хелатированием железа у здоровых взрослых [11]. Легочная гипертоническая

реакция, вызванная высотной гипоксией, может быть прекращена инфузией железа, уменьшая СДЛА на 6 мм рт.ст. у жителей на уровне моря. У пациентов с хронической горной болезнью, подвергавшихся снижению уровня железа путем венесекции, наоборот, наблюдалось увеличение СДЛА на 25% [12]. Предполагается, что дефицит железа, по аналогии с гипоксией, увеличивает СДЛА, что может частично объяснить патогенез ЛАГ [13]. В исследовании, опубликованном в журнале *Proceedings of the National Academy of Sciences* (Lakhal-Littleton S., Crosby A., Frise M.C. et al., 2019) сообщалось о прямой причинно-следственной связи между анемией и ЛАГ [14]. Авторы показали, что внутриклеточный дефицит железа в гладкомышечных клетках легочной артерии (pulmonary arterial smooth muscle cell-PASMCs) приводит к увеличению концентрации эндогенного вазоконстриктора эндотелина-1, который, как известно, повышен у пациентов с ЛАГ [15]. Кроме того, авторы предоставили доказательства того, что нарушение регуляции этого клеточно-автономного пути может быть этиологическим фактором семейной ЛАГ. Действительно, гладкомышечные клетки легочной артерии у пациентов с мутациями в рецепторе костного морфогенетического белка 2 (наследственная ЛАГ) снижали экспрессию гепсидина и внутриклеточные уровни железа, и увеличивали уровни ферропортина и эндотелина-1 [14]. Клинические данные подтверждают, что дефицит железа распространен и коррелирует со снижением толерантности к физической нагрузке как у пациентов с идиопатической, так и с наследственной формами ЛАГ [16].

Примечательно, что у пациентов с легочной гипертензией развиваются различные формы нарушения гомеостаза железа и анемий [7]. К ним относятся железодефицитная анемия, анемия хронических заболеваний и другие более сложные виды анемии, такие как комбинация нескольких форм. Ведение такого пациента представляет собой сложную диагностическую и терапевтическую задачу для клинициста, поскольку точная классификация анемии может быть затруднительной, а рекомендации по лечению в случае комбинации различных видов анемий до сих пор недоступны.

Цель настоящего обзора — изучить возможность использования парентеральных препаратов железа у пациентов с ЛАГ для улучшения симптоматики и прогноза.

Поиск публикаций и отбор исследований

При формировании алгоритма поиска информации мы исходили из требований для подготовки систематических обзоров и мета-анализов (PRISMA). В базе данных PubMed был проведен поиск публикаций на английском языке за период с 2014 года по 2024 год (последнее обращение 23 июня 2024 года). Тезисы докладов, монографии, клинические случаи или их серии в анализ не включались. Поиск исследований проводился с использованием ключевых слов (MeSH)

и логистических операторов по следующим ключевым словам: (pulmonary arterial hypertension) AND (iron deficiency) AND (anemia) AND (ferric carboxymaltose). Критериям первичного отбора соответствовали 5 публикаций, которые и вошли в окончательный анализ [17-21].

Для улучшения наглядного восприятия материала на основе представленных исследований наиболее важные результаты исследований визуализированы.

Результаты

В исследовании Viethen T. и соавторов, опубликованном еще в 2014 году [17], приняло участие 40 человек. Диагноз ЛАГ был подтвержден КПОС у всех пациентов (срДЛА ≥ 25 мм рт.ст. и ДЗЛА ≤ 15 мм рт.ст.). В первую группу вошли 20 пациентов с ЛАГ, имевших проявления железодефицита. Из них 12 пациентов было с идиопатической ЛАГ (ИЛАГ); 1 пациент — с наследственной ЛАГ; 4 пациента — с ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ; 3 пациента — с ЛАГ, ассоциированной с ВПС. Группу сравнения составили 20 пациентов с ЛАГ, не имевших дефицита железа и не получавших препараты железа. Во второй группе были следующие пациенты: ИЛАГ — 13 человек; 1 человек с наследственной ЛАГ; 6 человек с ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ. Группы были однородны по полу, возрасту, генезу ЛАГ, характеру и продолжительности лечения, сопутствующим заболеваниям и гемодинамическим параметрам. В обеих группах пациенты соответствовали 2-3 функциональному классу по ВОЗ и находились на стабильной ЛАГ-специфической терапии. В течение всего периода исследования ЛАГ-специфическая терапия и использование диуретиков оставались стабильными. У пациентов определяли сывороточное железо, ферритин и сатурацию трансферрина (TSAT), также оценивали средний объем эритроцита и уровень гемоглобина, С реактивного белка (СРБ), креатинина и N-концевого пропептида натрийуретического гормона (NT-proBNP). Для оценки эффективности проводили тест 6-минутной ходьбы (Т6МХ); эхокардиографию (ЭХОКГ) с определением площади правого предсердия, конечного диастолического размера правого желудочка, индекса TAPSE (систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца), скорости трикуспидальной регургитации; кардиопульмональный тест; пациенты заполняли опросник для оценки качества жизни (SF — 36). У пациентов первой группы присутствовал значительный дефицит железа при отсутствии выраженного воспаления (СРБ < 25 мг/л). Клинически выраженной анемии у этих пациентов не отмечалось, хотя уровни гемоглобина составляли $12,0 \pm 0,6$ против $14,6 \pm 0,4$ г/дл ($p=0,001$), а средний объем эритроцита — $80,0 \pm 1,8$ против $87,3 \pm 1,0$ фл ($p=0,002$) для пациентов 1 и 2 групп соответственно.

Препарат карбоксимальтозат железа вводили однократно по схеме до 1000 мг, но не более 15 мг/кг массы тела (средняя дозировка составила 925 мг). Длительность наблюдения составила 8 недель. У пациентов с железодефицитом применение препаратов железа

привело к заметному увеличению показателей, характеризующих гомеостаз железа (сывороточное железо: $5,7 \pm 0,4$ до и $11,1 \pm 1,1$ мкмоль/л после лечения (рис.1а); ферритин: $29,3 \pm 6,3$ до и $145,2 \pm 25,4$ мкг/л после лечения (рис.1б), TSAT $7,5 \pm 0,7$ до и $19,3 \pm 2,3$ % после лечения (рис.1в), все $p \leq 0,001$). При этом пациенты, получавшие карбоксимальтозат железа, продемонстрировали увеличение дистанции Т6МХ на 37,7 метра с $346,5 \pm 28,3$ до $374,0 \pm 25,5$ метров (рис.1г) ($p=0,007$), тогда как в контрольной группе, не получавшей препаратов железа, существенных изменений обнаружено не было (Т6МХ $389,9 \pm 25,3$ и $379,6 \pm 26,2$ метров исходно и после терапии, соответственно, $p=н.д.$). Положительная динамика клинико-лабораторных показателей также сопровождалась улучшением качества жизни (оценка SF-36 с $44,3 \pm 3,7$ до $50,6 \pm 3,6$; $p=0,01$).

Лечение карбоксимальтозатом железа переносилось хорошо, только у двух пациентов возникли побочные эффекты, не потребовавшие госпитализации (гриппоподобный синдром и изменения цвета кожи в месте инъекции).

Исследование Ruitter G. с соавторами [18] было проведено на базе отделения пульмонологии Университетской Клиники в Амстердаме, по дизайну было нерандомизированным плацебо неконтролируемым. Всего было включено 18 пациентов с ИЛАГ и дефицитом железа. Исследование проходило с января 2011 года по январь 2013 года. У всех пациентов были выполнены Т6МХ, магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца, кардиопульмональное тестирование, оценка функции внешнего дыхания, оценка качества жизни. Три пациента из основной группы не завершили исследование: у 1 участника возник пароксизм трепетания предсердий, 1 пациент отозвал информированное согласие, 1 пациенту потребовалось введение эритропоэтина.

Включенным в исследование пациентам было введено 1000 мг препарата карбоксимальтозата железа. В целом терапия переносилась удовлетворительно, однако у 2 пациентов возникли головные боли во время инфузии, купированные пациентами самостоятельно [18]. Уровни железа, ферритина, насыщения трансферрином после использования карбоксимальтозата железа повысились: железо с $9,6 \pm 4,8$ до лечения до $16,1 \pm 6,1$ мкмоль/л после лечения, $p < 0,05$ (рис.2а); ферритин с 44 ± 79 до лечения до 199 ± 225 мкг/л после лечения, $p < 0,05$, (рис.2б); TSAT с $13,6 \pm 6,7$ % до лечения до $27,3 \pm 13,4$ % после лечения, $p < 0,001$ (рис.2в).

При этом NT-proBNP не показал значимой динамики ($1,339 \pm 2,545$ против $1,753 \pm 4,559$ пг/мл, $p=н.д.$). Уровень гепсидина оставался после лечения низким ($4,5 \pm 4,5$ против $6,6 \pm 4,4$ нг/мл, $p=н.д.$). По результатам Т6МХ динамика также отсутствовала (409 ± 110 м до и 428 ± 94 м после; $p = 0,07$ (рис.2г)), но улучшилась субъективная переносимость физических упражнений. Также не было выявлено существенных изменений при проведении кардиореспираторного тестирования — максимальная рабочая нагрузка составила 55 ± 23 Вт против 59 ± 27 Вт ($p=н.д.$); пиковое поглощение кислорода было $0,97 \pm 0,22$ л/мин против

$0,97 \pm 0,26$ л/мин ($p=н.д.$); при этом увеличилось время для достижения анаэробного порога (175 ± 33 с против 238 ± 43 с; $p < 0,001$). Повысилась толерантность к физической нагрузке (269 ± 89 с против 405 ± 210 с; $p < 0,001$), и пациенты смогли на 51 % времени дольше поддерживать физическую активность на субмаксимальном уровне. Отмечалось улучшение качества жизни по опроснику SF-36 ($47 \% \pm 19$ % против $56 \% \pm 19$ %; $p < 0,05$). При этом данные КПОС и ЭхоКГ остались на прежнем уровне: сердечный индекс ($2,8 \pm 0,9$ л/мин/м² против $2,5 \pm 0,8$ л/мин/м², $p=н.д.$); фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $62 \% \pm 12$ % против $59 \% \pm 14$ %, ПЖ — $40 \% \pm 21$ % против $39 \% \pm 21$ % ($p=н.д.$). Индексы массы миокарда правого и левого желудочков оставались также без значимой динамики (ЛЖ: 59 ± 15 г/м² до против 62 ± 17 г/м² после; ПЖ: 51 ± 29 г/м² до против 56 ± 31 г/м² после; $p=н.д.$ в обоих случаях). Параметры спирометрии не изменялись.

В рамках исследования двенадцати пациентам была выполнена биопсия четырехглавой мышцы плеча, у двоих пациентов материал был не пригоден для анализа. Исследование остальных 10 образцов биопсии показало, что концентрация миоглобина составила $0,34 \pm 0,17$ мМ до и $0,44 \pm 0,11$ мМ после введения препарата железа ($p < 0,05$); митохондриальная окислительная способность составляла $0,06 \pm 0,01$ нмоль/мм³ /с до и $0,09 \pm 0,02$ нмоль/мм³ /с после лечения ($p < 0,05$). Количество капилляров на миоцит в четырехглавой мышце было схожим после терапии ($1,0 \pm 0,4$ капилляр /миоцит до и $1,2 \pm 0,2$ капилляр/миоцит после; $p=0,37$).

Blanche C. с соавторами [19] изучали возможности внутривенного введения препарата карбоксимальтозат железа у пациентов с цианозом, вызванным ВПС как с легочной гипертензией, так и без нее. В ретроспективное исследование вошли данные пациентов, которые наблюдались в период с августа 2009 года по апрель 2015 года и получали инъекции препарата железа. Критерием определения цианоза было снижение периферического насыщения кислородом ≤ 90 % в состоянии покоя или во время физической нагрузки. Всего было включено 142 пациента, из них мужчин — 55 (38,7 %), средний возраст $51,3 \pm 17,6$ лет. Синдром Эйзенменгера был диагностирован у 41 пациента (48,8 %), ЛАГ, ассоциированная с ВПС, наблюдалась у 27 пациентов (19 %), ВПС с цианозом без ЛАГ — у 16 пациентов (11,3 %), легочная гипертензия без ВПС — у 58 пациентов (40,8 %). Большинство пациентов (116 человек, 88,5 %), имели третий и выше функциональный класс (ФК) ЛГ (ВОЗ), средняя сатурация кислорода при первом осмотре составляла 86 % (80,0 % — 90,0 %). У пациентов с синдромом Эйзенменгера была отмечена самая низкая сатурация кислорода крови — 82,0 % (75,0 %-86,0 %), но только два пациента (4,9 %) находились на долгосрочной кислородотерапии. Подавляющее большинство пациентов получали ЛАГ-специфическую терапию (104 человека, 73,2 %) во время первого введения железа. 66 участников исследования (46,8 %) получали антикоагулянты. Среди пациентов с синдромом Эйзенменгера более половины (17 человек, 58,5 %) антикоагулянты не принимали.



Рисунок 1. Сравнение лабораторных показателей и теста 6-минутной ходьбы до и после терапии препаратом карбоксимальтозата железа [17]

Примечание. TSAT — сатурация трансферрина, T6MX — тест 6 — минутной ходьбы

Figure 1. Comparison of laboratory values and 6MWD before and after therapy with ferric carboxymaltose

Note. 6MWD — 6-minute-walking distance, TSAT — transferrin saturation

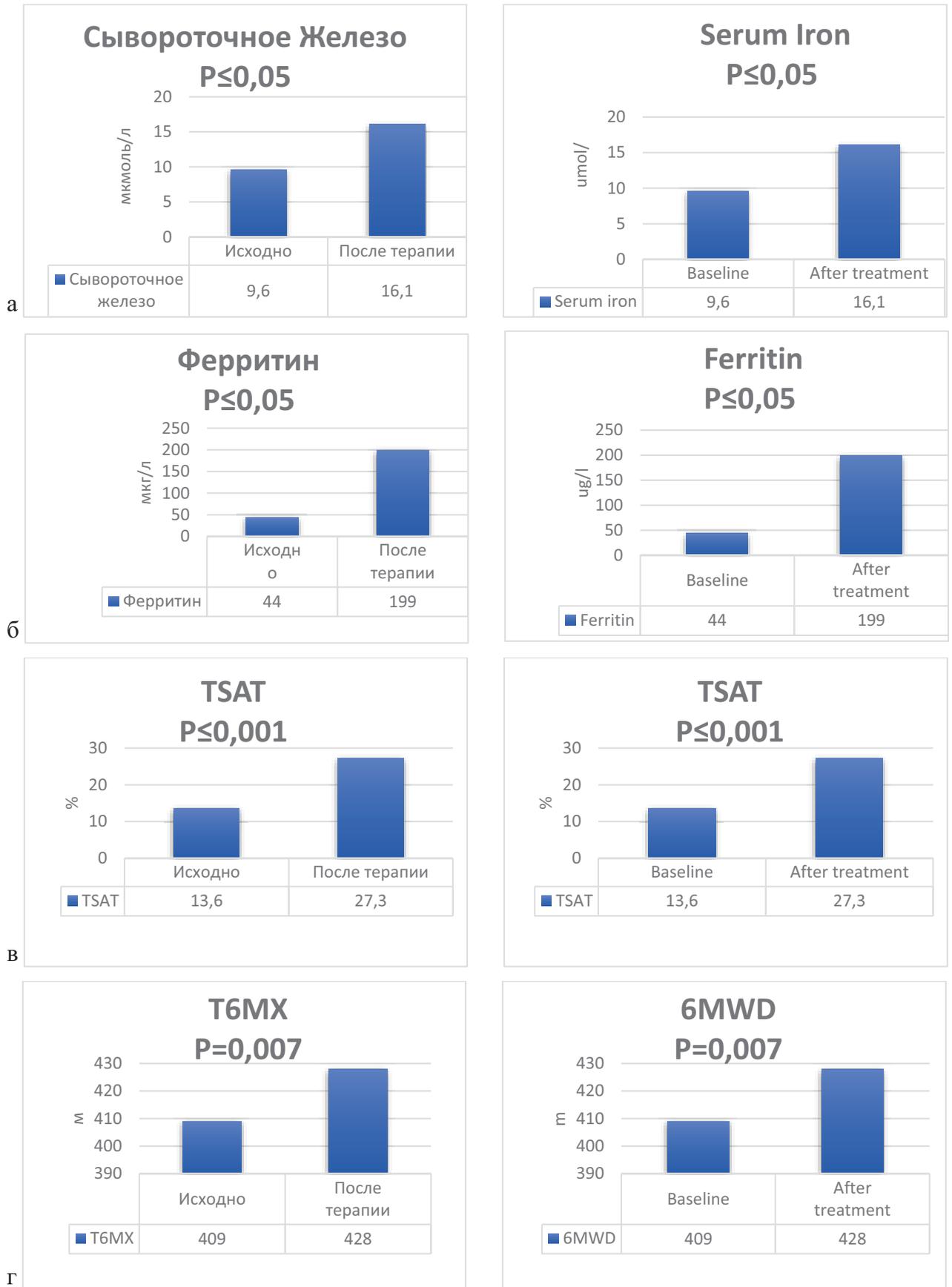


Рисунок 2. Сравнение лабораторных показателей и теста 6-минутной ходьбы до и после терапии препаратом карбоксимальтозата железа [18]

Примечание. TSAT — сатурация трансферрина, Т6МХ — тест 6 — минутной ходьбы

Figure 2. Comparison of laboratory values before and after therapy with ferric carboxymaltose [18]

Note. 6MWD — 6-minute-walking distance, TSAT — transferrin saturation

Согласно дизайну исследования, всем пациентам вводился карбоксимальтозат железа в дозе 500–1000 мг. Учитывая более высокие требуемые значения гемоглобина для пациентов с синдромом Эйзенменгера, доза препарата железа и кратность его введения для данной группы пациентов зависела от показателя оптимальной (прогнозируемой) концентрации гемоглобина, рассчитанной по авторской формуле, предложенной Broberg et al., 2011 год [27]. При этом было установлено, что исходно реальная концентрация гемоглобина у лиц, включенных в исследование, была ниже в среднем на $4,3 \pm 3,9$ г/дл по сравнению с оптимальной. Это различие увеличивалось с ростом теоретической оптимальной концентрации (0,98 г/дл реальной концентрации к 1 г/дл с оптимальной, 95 % доверительный интервал: 0,72–1,25, $p < 0,0001$), в то время как не было найдено связи с уровнем базового ферритина ($p=0,62$) или TSAT ($p=0,31$). Первый раз карбоксимальтозат железа в дозе 500 мг был введен 163 пациентам (81,1 %), а 1000 мг — 37 пациентам (8,4 %). Для достижения оптимального уровня гемоглобина повторное введение препарата железа потребовались 59 пациентам (29,4 %), при этом 24 человека (11,9 %) получили больше, чем две инфузии за период исследования. Пациенты с синдромом Эйзенменгера чаще нуждались в повторных введениях препарата железа по сравнению с другими группами: 29 (41,4 %) против 30 (22,9 %), $p=0,01$. Среднее время между первой и второй инфузиями составило 11,6 (4,4–25,4) месяцев. В настоящее время формула (Broberg et al., 2011) широко не используется в клинической практике для оценки тяжести дефицита железа или принятия решения о дозе препаратов железа. Однако ее применение может быть полезным при расчете требуемой дозы препарата железа: средняя оптимально-фактическая разница гемоглобина составила $2,75 \pm 3,08$ г/дл в группе получивших 500 мг против $7,23 \pm 3,80$ г/дл у пациентов с большей дозой, $p=0,0005$.

В течение всего периода исследования не было выявлено ни одного серьезного побочного эффекта на введение препарата. У двух пациентов появилась сыпь, которую лечили антигистаминными средствами. У одного пациента во время инфузии железа развились проходящие неврологические симптомы (нарушение речи и слабость в руке), но без постоянного неврологического дефицита или признаков инсульта на компьютерной томографии головного мозга.

В исследовании C. Blanche с соавторами значительное улучшение показателей среднего насыщения гемоглобина, повышение гематокрита, ферритина и трансферрина отмечалось после медианного наблюдения в течение 100,0 (70,0–161,0) дней после первой инфузии ($p \leq 0,0001$). Повышение уровня ферритина ($29,0$ [14,0–63,0] мкг/л против $83,0$ [34,0–182,5] мкг/л, $p < 0,0001$ (рис 3а)) и TSAT ($11,0$ [7,0–14,0] против $19,0$ [13,0 — 26,0], $p < 0,0001$ (рис 3б)) также имело место, хотя у значительной части пациентов в конце исследования железодефицит сохранялся. У 48 пациентов (45,7 %) TSAT оставалось < 20 %. В результатах анализов крови 68 человек (66,0 %) было диагностировано либо

низкое содержание ферритина (< 30 мкг/л), либо низкое TSAT (< 20 %). Также было выявлено статистически значимое снижение количества тромбоцитов ($185,0$ [127,0–228,0] против $161,0$ [113,0–214,0] г/л, $p < 0,0001$) и значимая корреляция между сатурацией кислорода в покое и концентрацией гемоглобина. Однако взаимосвязь между ферритином и TSAT была слабой. Из числа пациентов, имевших TSAT ≥ 20 %, 65 (51,6 %) человек имели концентрацию ферритина < 30 мкг/л, в то время как 65 (92,9 %) пациентов с концентрацией ферритина < 30 мкг/л имели TSAT ≥ 20 %. После инфузии препарата различие между оптимальной и фактической концентрацией гемоглобина составляла $2,6 \pm 3,3$ г/дл. Не диагностировано ни одного случая чрезмерного эритропоэза. Также ни у кого из пациентов не развилась гиперкоагуляция.

В 2021 году был представлен объединенный результат *двух двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных перекрестных исследований* [20], в которых участвовали пациенты с ИЛАГ или наследственной ЛАГ и дефицитом железа. Исследования одновременно проводились в Европе и Китае. В Европейской ветви исследования в период с марта 2012 года по июль 2017 года 39 пациентов были рандомизированы 1:1 на получение инъекции препарата карбоксимальтозата железа или физиологического раствора в качестве плацебо. В Китае в исследовании принимали участие 17 пациентов. После рандомизации пациенты получали либо однократную инфузию декстрана гидроксида железа в дозировке 20 мг/кг, либо физиологический раствор в качестве плацебо. Результаты оценивались через 12 недель.

Изначально в качестве первичной конечной точки в Европейской ветви исследования рассматривалось изменение ЛСС сопротивления по результатам КПОС в ответ на коррекцию железодефицита. Позже было принято решение об изменении первичной конечной точки на параметры кардиопульмонального тестирования. В Китае изменение легочно-сосудистого сопротивления так и осталось первичной конечной точкой, а изменения в параметрах кардиопульмонального тестирования были вторичной конечной точкой. Для оценки результатов в обоих исследованиях использовали лабораторные данные и показатели ЭХОКГ, Т6МХ, NT-proBNP, МРТ сердца, КПОС. Влияние изменения концентрации железа на фоне его инфузии изучали с использованием логарифмического трансформированного соотношения sTfR (растворимый рецептор трансферрина) и ферритина (\log sTfR/ферритин), которое было предложено в качестве оптимальной меры для разграничения анемии вследствие хронического заболевания и железодефицитной анемии. Снижение \log sTfR/ферритина свидетельствовало об улучшении доступности железа.

При проведении исследования в Европе пациенты были разделены на 2 группы: первая группа с 1 по 12 неделю получали препараты, с 13 по 24 неделю получали плацебо, вторая группа наоборот — сначала получала плацебо с дальнейшим переходом на препараты железа.

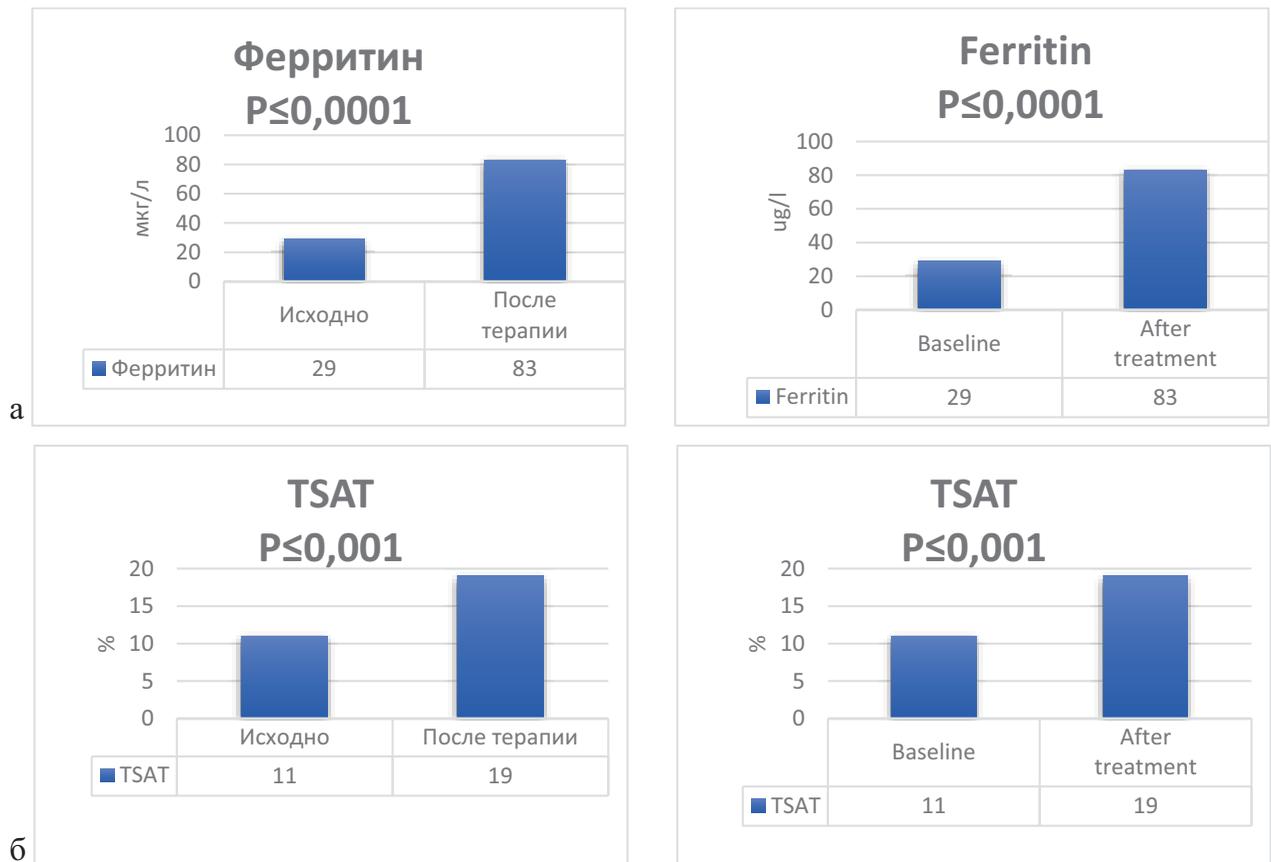


Рисунок 3. Сравнение лабораторных показателей до и после терапии препаратом карбоксимальтозата железа у пациентов с цианозом [19]

Примечание. TSAT — сатурация трансферрина

Figure 3. Comparison of laboratory values before and after therapy with ferric carboxymaltose in patients with cyanosis [19]

Note. TSAT — transferrin saturation

Обсуждая результаты двух перекрестных исследований, проведенных параллельно в Европе и Китае, следует отметить, что в Европе введение карбоксимальтозата железа приводило к увеличению ферритина с 17 мкг/л исходно до 146 мкг/л ($p = 0,0003$) через 12 недель в группе, которая изначально получала препарат железа. У пациентов, получавших сперва плацебо, а потом препараты железа, уровень ферритина повысился с 14 мкг/л исходно до 134,5 мкг/л с 12 по 24 неделю. При этом концентрации sTfR снизились в обеих группах в соответствии с повышением концентрации железа. Применение препаратов железа в обоих исследованиях не оказывало существенного влияния на функцию правого и левого желудочков через 12 недель, что было подтверждено и повторной МРТ сердца.

Однако однократная инфузия карбоксимальтозата железа улучшила толерантность к физической нагрузке и качество жизни. У 20 пациентов, получивших 800–1000 мг (в среднем 925 мг) железа, было зафиксировано повышение результата Т6МХ на 37,8 м через 8 недель по сравнению с группой плацебо. Подгруппа из восьми пациентов прошла кардиопульмональное тестирование, при котором наблюдалось увеличение пикового потребления кислорода. Исследование 15 пациентов

не обнаружило каких-либо существенных изменений в Т6МХ, но отмечалось увеличение толерантности и аэробной способности при кардиопульмональном тестировании. В китайской части исследования декстран железа повышал концентрацию сывороточного железа и ферритина в сыворотке крови, но не оказывал влияния на параметры, полученные в ходе кардиопульмонального тестирования и КПОС.

В исследовании *Kramer T. и соавторов* [21], результаты которого были опубликованы в сентябре 2021 года, принимало участие 117 пациентов (средний возраст $60,9 \pm 16,1$ года; 64,1% женщин) с подтвержденной ИЛАГ и получающих ЛАГ-специфическую терапию в течение ≥ 3 месяцев. У всех пациентов диагноз ЛАГ был подтвержден в соответствии с действующими рекомендациями. Половина пациентов с железodefицитом (58 человек) получали внутривенно препараты карбоксимальтозата железа, остальные 59 пациентов без железodefицита являлись контрольной группой. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, генезу легочной гипертензии, принимаемой ЛАГ-специфической терапии, длительности терапии и гемодинамическим параметрам. В обеих группах исходно был повышен уровень NT-pro BNP, а у пациентов с железodefицитом наблюдалась более выраженная

клиника сердечной недостаточности. СДЛА было несколько выше в группе вмешательства [14]. Клинически выраженная анемия отсутствовала, однако концентрация гемоглобина и средний объем эритроцита были выше в контрольной группе ($p < 0,001$). Четырнадцать пациентов (24%) в первой группе получили вторую инфузию через $9,6 \pm 4,8$ месяцев, из которых четырем (29%) в дальнейшем потребовалась дополнительная (третья) инфузия из-за рецидива железодефицита (средняя общая доза составила 1196 ± 563 мг; диапазон 500–3000 мг). В этом исследовании у пациентов

с железодефицитом введение препаратов железа приводило к немедленному и устойчивому улучшению лабораторных показателей на срок до 18 месяцев (сывороточное железо, ферритин, TSAT, для всех $p < 0,01$) (рис. 4а-в), тогда как в контрольной группе не было существенных изменений. Пиковые значения ферритина и TSAT были достигнуты в течение 3 месяцев наблюдения и впоследствии показали небольшую тенденцию к снижению. Восполнение дефицита железа сопровождалось повышением толерантности к физической нагрузке в течение всего периода наблюдения.

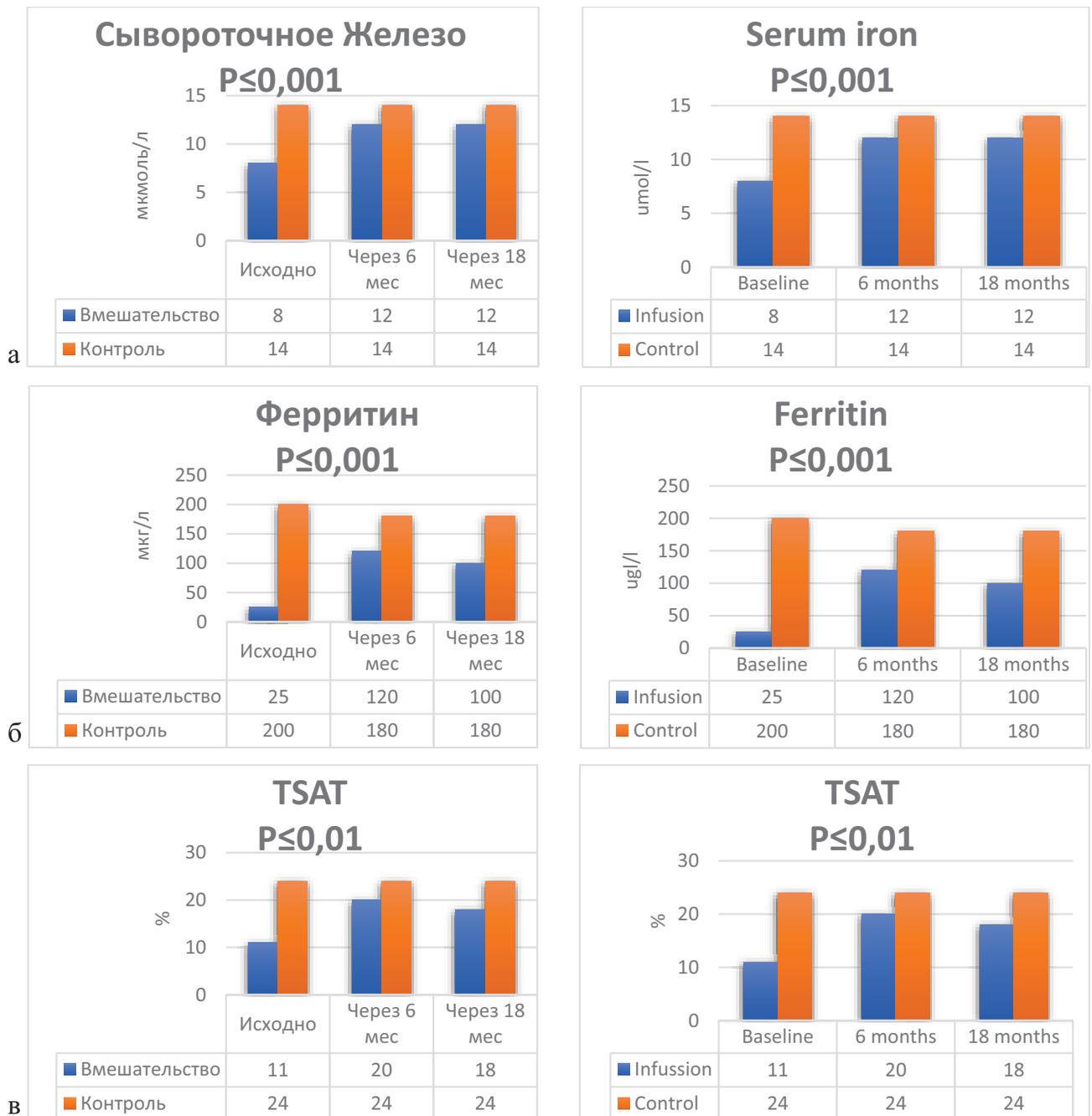


Рисунок 4. Сравнение лабораторных показателей до и после терапии препаратом карбоксимальтозат железа [21]

Примечание. NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона, TSAT — насыщенность трансферрина, Т6МХ — тест 6-ти минутной ходьбы (Окончание на следующей странице)

Figure 4. Comparison of laboratory values before and after therapy with ferric carboxymaltose [21]

Note. 6MWD — 6 min walk distance, NT-proBNP — N-terminal-pro hormone brain natriuretic peptide, TSAT — transferrin saturation, WHO — World Health Organization functional class

(Ending on the next page)

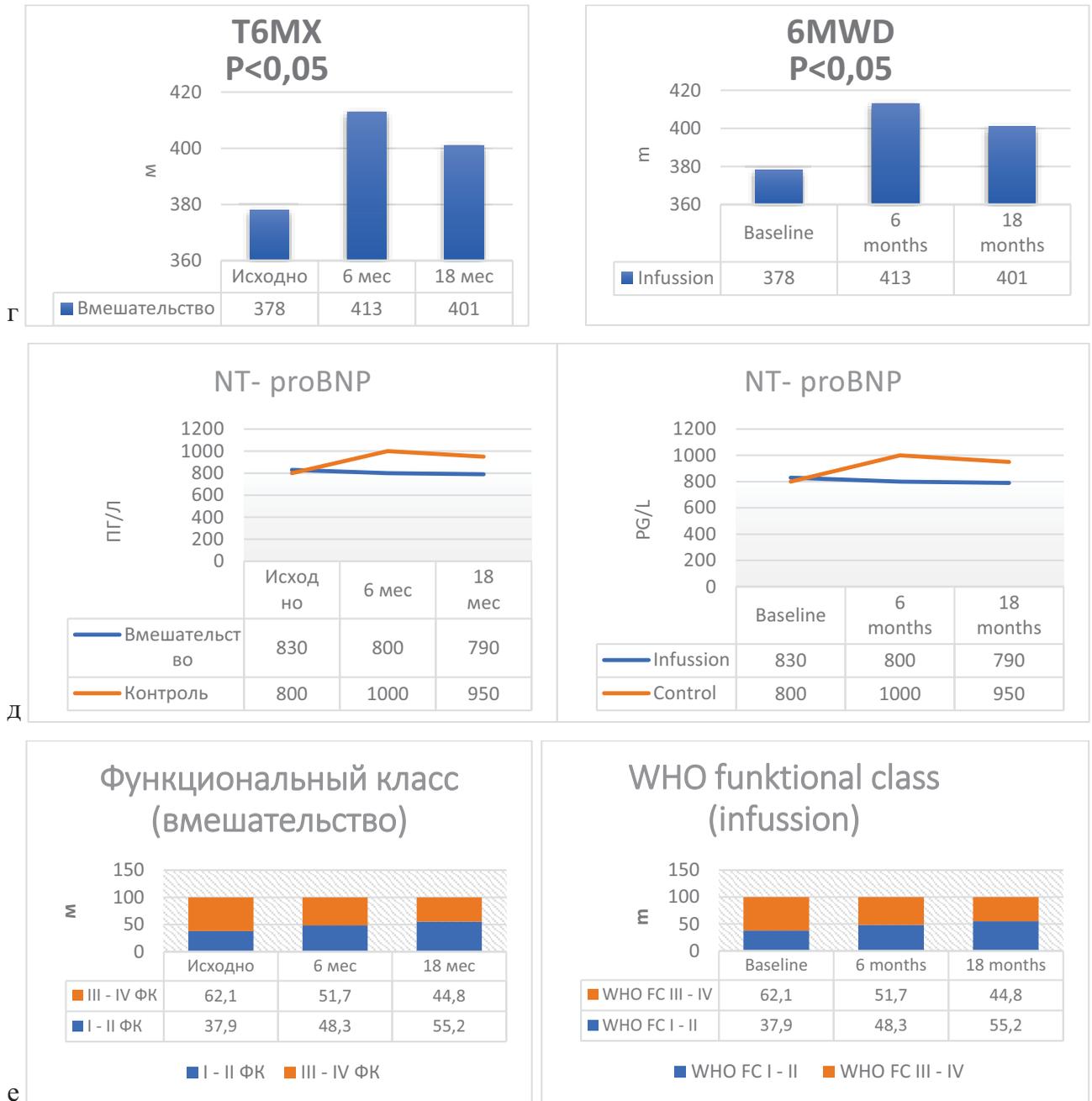


Рисунок 4. (Окончание)

Figure 4. (The end)

В сравнении с контрольной группой среднее первоначальное значение Т6МХ было ниже у пациентов с исходным дефицитом железа, однако через 18 месяцев лечения уровень Т6МХ в группе вмешательства, как минимум, достиг исходного уровня контрольной группы. Через 6 и 18 месяцев после инфузии препаратов железа результат Т6МХ улучшился с 378±16 м до 413±15 м (через 6 мес.) и 401±15 м (через 18 мес.), $p<0,05$ для обоих временных интервалов (рис. 4г), тогда как Т6МХ в контрольной группе ухудшился ($p<0,02$). В группе вмешательства отмечалась небольшая тенденция к снижению уровня NT-proBNP (рис. 4д), в то время в контрольной группе наблюдалось его увеличение на 21 % при заключительном визите.

После проведенного лечения доля пациентов с ФК I-II в основной группе увеличилась с 38 % до 55 % через 18 месяцев, тогда как в контрольной группе было обнаружено ухудшение (исходно 52 % пациентов относились к ФК I-II против 43 % через 18 месяцев) (рис. 4е). Важно, что терапия препаратами железа сопровождалась сокращением числа госпитализаций по поводу декомпенсации ЛАГ в течение 12 месяцев по сравнению с периодом до коррекции уровня железа ($p = 0,029$). В контрольной группе существенных изменений не наблюдалось. Обращает внимание, что описанные выше положительные изменения в основной группе происходили при отсутствии существенной динамики параметров ЭхоКГ, включая СДЛА,

КДР ПЖ, ФВ, которые не изменились в обеих группах. Препараты железа хорошо переносились у всех пациентов без серьезных побочных эффектов.

Обсуждение

В последнее время в научной литературе большое внимание уделяется коррекции железодефицита у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Исследование FAIR-HF показало, что повышение уровня железа значительно улучшало качество жизни и толерантность к физической нагрузке, снижало функциональный класс у пациентов с дефицитом железа и хронической левожелудочковой недостаточностью. При этом эффективность для коррекции железодефицита у стабильных пациентов с хронической сердечной недостаточностью доказал парентеральный препарат железа карбоксималтозат, что обосновывает его включение в рекомендации по лечению ХСН от 2020 года [22]. Результаты исследования AFFIRM-ANH [23] подтвердили целесообразность тактики старта устранения дефицита железа непосредственно после эпизода декомпенсации ХСН с целью снижения риска последующих госпитализаций по этой причине. В Согласованном мнении экспертов по поводу лечения дефицита железа у стабильных и декомпенсированных больных хронической сердечной недостаточностью [24] указано, что внутривенное введение железа карбоксималтозата у пациентов с сочетанием ХСН с ФВ ЛЖ <50 % и железодефицита, на фоне декомпенсации ХСН, позволяет предотвращать последующие декомпенсации. В 2024 году опубликованы результаты исследования, проведенного на базе Национального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова (НМИЦ им. В.А. Алмазова), посвященного изучению обмена железа и распространенности дефицита железа у пациентов с ЛАГ и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией на основании различных лабораторных критериев [25]. В целом же работ для подтверждения эффективности применения препаратов железа у пациентов с железодефицитом и легочной гипертензией в настоящее время недостаточно. По данной теме опубликовано всего 5 обзоров, которые вошли в настоящий анализ [17-21].

Оценивая приведенные выше публикации, можно заметить, что железодефицит встречается у пациентов с различными формами легочной гипертензии. В некоторые исследования одновременно включали пациентов с различным генезом гипертензии. Так, в исследовании Viethen T. с соавторами анализировали пациентов со следующими формами: ИЛАГ; наследственная легочная гипертензия; легочная гипертензия, ассоциированная с заболеваниями соединительной ткани и ЛАГ, ассоциированная с ВПС [17]. В исследовании Blanche C. с соавторами большую часть составляли пациенты с ВПС, но также была и группа лиц с цианозом без ВПС [19]. В исследованиях Ruiters G. и Kramer T. с соавторами были включены пациенты только с ИЛАГ [18,21], а в двух перекрестных исследованиях из Европы и Китая были

представлены пациенты с ИЛАГ и наследственной легочной гипертензией [20]. Во всех представленных публикациях использовались одинаковые критерии железодефицита по концентрации сывороточного железа, ферритина, TSAT. Пациенты с активным воспалением и тяжелыми сопутствующими заболеваниями исключались из всех исследований, что может свидетельствовать о легочной гипертензии, как о ведущей причине железодефицита. Стоит отметить небольшое общее количество пациентов во всех исследованиях, что обусловлено относительной редкостью данного заболевания, и свидетельствует о необходимости включения большего количества человек для более подробного изучения применения препаратов железа у пациентов с легочной гипертензией для коррекции железодефицита. Все пациенты находились на стабильной ЛАГ-специфической терапии, так как препараты железа могут служить только дополнением к основной этиологической терапии. Во всех публикациях изменение лабораторных показателей, толерантности к физической нагрузке и качества жизни являлись первичными конечными точками. Пациентам проводились лабораторные исследования для оценки динамики показателей гомеостаза железа, ЭХОКГ или МРТ сердца для изучения отделов сердца, кардиопульмональное тестирование и тест 6-минутной ходьбы для определения толерантности к физической нагрузке, в некоторых исследованиях проводили КПОС для оценки параметров гемодинамики. Также пациенты заполняли опросники для оценки качества жизни. По результатам представленных исследований после применения препаратов железа у всех пациентов нормализовались лабораторные показатели, характеризующие дефицит железа, повысилась толерантность к физической нагрузке, улучшилось качество жизни. При этом по результатам инструментальных исследований динамика параметров отсутствовала, КПОС также показала отсутствие влияния на гемодинамические показатели. В исследовании Kramer T. с соавторами (2021) [21] у пациентов, получивших препараты железа, снизилось количество госпитализаций с декомпенсацией ХСН. Исследование, проведенное у пациентов с ВПС, осложненными цианозом [19], доказало безопасность применения препаратов железа у пациентов с исходным эритроцитозом при условии профилактики тромбоэмболических осложнений и контроля над аллергическими реакциями. Гиперкоагуляция после добавления препаратов железа с избыточным эритропоезом не наблюдалась даже у пациентов с синдромом Эйзенменгера и/или очень высоким гематокритом. Эмболических осложнений зарегистрировано не было. Во всех исследованиях препараты железа хорошо переносились, серьезных побочных явлений выявлено не было, что подтверждает возможность широкого применения препаратов данной группы. Однако в настоящее время в реальной клинической практике парентеральные препараты железа у пациентов со скрытым его дефицитом используются редко, вследствие чего необходима активная разъяснительная работа среди практикующих врачей с целью расширения использования данного вида лечения.

Таблица 1. Общая характеристика исследований

Авторы	Тип исследования, кол — во пациентов, длительность наблюдения	Критерии включения	Исходная терапия	Критерии ДЖ	Ограничения	Конечные точки	Результат
Kramer T, [21]	Ретроспективное, 117 пациентов, 18 месяцев	1. ЛАГ была подтверждена КПОС, 2. ЛАГ — специфическая терапия в течение ≥ 3 мес, 3. ДЖ на исходном уровне, 90% — TSAT $< 20\%$.	1. Монотерапия БКК — 2 (1 — группа исследования, 1 — группа сравнения), 2. Монотерапия ИДФЭ — 5 — 34 (13 — группа исследования, 21 — группа сравнения), 3. Монотерапия АРЭ — 10 (5 — группа исследования, 5 — группа сравнения), 4. Монотерапия стимуляторами рГЦ — 8 (5 — группа исследования, 3 — группа сравнения), 5. ИДФЭ — 5 + АРЭ — 47 (22 — группа исследования, 25 — группа сравнения), 6. Стимуляторы рГЦ + АРЭ — 4 (3 — группа исследования, 1 — группа сравнения), 7. ИДФЭ — 5 + АРЭ + аналоги ПЦ — 8 (6 — группа исследования, 2 — группа сравнения), 8. Стимуляторы рГЦ + АРЭ + аналоги ПЦ — 4 (3 — группа исследования, 1 — группа сравнения)	1. СФ < 100 мкг/л, 2. СФ от 100 до 300 мкг/л в сочетании + TSAT $< 20\%$.	1. Выраженная почечная и печеночная недостаточность (креатинин > 2 мг/дл, аланинаминотрансфераза и аспартатаминотрансфераза > 70 Ед/л), 2. Уровень гемоглобина менее 8 мг/дл, 3. Активный воспалительный процесс (С — реактивный белок > 25 мг/л).	1. Лабораторные показатели, 2. Тolerантность к физической нагрузке 3. Увеличение доли пациентов с ФК I или II, 4. Сокращение госпитализаций по поводу декомпенсации в течение 12 месяцев, 5. Отсутствие динамики по эхокардиографии.	1. Улучшение лабораторных показателей на срок до 18 месяцев, 2. Повышение толерантности к физической нагрузке, 3. Увеличение доли пациентов с ФК I или II, 4. Сокращение госпитализаций по поводу декомпенсации в течение 12 месяцев, 5. Отсутствие динамики по эхокардиографии.
LuKe S. [20]	Рандомизированные слепые плацебо — контролируемые, Европа — 39 пациентов Китай — 17 пациентов, 12 недель	1. ЛАГ подтверждена КПОС, 2. ЛАГ — специфическая терапия ≥ 1 мес, 3. ДЖ	1. ИДФЭ — 5: Европа — 33, Китай — 13, 2. АРЭ: Европа — 29, Китай — 7, 3. ПЦ: Европа — 10, Китай — 1, 4. БКК: Европа — 2	1. СФ < 37 мг/л, 2. СЖ $< 10,3$ мкмоль/л, 3. TSAT $< 16,4\%$		1. Т6МХ, 2. Легочное сосудистое сопротивление 3. Пиковое потребление O ₂ при кардиопульмональном тестировании. и КПОС (Китай), 3. Улучшение толерантности к физической нагрузке и качества жизни	1. Повышение концентрации ферритина в сыворотке крови, 2. Отсутствие влияния на данные, полученные при кардиопульмональном тестировании и КПОС (Китай), 3. Улучшение толерантности к физической нагрузке и качества жизни
Viethen T. [17]	Проспективное 20 пациентов + 20 пациентов (контрольная группа) 8 недель	1. ЛАГ была подтверждена КПОС, 2. ЛАГ — специфическая терапия в течение ≥ 3 месяцев, 3. ДЖ.	1. Монотерапия АРЭ — 2 (группа исследования), 2. Монотерапия ИДФЭ — 5 — 13 (4 — группа исследования, 9 — группа сравнения), 3. Монотерапия стимуляторами рГЦ — 5 (3 — группа исследования, 2 — группа сравнения), 4. АРЭ + ИДФЭ — 5 — 10 (7 — группа исследования, 3 — группа сравнения), 5. АРЭ + стимуляторы рГЦ — 1 (группа исследования), 6. ИДФЭ — 5 + стимуляторы рГЦ — 1 (группа исследования), 7. АРЭ + ИДФЭ — 5 + ингаляционно ПЦ — 2 (группа исследования), 8. АРЭ + ИДФЭ — 5 + внутрь ПЦ — 2 (контрольная группа),	1. СЖ < 10 мкмоль/л, 2. СФ < 150 мкг/л, 3. TSAT $< 15\%$.	1. Тяжелая печеночная недостаточность (аланинаминотрансфераза или аспартатаминотрансфераза > 70 ед/л), 2. Дисфункция почек (креатинин сыворотки $> 2,0$ мг/дл), 3. Тяжелая анемия (гемоглобин $< 7,5$ мг/дл), 4. Активное воспаление (С-реактивный белок > 25 мг/л), 5. ЛГ на фоне заболеваний легких отделов сердца и патологии легких,	1. Т6МХ, 2. Качество жизни	1. Улучшение показателей гемоглобина, железа, 2. Увеличение Т6МХ

Table 1. General characteristics of the studies

Authors	Study type, number of patients, duration of follow-up	Inclusion criteria	Initial treatment	Criteria for ID	Restrictions	End points	Study result
Kramer T, [21]	Retrospectively 117 patients, 18 months	1. PAH was confirmed by RHC in all patients, 2. PAH — specific therapy for ≥ 1 months, 3. ID	1. CCB — 2 (1 — intervention, 1 — control), 2. PDE5i monotherapy — 34 (13 — intervention, 21 — control), 3. ERA monotherapy — 10 (5 — intervention, 5 — control), 4. sGC stim monotherapy — 8 (5 — intervention, 3 — control), 5. PDE5i + ERA — 47 (22 — intervention, 25 — control), 6. sGC stim + ERA — 4 (3 — intervention, 1 — control), 7. PDE5i + ERA + Prost — 8 (6 — intervention, 2 — control), 8. sGC stim + ERA + Prost — 4 (3 — intervention, 1 — control).	1. SF <100 µg/L, 2. SF 100 — 300 µg/L + TSAT <20%.	1. Kidney dysfunction (serum creatinine > 2.0 mg/dL), 2. Liver disease (serum glutamic oxaloacetic transaminase/glutamic pyruvic transaminase > 70 U/L), 3. Marked anaemia (haemoglobin < 8.0 mg/dL), 4. Inflammation (C — reactive protein > 25 mg/L).	1. Iron status, 2. Exercise tolerance.	1. Improvement in laboratory values, 2. Increased exercise tolerance, 3. WHO functional class improved, 4. Reduction of hospitalizations for worsening PAH, 5. No dynamics on echocardiography.
Luke S, [20]	Two randomized, double-blind, placebo-controlled, Europe — 39 patients, China — 17 patients, 12 weeks	1. PAH was confirmed by RHC in all patients, 2. PAH — specific therapy for ≥ 1 months, 3. ID.	1. PDE5i: Europe — 33, China — 13, 2. ERA: Europe — 29, China — 7, 3. Prost: Europe — 10, China — 1, 4. CCB: Europe — 2.	1. SF <37 µg/L, 2. SI <10,3 µmol/L, 3. TSAT <16.4%.		1. 6MWD, 2. Pulmonary vascular resistance, 3. Peak O2 intake in cardiopulmonary testing.	1. SF increased, 2. No impact on right heart cardiopulmonary testing and catheterization data (China), 3. Improved exercise tolerance and QoL.
Viethen T, [17]	Prospective 20 patients + 20 patients (control group) 8 weeks	1. PAH was confirmed by RHC in all patients, 2. PAH — specific therapy for ≥ 3 months, 3. ID.	1. ERA monotherapy— 2 (intervention), 2. PDE5i monotherapy— 13 (4 — intervention, 9 — control), 3. sGC stim monotherapy— 5 (3 — intervention, 2 — control), 4. ERA + PDE 5i— 10 (7 — intervention, 3 — control), 5. ERA + sGC stim— 1 (intervention), 6. PDE5i + sGC stim — 1 (intervention), 7. ERA + PDE-5i + iProst — 2 (intervention), 8. ERA + PDE-5i + oProst — 2 (control), 9. PDE-5i + TK — 1 (control), 10. ERA + PDE-5i + TKI — 2 (control).	1. SI <10 µmol/L, 2. SF <150 µg/L, 3. TSAT <15%.	1. Considerable liver disease (serum glutamic oxaloacetic transaminase / glutamic pyruvic transaminase >70 U/L), 2. Kidney dysfunction (serum creatinine >2.0 mg/dL), 3. Marked anemia (hemoglobin <7.5 mg/dL) 4. Marked inflammation (C-reactive protein >25 mg/L), 5. Left heart disease or chronic lung disease, 6. Chronic thromboembolic PH (ventilation/perfusion scan).	1. Iron status, 2. 6MWD, 3. QoL.	1. Improved iron homeostasis, 2. Increasing 6MWD, 3. Improvement in QoL.

Table 1. (The end)

Authors	Study type, number of patients, duration of follow-up	Inclusion criteria	Initial treatment	Criteria for ID	Restrictions	End points	Study result
Ruiter G, [18]	Not placebo controlled, 18 patients (3 did not completed the study) 12 weeks	1. IPAH as defined by RHC, 2. Receipt of optimal PAH-specific treatment, 3. Clinically stable for at least 3 months, 4. ID.	1. ERA monotherapy — 4, 2. Prost monotherapy — 4, 3. ERA + PDE 5i — 2, 4. ERA + Prost — 1, 5. ERA + PDE-5i + Prost — 4	1. SI <10 µmol/L, 2. TSAT <15% [women] or <20% [men], 3. SF <100 µg/L.	1. Patients already on iron, 2. Participation in other studies on pulmonary hypertension and/or anemia, 3. Comorbidities.	1. Primary end point — 6MWD, 2. Secondary end points: – Change in blood iron parameters, – change in maximal exercise parameters and endurance capacity determined by maximal and submaximal cardiopulmonary exercise tests, – change right ventricular function determined by cardiac magnetic resonance imaging, – quality of life determined by the SF-36 questionnaire, – skeletal muscle oxygen handling at the cellular level determined by quadriceps muscle biopsy.	1. Did not significantly change 6MWD, 2. SI, SF increased slightly, 3. Improving submaximal exercise capacity, 4. No significant changes during cardiorespiratory testing, 5. Exercise endurance capacity was markedly improved, 6. Improvement in QoL, 7. Cardiac function was unchanged, 8. Skeletal muscle biopsies revealed improvements in oxygen handling capacity.
Blanche C, [19]	Retrospectively, 142 patients, 5,7 years	– Patients with Eisenmenger syndrome — 41 (28,8 %), – PAH-CHD — 27 (19,0 %), – Non -PH CHD 16 (11,3 %) – Non-CHD PH 58 (40,8 %).		1. SF <30 µg/L, 2. TSAT < 20 %.		Change in blood iron parameters	Hematocrit, SI and SF increased

Note. 6MWD — 6-minute walk distance, CCB — Calcium channel blockers, CHD — congenital heart disease, ERA — endothelin receptor antagonists, ID — iron deficiency, iProst — inhaled prostanoid, PAH — pulmonary arterial hypertension, PDE-5i — phosphodiesterase type 5 inhibitor, RHC — right heart catheterization, SF — serum ferritin, sGC stim — soluble guanylyl cyclase stimulator, SI — serum iron, TKI — tyrosine kinase inhibitor, TSAAT — transferrin saturation, WHO — World Health Organization, QoL — quality of life

Заключение

Дефицит железа широко распространен у пациентов с легочной артериальной гипертензией различного генеза. В настоящее время механизмы возникновения дефицита железа у пациентов данной категории активно изучаются. Кроме того, применение некоторых групп препаратов ЛАГ-специфической терапии может приводить к нарушению гомеостаза железа и сопровождаться снижением уровня гемоглобина. К настоящему моменту доказано, что железодефицит даже без клинически выраженной анемии ухудшает симптоматику основного заболевания, снижает качество жизни пациентов, увеличивает количество декомпенсаций ХСН и связанных с ней госпитализаций. В повседневной клинической практике необходимо внедрять регулярную диагностику данного состояния для своевременного выявления железодефицита и оценки показаний к введению препаратов железа. Согласно последним клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества «Лёгочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая лёгочная гипертензия», утверждённым в 2024 году, следует проводить коррекцию дефицита железа и лечение анемии для профилактики прогрессирования заболевания (УУР С, УДД 5) [26]. Даже при отсутствии клинически выраженной анемии следует рассмотреть возможность коррекции дефицита железа у пациентов с ЛАГ (УУР С, УДД 5) [26] для улучшения симптомов основного заболевания, повышения толерантности к физической нагрузке и качества жизни. С сентября 2024 года на базе Самарского областного клинического кардиологического диспансера (ГБУЗ СОККД им. В.П. Полякова) (Самара) проводится исследование, целью которого является установление влияния коррекции железодефицита на качество жизни и прогноз у пациентов с легочной гипертензией. Следует особо подчеркнуть, что коррекция анемии и дефицита железа не заменяет ЛАГ-специфическую терапию, но является важным дополнением к комплексной терапии.

Ключевые моменты:

- Дефицит железа с/ без клинически выраженной анемией является нередкой проблемой у пациентов с легочной артериальной гипертензией.
- Должна проводиться регулярная диагностика железодефицита у данной группы пациентов для своевременной его коррекции.
- Применение карбоксимальтозата железа позволяет улучшить симптомы основного заболевания, толерантность к физической нагрузке и качество жизни.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Балькина К.В.: сбор и обработка материала, написание рукописи

Павлова Т.В.: анализ и интерпретация данных, редактирование рукописи

Дупляков Д.В.: разработка концепции и дизайна, научное консультирование, редактирование рукописи, утверждение окончательного варианта статьи

Author contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Balkina K.V.: collecting and processing material, manuscript writing

Pavlova T.V.: data interpretation and analysis, editing the article

Duplyakov D.V.: concept and design development, scientific advice, editing the article, approval of the final version of the manuscript

Список литературы / References:

1. Humbert M., Kovacs G., Hoeper M.M., et al. ESC/ERS Scientific Document Group. 4360 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *Eur Heart J.* 2022; 43(38): 3618–3731. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>
2. Simonneau G., Montani D., Celermajer D.S., et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 53:1801913. <https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018>
3. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Шмальц А.А., и др. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии (2023). 2024;(1):6-85. Chazova I.E., Martynyuk T.V., Shmalts A.A., et al. Eurasian recommendations for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (2023). 2024;(1):6-85. DOI: 10.38109/2225-1685-2024-1-6-85 (in Russian).
4. Hoeper M.M., Humbert M., Souza R. et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med.* 2016;4(4):306-22. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00543-3.
5. Anker S.D., Comin Colet J., Filippatos G. et al.; FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med.* 2009;361(25):2436-48. doi: 10.1056/NEJMoa0908355.
6. van Veldhuisen, D.J., Ponikowski, P., van der Meer, P. et al. Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients with Chronic Heart Failure and Iron Deficiency. *Circulation*, 2017,136, 1374-1383. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027https://doi.org/497
7. Sonnweber T., Nairz M., Theurl I. et al. The crucial impact of iron deficiency definition for the course of precapillary pulmonary hypertension. *PLoS ONE*, 2018, 13(8): e0203396. doi: 10.1371/journal.pone.0203396
8. Rhodes C.J., Howard L.S., Busbridge M. et al. Iron deficiency and raised hepcidin in idiopathic pulmonary arterial hypertension: clinical prevalence, outcomes, and mechanistic insights. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(3):300-9. doi: 10.1016/j.jacc.2011.02.057.
9. Rhodes C.J., Wharton J., Ghataorhe P. et al. Plasma proteome analysis in patients with pulmonary arterial hypertension: an observational cohort study. *Lancet Respir Med.* 2017;5(9):717-726. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30161-3.
10. Van Empel V.P., Lee J., Williams T.J., et al. Iron deficiency in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Heart Lung Circ.* 2014;23(3):287-92. doi: 10.1016/j.hlc.2013.08.007.
11. Willie C.K., Patrician A., Hoiland R.L., et al. Influence of iron manipulation on hypoxic pulmonary vasoconstriction and pulmonary reactivity during ascent and acclimatization to 5050 m. *J Physiol.* 2021;599(5):1685-1708. doi: 10.1113/JP281114.
12. Smith T.G., Balanos G.M., Croft Q.P. et al. The increase in pulmonary arterial pressure caused by hypoxia depends on iron status. *J Physiol.* 2008;586(24):5999-6005. doi: 10.1113/jphysiol.2008.160960.

13. Cotroneo E., Ashek A., Wang L. et al. Iron homeostasis and pulmonary hypertension: iron deficiency leads to pulmonary vascular remodeling in the rat. *Circ Res.* (2015) 116:1680–90. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305265
14. Lakhal-Littleton S., Crosby A., Frise M.C., et al. Intracellular iron deficiency in pulmonary arterial smooth muscle cells induces pulmonary arterial hypertension in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019; 116: 13122–13130. doi: 10.1073/pnas.1822010116.
15. Soon E., Treacy C.M., Toshner M.R., et al. Unexplained iron deficiency in idiopathic and heritable pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2011; 66: 326–332. DOI: 10.1136/thx.2010.147272
16. Rhodes C.J., Wharton J., Howard L., et al. Iron deficiency in pulmonary arterial hypertension: a potential therapeutic target. *Eur Respir J.* 2011;38(6):1453–60. doi: 10.1183/09031936.00037711.
17. Viethen T., Gerhardt F., Dumitrescu D., et al. Ferric carboxymaltose improves exercise capacity and quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension and iron deficiency: a pilot study. *Int J Cardiol.* (2014) 175:233–9. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.04.233.
18. Ruiter G., Manders E., Happé C.M., et al. Intravenous iron therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and iron deficiency. *Pulm Circ.* 2015; 5:466–72. DOI: 10.1086/682217
19. Blanche C., Alonso-Gonzalez R., Uribarra A., et al. Use of intravenous iron in cyanotic patients with congenital heart disease and/or pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2018; 267: 79–83. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.05.062.
20. Howard LSGE, He Jianguo, Geoffrey M.J. et al. Supplementation with Iron in Pulmonary Arterial Hypertension. Two Randomized Crossover Trials *Ann Am Thorac Soc.* 2021; 18(6): 981–988. doi: 10.1513/AnnalsATS.202009-1131OC
21. Kramer T., Wissmüller M., Natsina K. et al. Ferric carboxymaltose in patients with pulmonary arterial hypertension and iron deficiency: a long-term study, *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 2021, 12, 1501–1512, DOI: 10.1002/jcsm.12764.
22. Терещенко С.Н. Галявич А.С., Ускач Т.М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Рос. кардиол. журн.* 2020;25(11):311–74. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
Tereshchenko S.N. Galyavich A.S., Uskach T.M. et al. Chronic heart failure. *Clinical recommendations 2020. Russian cardiol. J* 2020; 25(11):311–74. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083 (in Russian).
23. Ponikowski P., Kirwan B.A., Anker S.D., et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet (London, England).* 2020;396(10266):1895–904. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32339-4
24. Мареев Ю.В., Гиляревский С.Р., Беграмбекова Ю.Л. и др. Согласованное мнение экспертов по поводу лечения дефицита железа у стабильных и декомпенсированных больных хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология.* 2021;61(4):73–8. DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1639
Mareev Yu.V., Gilyarevsky S.R., Begrambekova Yu.L. et al. The agreed opinion of experts on the treatment of iron deficiency in stable and decompensated patients with chronic heart failure. *Cardiology* 2021; 61(4): 73–8. DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1639 [in Russian]. DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1639
25. Жиленкова Ю.И., Золотова Е.А., Васильева Е.Ю. и др. Исследование обмена железа у пациентов с легочной артериальной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. *Клин. лаб. диагностика.* 2024; 69(6): 30–43. DOI: 10.17816/ cld629834
Zhilenkova Yu.I., Zolotova E.A., Vasilyeva E.Yu. et al. Study of iron metabolism in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin. Lab. diagnostics.* 2024; 69(6): 30–43. [in Russian]. DOI: 10.17816/ cld629834
26. Авдеев С.Н., Барбараш О.Л., Валиева З.С. и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал.* 2024; 29(11): 6161. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6161.
Avdeev S.N., Barbarash O.L., Valieva Z.S. et al. 2024 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Russian Journal of Cardiology.* 2024; 29(11): 6161. [in Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6161. EDN MYEOVA
27. Broberg C.S., Jayaweera A.R., Diller G.P. et al. Seeking the Optimal Relation between Oxygen Saturation and Hemoglobin Concentration in Adults with Cyanosis from Congenital Heart Disease. *Am J Cardiol.* 2011; 107: 595–9

Информация об авторах

Балькина Ксения Васильевна — врач — кардиолог ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова, аспирант кафедры пропедевтической терапии с курсом кардиологии ГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, e-mail: kseniabal@list.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0000-3615-2143>

Павлова Татьяна Валентиновна — д.м.н., зав. отделением клинических исследований ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова; профессор кафедры пропедевтической терапии с курсом кардиологии ГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, e-mail: ptvsam63@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3301-1577>

Дупляков Дмитрий Викторович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтической терапии с курсом кардиологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министрства здравоохранения Российской Федерации; заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова», Самара, e-mail: duplyakov@yahoo.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6453-2976>

Information about the authors

Ksenia V. Bal'kina — cardiologist, State Budgetary Healthcare Institution Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary named after V.P. Polyakov, Graduate Student of the Department of Propaedeutic Therapy with a Course in Cardiology, Samara State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Samara, e-mail: kseniabal@list.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0000-3615-2143>

Tatyana V. Pavlova — MD, PhD, Head of the Clinical Research Department, Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary named after V.P. Polyakov; Professor of the Department of Propaedeutic Therapy with a Course in Cardiology, Samara State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Samara, e-mail: ptvsam63@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3301-1577>

Dmitry V. Duplyakov — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Propaedeutic Therapy with a Course in Cardiology, Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary named after V.P. Polyakov, Samara, e-mail: duplyakov@yahoo.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6453-2976>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-2-102-116

УДК 616.126.32-008.9-073.43-085

EDN: DMBCTW



Г.А. Игнатенко¹, Г.Г. Тарадин¹, Л.В. Кононенко¹,
И.В. Ракитская¹, Ю.С. Кагитина², Б.Д. Прендергаст^{3,4}

¹— Федеральное Государственное Бюджетное Образовательное Учреждение Высшего Образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Донецк, Россия

²— Государственное бюджетное учреждение Донецкой Народной Республики «Республиканская клиническая больница имени М.И. Калинина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Донецк, Россия

³— Кливленд Клиника Лондона, Лондон, Великобритания

⁴— Госпиталь Томаса, Лондон, Великобритания

КЛАПАННАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА ПРИ АНТИФОСФОЛИПИДНОМ СИНДРОМЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

G.A. Ignatenko¹, G.G. Taradin¹, L.V. Kononenko¹,
I.V. Rakitskaya¹, Y.S. Kagitina², B.D. Prendergast^{3,4}

¹— The Federal State-Funded Educational Institution of Higher Education Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Ministry of Health of the Russian Federation, Donetsk, Russia

²— State Budgetary Institution of the Donetsk People's Republic «M.I. Kalinin's Republican Clinical Hospital» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Donetsk, Russia

³— Cleveland Clinic London, London, UK

⁴— Thomas' Hospital, Westminster Bridge Road, London, UK

Valvular Heart Disease In Antiphospholipid Syndrome (Review)

Резюме

Обзор посвящен особенностям клапанной болезни сердца (КБС) при антифосфолипидном синдроме (АФС). Кроме эпидемиологических данных и классификационных критериев АФС, приводятся сведения о распространенности, патогенетических механизмах, патоморфологических особенностях КБС, которая характеризуется веррукозным эндокардитом (или эндокардитом Либмана-Сакса), утолщением створок и дисфункцией клапанов. Основные патогенетические события КБС обусловлены воздействием антифосфолипидных антител, локальной агрегацией тромбоцитов, миграцией воспалительных клеток и отложением иммунных комплексов. Течение КБС при АФС нередко осложняется тромбозомболическими осложнениями, включая эмболизацию артерий головного мозга и коронарных артерий. Диагностика КБС при АФС основывается на результатах эхокардиографии (ЭхоКГ), что позволяет выявить утолщение створок, веррукозные образования и оценить функцию клапанного аппарата. Использование чреспищеводной ЭхоКГ позволяет уточнить особенности клапанного поражения при неубедительных результатах трансторакальной ЭхоКГ. Обсуждаются вопросы ведения больных с АФС, имеющих КБС, с оценкой результатов применения антитромбоцитарной, антикоагулянтной, иммуносупрессивной терапии и хирургической коррекции выраженной клапанной патологии. Выполнение кардиохирургических вмешательств ассоциируется с повышенным риском развития послеоперационных осложнений, обусловленных кровотечениями или тромбозом, а также смертности.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, клапанная болезнь сердца, эндокардит Либмана-Сакса, вальвулит, эхокардиография, лечение, тромбозомболические осложнения

Конфликт интересов

Соавтор статьи Игнатенко Г.А. является членом редакционного совета журнала «Архивъ внутренней медицины». Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Игнатенко Г.А. не участвовал в принятии решения о публикации этой статьи. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 26.11.2024 г.

Одобрена рецензентом 16.12.2024 г.

Принята к публикации 25.12.2024 г.

Для цитирования: Игнатенко Г.А., Тарадин Г.Г., Кононенко Л.В. и др. КЛАПАННАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА ПРИ АНТИФОСФОЛИПИДНОМ СИНДРОМЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(2): 102-116. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-2-102-116. EDN: DMBCTW

Abstract

The review concerns special aspects of valvular heart disease (VHD) in antiphospholipid syndrome (APS). In addition to epidemiological data and classification criteria for APS, information is provided on the prevalence, pathogenetic mechanisms, and pathomorphological features of VHD, which is characterized by verrucous endocarditis (or Libman-Sacks endocarditis), thickening of the leaflets and valve dysfunction. The main pathogenetic events of VHD are caused by the effects of antiphospholipid antibodies, local platelet aggregation, migration of inflammatory cells and deposition of immune complexes. The course of VHD in APS is often complicated by thromboembolic complications, including embolization of the cerebral arteries and coronary arteries. Diagnosis of VHD in APS is based primarily on the results of echocardiography, which allows to identify leaflet thickening, verrucous vegetations and assess the function of the valve apparatus. The use of transesophageal echocardiography makes it possible to clarify the features of valvular lesions in case of inconclusive results of transthoracic echocardiography. The issues of management of patients with and VHD are discussed, with an assessment of the results of the use of antiplatelet, anticoagulant, immunosuppressive therapy and surgical correction of severe valvular pathology. Cardiac surgery is associated with an increased risk of postoperative complications due to bleeding or thrombosis, as well as mortality.

Key words: antiphospholipid syndrome, valvular heart disease, Libman-Sacks endocarditis, valvulitis, echocardiography, treatment, thromboembolic complications

Conflict of interests

Co-author of the article Ignatenko G.A. is a member of the editorial council of the journal «The Russian Archives of Internal Medicine». The article passed the journal's peer review procedure. Ignatenko G.A. was not involved in the decision to publish this article. The authors did not declare any other conflicts of interest

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 26.11.2024

Reviewer approved 16.12.2024

Accepted for publication on 25.12.2024

For citation: Ignatenko G.A., Taradin G.G., Kononenko L.V. et al. Valvular Heart Disease in Antiphospholipid Syndrome (Review). The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(2): 102-116. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-2-102-116. EDN: DMBCTW

АФС — антифосфолипидный синдром, аФЛ — антифосфолипидные антитела, аКЛ — антитела к кардиолипину, β_2 ГП1 — антитела к β_2 -гликопротеину 1, ВАК — волчаночный антикоагулянт, СКВ — системная красная волчанка, КБС — клапанная болезнь сердца, АСР — американская коллегия ревматологов, EULAR — Европейская ассоциация по борьбе с ревматизмом, Эхо-КГ — эхокардиография, МК — митральный клапан, АК — аортальный клапан, ТК — трикуспидальный клапан, ЭЛС — эндокардит Либмана-Сакса, ИЭ — инфекционный эндокардит, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, ТТЭ — трансторакальная ЭхоКГ, ТЭЭ — трансэзофагеальная ЭхоКГ, НБТЭ — небактериальный тромботический эндокардит, АКТ — антикоагулянтная терапия, ГКХ — гидроксиклорохин, ГК — глюкокортикоиды

Введение

Антифосфолипидный синдром (АФС) — системное аутоиммунное заболевание, которое характеризуется венозными, артериальными или микрососудистыми тромбозами и/или патологией беременности при лабораторных доказательствах персистирующих антифосфолипидных антител (аФЛ), таких как антител к кардиолипину (аКЛ), антител к β_2 -гликопротеину 1 (β_2 ГП1) и волчаночного антикоагулянта (ВАК) [1, 2].

АФС может быть первичным, при отсутствии у пациента признаков какого-либо заболевания, либо вторичным, развивающимся на фоне другого патологического состояния, например аутоиммунного заболевания (чаще всего системной красной волчанки, СКВ), новообразований и приёма лекарственных препаратов. АФС может также осложнять течение различных инфекционных заболеваний, в том числе коронаровирусной инфекции (COVID-19) [1, 3, 4].

Согласно данным метаанализа, заболеваемость и распространенность АФС составляют 1-2 случая на

100 тыс. и 40-50 случаев на 100 тыс. человек соответственно [4, 5]. АФС является основной причиной инсульта у молодых людей, в 33% случаев — инсульта у лиц до 50 лет и в 20% случаев — рецидивирующего выкидыша плода [6].

При АФС может отмечаться поражение практически любого органа, что обусловлено в основном развитием тромботических и атеросклеротических процессов [1, 2, 7]. Кардиальная патология при АФС оказывает существенное влияние на клиническую картину, течение, прогноз заболевания и нередко приводит к тяжелым осложнениям и смертельному исходу. Поражения сердца при АФС достаточно разнообразны и включают клапанную болезнь сердца (КБС), тромботическую и атеросклеротическую окклюзию коронарных артерий, дисфункцию и дилатацию желудочков, интракардиальный тромбоз и легочную гипертензию [8, 9]. В настоящем обзоре представлены данные, посвященные распространенности, патогенезу, патоморфологии, диагностике и современным методам

лечения КБС при АФС. При работе с источниками использовались поисковые запросы по ключевым словам в базах данных РИНЦ, eLibrary, PubMed. В обзор были включены англо- и русскоязычные статьи, опубликованные за период 2014-2024 гг. В анализ включены также фундаментальные исследования, выполненные в более раннее время, но представляющие высокую ценность в изучении данной проблемы. Ключевыми словами для литературного поиска являлись: антифосфолипидный синдром (antiphospholipid syndrome), клапанная болезнь сердца (valvular heart disease), эндокардит Либмана-Сакса (Libman-Sacks endocarditis), вальвулит (valvulitis), эхокардиография (echocardiography), лечение (treatment), тромбоемболические осложнения, события (thromboembolic complications, events). В центре внимания фигурировали статьи, опубликованные в научных журналах, прошедшие процедуру рецензирования.

Диагностика антифосфолипидного синдрома

В настоящее время отсутствуют как таковые диагностические критерии АФС, однако широко используются классификационные критерии, разработанные в основном для проведения клинических и междисциплинарных исследований с целью выявления гомогенных групп больных [10, 11]. Классификационные критерии АФС обычно включают его наиболее специфические проявления: артериальный, венозный тромбоз, тромбоз мелких сосудов, невынашивание беременности при выявлении аФЛ. Постановка диагноза «АФС» больному в каждом конкретном случае основывается, кроме лабораторных показателей, на совокупности всех клинических проявлений, учитывая также неспецифичные проявления заболевания [12]. Таким образом, классификационные критерии АФС в клинической практике используются больше для обоснования и подтверждения диагноза [12, 13].

Впервые классификационные критерии были предложены после VIII Международного конгресса по АФС, который состоялся в Саппоро (Япония) в 1998 г. При обсуждении критериев эксперты рабочей группы отмечали, что некоторые клинические проявления АФС (в частности, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, *livedo reticularis*, КБС) хотя иногда и ассоциируются с АФС, однако не имеют таких сильных ассоциаций, как признаки, относящиеся к предложенным классификационным критериям. В ноябре 2004 г. на отдельном симпозиуме, посвященном обсуждению критериев АФС в рамках XI Международного конгресса по АФС в Сиднее (Австралия), были предложены новые критерии, которые отличались от предыдущих Саппоровских формулировкой лабораторных критериев [14]. Кроме того, предложены формулировки тех клинических проявлений, в том числе КБС, которые не вошли в классификационные критерии, но, по мнению экспертов, их целесообразно использовать для диагностики отдельных пациентов, в качестве вероятных,

некритериальных признаков АФС или характеристик, ассоциированных с АФС [15].

В 2023 г. опубликованы классификационные критерии, разработанные Американской коллегией ревматологов (ACR) совместно с Европейской ассоциацией по борьбе с ревматизмом (EULAR), на основе современного понимания АФС, позволяющего взвешивать отдельные критерии, с отличными рабочими характеристиками и максимально возможной специфичностью критериев [2] (Табл. 1).

Следует отметить, что 5-ый клинический домен представлен вариантами КБС: утолщением створок клапана и/или клапанной вегетацией, оцениваемых по относительно высокому весу — 2 и 4 балла, соответственно.

По сравнению с Сиднеевскими критериями 2006 г. в критериях ACR/EULAR 2023 г. изменена формулировка КБС [2, 14] (Табл. 2). В последних критериях предоставлены значения толщины створок в зависимости от возраста, дополнено описание вегетаций, как ворсинчатые, дольчатые или округлые образования, с указанием чаще встречаемого размера (<1 см) и возможностью расположения вегетаций не только на митральном (МК) и аортальном клапане (АК), но и на любой стороне створок любого клапана.

Особенности клапанной болезни сердца при антифосфолипидном синдроме

КБС является наиболее частой кардиальной патологией при АФС, регистрируемая примерно у трети пациентов. У больных с первичным или вторичным АФС основные изменения эндокарда представлены утолщением створок клапанов и вегетациями. Наиболее часто поражается МК — в 33,3-88,8% случаев, несколько реже АК — 13,1-51,3%, трикуспидальный клапан (ТК) — 3-12% и клапан легочной артерии — 1% [15-22]. Среди причин преобладания поражений левосторонних клапанов рассматривают большую уязвимость эндотелия к микроповреждениям за счет срезающего стресса и более высокой нагрузки при систолическом изгнании крови из левого желудочка [23].

Как правило, недостаточность клапанов преобладает над стенозом и обычно не сопровождается существенными гемодинамическими нарушениями. Частота гемодинамически значимых клапанных поражений при АФС составляет примерно 1-4% [22]. Характер поражения клапанов может проявляться в виде глобального утолщения створок, локализованного утолщения, обычно охватывающего проксимальную или среднюю часть створки, неравномерных узелков или веррукозных вегетаций на створках (известные как эндокардит Либмана-Сакса, ЭЛС); дисфункции клапана от умеренной степени до тяжелой [9, 15, 17, 20, 24, 25].

В проспективном исследовании N. Nagy et al. [26] сравнивали частоту вариантов КБС у больных СКВ, имеющих аФЛ (n=258, 69,9%) и без аФЛ (n=111, 30,1%).

Таблица 1. Классификационные критерии антифосфолипидного синдрома (ACR/EULAR, 2023г.)
Table 1. Classification criteria for antiphospholipid syndrome (ACR/EULAR, 2023)

Клинические критерии Clinical criteria	Вес, баллы Weight, scores	Клинические критерии Clinical criteria	Вес, баллы Weight, scores
Домен 1 — Макроваскулярные проявления (венозный тромбоз, ВТЭ) • ВТЭ с профилем ВТЭ высокого риска • ВТЭ без профиля ВТЭ высокого риска	1 3	<ul style="list-style-type: none"> Преэклампсия с тяжелыми проявлениями (<34 нед. 0 дней) или плацентарная недостаточность с тяжелыми проявлениями (<34 нед. 0 дней) с/без смерти плода Преэклампсия с тяжелыми проявлениями (<34 нед. 0 дней) и плацентарная недостаточность с тяжелыми проявлениями (<34 нед. 0 дней) с/без смерти плода 	3 4
Domain 1 — Macrovascular (venous thromboembolism, VTE) • VTE with a high-risk VTE profile • VTE without a high-risk VTE profile	1 3		Domain 4 — Obstetric • ≥3 consecutive pregnancy loss before 10 weeks and/or early fetal loss (10 weeks 0 days and 15 weeks 6 days) • Fetal death (16 weeks 0 days — 34 weeks 0 days) without preeclampsia with severe features or placental insufficiency with severe features • Preeclampsia with severe features (<34 weeks 0 days) or placental insufficiency with severe features (<34 weeks 0 days) with/without fetal death • Preeclampsia with severe features (<34 weeks 0 days) and placental insufficiency with severe features (<34 weeks 0 days) with/without fetal death
Домен 2 — Макроваскулярные проявления (артериальный тромбоз, АТ) • АТ с профилем АТ высокого риска • АТ без профиля АТ высокого риска	2 4	Домен 5 — Клапанная болезнь сердца • утолщение створки клапана • вегетация на клапане	2 4
Domain 2 — Macrovascular (arterial thrombosis, AT) • AT with a high-risk CVD profile • AT without a high-risk CVD profile	2 4	Domain 5 — Cardiac valve • Valve thickening • Valve vegetation	2 4
Домен 3 — Микрососудистые проявления Предполагаемые (один или более из следующих): • Мраморная кожа (осмотр) • Изменения по типу ливедоидной васкулопатии (осмотр) • Острая/хроническая нефропатия, обусловленная аФЛ (осмотр или лаборат.) • Легочное кровотечение (симптомы или визуализация)	2	Домен 6 — Гематологические проявления • Тромбоцитопения (20-130×10 ⁹ /л)	2
Выявленные (один или более из следующих): • Ливедоидная васкулопатия (морфология) • Острая/хроническая нефропатия, обусловленная аФЛ (морфология) • Легочное кровотечение (БАЛ или морфология) • Поражение миокарда (визуализация или морфология) • Кровоизлияние в надпочечники (визуализация или морфология)	5	Domain 6 — haematology • Thrombocytopenia (20-130×10 ⁹ /liter)	2
Domain 3 — Microvascular Suspected (one or more of the following): • livedo racemosa (by physical examination) • livedoid vasculopathy lesions (by physical examination) • Acute/chronic aPl nephropathy (by physical examination or laboratory tests) • Pulmonary hemorrhage (by clinical symptoms and imaging)	2	Лабораторные критерии Laboratory Criteria	
Established (one or more of the following): • livedoid vasculopathy (by pathology) • Acute/chronic aPl nephropathy (by pathology) • Pulmonary hemorrhage (by BAL or pathology) • Myocardial disease (by imaging or pathology) • Adrenal hemorrhage or microthrombosis (by imaging or pathology)	5	Домен 7 — Определение аФЛ с помощью функционального анализа, основанного на коагуляции • Положительный ВАК (однократно) • Положительный ВАК (персистирующий)	1 5
Домен 4 — Акушерские проявления • ≥ 3 следующих подряд смерти в периоде до 10 нед. и/или ранняя фетальная гибель плода (10 нед. 0 дней — 15 нед. 6 дней) • Гибель плода (16 нед. 0 дней — 34 нед. 0 дней) при отсутствии преэклампсии с тяжелыми проявлениями или плацентарной недостаточностью с тяжелыми проявлениями	1 1	Domain 7 — aPL test by coagulation-based functional assay • Positive LAT (single-one time) • Positive LAT (persistent)	1 5
		Домен 8 — Определение аФЛ с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) аКЛ и/или β₂ГП1 • Умеренно или резко положительные (IgM) (аКЛ и/или β ₂ ГП1) • Умеренно положительные (IgG) (аКЛ и/или β ₂ ГП1) • Резко положительные (IgG) (аКЛ или β ₂ ГП1) • Резко положительные (IgG) (аКЛ и β ₂ ГП1)	1 4 5 7
		Domain 8 — aPL testing by solid-phase assays: aCL and/or anti-β₂GPI antibody enzyme-linked immunosorbent assay • Moderate or high positive (IgM alone) (aCL and/or anti-β ₂ GPI) • Moderate positive (IgG) (aCL and/or anti-β ₂ GPI) • High positive (IgG) (aCL or anti-β ₂ GPI) • High positive (IgG) (aCL and anti-β ₂ GPI)	1 4 5 7

Примечание. АФС классифицируется для исследовательских целей, если имеется как минимум 3 балла по клиническим доменам **и** как минимум 3 балла по лабораторным доменам

Сокращения: АТ — артериальный тромбоз, ВТЭ — венозный тромбоз, аФЛ — антифосфолипидные антитела, БАЛ — бронхоальвеолярный лаваж, АД — артериальное давление, ВАК — волчаночный антикоагулянт, аКЛ — антитела к кардиолипину, β₂ГП1 — антитела к β₂-гликопротеину 1. Адаптировано из M. Barbhaiya et al. [2].

Note. APS is classified for research purposes if there are at least 3 points from clinical domains **and** at least 3 points from laboratory domains

Abbreviations: AT — arterial thrombosis, VTE — venous thromboembolism, aPL — Antiphospholipid antibody, BAL — bronchoalveolar lavage, BP — blood pressure, CVD — cardiovascular disease, LAT — lupus anticoagulant, aCL — anticardiolipin antibody, anti-β₂GPI — anti-β₂-glycoprotein I antibody. Adapted from M. Barbhaiya et al. [2].

Таблица 2. Сравнение формулировок клапанной болезни сердца при АФС по материалам Конгрессов по АФС 2006 и 2023 гг.

Классификационные критерии АФС, 2006 г. Определение аФЛ-ассоциированной КБС	Классификационные критерии АФС, 2023 г. Домен 5. Кардиальный клапан
<p>Сочетание аФЛ (лабораторные критерии АФС) наряду с:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ЭхоКГ-определением поражений и/или Регургитацией и/или стенозом МК и/или АК или любой комбинацией из вышеуказанных. - К характерным поражениям клапана относят: - Клапанное утолщение >3 мм. - Локализованное утолщение, затрагивающее проксимальную или среднюю часть створки клапана. - Узелки неправильной формы на предсердной поверхности края МК и/или сосудистой поверхности АК. 	<p>Критерий включения и:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Клапанное утолщение - Утолщение МК определяется при >4 мм в возрасте 20-39 лет; >5 мм в возрасте >40 лет; и >3 мм для любого клапана в любом возрасте (утолщение клапан может сопровождаться клапанной дисфункцией (регургитацией или стенозом)). - Vegetация на клапане определяется как ворсинчатые, дольчатые или округлые образования, обычно расположенные на предсердной стороне атриоventрикулярных клапанов (МК и трикуспидальный клапан) или на желудочковой поверхности АК, но могут также располагаться на любой стороне любого клапана (размер значительно варьирует, но обычно <1 см).

Примечания: АФС — антифосфолипидный синдром; ЭхоКГ — эхокардиография; АК — аортальный клапан; МК — митральный клапан; аФЛ — антифосфолипидные антитела. Адаптировано из S. Miyakis et al. [14] и M. Barbhaiya et al. [2]

Table 2. Comparison of formulations of valvular heart disease in APS based on the materials of the APS Congresses 2006 and 2023

The 2006 APS classification criteria Definition of aPL-associated valvular heart disease	The 2023 APS classification criteria Domain 5 — Cardiac valve
<p>Coexistence of aPL (Laboratory Criteria for APS) along with:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Echocardiographic detection of lesions and/or Regurgitation and/or stenosis of mitral and/or aortic valve or any combination of the above. - Defining valve lesions include: - Valve thickness >3 mm, - Localized thickening involving the leaflet's proximal or middle portion, - Irregular nodules on the atrial face of the edge of the mitral valve, and/or the vascular face of the aortic valve. 	<p>Criteria for inclusion and:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Valve thickening - MV thickening is defined as >4 mm between ages 20–39 years; >5 mm for those older than age 40 years, and >3 mm for other valves for any age (valve thickening can be associated with valvular dysfunction (regurgitation or stenosis)). - Valve vegetation is defined as shaggy, lobulated, or rounded masses typically located on the atrial side of atrioventricular valves (MV and tricuspid valve) or ventricular side of the AV, but can be located on any side of any valve (size is highly variable but usually <1 cm).

Notes: APS — antiphospholipid syndrome; AV — aortic valve; MV — mitral valve; aPL — antiphospholipid antibodies. Adapted from S. Miyakis et al. [14] и M. Barbhaiya et al. [2]

Все кардиальные проявления чаще встречались в группе пациентов с аФЛ, но существенное различие было выявлено для трикуспидальной (31,4 % vs. 18,0 %, $p=0,008$) и митральной недостаточности (33,7 % vs. 21,6 %, $p=0,02$). Кроме того, у пациентов с аФЛ отмечено статистически значимое преобладание таких клинических проявлений СКВ, как поражения ЦНС ($n=73$, 28,3 % vs $n=14$, 12,6 %, $p=0,001$), периферической нервной системы ($n=32$, 12,4 % vs $n=6$, 5,4 %, $p=0,043$) и психиатрических расстройств ($n=60$, 23,3 % vs $n=14$, 12,6 %, $p=0,019$), что в определенной степени может быть обусловлено КБС и её осложнениями.

По результатам крупного систематического обзора и метаанализа, выполненного S. Zuily et al. [27], наличие аФЛ у пациентов с СКВ ассоциируется с 3-кратным повышением риска развития КБС, включая ЭЛС. Полученные данные являются наиболее убедительными доказательствами связи между аФЛ и поражениями клапанного аппарата сердца.

В метаанализе 25 исследований с общим количеством 8089 пациентов СКВ выявлено, что наличие аФЛ существенно увеличивало риск КБС (OR=2,24, 95 % ДИ: 1,58-3,18, $p < 0,001$) [22]. Примечательно, что из лабораторных показателей наиболее высокий риск КБС характерен для ВАК (OR=4,90, 95 % ДИ: 2,26-10,60, $p < 0,001$). Положительный тест на аКЛ удваивал риск КБС (OR=2,69, 95 % ДИ: 1,47-4,93, $p=0,001$),

а на β_2 ГП1 увеличивал его на 70 % (OR=1,70, 95 % ДИ: 1,17-2,45, $p=0,005$).

Патогенез

Патогенетические механизмы КБС при АФС в настоящее время до конца не изучены, однако полагают, что ведущую роль в поражении эндокарда играют именно аФЛ [9, 17, 28, 29]. Обсуждаются воспалительные и тромботические механизмы, задействованные за счет выработки аФЛ [25, 30]. При АФС повреждение эндотелия возникает в результате действия аутоантител, направленных на отрицательно заряженные фосфолипиды мембран эндотелия, микротравматизации эндотелия, обусловленной воздействием срезающего стресса или турбулентности кровотока, а также продукции аутоантител благодаря молекулярной мимикрии, вызванной инфекционными агентами [9, 19, 25, 31]. Повреждение клапанного эндотелия приводит к локальной агрегации тромбоцитов, миграции воспалительных мононуклеаров и отложению иммунных комплексов, образующих тромб, переплетенный с фибрином [32]. Несколько исследований продемонстрировали положительную корреляцию между титрами аКЛ и тяжестью КБС [15-17, 25, 33, 34]. Изначальные воспалительные изменения обуславливают последующее субэндокардиальное воспаление, сосудистую

пролиферацию, фиброз, кальцификацию, что вызывает утолщение, ригидность створок и в части случаев срастание их по комиссурам [35, 36].

L. Ziporen et al. [36] обнаружили депозиты аФЛ и компоненты комплемента в ткани деформированных клапанов сердца у больных с первичным АФС и ассоциированным с СКВ. Полученные данные свидетельствуют о патогенетической значимости аФЛ в развитии поражений клапанов при АФС. Более того, в пораженных клапанах больных с АФС были выявлены антитела к b_2 ГП1, среди которых по меньшей мере два пептида, связанных с b_2 ГП1, являлись целевыми эпитопами для этих антител [37]. Пептиды имели аналогичную аминокислотную последовательность с различными бактериальными и вирусными антигенами. На основе полученных данных авторы предположили, что небактериальный ЭЛС может иметь опосредованное инфекционное происхождение вследствие молекулярной мимикрии и продукции антител, первоначально направленных на инфекционные антигены.

Полагают, что аФЛ и, особенно, ВАК, ассоциирующийся с выраженным гиперкоагуляционным состоянием [38], имеют решающее значение в патогенезе деструкции клапанов сердца при СКВ [25, 30]. Образование ЭЛС считается вторичным по отношению к отложению фибрино-тромбоцитарных тромбов на пораженном клапане. Вполне вероятно, что аФЛ способствуют образованию тромбов на клапанах, которые уже были повреждены воспалительным процессом [17, 25].

В исследовании Ю.С. Бахаревой и др. при изучении роли полиморфизмов 18 генов-кандидатов в развитии эндокардита неинфекционного генеза у пациентов с АФС выявлено, что полиморфизмы некоторых генов достоверно ассоциированы с развитием клапанного поражения, предполагая генетическую предрасположенность у таких больных [20].

Патоморфология

Гистологическая картина аФЛ-ассоциированной вальвулопатии неспецифична и включает фиброз, кальцификацию, пролиферацию сосудов, веррукозные образования на поверхности клапанного эндокарда и тромбоз внутриклапанных капилляров. Типичные веррукозные вегетации представлены невысокими, плоскими бородавчатоподобными образованиями с фиброзной бляшкой и очаговой кальцификацией. Образование вегетаций сопровождается выраженным рубцеванием, разрастанием фиброзной ткани, что нередко приводит к утолщению створок и деформации клапана с развитием в дальнейшем клапанной дисфункции [9, 31]. Как правило, вегетации при АФС малого размера (до 10 мм), но иногда могут быть большими (≥ 10 мм) и располагаются в любом месте эндокардиальной поверхности, иногда приводя к выраженной недостаточности клапана. Вегетации характерные для ЭЛС при СКВ обнаруживаются примерно у 10% больных и коррелируют с длительностью, активностью заболевания и наличием аКЛ [9, 24].

Клинические проявления

АФС нередко протекает бессимптомно или со стертыми клиническими проявлениями, что затрудняет своевременную диагностику самого синдрома и КБС. Клинические проявления и данные инструментальных методов исследования могут напоминать картину инфекционного эндокардита (ИЭ) или ревматической болезни сердца. Нередко крупные вегетации ЭЛС имитируют кардиальные миксомы [35, 40]. При развитии недостаточности клапанов или стеноза клинические проявления обусловлены соответствующей клапанной патологией. Большинство пациентов остаются бессимптомными в течение довольно длительного периода времени и лишь у немногих развивается сердечная недостаточность, а также возникает необходимость в кардиохирургическом вмешательстве [31, 41]. Отсутствие или сглаженность симптомов КБС является причиной отсутствия пристального внимания со стороны клиницистов на предмет вероятности поражения эндокарда при АФС [15].

КБС при АФС требует повышенного внимания не только из-за развития дисфункции клапанов, но также вследствие риска артериальных тромбоэмболических осложнений (ТЭО), включая инсульты [20, 25, 42]. В отличие от ИЭ, вегетации ЭЛС стерильны, более рыхлы и склонны к эмболизации [19, 43]. В случаях АФС с поражением МК частота артериальной эмболизации достигает 77% [23].

В проспективном исследовании J. Pardos-Géa et al. показано, что КБС у больных АФС ассоциируется с риском артериального тромбоза в 8,4 раза больше в течение 12-летнего периода [44]. Аналогичные результаты получены в проспективном исследовании S. Morelli et al. [45], где отмечено, что КБС левосторонней локализации является мощным фактором риска развития цереброваскулярных событий у больных СКВ. Авторы обнаружили, что наличие КБС ассоциируется с 10,8-кратным увеличением риска инсульта и/или транзиторной ишемической атаки.

В 2005 г. С.А. Roldan et al. [46] предположили, что КБС у пациентов СКВ является причиной ишемического повреждения головного мозга и сердечно-сосудистой патологии. При обследовании 37 больных СКВ было установлено, что ВАК, наличие умеренно-выраженного утолщения створок МК или митральной недостаточности сопровождалось с 10-кратно увеличенным риском развития мозгового инфаркта. Кроме того, у больных СКВ КБС, выявленная при трансторакальной ЭхоКГ (ТТЭ), является независимым предиктором мозгового повреждения по результатам магнитно-резонансной томографии (мозговые инфаркты, повреждения белого вещества или небольшие точечные повреждения), неврологических нарушений (инсульты, транзиторные ишемические атаки, когнитивная дисфункция) и психиатрических расстройств (острое состояние спутанности сознания, припадки или психоз) [47].

В крупном исследовании 284 больных с АФС I. Krause et al. [48] обнаружили, что КБС ассоциируется

с более высокими уровнями нарушений мозгового кровообращения, эпилепсии и мигрени. Субанализ выявил значимую связь между КБС (наличие вегетаций и/или утолщения створок клапанов) и всеми поражениями ЦНС у больных с первичным АФС, но среди пациентов со вторичным АФС, ассоциированным с СКВ, такой взаимосвязи выявлено не было.

R. Severa et al. [49] показали, что у больных с АФС уровни развития ТЭО в первые 5 и последующие 5 лет наблюдения составили 16,6% и 14,4% соответственно. Согласно результатам ряда исследований при АФС наиболее частыми ТЭО регистрируются инсульты (19,8-35,2%), инфаркт миокарда (7,4-8,64%), транзиторные ишемические атаки (4,7%), тромбозы глубоких вен (4,3%) и тромбоэмболия легочной артерии (3,5%) [20, 48, 49].

Данные проспективного наблюдения за 53 больными с АФС в течение 12-летнего периода демонстрируют, что наличие КБС достоверно чаще сопровождается развитием ТЭО [44]. Так, у больных, имевших ЭхоКГ-признаки вальвулопатии в начале наблюдения, по сравнению с группой пациентов без признаков КБС значительно чаще регистрировались артериальный тромбоз (69% vs. 20%, $p < 0,001$), факторы риска атеросклероза (62% vs. 29%, $p = 0,01$), *livedo reticularis* (48% vs. 16%, $p = 0,01$) и мигрень (41% vs. 12%, $p = 0,02$). Наличие КБС (утолщение створок и веррукозные вегетации) может быть фактором риска поражения ЦНС, раннего развития атеросклероза и тяжелого течения основного заболевания [44].

Результаты недавно опубликованного исследования S.Niznik et al. [42], посвященные изучению клинических особенностей и исходов первичного АФС с КБС, показывают, что у пациентов с АФС и КБС существенно чаще отмечаются цереброваскулярные события (56,3% vs 25%, $p = 0,005$) и *livedo reticularis* (24,2% vs 7,8%, $p = 0,013$), чем у больных, без поражения клапанов. Более того, по сравнению с больными АФС без клапанной патологии, среди пациентов с АФС и наличием КБС значительно чаще наблюдалось развитие катастрофического АФС (12,1% vs 2,4%, $p = 0,034$), рецидивирующего тромбоза (33,3% vs 4,7%, $p < 0,001$) и возникала необходимость в проведении эффективных методов лечения (применение внутривенного иммуноглобулина, плазмафереза или ритуксимаба). На основании более тяжелого течения АФС у пациентов с КБС авторы полагают, что клапанная патология представляет собой категорию больных АФС высокого риска [42].

Диагностика клапанной болезни сердца при антифосфолипидном синдроме основывается на данных, прежде всего, ТТЭ, чувствительность и специфичность которой составляет 35-45% и 75%, соответственно. Наиболее частыми ЭхоКГ-признаками являются локальное утолщение проксимальной и средней части створок, диффузное увеличение толщины створок (> 3 мм), неравномерные узелки на любой стороне створки любого клапана (чаще на МК и/или АК), вегетации на эндокарде [9]. Нередко регистрируются так называемые «целующиеся поражения», располагающи-

ся на противоположных сторонах линии закрытия как МК, так и АК [25, 50].

По данным проспективных ЭхоКГ-исследований КБС при АФС сохраняются или прогрессируют с течением времени независимо от использования антикоагулянтной или антитромбоцитарной терапии [24, 50].

Проведение ТТЭ следует рассматривать в качестве первичного скрининга КБС при АФС, а также для контроля эффективности антикоагулянтной терапии (АКТ), которая позволяет в некоторых случаях добиться уменьшения или исчезновения вегетаций [9].

При проведении трансэзофагеальной ЭхоКГ (ТЭЭ) чувствительность возрастает (73-97%), однако при этом снижается её специфичность (37%). Применение ТЭЭ оправдано для уточнения особенностей КБС, для выявления тех изменений, которые не идентифицируются с помощью ТТЭ [18, 41, 51, 52]. Более высокие результаты визуализации веррукозного эндокардита при ТЭЭ обусловлены использованием высокочастотных датчиков, позволяющих получить изображения лучшего качества с обнаружением более мелких изменений. По результатам метаанализа 11 исследований частота КБС у больных СКВ по данным ТТЭ и наличием аФЛ достоверно выше, чем среди пациентов с отрицательными аФЛ: 131/300 (44%) vs 120/488 (25%), $p < 0,0005$ [41]. В то же время, обнаружена сравнимая частота признаков КБС по данным ТЭЭ у больных СКВ с и отсутствием аФЛ: 30/50 (60%) vs 26/41 (63%), $p = 0,9$. Таким образом, ТЭЭ демонстрирует более высокую чувствительность в выявлении клапанной патологии у больных СКВ вне зависимости от аФЛ: в 44% по данным ТТЭ по сравнению с 60% по результатам ТЭЭ у пациентов с СКВ и наличием аФЛ ($p < 0,04$) и в 25% по данным ТТЭ по сравнению с 63% с помощью ТЭЭ у больных СКВ без аФЛ ($p < 0,0005$).

При применении ТТЭ чаще удается выявить клапанную патологию у больных с АФС, чем среди здоровых лиц: у 55 из 137 (40%) и у 3 из 125 (2%), $p < 0,0001$, соответственно. Среди больных с первичным АФС отмечается более высокая частота регистрации КБС при применении ТЭЭ, чем при ТТЭ: у 132 из 180 больных (73%) и у 61 из 157 (39%), $p < 0,0005$, соответственно [41].

Диагностика небактериального тромботического эндокардита (НБТЭ), к которому относится ЭЛС, может осложняться за счёт уменьшения в размерах рыхлых вегетаций при их эмболизации, что нередко приводит к ложноотрицательным результатам первичной ЭхоКГ. М. А. Zmaili et al. [18] наблюдали 47-летнюю пациентку с СКВ и выраженной митральной регургитацией по данным ТТЭ и ТЭЭ без явных признаков эндокардита. Однако при гистопатологическом исследовании после протезирования МК был обнаружен НБТЭ. Таким образом, диагностика КБС при АФС требует высокого уровня клинической настороженности [18, 53].

Имеются публикации, посвященные использованию трехмерной ТЭЭ в режиме реального времени в качестве дополнительного метода визуализации у пациентов с подозрением на КБС при АФС [24, 25, 54].

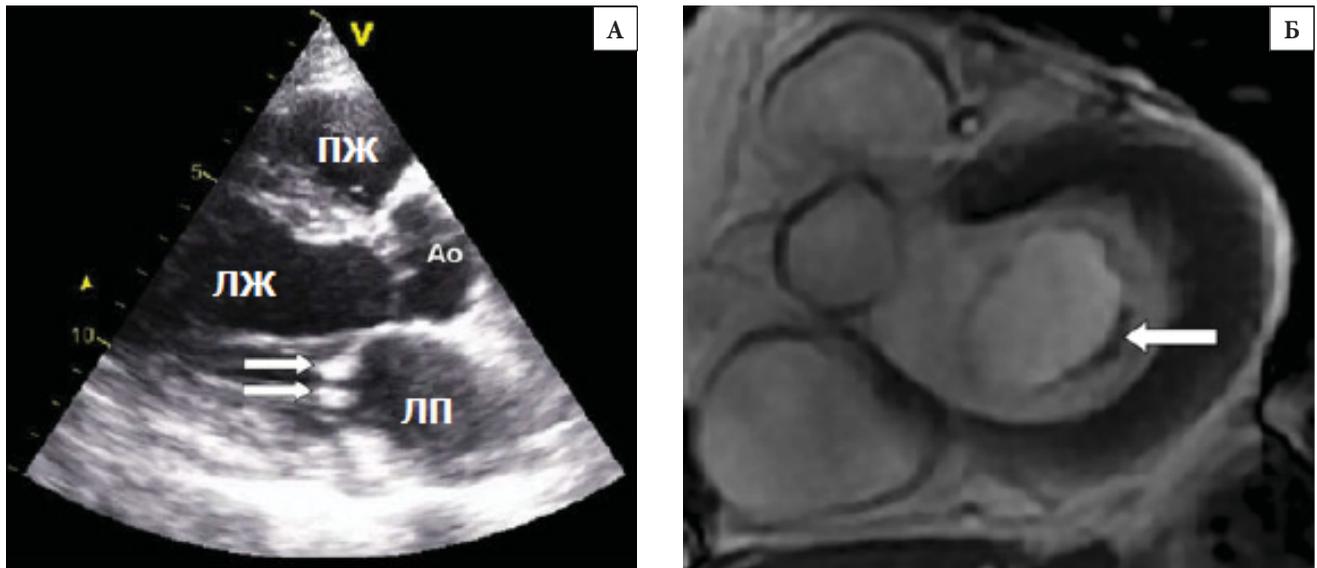


Рисунок 1. Больной 66 лет с антифосфолипидным синдромом.

А. Эхокардиография, парастеральная позиция по длинной оси. Четко визуализируются «целующиеся» вегетации (отмечены белыми стрелками), расположенные на свободных краях обеих створок митрального клапана (МК), контактирующие друг с другом во время систолы.

В. Магнитно-резонансная томография по парастеральной короткой оси. Стрелкой отмечено локализованное утолщение (темного цвета) дистальной части створки МК. Адаптировано из S. Zuily et al. [25].

Примечание: ЛП — левое предсердие, Ао — аорта, ПЖ — правый желудочек, ЛЖ — левый желудочек

Figure. 1 66-year-old male patient with APS:

A. Echocardiography, parasternal long axis view. The “kissing” vegetation is clearly visualized (marked with white arrows), located near the free margins of both mitral leaflets come into contact during systole.

B. Cardiac magnetic resonance imaging parasternal short axis view. The arrow indicates a localized thickening (dark color) of the distal part of the MV leaf. Adapted from S. Zuily et al. [25].

Notes: RV — right ventricle; LV — left ventricle; LA — left atrium; Ao — Aorta



Рисунок 2. Больная 44 года, вторичный антифосфолипидный синдром, ассоциированный с системной красной волчанкой. Трансэзофагеальная эхокардиография. Слева: небактериальная вегетация (отмечена стрелкой) на передней створке трехстворчатого клапана 1,51×1,06 см. Справа: визуализируется вегетация также на задней створке трехстворчатого клапана 0,76×1,03 см. Адаптировано из T. Nagi et al. [43]

Figure 2. A 44-year-old female patient, secondary antiphospholipid syndrome associated with systemic lupus erythematosus. Transesophageal echocardiogram. On the left: non-bacterial vegetation (marked with an arrow) on the anterior leaflet of the tricuspid valve measuring 1.51×1.06 cm. On the right: vegetation is also visualized on the posterior leaflet of the tricuspid valve measuring 0.76×1.03 cm. Adapted from T. Nagi et al. [43]

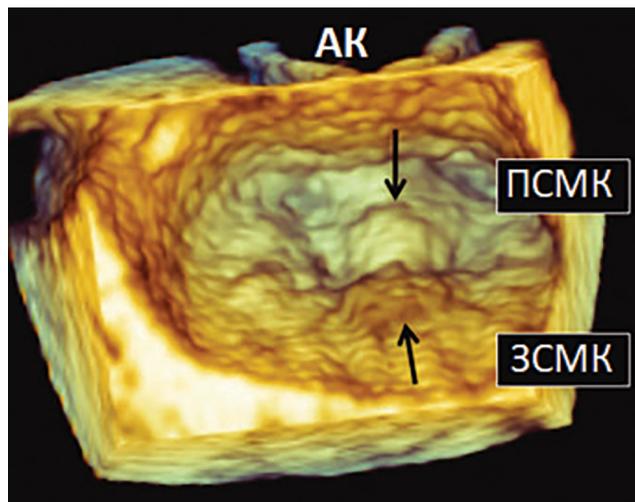


Рисунок 3. Эндокардит Либмана–Сакса при выполнении трехмерной трансэзофагеальной эхокардиографии в режиме реального времени. Снимок митрального клапана с предсердной стороны. Отмечаются бугристые выступы (отмечены стрелками) на краях передней створки (ПСМК) и задней створки митрального клапана (ЗСМК). АК — аортальный клапан. Адаптировано из Н. Shroff et al. [54]

Figure 3. Libman–Sacks endocarditis in the performance real time 3D transesophageal echocardiography. Face view of the mitral valve seen from the left atrial perspective. Mitral valve Libman–Sacks endocarditis appears as mound-like protuberances (arrows) on the tips of the A2 scallop of the anterior leaflet and the P2 scallop of the posterior leaflet. AV — aortic valve; AML — anterior mitral leaflet; PML — posterior mitral leaflet

Что касается других методов визуализации, то компьютерная томография сердца и магнитно-резонансная томография сердца являются альтернативными методами выявления сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе для выявления внутрисердечных тромбов, а также для дифференциальной диагностики характера поражения эндокарда (Рис. 1-3) [24, 25, 40].

Лечение

При АФС повышен риск первичных и повторных ТЭО вне зависимости, имеется ли у них КБС или нет, поэтому при ведении таких больных необходимо обсуждение профилактических мероприятий [55]. Учитывая, что оценочные риски в исследованиях широко разнятся, предложено несколько моделей прогнозирования риска АФС с целью идентификации больных, которым показана антитромботическая профилактика [56, 57].

В 2003 г. международный Комитет экспертов опубликовал рекомендации по лечению кардиальной патологии, включая КБС, у больных с АФС [58]. В частности, симптомным больным с признаками вальвулопатии

рекомендуется назначение АКТ. Антитромбоцитарные препараты могут рассматриваться для бессимптомных пациентов с профилактической целью.

При ведении больных с АФС и КБС применяются иммуносупрессивная, антитромбоцитарная, АКТ и хирургическая коррекция клапанных дефектов [17, 40, 43, 51, 59].

В отношении эффективности АКТ, направленной на уменьшение размеров вегетаций и снижение риска ТЭО, получены неоднозначные результаты [15, 18, 60]. По данным одних описаний случаев и серии случаев применение антикоагулянтов, гидроксихлорохина (ГКХ) и глюкокортикоидов (ГК) способно уменьшить объём вегетаций или добиться их исчезновения в течение от 1 нед. до 1 года, включая регрессию довольно крупных образований (с исходным размером 2-4 см) (Табл. 3). В то же время, в некоторых сообщениях отмечено отсутствие эффекта после проведения антиромбоцитарной и АКТ [40, 52, 79, 80]. Интересно, что довольно часто в рефрактерных для консервативной терапии случаях ЭЛС, вегетации располагались на ТК, несмотря на сравнительную редкость поражения правосторонних клапанов по отношению к МК и АК [40, 79, 80].

При лечении НБТЭ используются также иммуносупрессивные препараты: ГКХ и ГК. ГКХ, воздействуя на тромбоциты, эндотелиальные и иммунные клетки, уменьшает выраженность воспаления и риск тромбообразования. В ряде исследований был продемонстрирован благоприятный эффект ГКХ в снижении риска тромбоза у больных с АФС и у бессимптомных носителей аФЛ [72, 76, 81, 82]. Следует отметить крайне низкий риск геморрагических осложнений при лечении ГКХ [81, 82].

Полагают, что назначение ГК оправдано больным с КБС при вторичном АФС на фоне аутоиммунного заболевания, несмотря на продолжающиеся дискуссии об их пользе [73]. В некоторых работах отмечается способность ГК существенно понижать активность заболевания в целом, что приводит к клиническому улучшению со стороны структуры и функции клапанов [83, 84]. Несмотря на отмеченные положительные результаты, существует неопределенность при решении, стоит ли назначать ГК, учитывая их кардиоваскулярные побочные эффекты (артериальную гипертензию, увеличение пост- и преднагрузки, усиление процессов атеросклероза и др.). Имеется также мало доказательств в пользу ГК при лечении КБС при первичном АФС [15, 73]. При изучении исходов больных, перенесших кардиохирургические вмешательства на клапанном аппарате сердца, Т. Eviatar et al. [85] отметили более высокий уровень осложнений в группе больных, получавших ГК в периоперационном периоде, по сравнению с пациентами, не принимавшими стероиды. Полагают, что ГК назначаются как раз пациентам с более тяжелым течением заболевания с поражением висцеральных органов, что также влияет на уровень осложнений при кардиохирургических вмешательствах. Кроме того, ГК предрасполагают к развитию инфекционных и геморрагических осложнений [85].

Таблица 3. Результаты лекарственной терапии при лечении вегетаций при антифосфолипидном синдроме
 Table 3. Results of drug therapy in the treatment of vegetations in antiphospholipid syndrome

№	Автор First author	Год Year	Возраст, пол Age, gender	Проявление Presentation	Заболевание Autoimmune disease	Клапан Affected valve	Размер вегетации (см) Vegetation size (cm)	Лечение Treatment	Время ис- чезновения вегетаций Time to disso- lution
1.	Skyrme-Jones R [61]	1995	16, ж 16, F	Инсульты strokes	пАФС PAPS	МК MV	0,8×0,5	АВК VKA	9 мес 9 months
2.	O'Neill D. [62]	1995	40, ж 40, F	Инсульты strokes	пАФС PAPS	МК MV	н/о NA	АВК VKA	7 нед 7 weeks
3.	O'Neill D. [62]	1995	47, ж 47, F	К/изл. ногт. Splinter hemorrhages	пАФС PAPS	МК MV	н/о NA	Гепарин, АВК heparin, VKA	6 нед 6 weeks
4.	Agirbasli M.A. [63]	1997	56, ж 56, F	Инф. миокард. STEMI	пАФС PAPS	МК MV	0,3 и 0,8	АВК VKA	4 мес 4 months
5.	Ebato M. [64]	2002	62, ж 62, F	ТЭЛА PE	пАФС PAPS	ТК TV	1,7×1,8	Гепарин, АВК heparin, VKA	7 дней 7 days
6.	Tomcsanyi J. [65]	2004	58, ж 58, F	Инф. селез. Splenic infarct	пАФС PAPS	МК, ТК MV, TV	н/о NA	Антикоагулянты, Anticoagulants	6 нед 6 weeks
7.	Brito F.A. [66]	2004	34, ж 34, F	Шум Murmur	СКВ, АФС SLE, APS	МК MV	н/о NA	АВК VKA	6 мес 6 months
8.	Ruan Y. [67]	2008	43, ж 43, F	ТИА TIA	Серонег. АФС Seroneg. APS	МК MV	1,0	Аспирин, гепарин, варфарин Aspirin, heparin, warfarin	42 дня 42 days
9.	Salzberg S.P. [68]	2009	30, м 30, F	Инсульт Strokes	пАФС PAPS	АК AV	4×2,0	Гепарин heparin	4 мес 4 months
10	Prashanth P. [69]	2011	27, ж 27, F	Случ. находка при ТТЭ Incidental TTE	Серонег. РА, СКВ, АФС Seroneg. RA, SLE, APS	МК, КЛА MV, PAV	2,0	Гепарин, с последующим приемом АВК (МНО 2-3) heparin, with subsequent reception VKA (INR 2-3)	4 нед 4 weeks
11	Stevanovic D. [70]	2014	33, ж 33, F	Эритематозная сыпь Erythematous rash	пАФС PAPS	МК MV	н/о NA	АВК, ГКС, цитостатики LMWH, CS, cytostatics	1 год 1 year
12	Rachwan R.J. [71]	2017	38, ж 38, F	ТИА, шум TIA, murmur	пАФС PAPS	АК AV	3,7×2,1	НМГ LMWH	4 мес 4 months
13	Yuriditsky E. [59]	2018	36, м F	Инсульт Strokes	пАФС PAPS	АК AV	2,7	НМГ LMWH	21 день 21 days
14	Yuriditsky E. [59]	2018	29, м 29, F	Инсульт Strokes	СКВ, АФС SLE, APS	АК AV	2,8	Гепарин Heparin	9 дней 9 days
15	Sirinvaravong N. [72]	2018	65, ж 65, F	Случ. находка при ТТЭ Incidental TTE	пАФС PAPS	МК MV	1,4×0,7	НМГ, ГКХ, ГКС LMWH, HCQ, CS	6 мес 6 months
16	Granowicz E. [73]	2018	43, ж 43, F	Боль в грудной клетке, одышка Chest pain, dyspnoea	СКВ, АФС SLE, APS	АК AV	2,0	1. Ривароксабан 2. ГКХ, ГКС 1. Rivaroxaban 2. HCQ, CS	1. 0 эффект 2. 24 недели 1. 0 effect 2. 24 weeks
17	Kitano T. [74]	2019	51, ж 51, F	Головокружение, правосторонняя атаксия dizziness, right- sided ataxia	СКВ, АФС SLE, APS	АК AV	н/о NA	1. Апиксабан 2. Гепарин 1. Apixaban 2. Heparin	1. 0 эффект 2. 7 дней 1. 0 effect 2. 7 days
18	Shipman J. [75]	2020	64, ж 64, F	Случ. находка при ТТЭ Incidental TTE	пАФС PAPS	МК Mitral	1) 1,4×0,9 2) 1,3×0,8	АВК VKA	8 нед 1. полное разрешение full resolution 2. уменьш. до 1,2×0,3 8 weeks 1. full resolution 2. reduced to 1,2×0,3

Таблица 3. (Окончание)
Table 3. (The end)

№	Автор First author	Год Year	Возраст, пол Age, gender	Проявление Presentation	Заболевание Autoimmune disease	Клапан Affected valve	Размер вегетации (см) Vegetation size (cm)	Лечение Treatment	Время ис- чезновения вегетаций Time to disso- lution
19	Haertel F. [76]	2021	27, ж 27, F	Потливость, потеря веса, снижение рабо- тоспособности, головокружение night sweats, weight loss, reduction in performance, dizziness	пАФС PAPS	МК MV	1,6×0,9	АВК (МНО 2-3), ГКХ, ГКС VKA (INR 2-3), HCQ, CS	3 мес 3 months
20	Bahar AR. [77]	2024	47, м 47, F	Хроническая слабость, потеря массы тела Chronic weakness, weight loss	пАФС PAPS	АК AV	0,61×1,2	АВК, ривароксабан, дабигатран VKA, rivaroxaban, dabigatran	2 мес 2 months
21	Bowden A [78]	2024	60, м 60, F	Инсульт Strokes	СКВ, АФС SLE, APS	МК MV	0,4 × 0,4	НМГ, АВК LMWH, VKA	25 дней 25 days

Сокращения: ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТТЭ — трансторакальная эхокардиография, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, К/изл. ногт. — кровоизлияние под ногтевое ложе, АФС — антифосфолипидный синдром, пАФС — первичный АФС, Серонег. — серонегативный, СКВ — системная красная волчанка, РА — ревматоидный артрит, АК — аортальный клапан, МК — митральный клапан, КЛА — клапан легочной артерии, ТР — трикуспидальный клапан, н/о — не описывается, МНО — международное нормализованное отношение, АВК — антагонист витамина К, НМГ — низкомолекулярный гепарин, ГКХ — глюкокортикостероиды, ГКХ — гидроксихлорохин, 0 эффект — отсутствие эффекта.

Abbreviations: TIA — transient ischemic attack, TTE — transthoracic echocardiogram, PE — pulmonary embolism, APS — antiphospholipid syndrome, PAPS — primary APS, Seroneg. — seronegative, SLE — systemic lupus erythematosus, RA — rheumatoid arthritis, AV — aortic valve, MV — mitral valve, PAV — pulmonary artery valve, TV — tricuspid valve, NA — not available, INR — international normalized ratio, VKA — vitamin K antagonist, LMWH — Low-molecular-weight heparin, CS — corticosteroids, HCQ — hydroxychloroquine, 0 effect — no effect.

Показания к кардиохирургическому вмешательству при ЭЛС остаются неуточненными, а результаты протезирования клапанов ограничены клиническими случаями или сериями случаев. По мнению Y. Le Ho et al. [31] однозначными показаниями к хирургическому вмешательству при АФС являются тяжелая клапанная дисфункция, наличие обширных вегетаций и повторных эмболизаций, несмотря на проведение АКТ. Кроме того, НБТЭ в отличие от ИЭ ассоциируется с более высоким хирургическим риском эмболизации целыми вегетациями или их фрагментами вследствие большей предрасположенности АФС к ТЭО [86]. В отличие от ИЭ, при котором клапан необходимо полностью иссекать для удаления инфицированной ткани, при ЭЛС иногда достаточно ограничиться пластикой и восстановлением клапана, что избавляет от необходимости в пожизненной АКТ [31].

У больных с АФС, перенесших кардиохирургические вмешательства, отмечается повышенный риск развития послеоперационных осложнений и уровень смертности, обусловленные как правило кровотечениями или тромбозом [15, 51, 85, 87]. Кроме кровотечений и тромбозов, среди частых послеоперационных осложнений отмечают развитие сепсиса, гепарин-индуцированной тромбоцитопении, нарушения ритма и проводимости [88, 89]. По данным T. Eviatar et al. [85] среди 26 больных, прооперированных по поводу КБС при АФС, тяжелые осложнения наблюдались у 14 (53,8%), из которых умерло 4 (15,4%) пациентов. N.V. Chalvon et al. [89] наблюдали 23 больных с СКВ и/или АФС,

которым выполнялись кардиохирургические вмешательства. У 9 (39%) пациентов отмечены ранние послеоперационные осложнения, включая 3 случая катастрофического АФС и смертельный исход.

S. Masoumi et al. [91] описывают 32-летнюю пациентку с первичным АФС, у которой при проведении ТЭЭ, наряду с выраженной митральной регургитацией, выявлен ЭЛС МК. Обнаружены две вегетации: одна размером 30×5 мм, прикрепленная к основанию передне-медиальной стороны задней створки МК, и вторая большего размера 26×12 мм у края передней створки МК. Больной выполнено кардиохирургическое вмешательство с иссечением вегетаций и частичной коррекцией МК с использованием аутологичного перикарда и одной пары искусственных хорд. Спустя 4 мес. у пациентки появились признаки легочной гипертензии и правожелудочковой недостаточности. При ТЭЭ обнаружены тяжелая недостаточность ТК и МК, а также перфорация перикардального лоскута на восстановленном МК, что потребовало повторной кардиохирургической операции по имплантации искусственного МК и коррекции ТК.

В ретроспективном анализе 32 пациентов с АФС, которым было проведено протезирование клапанов, ранняя смертность составила 7%, отдаленная — 12,5% [92]. Лишь у 42% больных, перенесших кардиохирургические вмешательства на клапанном аппарате, отмечено выздоровление без осложнений. Более высокие, достигающие 20%, показатели смертности отмечены в других исследованиях [87, 93]. Оценка тромботических

и геморагических рисков, а также тщательный мониторинг состояния больного и оценка функции клапанов в периоперационном периоде являются обязательными для снижения уровня осложнений [51, 85, 87]. Вследствие отсутствия результатов долгосрочных наблюдений, остается неуточненной позиция выбора клапанного протеза: механический или биологический. У пациентов с первичным или вторичным АФС считается не оправданным назначение антибактериальной терапии для предотвращения ИЭ [15, 88].

Заключение

КБС является наиболее частой кардиальной патологией при АФС, которая наблюдается примерно у трети пациентов, и характеризуется локальным, диффузным утолщением створок, развитием веррукозного эндокардита, недостаточности и реже стеноза клапана. Диагностика КБС основывается, прежде всего, на результатах ЭхоКГ, включая данные ТЭЭ. Течение КБС нередко сопровождается различными ТЭО, в частности, нарушениями мозгового кровообращения, развитием артериального и венозного тромбоза, инфаркта миокарда, мигрени, психиатрических расстройств. Ведение больных с КБС при АФС представляет сложную задачу, учитывая отсутствие убедительных доказательств в пользу применения иммуносупрессивной, антитромбоцитарной и АКТ. При развитии существенного нарушения функции клапана, больным с АФС требуется консультация кардиохирурга для решения вопроса об оперативном лечении, которое сопряжено с высоким риском послеоперационных осложнений.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Игнатенко Г.А. — идея статьи, организация и интеграция авторского коллектива, окончательное редактирование и утверждение рукописи
Тарадин Г.Г. — сбор, анализ и интерпретация данных, формулировка выводов, редактирование рукописи; согласие автора быть ответственным за все аспекты работы

Кононенко Л.В. — сбор, обработка материала, обзор литературы

Ракитская И.В. — написание и редактирование рукописи

Кагитина Ю.С. — сбор материала, обзор литературы, подготовка и оформление работы

Прендергаст Б.Д. — написание отдельных разделов рукописи

Contribution of authors:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Ignatenko G.A. — idea of the article, organization and integration of the authors' team, final editing and approval of the manuscript

Taradin G.G. — collection, analysis and interpretation of data, formulation of conclusions, editing of the manuscript; author's agreement to be responsible for all aspects of the work

Kononenko L.V. — collection, processing of material, literature review

Rakitskaya I.V. — writing and editing the manuscript

Kagitina Y.S. — collection of material, literature review, preparation and design of work

Prendergast B.D. — writing individual sections of the manuscript

Список литературы/References:

- Arreola-Diaz R, Majluf-Cruz A, Sanchez-Torres LE, et al. The pathophysiology of the antiphospholipid syndrome: a perspective from the blood coagulation system. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2022;28:10760296221088576. doi: 10.1177/10760296221088576
- Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, et al. 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(10):1258-1270. doi: 10.1136/ard-2023-224609
- Xiao M, Zhang Y, Zhang S, et al. Antiphospholipid antibodies in critically ill patients with COVID-19. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(12):1998-2004. doi: 10.1002/art.41425
- Dabit JY, Valenzuela-Almada MO, Vallejo-Ramos S, et al. Epidemiology of antiphospholipid syndrome in the general population. *Curr Rheumatol Rep.* 2022;23(12):85. doi: 10.1007/s11926-021-01038-2
- Yao WC, Leong KH, Chiu LT, et al. The trends in the incidence and thrombosis-related comorbidities of antiphospholipid syndrome: a 14-year nationwide population-based study. *Thromb J.* 2022;20(1):50. doi: 10.1186/s12959-022-00409-8
- APS Foundation of America, Inc. 14.11.2024 [Internet]. English. Available from: <https://apsfa.org>
- Corban MT, Duarte-Garcia A, McBane RD, et al. Antiphospholipid syndrome: role of vascular endothelial cells and implications for risk stratification and targeted therapeutics. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(18):2317-2330. doi: 10.1016/j.jacc.2017.02.058
- Nevras V, Milaras N, Katsioulis C, et al. Acute coronary syndromes in antiphospholipid syndrome-above suspicion: a systematic review. *Curr Probl Cardiol.* 2023;48(3):101503. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101503.
- Tufano A, Di Minno MND, Guida A, et al. Cardiac manifestations of antiphospholipid syndrome: clinical presentation, role of cardiac imaging, and treatment strategies. *Semin Thromb Hemost.* 2019;45(5):468-477. doi: 10.1055/s-0039-1692702
- Petri M. Improvements in diagnosis and risk assessment of primary and secondary antiphospholipid syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2019; 2019(1):415-420. doi: 10.1182/hematology.2019000046
- Barbhaiya M, Zuily S, Ahmadzadeh Y, et al. Development of a new international antiphospholipid syndrome classification criteria phase I/II report: generation and reduction of candidate criteria. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021;73(10):1490-1501. doi: 10.1002/acr.24520.
- Garcia D, Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 2018;378(21):2010-2021. doi: 10.1056/NEJMra1705454
- Petri M. Antiphospholipid syndrome. *Transl Res.* 2020;225:70-81. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.006
- 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
- Jacobs L, Wauters N, Lablad Y, et al. Diagnosis and management of catastrophic antiphospholipid syndrome and the potential impact of the 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Antibodies (Basel).* 2024;13(1):21. doi: 10.3390/antib13010021
- Kolitz T, Shiber S, Sharabi I, et al. Cardiac manifestations of antiphospholipid syndrome with focus on its primary form. *Front Immunol.* 2019;10:941. doi: 10.3389/fimmu.2019.00941

16. Yoo BW, Lee SW, Song JJ, et al. Clinical characteristics and long-term outcomes of Libman-Sacks endocarditis in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2020;29(9):1115-1120. doi: 10.1177/0961203320930097
17. Pons I, Louro J, Sitges M, et al. Heart valve involvement in patients with antiphospholipid syndrome: a long-term follow-up study of a single centre. *J Clin Med*. 2023;12(8):2996. doi: 10.3390/jcm12082996
18. Zmaili MA, Alzubi JM, Kocyigit D, et al. A contemporary 20-year Cleveland Clinic experience of nonbacterial thrombotic endocarditis: etiology, echocardiographic imaging, management, and outcomes. *Am J Med*. 2021;134(3):361-369. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.06.047
19. Venepally NR, Arsanjani R, Agasthi P, et al. A new insight into nonbacterial thrombotic endocarditis: a systematic review of cases. *Anatol J Cardiol*. 2022;26(10):743-749. doi: 10.5152/AnatolJCardiol.2022.1282
20. Бакхарева ЮС, Максимов ВН, Чапаева НН. Генетические аспекты неинфекционного эндокардита у пациентов с антифосфолипидным синдромом. *Медицина и образование в Сибири*. 2022;6(2):51-61. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-2-51-61.
Bakhareva YuS, Maksimov VN, Chapaeva NN. Genetic aspects of non-infectious endocarditis in patients with antiphospholipid syndrome. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2022;6(2):51-61. doi: 10.31549/2542-1174-2022-6-2-51-61 [In Russian]
21. Serrano R, Pons-Estel GJ, Espinosa G, et al. Long-term follow-up of antiphospholipid syndrome: real-life experience from a single center. *Lupus*. 2020;29(9):1050-1059. doi: 10.1177/0961203320933009
22. Chen S, Zhou Y, Wang C, et al. Impact of antiphospholipid antibodies on cardiac valve lesions in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med*. 2024;24(1):147. doi: 10.1007/s10238-024-01406-z
23. Koniari I, Siminelakis SN, Baikoussis NG, et al. Antiphospholipid syndrome; its implication in cardiovascular diseases: a review. *J Cardiothorac Surg*. 2010;5:101. doi: 10.1186/1749-8090-5-101
24. Mavrogeni SI, Sfikakis PP, Kitas GD, et al. Cardiac involvement in antiphospholipid syndrome: The diagnostic role of noninvasive cardiac imaging. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(5):611-616. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.09.005
25. Zuily S, Huttin O, Mohamed S, et al. Valvular heart disease in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15(4):320. doi: 10.1007/s11926-013-0320-8
26. Nagy N, Bói B, Papp G, et al. Antiphospholipid antibodies are major risk factors for non-thrombotic cardiac complications in systemic lupus erythematosus. *Biomedicines*. 2024;12(3):530. doi: 10.3390/biomedicines12030530
27. Zuily S, Regnault V, Selton-Suty C, et al. Increased risk for heart valve disease associated with antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus: meta-analysis of echocardiographic studies. *Circulation*. 2011;124(2):215-224. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.028522
28. Denas G, Jose SP, Bracco A, et al. Antiphospholipid syndrome and the heart: a case series and literature review. *Autoimmun Rev*. 2015;14(3):214-22. doi: 10.1016/j.autrev.2014.11.003
29. Generali E, Folci M, Selmi C, et al. Immune-mediated heart disease. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1003:145-171. doi: 10.1007/978-3-319-57613-8_8
30. Ruiz D, Oates JC, Kamen DL. Antiphospholipid antibodies and heart valve disease in systemic lupus erythematosus. *Am J Med Sci*. 2018;355(3):293-298. doi: 10.1016/j.amjms.2017.07.007
31. Le Ho Y, Ahmad Zaidi NA, Salleh A, et al. Aortic valve surgery for aortic regurgitation caused by Libman-Sacks endocarditis in a patient with primary antiphospholipid syndrome: a case report. *J Cardiothorac Surg*. 2021;16(1):92. doi: 10.1186/s13019-021-01458-2
32. Bernardi M, Spadafora L, Andaloro S, et al. Management of cardiovascular complications in antiphospholipid syndrome: a narrative review with a focus on older adults. *J Clin Med*. 2024;13(11):3064. doi: 10.3390/jcm13113064
33. Zuo Y, Navaz S, Liang W, et al. Prevalence of antiphospholipid antibodies and association with incident cardiovascular events. *JAMA Netw Open*. 2023;6(4):e236530. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.6530
34. Djokovic A, Stojanovich L, Kontic M, et al. Association between cardiac manifestations and antiphospholipid antibody type and level in a cohort of Serbian patients with primary and secondary antiphospholipid syndrome. *Isr Med Assoc J*. 2014;16(3):162-167
35. García-Torres R, Amigo MC, de la Rosa A, et al. Valvular heart disease in primary antiphospholipid syndrome (PAPS): clinical and morphological findings. *Lupus*. 1996; 5(1):56-61. doi: 10.1177/096120339600500111
36. Ziporen L, Goldberg I, Arad M, et al. Libman-Sacks endocarditis in the antiphospholipid syndrome: immunopathologic findings in deformed heart valves. *Lupus*. 1996; 5(3):196-205. doi: 10.1177/096120339600500306
37. Blank M, Shani A, Goldberg I, et al. Libman-Sacks endocarditis associated with antiphospholipid syndrome and infection. *Thromb Res*. 2004; 114(5-6):589-592. doi: 10.1016/j.thromres.2004.06.039
38. Lecompte T, Wahl D, Perret-Guillaume C, et al. Hypercoagulability resulting from opposite effects of lupus anticoagulants is associated strongly with thrombotic risk. *Haematologica*. 2007;92(5):714-5. doi: 10.3324/haematol.10577
39. Yordan-Lopez NM, Hernandez-Suarez DF, Marshall-Perez L, et al. Nonbacterial thrombotic endocarditis of the tricuspid valve in a male patient with antiphospholipid syndrome. *Cureus*. 2018;10(5):e2695. doi: 10.7759/cureus.2695
40. Migliorini S, Santoro C, Scatteia A, et al. A rare case of tricuspid valve Libman-Sacks endocarditis in a pregnant woman with primary antiphospholipid syndrome. *J Clin Med*. 2022; 11(19):5875. doi: 10.3390/jcm11195875
41. Cervera R, Tektonidou MG, Espinosa G, et al. Task force on catastrophic antiphospholipid syndrome (APS) and non-criteria APS manifestations (i): catastrophic APS, APS nephropathy and heart valve lesions. *Lupus*. 2011;20(2):165-173. doi: 10.1177/0961203310395051
42. Niznik S, Rapoport MJ, Avnery O, et al. Heart valve disease in primary antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(5):1397-1402. doi: 10.1093/rheumatology/kead399
43. Nagi T, Sahu N, Usmani N, et al. Unusual presentation of isolated nonbacterial thrombotic tricuspid valve endocarditis in systemic lupus erythematosus with secondary antiphospholipid syndrome: A Case Report. *J Med Cases*. 2022;13(7):330-334. doi: 10.14740/jmc3950
44. Pardos-Gea J, Ordi-Ros J, Aveglano G, et al. Echocardiography at diagnosis of antiphospholipid syndrome provides prognostic information on valvular disease evolution and identifies two subtypes of patients. *Lupus*. 2010; 19(5):575-582. doi: 10.1177/0961203309353772.
45. Morelli S, Bernardo ML, Viganego F, et al. Left-sided heart valve abnormalities and risk of ischemic cerebrovascular accidents in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2003; 12(11):805-812. doi: 10.1191/0961203303lu468oa

46. Roldan CA, Gelgand EA, Qualls CR, et al. Valvular heart disease as a cause of cerebrovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Cardiol.* 2005;95(12):1441-1447. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.02.010
47. Roldan CA, Gelgand EA, Qualls CR, et al. Valvular heart disease by transthoracic echocardiography is associated with focal brain injury and central neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Cardiology.* 2007;108(4):331-337. doi: 10.1159/000099104
48. Krause I, Lev S, Fraser A, et al. Close association between valvular heart disease and central nervous system manifestations in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(10):1490-3. doi: 10.1136/ard.2004.032813
49. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74(6):1011-1018. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204838
50. Silbiger JJ. The cardiac manifestations of antiphospholipid syndrome and their echocardiographic recognition. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009; 22(10):1100-1108; quiz 1195. doi: 10.1016/j.echo.2009.06.023
51. Endara SA, Dávalos GA, Fierro CH, et al. Antiphospholipid syndrome and valvular heart disease, a complex scenario of thrombotic events, a case report. *J Cardiothorac Surg.* 2020;15(1):275. doi: 10.1186/s13019-020-01330-9
52. Takeuchi K, Izumi T, Nanaura H, et al. Mitral valve replacement for enlarged Libman-Sacks endocarditis in a patient with persistent primary antiphospholipid syndrome and recurrent stroke: a case report. *Am J Case Rep.* 2023;24:e938930. doi: 10.12659/AJCR.938930
53. Roldan CA, Qualls CR, Sopko KS, et al. Transthoracic versus transesophageal echocardiography for detection of Libman-Sacks endocarditis: a randomized controlled study. *J Rheumatol.* 2008;35(2):224-229. PMID: 18085739
54. Shroff H, Benenstein R, Freedberg R, et al. Mitral valve Libman-Sacks endocarditis visualized by real time three-dimensional transesophageal echocardiography. *Echocardiography.* 2012;29(4):E100-1. doi: 10.1111/j.1540-8175.2011.01602.x
55. Capecci M, Abbattista M, Ciavarella A, et al. Anticoagulant therapy in patients with antiphospholipid syndrome. *J Clin Med.* 2022;11(23):6984. doi: 10.3390/jcm11236984
56. Otomo K, Atsumi T, Amengual O, et al. Efficacy of the antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events. *Arthritis Rheum.* 2012;64(2):504-12. doi: 10.1002/art.33340
57. Sciascia S, Sanna G, Murru V, et al. GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(8):1397-1403. doi: 10.1093/rheumatology/kes388
58. Lockshin M, Tenedios F, Petri M, et al. Cardiac disease in the antiphospholipid syndrome: recommendations for treatment. Committee consensus report. *Lupus.* 2003;12(7):518-523. doi: 10.1191/0961203303lu3910a
59. Yuriditsky E, Torres J, Jzmirly PM, et al. Resolution of large aortic valve vegetations in antiphospholipid syndrome treated with therapeutic anticoagulation: a report of two cases and literature review. *Lupus.* 2018;27(14):2269-2273. doi: 10.1177/0961203318804876
60. Arora S, Nair S, Prabhu R, et al. Role of direct oral anticoagulation agents as thromboprophylaxis in antiphospholipid syndrome. *Cureus.* 2021;13(10):e19009. doi: 10.7759/cureus.19009
61. Skyrme-Jones RA, Wardrop CA, Wiles CM, et al. Transesophageal echocardiographic demonstration of resolution of mitral vegetations after warfarin in a patient with the primary antiphospholipid syndrome. *J Am Soc Echocardiogr.* 1995;8(3):251-256. doi: 10.1016/s0894-7317(05)80034-3
62. O'Neill D, Magaldi J, Dobkins D, et al. Dissolution of intracardiac mass lesions in the primary antiphospholipid antibody syndrome. *Arch Intern Med.* 1995;155(3):325-327. PMID: 7832605
63. Agirbasli MA, Hansen DE, Byrd BF 3rd. Resolution of vegetations with anticoagulation after myocardial infarction in primary antiphospholipid syndrome. *J Am Soc Echocardiogr.* 1997; 10(8):877-880. doi: 10.1016/s0894-7317(97)70050-6
64. Ebato M, Kitai H, Kumakura H, et al. Thrombus on the tricuspid valve in a patient with primary antiphospholipid syndrome after implantation of an inferior vena cava filter. *Circ J.* 2002; 66(4):425-427. doi: 10.1253/circj.66.425
65. Tomcsányi J, Zsoldos A, Szabó M. Mitral and tricuspid valve thrombus in antiphospholipid syndrome. *Heart.* 2004;90(6):620. doi: 10.1136/hrt.2003.017434
66. Brito FA, Tofani ML, Tofani FA, et al. Libman-Sacks endocarditis and oral anticoagulation. *Arg Bras Cardiol* 2004;82: 381-383. doi.org:10.1590/S0066-782X2004000400009
67. Ruan Y, Bridges JS, Kumar K, et al. Complete resolution of a mitral valve vegetation with anticoagulation in seronegative antiphospholipid syndrome. *Clin Rheumatol.* 2008;27(12):1577-1579. doi: 10.1007/s10067-008-0991-0
68. Salzberg SP, Nemirovsky D, Goldman ME, et al. Aortic valve vegetation without endocarditis. *Ann Thorac Surg.* 2009; 88(1):267-269. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.10.006
69. Prashanth P, Mukhaini M. Mitral valve leaflet and free-floating left atrial thrombi with "rhus" and antiphospholipid syndrome. *Br J Cardiol* 2011;18(5):241-242. doi: 10.5837/bjc.2011.007
70. Stevanović D, Mačkić D, Džambasović E, et al. Antiphospholipid syndrome associated with non-infective mitral valve endocarditis: a case report. *Journal of Health Sciences.* 2014;4(1), 63-67. doi: 10.17532/jhsci.2014.149
71. Rachwan RJ, Daher GE, Fares J, et al. Complete resolution of a large bicuspid aortic valve thrombus with anticoagulation in primary antiphospholipid syndrome. *Front Cardiovasc Med.* 2017;4:59. doi: 10.3389/fcvm.2017.00059
72. Sirinvaravong N, Rodriguez Ziccardi MC, Patnaik S, et al. Nonbacterial thrombotic endocarditis in a patient with primary antiphospholipid syndrome. *Oxf Med Case Reports.* 2018;2018(6):omy024. doi: 10.1093/omcr/omy024
73. Granowicz E, Chung K. Improvement of cardiac vegetations in antiphospholipid syndrome with enoxaparin and corticosteroids after rivaroxaban failure. *Case Rep Hematol.* 2018;2018:8097539. doi: 10.1155/2018/8097539
74. Kitano T, Sengoku K, Itotagawa E, et al. Dynamic morphological changes in Libman-Sacks endocarditis under different anticoagulation regimens. *BMJ Case Rep.* 2019;12(4):e229909. doi: 10.1136/bcr-2019-229909
75. Shipman J, Agasthi P, Majdalany D, et al. Near complete resolution of nonbacterial thrombotic endocarditis in a patient with antiphospholipid antibody syndrome. *Anatol J Cardiol.* 2020;24(2):E5-E7. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2020.33027
76. Haertel F, Kretzschmar D, Schulze PC, et al. Immunomodulation in antiphospholipid-antibody-associated endocarditis: a case report and review of the literature. *Eur Heart J Case Rep.* 2021; 5(12):ytab445. doi: 10.1093/ehjcr/ytab445
77. Bahar AR, Mishra T, Bahar Y, et al. Aortic valve vegetation due to nonbacterial thrombotic endocarditis in a patient with

- antiphospholipid antibody syndrome. *CASE (Phila)*. 2024; 8(7):386-389. doi: 10.1016/j.case.2024.05.002
78. Bowden A, Walsh R, Murphy R, et al. A case of Libman-Sacks endocarditis in a patient with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Eur Heart J Case Rep*. 2024;8(10):ytae503. doi: 10.1093/ehjcr/ytae503
79. Mahajan K, Negi P, Merwaha R, et al. Isolated tricuspid valve Libman-Sacks endocarditis in a patient with antiphospholipid antibody syndrome. *BMJ Case Rep*. 2017;2017:bcr2017219217. doi: 10.1136/bcr-2017-219217
80. Bai Z, Hou J, Ren W, et al. Diagnosis and surgical treatment for isolated tricuspid Libman-Sacks endocarditis: a rare case report and literatures review. *J Cardiothorac Surg*. 2015;10:93. doi: 10.1186/s13019-015-0302-1.
81. Hubben A, McCrae KR. Emerging therapies in antiphospholipid syndrome. *Transfus Med Rev*. 2022;36(4):195-203. doi: 10.1016/j.tmr.2022.09.002
82. Arachchillage DJ, Laffan M, Pericleous C. Hydroxychloroquine as an immunomodulatory and antithrombotic treatment in antiphospholipid syndrome. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2):1331. doi: 10.3390/ijms24021331
83. Ginanjar E, Yulianto Y. Autoimmune disease with cardiac valves involvement: Libman-Sacks endocarditis. *Acta Med Indones*. 2017;49(2):148-150
84. Micallef S, Mallia Azzopardi C. Antiphospholipid syndrome masquerading as a case of infective endocarditis. *BMJ Case Rep*. 2018;2018:bcr2018224404. doi: 10.1136/bcr-2018-224404
85. Eviatar T, Niznik S, Elkayam O, Ben-Gal Y, Shavit R, Raanani E, Agmon-Levin N, Paran D. Heart valve surgery in antiphospholipid syndrome patients-morbidity and mortality. *Life (Basel)*. 2023;13(4):891. doi: 10.3390/life13040891
86. Roldan CA, Sibbitt WL Jr, Qualls CR, Jung RE, Greene ER, Gasparovic CM, Hayek RA, Charlton GA, Crookston K. Libman-Sacks endocarditis and embolic cerebrovascular disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(9):973-983. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.04.012
87. Colli A, Mestres CA, Espinosa G, Plasin MA, Pomar JL, Font J, Cervera R. Heart valve surgery in patients with the antiphospholipid syndrome: analysis of a series of nine cases. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;37(1):154-158. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.06.046
88. Hegde VA, Vivas Y, Shah H, Haybron D, Srinivasan V, Dua A, Gradman A. Cardiovascular surgical outcomes in patients with the antiphospholipid syndrome — a case-series. *Heart Lung Circ*. 2007;16(6):423-7. doi: 10.1016/j.hlc.2007.03.010
89. Erdozain JG, Ruiz-Irastorza G, Segura MI, Amigo MC, Espinosa G, Pomar JL, Perez-Valero I, Ateka-Barrutia O, Khamashta MA. Cardiac valve replacement in patients with antiphospholipid syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(8):1256-1260. doi: 10.1002/acr.21670
90. Chalvon NB, Costedoat-Chalumeau N, Pennaforte JL, et al. Severe Libman-Sacks endocarditis complicating antiphospholipid syndrome: a retrospective analysis of 23 operated cases. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(2):707-715. doi: 10.1093/rheumatology/keac315
91. Masoumi S, Parizad R, Parvizi R, et al. Recurrence of valvular involvement in Libman-Sacks endocarditis associated with antiphospholipid syndrome: A case report. *Clin Case Rep*. 2024; 12(9): e9352. doi: 10.1002/ccr3.9352
92. Gorki H, Malinovski V, Stanbridge RD. The antiphospholipid syndrome and heart valve surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;33(2):168-81. doi: 10.1016/j.ejcts.2007.11.004
93. Berkun Y, Elami A, Meir K, et al. Increased morbidity and mortality in patients with antiphospholipid syndrome undergoing valve replacement surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127(2):414-420. doi: 10.1016/j.jtcvs.2003.07.016

Информация об авторах

Игнатенко Григорий Анатольевич — д.м.н., ректор ФГБОУ ВО ДонГМУ МЗ РФ, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с лабораторией адаптационной медицины, Донецк, e-mail: gai-1959@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3611-1186>

Тарадин Геннадий Геннадьевич — к.м.н., заведующий кафедрой терапии им. проф. А.И. Дядыка ФНМФО ФГБОУ ВО ДонГМУ МЗ РФ, Донецк, e-mail: taradin@inbox.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3984-8482>

Конonenko Людмила Викторовна — ассистент кафедры терапии им. проф. А.И. Дядыка ФНМФО ФГБОУ ВО ДонГМУ МЗ РФ, Донецк, e-mail: liudmilavikkononenko@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0005-4560-2632>

Ракитская Ирина Валериевна — к.м.н., доцент кафедры терапии им. проф. А.И. Дядыка ФНМФО ФГБОУ ВО ДонГМУ МЗ РФ, Донецк, e-mail: rakytiskaya@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2694-6614>

Кагитина Юлия Сергеевна — врач-терапевт консультативной поликлиники № 1 ГБУ ДНР «Республиканская клиническая больница имени М.И. Калинина» МЗ РФ, Донецк, e-mail: ykagitina@inbox.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0001-8279-0469>

Прендергаст Бернард Дэвид — д.м.н., заведующий кардиологическим отделом Кливленд Клиники Лондона, Лондон, e-mail: bernard.prendergast@gstt.nhs.uk, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6031-2124>

Information about the authors

Grigory A. Ignatenko — MD, Rector of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Donetsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with the Laboratory of Adaptive Medicine, Donetsk, e-mail: gai-1959@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3611-1186>

Gennady G. Taradin — PhD, Head of the Department of Therapy named after prof. A.I. Dyadyk, FNMFO FSBEI HE DonSMU MH RF, Donetsk, e-mail: taradin@inbox.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3984-8482>

Lyudmila V. Kononenko — assistant of the Department of Therapy named after prof. A.I. Dyadyk FNMFO FGBOU VO DonSMU MH RF, Donetsk, e-mail: liudmilavikkononenko@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0005-4560-2632>

Irina V. Rakitskaya — PhD, Associate Professor of the Department of Therapy named after prof. A.I. Dyadyk FNMFO FSBEI HE DonSMU MH RF, Donetsk, e-mail: rakytiskaya@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2694-6614>

Yulia S. Kagitina — physician-therapist of the consultative polyclinic No. 1 of the State Budgetary Institution of the DPR "Republican Clinical Hospital named after M.I. Kalinin" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Donetsk, e-mail: ykagitina@inbox.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0001-8279-0469>

Bernard D. Prendergast — MD, Head of Cardiology, Cleveland Clinic London, London, e-mail: bernard.prendergast@gstt.nhs.uk, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6031-2124>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-2-117-123

УДК 616.728.3-002-085

EDN: GEHVML



О.А. Речкунова^{1,2}, Т.В. Чернышева¹, И.А. Кривотулова¹,
Н.В. Шарапова¹

¹ — ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Оренбург, Россия

² — Государственное автономное учреждение здравоохранения «Областной центр
медицинской реабилитации», Оренбург, Россия

СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРИТОМ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ

О.А. Rechkunova^{1,2}, T.V. Chernysheva¹, I.A. Krivotulova¹,
N.V. Sharapova¹

¹ — Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

² — State Autonomous Healthcare Institution "Regional Medical Rehabilitation Center",
Orenburg, Russia

Comparative Clinical and Laboratory Assessment of the Effectiveness of Rehabilitation Therapy in Patients with Osteoarthritis of the Knee Joints

Резюме

Цель. Оценить эффективность курсового введения озono-кислородной смеси в периартикулярные ткани коленного сустава у пациентов с остеоартритом, перенесших тотальное эндопротезирование одного из суставов и изучить влияние этой методики на состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы защиты организма относительно традиционных методов восстановительного лечения. **Материалы и методы.** В исследование включено 120 больных, с двусторонним гонартрозом, после эндопротезирования одного из коленных суставов. Средний возраст пациентов составил 60 [46; 76] лет. В зависимости от способа реабилитационного лечения пациенты были разделены на 3 равные группы (n=40): 1-й группе была назначена периартикулярная подкожная озонотерапия в сочетании с лечебной физкультурой, 2-й группе — магнитотерапия и электрофорез на область коленного сустава в комбинации с лечебной физкультурой, и 3-й группе — только комплекс лечебной физкультуры. У всех больных перед реабилитационным лечением и после него (через 14 дней и через 3 месяца) была произведена оценка клинико-функционального состояния с помощью шкалы Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index и исследованы показатели интенсивности течения процессов свободнорадикального окисления и активности антиоксидантной защиты. **Результаты.** При детальном анализе клинико-функционального состояния среди больных 1-й группы относительно 2-й и 3-й был выявлен наилучший «отдаленный» результат: выраженное снижение уровня боли ($p < 0,05$, $p < 0,0001$), скованности ($p < 0,05$, $p < 0,0001$), ограничения физической активности ($p < 0,01$, $p < 0,0001$) — за счет улучшения на фоне проводимой терапии основных показателей антиоксидантной системы защиты: каталазы ($p < 0,01$) и супероксиддисмутазы ($p < 0,01$). **Заключение.** Применение периартикулярной озонотерапии позволяет добиться более стойкого положительного эффекта у больных после тотального эндопротезирования коленного сустава относительно традиционных методов восстановительного лечения, за счет выраженного антиоксидантного действия, направленного на стабилизацию процессов перекисного окисления липидов.

Ключевые слова: остеоартрит; реабилитационное лечение; периартикулярная озонотерапия

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Соответствие принципам этики

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России (протокол № 235 от 27.09.2019 г.).

Статья получена 11.12.2024 г.

Одобрена рецензентом 22.01.2025 г.

Принята к публикации 30.01.2025 г.

Для цитирования: Речкунова О.А., Чернышева Т.В., Кривотулова И.А. и др. СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРИТОМ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ. Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(2): 117-123. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-2-117-123. EDN: GEHVML

Abstract

Purpose. To evaluate the effectiveness of the course administration of an ozone-oxygen mixture into the periarticular tissues of the knee joint in patients with osteoarthritis who underwent total arthroplasty of one of the joints and to study the effect of this technique on the state of lipid peroxidation and the antioxidant defense system of the body relative to traditional methods of restorative treatment. **Materials and methods.** The study included 120 patients with bilateral gonarthrosis after endoprosthetics of one of the knee joints. The average age of the patients was 60 [46; 76] years. Depending on the method of rehabilitation treatment, the patients were divided into 3 equal groups (n=40): the 1st group was prescribed periarticular subcutaneous ozone therapy in combination with therapeutic exercise, the 2nd group — magnetotherapy and electrophoresis on the knee joint area in combination with therapeutic exercise, and 3rd group — only the complex of therapeutic exercise. In all patients, before and after rehabilitation treatment (after 14 days and 3 months), the clinico-functional status was assessed using the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index scale and the indicators of the intensity of the free radical oxidation processes and the activity of antioxidant protection were studied. **Results.** A detailed analysis of the clinico-functional state among patients of group 1 relative to group 2 and 3 revealed the best "long-term" result: a marked decrease in pain ($p < 0.05$, $p < 0.0001$), stiffness ($p < 0.05$, $p < 0.0001$), limitations physical activity ($p < 0.01$, $p < 0.0001$) due to the improvement of the main indicators of the antioxidant protection system against the background of ongoing therapy: catalase ($p < 0.01$) and superoxide dismutase ($p < 0.01$). **Conclusion.** The use of periarticular ozone therapy makes it possible to achieve a more stable positive effect in patients after total knee arthroplasty relative to traditional methods of restorative treatment due to its pronounced antioxidant effect aimed at stabilizing the processes of lipid peroxidation.

Key words: osteoarthritis; rehabilitation treatment; periarticular ozone therapy

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Conformity with the principles of ethics

The study was approved by the local ethics committee of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (protocol No. 235 dated September 27, 2019).

Article received on 11.12.2024

Reviewer approved 22.01.2025

Accepted for publication on 30.01.2025

For citation: O.A. Rechkunova, T.V. Chernysheva, I.A. Krivotulova et al. Comparative Clinical and Laboratory Assessment of the Effectiveness of Rehabilitation Therapy in Patients with Osteoarthritis of the Knee Joints. The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(2): 117-123. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-2-117-123. EDN: GEHVML

АСЗ — антиоксидантная система защиты, АФК — активные формы кислорода, ВАШ — визуально-аналоговая шкала, ДК — диеновые конъюгаты, ИМТ — индекс массы тела, КАТ — каталаза, КС — коленный сустав, ЛФК — лечебная физкультура, МДА — малоновый диальдегид, ОА — остеоартрит, ПОЛ — перекисное окисление липидов, РФ — ревматоидный фактор, СОД — супероксиддисмутаза, СРБ — С-реактивный белок, СРО — свободнорадикального окисления, ТЭП — тотальное эндопротезирование, NO — оксид азота, WOMAC — Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

Введение

Пациентам, у которых консервативная терапия остеоартрита (ОА) не дала положительной динамики, показано тотальное эндопротезирование (ТЭП) сустава. Данный метод позволяет устранить болевой синдром и улучшить физическую функцию. Однако, положительный результат хирургического вмешательства у большинства пациентов может быть полностью нивелирован без проведения адекватных реабилитационных мероприятий в послеоперационном периоде [1].

На сегодняшний день широкое применение в практической медицине получает периартикулярная озонотерапия, основанная на использовании лечебных свойств озono-кислородной смеси (ОКС) в проекции прооперированных суставов. Биологическое действие озона связывают с резким краткосрочным повышением содержания активных форм кислорода (АФК) в зоне

введения, запускающим каскад последовательных реакций, направленных на индукцию экспрессии генов, кодирующих ферменты антиоксидантной системы защиты (АСЗ) [2-3].

Недостатком данной методики является отсутствие четко утвержденной схемы применения рассчитанных доз ОКС при параартикулярном введении для получения терапевтического эффекта, что определяет актуальность данного исследования.

Цель исследования — оценить эффективность курсового введения ОКС в периартикулярные ткани коленного сустава (КС) у пациентов с ОА, перенесших ТЭП одного из суставов и изучить влияние этой методики на состояние перекисного окисления липидов (ПОЛ) и АСЗ организма больных относительно традиционных методов восстановительного лечения.

Пациенты и методы

На базе отделения медицинской реабилитации № 1 ГБУЗ «Областной центр медицинской реабилитации» провели обследование 120 (74 женщины и 46 мужчин) больных, в возрасте от 45 до 80 лет с двусторонним ОА КС (на основании классификационных критериев ОА АСР (Альтман и соавт., 1991) [4], после эндопротезирования одного из КС, направленных на третий этап реабилитации. Средний возраст пациентов составил 60 [46; 76] лет, индекса массы тела (ИМТ) [5] — 30,60 [27,00; 32,40] кг/м². Средняя клиническая длительность ОА КС составила 16 [2; 30] лет, первые жалобы появились примерно в возрасте 29 [25; 32] лет. Медианное значение послеоперационного периода составило 4 [3; 5] месяца.

Критерии включения для проведения восстановительного лечения: возраст от 45 до 80 лет, продолжительность послеоперационного периода от 3 до 6 месяцев.

Критерии исключения из исследования: другие ревматические заболевания с суставным синдромом, наличие острых или обострение хронических заболеваний на момент обследования, злокачественные новообразования, рецидивирующие тромбоемболические осложнения.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России (протокол № 235 от 27.09.2019 г.).

В соответствии с выбранной тактикой восстановительного лечения был применён рандомизированный отбор пациентов по трем равным группам (n=40) методом стратифицированного случайного выбора для предварительного определения тех качеств, которые могут повлиять на изменчивость эффективности восстановительного лечения (возраст, пол, ИМТ, длительность и дебют заболевания, рентгенологическая стадия и клинко-функциональные проявления ОА (боль, внесуставной и внутрисуставной отек, ограничение активных и пассивных движений в прооперированном КС), вызванные оперативным вмешательством). Таким образом, нами были учтены параметры, которые могли повлиять на эффективность восстановительной терапии. Всем пациентам был назначен комплекс лечебной физкультуры (ЛФК) для больных, перенесших ТЭП КС, в течение 10 дней. 1-й группе была назначена периартикулярная подкожная озонотерапия в сочетании с ЛФК, 2-й группе — комплекс физиотерапевтического лечения (магнитотерапия и электрофорез 3% йодистого калия и 2% новокаина на область КС) в комбинации с ЛФК, и 3-й группе — только комплекс ЛФК.

Магнитотерапия осуществлялась с использованием аппарата «Полюс-2м» (Россия) в течение 20 мин перед электрофорезом. Электрофорез 3% йодистого калия и 2% новокаина проводился от аппарата «Поток-1» (Россия), продолжительность процедуры — 20 минут. Курс физиотерапии составил 10 процедур ежедневно до комплекса ЛФК.

Введение озono-кислородной смеси, полученной с использованием аппарата «Медозон ВМ-03» (Россия),

с концентрацией озона (5000 мк/л), осуществлялось через день после проведения ЛФК периартикулярно в объёме 20 мл. Общий курс составил 7 процедур.

Клинко-функциональное состояние больных гонартрозом после ТЭП КС определялось с помощью шкалы WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) (N. Bellamy et al., 1998) [6].

При лабораторном обследовании определяли в сыворотке крови уровни С-реактивного белка (СРБ) и ревматоидного фактора (РФ).

На базе межкафедральной биохимической лаборатории ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России у всех больных перед реабилитационным лечением и после него (через 14 дней и 3 месяца), были исследованы активность ферментов АСЗ: супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (КАТ) в гемолизате эритроцитов на спектрофотометре GENESYS 5; а также уровни продуктов ПОЛ: диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) в венозной крови на спектрофотометре «BeckmanCoulter DU 800» (Германия).

Для купирования болевого синдрома пациенты принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) симптоматически.

Статистическая обработка данных проводилась в программе Statistica 10.0. Результат был представлен в виде медианы (Me) и инверквартильного размаха (25-й; 75-й центиль). Качественные переменные представлены в виде абсолютного значения и относительных величин. Для сравнения трех независимых групп по количественным признакам, уровень значимости p определялся с помощью критерия Краскела-Уолиса, при обнаружении достоверных различий ($p \leq 0,05$) или тенденции к этому был проведен дальнейший попарный анализ исследуемых групп с помощью непараметрического метода U -критерия Манна-Уитни. Корреляционный анализ проведен с помощью вычисления коэффициента корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Для оценки динамики клинко-функционального состояния до и после начала реабилитационного лечения (через 14 дней и 3 месяца после начала терапии) у пациентов с гонартрозом после ТЭП КС использовали шкалу WOMAC (таблица 1).

Как представлено в таблице 1, при сравнении показателей клинко-функциональных проявлений пациенты после ТЭП КС были сопоставимы по всем подшкалам опросника WOMAC до реабилитационной терапии. В ходе проведения попарного сравнения показателей шкалы WOMAC наилучший ближайший результат восстановительной терапии (через 14 дней) был отмечен среди больных, получавших комплексное лечение, включающее в себя физиотерапевтические процедуры и ЛФК ($p < 0,001$). Однако, наилучший отдаленный результат (через 3 месяца) относительно исходных данных был среди пациентов 1-й группы: наблюдалось выраженное уменьшение боли ($p < 0,001$), скованности ($p < 0,01$), ограничения физической активности ($p < 0,001$).

Таблица 1. Распределение значений индекса WOMAC до и после реабилитационного лечения
 Table 1. Distribution of the WOMAC index values before and after rehabilitation treatment in both groups

	Период терапии/ The period of therapy	1-я группа/ 1st group (n=40)	2-я группа/ 2nd group (n=40)	3-я группа/ 3rd group (n=40)	p
Боль/ Tenderness	До лечения/ Before treatment	13,00 [8,50; 14,00]	12,50 [9,50; 14,00]	12,70 [8,50; 13,50]	н.д./ n.r.
	Через 14 дней/ After 14 days	6,50 [3,50; 9,50]*	5,50 [4,50; 7,00]**	7,50 [5,50; 10,00]**	<0,05* <0,001** <0,0001***
	Через 3 месяца/ After 3 months	3,80 [2,50; 4,00]***	4,50 [3,00; 4,70]**	8,00 [5,50; 8,50]	<0,05* <0,01** <0,0001***
Скованность/ Swelling	До лечения/ Before treatment	6,00 [4,00; 6,00]	6,00 [4,50; 8,00]	6,00 [4,00; 6,00]	н.д./ n.r.
	Через 14 дней/ After 14 days	4,50 [4,00; 5,00]	4,00 [2,00; 5,00]**	5,00 [3,00; 5,00]	н.д./ n.r.
	Через 3 месяца/ After 3 months	2,50 [2,00; 3,50]**	3,50 [2,00; 4,00]**	5,00 [3,05; 5,50]	<0,05** <0,01***
Физическая функция/ Physical function	До лечения/ Before treatment	47,20 [45,00; 48,00]	48,00 [42,00; 50,00]	48,00 [42,00; 50,00]	н.д./ n.r.
	Через 14 дней/ After 14 days	34,00 [30,00; 37,00]	30,00 [19,00; 33,50]**	38,00 [33,50; 43,50]	<0,05**
	Через 3 месяца/ After 3 months	23,50 [18,50; 28,00]***	27,00 [18,50; 34,00]**	38,50 [33,00; 42,00]	<0,05* <0,001** <0,0001***
Итоговый балл/ Final score	До лечения/ Before treatment	64,50 [57,50; 71,50]	63,00 [53,00; 69,50]	64,50 [57,50; 71,00]	н.д./ n.r.
	Через 14 дней/ After 14 days	45,00 [34,00; 53,50]	37,50 [24,50; 46,50]**	52,50 [45,00; 59,50]	<0,001**
	Через 3 месяца/ After 3 months	29,00 [26,50; 35,00]***	34,00 [24,50; 37,50]**	53,00 [46,50; 59,50]	<0,01* <0,001** <0,0001***

Примечание. н.д. — недостоверно; достоверность по отношению к исходным данным (до лечения): ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$; * — сравнение больных 1-ой и 2-ой групп, ** — сравнение больных 2-ой и 3-ей групп, *** — сравнение больных 1-ой и 3-ей групп
Note. n.r. — not reliable; reliability in relation to the initial data (before treatment): ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$; * — comparison of patients of 1st and 2nd groups, ** — comparison of patients of 2nd and 3rd groups, *** — comparison of patients of 1st and 3rd groups

Кроме того, только среди пациентов 1-й группы определялось статистически значимое снижение вышеуказанных показателей шкалы WOMAC, полученных через 3 месяца относительно результатов первых 14 дней ($p < 0,01$), что говорит о более выраженной эффективности периартикулярной озонотерапии в сочетании с ЛФК, относительно отдельного применения ЛФК или в комплексе с физиотерапевтическим лечением.

При оценке лабораторных показателей было отмечено снижение уровней СРБ и РФ на фоне проводимой реабилитационной терапии, однако, статистически значимая разница между группами не была выявлена ($p = 0,08$).

В таблице 2 представлена динамика основных показателей АСЗ (активность ферментов СОД и КАТ), а также уровней продуктов ПОЛ (МДА и ДК).

На 14-е сутки после начала реабилитационной терапии у больных гонартрозом после ТЭП КС наблюдалось снижение концентрации продуктов ПОЛ (ДК и МДА) во всех трех группах относительно исходных данных, однако значимое уменьшение уровня ДК на 25% было зафиксировано только у больных

2-й группы после применения комплекса ЛФК в сочетании с физиотерапией ($p < 0,05$). Содержание МДА недостоверно снижалось на 4% ($p > 0,05$) после проведения периартикулярной озонотерапии, в то же время, после комплекса ЛФК, как отдельно, так и в комбинации с физиотерапией отмечалось значимое понижение его концентрации на 14% ($p < 0,05$) и 16% ($p < 0,05$), соответственно. Через 3 месяца было зарегистрировано достоверное снижение значений ДК и МДА в 1-й группе на 41% ($p < 0,01$) и 43% ($p < 0,01$) от исходных данных, соответственно, и во 2-й группе — на 34% ($p < 0,05$) и 20% ($p < 0,05$). В 3-й группе достоверного снижения данных показателей в вышеуказанные сроки не отмечалось.

Нами было установлено, что применение комплекса ЛФК в сочетании с магнитотерапией приводит к выраженному повышению активности ферментов АСЗ в кратчайшие сроки (14 дней): показатель КАТ активности в плазме крови увеличился на 15% ($p < 0,01$), содержание СОД возросло на 25% ($p < 0,01$) относительно исходных данных. У пациентов данной группы сохранялось повышение активности ферментов АСЗ

Таблица 2. Динамика основных параметров антиоксидантной системы и продуктов ПОЛ до и после проводимой восстановительной терапии

Table 2. Dynamics of the main parameters of the APS and POL products before and after rehabilitation therapy

Группа/ Group	Период терапии/ The period of therapy	ДК, нмоль/мл/ CD, nmol/ml	МДА, мкмоль/л / MDA, mcmol/l	КАТ, мкмоль H ₂ O ₂ г ⁻¹ с ⁻¹ / CAT, mcmol H ₂ O ₂ г ⁻¹ с ⁻¹	СОД, ЕД/мл / SOD, U/ml
1-ая группа/ 1st group (n=40)	До лечения/ Before treatment	1,30 [0,80; 1,40]	5,60 [4,50; 8,80]	48,80 [34,20; 60,80]	98,10 [57,50; 126,90]
	Через 14 дней/ After 14 days	1,20 [0,90; 1,50]	5,40 [4,10; 8,30]	52,30 [33,90; 59,10]	104,00 [78,90; 144,90]
	Через 3 месяца/ After 3 months	0,70 [0,30; 0,90]**	3,60 [2,80; 8,20]**	66,50 [60,80; 71,70]** ^{II}	149,60 [126,10; 237,02]** ^{II}
2-ая группа/ 2nd group (n=40)	До лечения/ Before treatment	1,20 [0,75;1,40]	5,60 [4,10; 6,10]	49,50 [31,70; 56,90]	98,90 [77,60;139,70]
	Через 14 дней/ After 14 days	0,90 [0,80; 1,40]*	4,70 [3,50; 9,70] *	58,30 [33,90; 59,10] **	123,60 [83,40; 112,20]**
	Через 3 месяца/ After 3 months	0,80 [0,70; 1,20]*	4,40 [3,30; 9,10] *	61,20 [44,50; 63,40] **	126,00 [78,90; 144,90]**
3-ья группа/ 3rd group (n=40)	До лечения/ Before treatment	1,20 [0,70; 1,50]	5,50 [3,80; 7,00]	47,80 [39,30; 57,80]	97,70 [49,20; 84,90]
	Через 14 дней/ After 14 days	1,00 [0,60; 1,10]	4,70 [3,01;7,60] *	53,70 [36,40; 82,80]	110,60 [126,10; 237,02]*
	Через 3 месяца/ After 3 months	1,10 [0,80; 1,40]	5,00 [3,30; 9,10]	52,20 [33,90; 59,10]	105,30 [83,40; 112,20]

Примечание. Достоверность по отношению к исходным данным (до лечения): * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$; достоверность по отношению к данным, полученным через 14 дней после лечения: ^{II} — $p < 0,01$

Note. Reliability in relation to the initial data (before treatment): * — $p < 0.05$, ** — $p < 0.01$; reliability in relation to data obtained 14 days after treatment: ^{II} — $p < 0.01$

через 3 месяца, однако, значимой разницы по сравнению с показателями, полученными в первые 14 дней после восстановительного лечения, отмечено не было. Через 3 месяца регистрировалось выраженное повышение КАТ активности и СОД в 1-й группе по сравнению с началом лечения ($p < 0,01$) и первыми двумя неделями после реабилитации ($p < 0,01$). Среди пациентов 3-й группы через 3 месяца после курса ЛФК отмечалось незначительное снижение ферментативной активности антиоксидантной системы ($p > 0,05$) относительной первых 14 суток.

После проведения сравнительной оценки клинико-функциональных и лабораторных данных был выполнен корреляционный анализ для оценки взаимосвязей между количественными показателями, характеризующими состояние больных гонартрозом до и после проведения восстановительного лечения. Нами было установлено, что с возрастом у пациентов отмечается снижение содержания СОД в крови ($r = -0,45$, $p < 0,05$), в то же самое время влияние возраста на КАТ активность не было обнаружено ($r = -0,16$, $p > 0,05$). Независимо от метода реабилитационной терапии была выявлена положительная корреляция МДА с увеличением ИМТ ($r = 0,32$; $p < 0,05$). Далее были проанализированы взаимосвязи между клинико-функциональными параметрами шкалы WOMAC и состоянием показателей ПОЛ и АСЗ после лечения.

Через 14 дней от начала восстановительного лечения у больных 2-й группы было выявлено, что снижение уровня боли по шкале WOMAC и ограничения физической активности ассоциируется со снижением содержания МДА ($r = 0,32$, $p < 0,05$ и $r = 0,32$, $p < 0,05$,

соответственно) в плазме крови больных и повышением активности фермента СОД ($r = -0,32$, $p < 0,05$ и $r = -0,32$, $p < 0,05$, соответственно).

В отдаленные сроки (через 3 месяца) после реабилитации среди пациентов 1-й группы, прошедших курс периартикулярной озонотерапии, было отмечено, что низкие показатели индекса WOMAC ассоциированы со снижением интенсивности процессов ПОЛ (уровень МДА и ДК) и активацией антиоксидантной системы (содержание СОД и КАТ активность) (см. табл. 4).

Обсуждение

ТЭП КС — метод, позволяющий устранить болевой синдром и улучшить физическую функцию, наиболее эффективный на поздних стадиях ОА. Однако, положительный результат хирургического вмешательства у большинства пациентов может быть полностью нивелирован без проведения активных реабилитационных мероприятий в послеоперационном периоде [1], что согласуется с данными нашего исследования. Все пациенты, направленные нами на реабилитационное лечение, предъявляли жалобы на боль, утреннюю скованность до 30 мин и ограничение подвижности в прооперированном КС.

Учитывая вышеизложенное, адекватная реабилитация остается важным аспектом ведения больных после эндопротезирования. В настоящее время отмечено множество различных подходов к физиотерапевтическому лечению после ТЭП КС [7], направленных на укрепление мышц, снижение отека, увеличение подвижности конечности и нормализацию ходьбы.

Таблица 4. Коэффициенты корреляций между клинико-функциональными показателями шкалы WOMAC и лабораторными параметрами через 3 месяца после лечения

Table 4. Correlation coefficients between the clinical and functional indicators of the WOMAC scale and laboratory parameters after 3 months of treatment

WOMAC	ДК, нмоль/мл / CD, nmol/ml	МДА, мкмоль/л / MDA, mcmol/l	КАТ, мкмоль H ₂ O ₂ г ⁻¹ с ⁻¹ / CAT, mcmol H ₂ O ₂ г ⁻¹ с ⁻¹	СОД, ЕД/мл / SOD, U/ml
Боль/ Tenderness	0,38*	0,53*	0,38	0,54**
Скованность/ Swelling	0,22	0,27	0,34	0,41*
Физическая функция/ Physical function	0,41*	0,57**	0,44*	0,62**
Итоговый балл/ Final score	0,42*	0,59**	0,42*	0,58**

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; **** — $p < 0,0001$
Note. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; **** — $p < 0,0001$

Нашим пациентам ($n=40$) был назначен комплекс физиотерапевтического лечения (магнитотерапия и электрофорез на область КС) в течение 10 дней в сочетании с комплексом ЛФК. Известно, что магнитотерапия в комбинации с электрофорезом оказывает влияние на свободнорадикальные механизмы, существенно снижая интенсивность процессов ПОЛ за счет активации АСЗ [7]. Наши результаты подтвердили вышеизложенное: на фоне проводимой терапии в кратчайшие сроки (14 дней) было отмечено достоверное снижение уровней ДК на 25 % ($p < 0,05$) и МДА на 16 % ($p < 0,05$); а также выраженное повышение КАТ активности в плазме крови на 15 % ($p < 0,01$) и СОД на 25 % ($p < 0,01$) относительно исходных данных. При оценке клинико-функционального статуса больных 2-ой группы было выявлено значимое снижение показателей шкалы WOMAC (боль, скованность, ограничение физической активности) через 14 дней ($p < 0,001$), достигнутый положительный результат сохранялся через 3 месяца от начала терапии ($p < 0,001$).

В последнее десятилетие возрос интерес к применению инъекций озono-кислородной смеси в проекции пораженных суставов для лечения ОА. Положительный эффект от периартикулярной озонотерапии при лечении ОА уже продемонстрирован во многих клинических испытаниях и связан с резким и краткосрочным повышением свободных радикалов в зоне введения, запускающим каскад последовательных реакций, направленных на индукцию экспрессии генов, кодирующих ферменты АСЗ [2-3]. Среди больных 1-ой группы относительно 2-й и 3-й был выявлен наилучший «отдаленный» результат по всем параметрам шкалы WOMAC (выраженное снижение уровня боли, скованности, ограничения физической активности) и динамике основных показателей АСЗ, что говорит о более выраженной эффективности периартикулярной озонотерапии в сочетании с ЛФК, относительно отдельного применения ЛФК или в комплексе с физиотерапевтическим лечением.

Таким образом, введение озono-кислородной смеси в параартикулярные ткани базируется на выраженном противовоспалительном и анальгетическом действии за счет выраженного антиоксидантного эффекта.

Несмотря на то, что инъекции озono-кислородной смеси не дают столь быстрый положительный эффект относительно традиционного физиотерапевтического комплекса, применение озонотерапии позволяет добиться стойкого положительного эффекта в «отдаленном периоде» у больных гонартрозом после ТЭП КС.

Однако, настоящее исследование было ограничено временными рамками в 3 месяца, которые могли повлиять на полученные результаты исследования. Кроме того, отсутствует информация о фенотипировании ОА (возрастной, метаболический, посттравматический, биомеханический, смешанный) [8] и сопутствующих заболеваний, что потенциально могло оказать влияние на клинико-функциональные показатели эффективности восстановительной терапии и показатели интенсивности течения процессов свободнорадикального окисления и активности антиоксидантной защиты и ограничить наши выводы.

Заключение

Применение периартикулярной озонотерапии позволяет добиться более стойкого положительного результата относительно традиционных методов восстановительного лечения, который проявляется снижением уровня боли, скованности, ограничения физической активности согласно клинико-функциональной шкале WOMAC — путем существенного снижения интенсивности процессов ПОЛ за счет активации АСЗ. Таким образом, коррекция оксидативного стресса, присущего дегенеративно-дистрофическим заболеваниям суставов, является еще одним элементом патогенетического обоснования применения данного вида терапии в комплексной реабилитации больных гонартрозом после ТЭП КС.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Речунова О.А.: концепция и дизайн исследования, получение данных, анализ и интерпретация данных, написание статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи.

Чернышева Т.В.: концепция и дизайн исследования, получение данных, анализ и интерпретация данных, написание статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи.

Кривотулова И.А.: концепция и дизайн исследования, получение данных, анализ и интерпретация данных, написание статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи.

Шарапова Н.В.: концепция и дизайн исследования, получение данных, анализ и интерпретация данных, написание статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи.

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Rechkunova O.A.: research concept and design, obtaining data, analyzing and interpreting data, writing articles, approving the final version of the publication.

Chernysheva T.V.: research concept and design, obtaining data, analyzing and interpreting data, writing articles, approving the final version of the publication.

Krivotulova I.A.: research concept and design, obtaining data, analyzing and interpreting data, writing articles, approving the final version of the publication.

Sharapova N.V.: research concept and design, obtaining data, analyzing and interpreting data, writing articles, approving the final version of the publication.

Список литературы/ References:

- Canovas F., Dagneaux L. Quality of life after total knee arthroplasty. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2018; 104(1): 41-46. doi: 10.1016/j.otsr.2017.04.017.
- Fernandez-Cuadros M.E., Perez-Moro O.S., Miron-Canelo J.A. Could ozone be used as a feasible future treatment in osteoarthritis of the knee? *Diversity and Equality in Health and Care.* 2016; 13(3): 232-239. doi: 10.21767/2049-5471.100057.
- Wang X., Wang G., Liu C., et al. Effectiveness of intra-articular ozone injections on outcomes of post-arthroscopic surgery for knee osteoarthritis. *Exp Ther Med.* 2018; 15(6): 5323-5329. doi: 10.3892/etm.2018.6101.
- Насонов Е.Л. Ревматология: клинические рекомендации. Москва, ГЭОТАР-Медиа. 2020; 448 с. Nasonov E.L. *Rheumatology. Clinical guidelines.* Moscow, GEOTAR-Media. 2020; 448 p. [in Russian].
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В. и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. Пересмотр 3-й (Лечение морбидного ожирения у взрослых). *Ожирение и метаболизм.* 2018; 15(1): 53-70. doi: 10.14341/OMET2018153-70. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Shestakova M.V. et al. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision (Morbid obesity treatment in adults). *Obesity and Metabolism.* 2018; 15(1): 53-70. doi: 10.14341/OMET2018153-70 [in Russian].
- Walker L.C., Clement N.D., Bardgett M., et al. The WOMAC score can be reliably used to classify patient satisfaction after total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2018; 26(11): 3333-3341. doi: 10.1007/s00167-018-4879-5.
- Колбахова С.Н., Конева Е.С., Хаптагаев Т.Б. и др. Применение немедикаментозных методов в программах реабилитации для улучшения качества жизни пациентов после эндопротезирования суставов нижней конечности.

Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2022; 21(5): 331-337. doi: <http://doi.org/10.17816/rjpb116356>.

Kolbakhova S.N., Koneva E.S., Khaptagaev T.B., et al. Application of non-drug methods in rehabilitation programs to improve the quality of life of patients after lower limb joint endoprosthetics. *Russian journal of the physial therapy, balneotherapy and rehabilitation.* 2022; 21(5): 331-337. doi: <http://doi.org/10.17816/rjpb116356> [in Russian].

- Лила А.М., Алексеева Л.И., Тельшев К.А. Современные подходы к фенотипированию остеоартрита. *Современная ревматология.* 2019; 13(2): 4-8. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-4-8.

Lila A.M., Alekseeva L.I., Telyshev K.A. Current approaches to osteoarthritis phenotyping. *Modern Rheumatology Journal.* 2019; 13(2): 4-8. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-4-8 [in Russian].

Информация об авторах

Речкунова Ольга Александровна — старший преподаватель кафедры травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, травматолог-ортопед отделения медицинской реабилитации № 1 ГАУЗ «Областной центр медицинской реабилитации», Оренбург, e-mail: olreck84@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4714-7929>

Чернышева Татьяна Викторовна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Оренбург, e-mail: zaitv@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9645-5816>

Кривотулова Ирина Алексеевна — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Оренбург, e-mail: irinka-1992@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1530-4205>

Шарапова Наталья Васильевна — к.биол.н., доцент кафедры химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Оренбург, e-mail: Natalya.sharapova2010@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-8957-7284>

Author information

Olga A. Rechkunova — Senior Teacher of the Department of Traumatology and Orthopedics, Orenburg State Medical University, Orthopedic Traumatologist of the Department of Medical Rehabilitation № 1, State Autonomous Healthcare Institution "Regional Medical Rehabilitation Center", Orenburg, e-mail: olreck84@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4714-7929>

Tatiana V. Chernysheva — PhD, Professor, Head of the Department of Internal Diseases, Orenburg State Medical University, Orenburg, e-mail: zaitv@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9645-5816>

Irina A. Krivotulova — PhD, Associate Professor of the Department of Internal Diseases Orenburg State Medical University, Orenburg, e-mail: irinka-1992@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1530-4205>

Natalia V. Sharapova — PhD in Biology, Associate Professor of the Department of Chemistry, Orenburg State Medical University, Orenburg, e-mail: Natalya.sharapova2010@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-8957-7284>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-2-124-131

УДК 616.132.2-008.64-036.11-053.81

EDN: MERPJJ

**А.В. Ягода, А.М. Ерёмченко, Н.Н. Гладких**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии,
Ставрополь, Россия

МОЛЕКУЛЫ АДГЕЗИИ В ОЦЕНКЕ ГОДОВОГО ПРОГНОЗА У МОЛОДЫХ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

A.V. Yagoda, A.M. Eremenko, N.N. Gladkikh

Stavropol State Medical University, Department of Hospital Therapy, Stavropol, Russian Federation

Adhesion Molecules in Assessment of Annual Prognosis in Young Patients with Acute Coronary Syndrome

Резюме

Цель. Изучение места и роли адгезивных молекул (E-, L-, P-селектинов, молекул межклеточной и сосудистой адгезии 1 типа — ICAM-1, VCAM-1) в развитии неблагоприятного годовичного прогноза у молодых пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). **Материал и методы.** В проспективное наблюдение продолжительностью 12 месяцев были включены 95 пациентов (90 мужчин, 5 женщин, средний возраст 41,00 [39,00-43,00] год) с ОКС, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Оценивали конечные точки (первичная — смерть от сердечно-сосудистой патологии, вторичные комбинированные — нефатальные острый инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения, экстренные госпитализации ввиду сердечно-сосудистых причин — нестабильная стенокардия, аритмии, сердечная недостаточность). Методом иммуноферментного анализа в 1-е (до ЧКВ) и на 7-е сутки госпитализации (после ЧКВ) определяли концентрации в крови E-, L-, P-селектинов, молекулы межклеточной адгезии 1 типа (ICAM-1), сосудистой молекулы адгезии 1 типа (VCAM-1). **Результаты.** В течение 12 месяцев 22 (23,16 %) пациента имели оцениваемые конечные точки: смерть — у 2 (2,1 %) пациентов, нефатальный инфаркт миокарда — у 6 (6,32 %), госпитализация в связи с нестабильной стенокардией — у 14 (14,73 %). У пациентов с ОКС с неблагоприятным годовым прогнозом количество лейкоцитов, уровни P-селектина и ICAM-1 в 1-е сутки (до ЧКВ), L- и P-селектинов на 7-е сутки после ЧКВ были существенно выше, чем у пациентов с благоприятным годовым периодом. По данным многофакторного анализа, предикторами неблагоприятного годового прогноза у молодых пациентов с ОКС являлись уровни лейкоцитов ($p=0,020$) и ICAM-1 ($p=0,010$) в 1-е сутки (до ЧКВ); L-селектина — на 7-е сутки после ЧКВ ($p=0,040$). **Заключение.** У молодых пациентов с ОКС наиболее значимыми факторами, определяющими неблагоприятное течение острых форм ишемической болезни сердца в течение первых 12 месяцев, являются уровни лейкоцитов крови и ICAM-1 в 1-е сутки (до ЧКВ), L-селектина — на 7-е сутки после чрескожного коронарного вмешательства.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, молодой возраст, молекулы адгезии, прогноз

Конфликт интересов

Соавтор статьи Ягода А.В. является членом редакционной коллегии журнала «Архив внутренней медицины». Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Ягода А.В. не участвовал в принятии решения о публикации этой статьи. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Соответствие принципам этики

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Ставропольского государственного медицинского университета (Протокол № 59 от 17.11.2016 г.). Все пациенты подписали информированное согласие.

Статья получена 17.09.2024 г.

Одобрена рецензентом 12.12.2024 г.

Принята к публикации 25.12.2024 г.

Для цитирования: Ягода А.В., Ерёмченко А.М., Гладких Н.Н. МОЛЕКУЛЫ АДГЕЗИИ В ОЦЕНКЕ ГОДОВОГО ПРОГНОЗА У МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ. Архив внутренней медицины. 2025; 15(2): 124-131. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-2-124-131. EDN: MERPJJ

Abstract

Aim. To study the place and role of adhesive molecules (E-, L-, P-selectins, intercellular and vascular adhesion molecules of type 1 — ICAM-1, VCAM-1) in development of unfavorable one-year prognosis in young patients with acute coronary syndrome (ACS). **Material and methods.** A 12-month prospective follow-up included 95 patients (90 men, 5 women, mean age 41.00 [39.00-43.00] years) with ACS who underwent percutaneous coronary intervention (PCI). The endpoints were evaluated (primary — cardiovascular death, and combined secondary — nonfatal acute myocardial infarction and acute cerebrovascular accident, emergency hospitalization due to cardiovascular causes — unstable angina, arrhythmias, heart failure). Blood concentrations of E-, L-, P-selectins, ICAM-1, VCAM-1 were determined by enzyme immunoassay on the 1st (before PCI) and on the 7th day of hospitalization (after PCI). **Results.** During 12 months, 22 (23.16%) patients had estimated endpoints: death in 2 (2.1%) patients, nonfatal myocardial infarction in 6 (6.32%), hospitalization due to unstable angina in 14 (14.73%). In ACS patients with unfavorable annual prognosis, the levels of leukocytes, P-selectin and ICAM-1 on day 1 (before PCI), L- and P-selectins on day 7 (after PCI) were significantly higher than in patients with favorable annual period. According to multivariate analysis, predictors of unfavorable annual prognosis in young ACS patients were the levels of leukocytes ($p=0.020$) and ICAM-1 ($p=0.010$) on day 1 (before PCI) and L-selectin on day 7 after PCI ($p=0.040$). **Conclusion.** During the first 12 months in young ACS patients the most significant factors of unfavorable prognosis are the levels of blood leukocytes and ICAM-1 on day 1 (before PCI), and L-selectin on the 7th day after percutaneous coronary intervention.

Key words: acute coronary syndrome, young age, adhesion molecules, prognosis

Conflict of interests

Co-author of the article Yagoda A.V. is a member of the editorial board of the journal «The Russian Archives of Internal Medicine». The article passed the journal's peer review procedure. Yagoda A.V. was not involved in the decision to publish this article. The authors did not declare any other conflicts of interest

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Conformity with the principles of ethics

The study protocol was approved by the local ethics committee of the Stavropol State Medical University (Protocol No. 59 dated 11/17/2016). All patients signed informed consent.

Article received on 17.09.2024

Reviewer approved 12.12.2024

Accepted for publication on 25.12.2024

For citation: Yagoda A.V., Eremenko A.M., Gladkih N.N. Adhesion Molecules in Assessment of Annual Prognosis in Young Patients with Acute Coronary Syndrome. The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(2): 124-131. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-2-124-131. EDN: MERPJJ

ДИ — доверительный интервал, ОКС — острый коронарный синдром, ОШ — отношение шансов, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ICAM-1 — молекула межклеточной адгезии 1 типа, ROC — операционная характеристика приемника, VCAM-1 — сосудистая молекула адгезии 1 типа

Введение

Широкое применение современных интервенционных методов лечения, эффективных лекарственных препаратов и разработанная маршрутизация пациентов с острым коронарным синдромом привели к существенному снижению сердечно-сосудистых осложнений в госпитальном периоде [1]. Вместе с тем пациенты, перенесшие острый коронарный синдром, продолжают оставаться группой риска повторных сердечно-сосудистых событий, особенно в течение первого года после индексного события [1, 2]. В этой связи интересна так называемая концепция «остаточного» риска сердечно-сосудистых осложнений, которая трактуется в том числе на основании параметров неспецифического воспаления [1, 3].

Воспалительную реакцию при остром коронарном синдроме отражают повышенные концентрации лейкоцитов, фибриногена, С-реактивного белка, цитокинов, молекул адгезии и ряда других провоспалительных факторов [4]. Полагают, что интенсивность воспалительного процесса в первые сутки острого коронарного синдрома (ОКС) выступает определяющим показателем постгоспитального клинического исхода [5]. Вместе с тем при изучении возможностей прогнозирования с использованием, в частности, быстро индуцируемых в ответ на воспаление факторов — молекул

адгезии, результаты получены весьма противоречивые. Установлена, например, сопряженность повышенных уровней циркулирующих молекулы межклеточной адгезии 1 типа (ICAM-1), сосудистой молекулы адгезии 1 типа (VCAM-1), P-селектина с неблагоприятными клиническими событиями в течение следующих за острым коронарным процессом 12-ти месяцев [5, 6, 7]. В других исследованиях, наоборот, продемонстрировано отсутствие связи повышенных уровней ICAM-1, E- и P-селектинов с риском повторных сердечно-сосудистых событий [8, 9]. Можно предположить, что подобное разнообразие результатов исследований обусловлено множественностью механизмов развития ОКС, например, обструктивным и необструктивным атеросклерозом коронарных артерий либо наличием интактных коронарных артерий, а также различиями в возрасте пациентов, присутствием коморбидной патологии, — то есть факторами, во многом определяющими концентрацию биомаркеров.

Следует отметить, что пациенты, у которых ишемическая болезнь сердца манифестировала в молодом возрасте, отличаются от лиц старших возрастных групп по структуре факторов риска, клиническим проявлениям и прогнозу [10]. В то же время случаи атеросклеротического обструктивного поражения коронарных артерий у молодых пациентов уже не являются казуистикой [11].

Прогностическое значение молекул адгезии, играющих важную роль в том числе в формировании атеросклеротических поражений через опосредование межклеточных взаимодействий между эндотелием, моноцитами, гладкомышечными клетками, тромбоцитами, у молодых пациентов остается не известным, представляя между тем значительный клинический интерес.

В этой связи перспективно определение концентрации молекул адгезии в дополнение к рутинным маркерам воспаления — лейкоцитам, С-реактивному белку, фибриногену у молодых пациентов с ОКС для прогнозирования риска неблагоприятного исхода в годовой период наблюдения — срок наиболее частого развития повторных сердечно-сосудистых событий. Комбинированное с другими маркерами воспаления изучение молекул адгезии может привести к более точной стратификации пациентов по риску неблагоприятного прогноза, что в целом будет иметь не только медицинское, но и немаловажное социально-экономическое значение.

Целью исследования явилось изучение места и роли адгезивных молекул (E-, L-, P-селектинов, ICAM-1, VCAM-1) в развитии неблагоприятного годичного прогноза у молодых пациентов с острым коронарным синдромом.

Материал и методы

В исследование включено 100 пациентов (93 мужчины, 7 женщин, средний возраст 41,00 [39,00-43,00] лет), госпитализированных по поводу ОКС. Критерии включения: подписанное информированное согласие на участие в исследовании; острый коронарный синдром, развившийся в течение первых 24 ч. до госпитализации и имеющий атеросклеротическую причину (инфаркт миокарда 1 типа, нестабильная стенокардия IB и IIIB классов по классификации E. Braunwald); мужчины и женщины в возрасте 25-44 лет. Критерии невключения: острый инфаркт миокарда 2-5 типов; нестабильная стенокардия A и C классов и нестабильная стенокардия IIIB класса по классификации E. Braunwald; пациенты, перенесшие сердечно-легочную реанимацию или электроимпульсную терапию в дебюте заболевания; острые и хронические в периоде обострения воспалительные заболевания; клинически значимая сопутствующая патология (с печеночной, почечной, сердечной и дыхательной недостаточностью); аутоиммунные и онкологические заболевания. Критерии исключения: отказ от участия на любом этапе исследования. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Ставропольского государственного медицинского университета.

В таблице 1 представлена исходная характеристика пациентов.

По данным коронароангиографии, однососудистое поражение коронарного русла выявлено у 50 (50%) пациентов, поражение двух коронарных артерий — у 31 (31%), трех и более коронарных артерий — у 19 (19%). Всем пациентам было выполнено стентирование симптом-зависимой артерии. Проводилось стандартное лабораторно-инструментальное обследование, в том чис-

ле с определением в крови лейкоцитов, С-реактивного белка и фибриногена в 1-е сутки (до и после ЧКВ). Все пациенты получали оптимальное, согласно действующим клиническим рекомендациям, медикаментозное лечение, включающее двойную антитромботическую терапию, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/антагонисты рецепторов ангиотензина, β -блокаторы.

У всех пациентов в 1-е сутки (до ЧКВ) и на 7-е сутки госпитализации (после ЧКВ) определяли концентрации в плазме L-, E-, P-селектинов, ICAM-1, VCAM-1 в сыворотке методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-наборов («Cloud-Clone Corp.», Китай).

В течение последующих 12 месяцев со дня поступления оценивали конечные точки: первичную (смерть от сердечно-сосудистой патологии) и вторичные (нефатальные острый инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения, экстренные госпитализации по поводу сердечно-сосудистых причин — нестабильная стенокардия, аритмии, сердечная недостаточность), а также приверженность лечению.

Таблица 1. Исходная характеристика молодых больных острым коронарным синдромом
Table 1. Initial characteristics of young patients with acute coronary syndrome

Показатель Indicator	Больные / Patients n (%)
Мужчины Men	93 (93%)
Женщины Women	7 (7%)
Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST Acute coronary syndrome with ST segment elevation	43 (43%)
Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST Acute coronary syndrome without ST segment elevation	57 (57%)
Инфаркт миокарда 1 типа с подъемом сегмента ST Myocardial infarction type 1 with ST segment elevation	43 (43%)
Инфаркт миокарда 1 типа без подъема сегмента ST Myocardial infarction type 1 without ST segment elevation	14 (14%)
Нестабильная стенокардия IIIB класса Unstable angina pectoris of class IIIB	43 (43%)
Стенокардия в анамнезе Anamnesis of angina pectoris	45 (45%)
Инфаркт миокарда в анамнезе, в том числе с ЧКВ Anamnesis of myocardial infarction, including with PCI	35 (35%) 14 (14%)
Отягощенный наследственный анамнез Burdened hereditary anamnesis	59 (59%)
Курение Smoking	71 (71%)
Избыточная масса тела Excess body weight	41 (41%)
Ожирение Obesity	39 (39%)
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	22 (22%)

Комментарии: ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.
Comments: PCI — percutaneous coronary intervention.

Статистический анализ данных проводили с помощью программы StatTech версия 4.2.7 (Россия). Нормальность распределения данных проверяли по критерию Колмогорова-Смирнова. Количественные переменные описаны медианой и интерквартильным размахом (Me [Q25; Q75]) или средней \pm стандартная ошибка средней ($M \pm m$). Качественные показатели представлены абсолютными числами и процентами. Для выявления различий между подгруппами использовали непараметрический критерий Манна-Уитни или t-критерий Стьюдента при нормальном распределении данных. Многофакторный анализ осуществляли методом множественного логистического регрессионного анализа. ROC-анализ применяли для оценки точности регрессионной модели и отдельных биомаркеров. Пороговый уровень устанавливали в точке cut-off по максимальному значению индекса Юдена. Определяли отношение шансов (ОШ) со значением 95% доверительного интервала (ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Информация о прогнозе через 1 год после индексного ОКС получена у 95 (95%) пациентов. Из них у 22 (23,16%) пациентов возникли нежелательные события (конечные точки), которые регистрировались только в постгоспитальном периоде. На протяжении периода наблюдения умерло 2 (2,1%) пациента, у 6 (6,32%) развился нефатальный инфаркт миокарда и 14 (14,73%) пациентов были госпитализированы в связи с развитием нестабильной стенокардии. Остро нарушения мозгового кровообращения и/или потребовавших госпитализации аритмий, сердечной недостаточности в структуре конечных точек исследования зарегистрировано не было.

Принимая во внимание небольшое количество событий по каждой из конечных точек, было принято решение для повышения статистической мощности прогноза ввести в исследование комбинированную конечную точку, включающую летальный исход, острый инфаркт миокарда и нестабильную стенокардию. В зависимости от исхода за однолетний период наблюдения пациенты были разделены на 2 группы: 1-я ($n=22$) — с неблагоприятным годовым прогнозом и 2-я ($n=73$) — с благоприятным течением годового периода.

Существенно, что между группами не было значимых различий по традиционным сердечно-сосудистым факторам риска, анамнезу, клиническому варианту индексного ОКС, тяжести поражения коронарного русла, приверженности лечению ($p > 0,05$).

При сравнении показателей воспаления в рассматриваемых группах пациентов статистически значимые различия получены в отношении уровней лейкоцитов, P-селектина и ICAM-1 в 1 сутки, L- и P-селектина на 7 сутки заболевания (табл. 2). Концентрации C-реактивного белка, фибриногена, E-селектина и VCAM-1 в остром периоде болезни не показали своего влияния на развитие повторных сердечно-сосудистых событий.

Идентифицированные статистически значимые показатели, наблюдаемые у пациентов с неблагоприятным

годовым исходом, были включены в многофакторный анализ. По данным логистической регрессии, установлен независимый вклад в формирование неблагоприятного годового прогноза только 3 из 5 включенных факторов: лейкоцитов и ICAM-1, определенных в 1-е сутки, и L-селектина на 7-е сутки заболевания. Концентрации P-селектина, как в 1-е сутки (до ЧКВ), так и на 7-е сутки после выполнения ЧКВ, по результатам многофакторного анализа, не оказывали независимого влияния на развитие неблагоприятного годового прогноза. Характеристики каждого из факторов, включенных в модель, представлены в таблице 3. Исходя из значений регрессионных коэффициентов, уровни лейкоцитов, ICAM-1 в 1-е сутки и L-селектина на 7-е сутки заболевания имели прямую взаимосвязь с вероятностью развития неблагоприятного годового прогноза.

На следующем этапе исследования была создана модель, объединяющая независимые прогностические факторы:

$$P = \frac{1}{1 + 2,72^{(-5,888 + 0,205X_1 + 0,001X_2 + 0,002X_3)}},$$

где P — вероятность выявления неблагоприятного годового прогноза, 2,72 — значение основания натурального логарифма, -5,888 — математическая константа; 0,205, 0,001 и 0,002 — коэффициенты соответствующих показателей; X_1 — количество лейкоцитов в крови до ЧКВ ($10^9/\text{л}$), X_2 — уровень ICAM-1 до ЧКВ (нг/мл), X_3 — уровень L-селектина на 7-е сутки после ЧКВ (нг/мл). Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$).

В работе был проведен ROC-анализ, по результатам которого найдено пороговое значение логистической функции P. Полученная кривая представлена на рисунке 1. Площадь под ROC-кривой составила $0,76 \pm 0,05$ (95% ДИ 0,65-0,86), что свидетельствует о хорошем качестве модели.

Пороговая вероятность в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,35, чувствительность 77,3% и специфичность 72,6%. Следовательно, если расчетное значение P оказывается в диапазоне от 0,35 до 1, то высока вероятность неблагоприятного годового прогноза. При расчетном значении P в интервале от 0 до 0,35, наоборот, вероятность неблагоприятного годового прогноза низкая.

С помощью ROC-анализа была определена диагностическая точность отдельных биомаркеров — уровней лейкоцитов, ICAM-1 в 1-е сутки (до ЧКВ) и L-селектина на 7-е сутки после ЧКВ (рис. 2). Для лейкоцитов определенный пороговый уровень $10,6 \times 10^9/\text{л}$ обладал удовлетворительной чувствительностью (77,3%), но недостаточной специфичностью (57,5%). Для ICAM-1 и L-селектина пороговыми уровнями, ассоциированными с прогнозом, оказались значения соответственно 1240,0 нг/мл (чувствительность 63,6%, специфичность 79,5%) и 314,00 нг/мл (чувствительность 77,3%, специфичность 65,8%). Следовательно, молекулы адгезии, в отличие от показателя количества лейкоцитов, более специфично отражают активацию характерного для атеросклероза хронического воспалительного состояния.

Установлено, что при ОКС у пациентов молодого возраста количество лейкоцитов (до ЧКВ) более $10,6 \times 10^9/\text{л}$ ассоциируется с 4-5 кратным повышением риска повторных сердечно-сосудистых событий в течение последующего года (ОШ 4,64; 95 % ДИ 1,55-13,84), уровни

ICAM-1 (до ЧКВ) более 1240,0 нг/мл — с 5-6 кратным повышением риска (ОШ 5,82; 95 % ДИ 2,08-16,25) и L-селектина более 314 нг/мл (на 7-е сутки после ЧКВ) — с 6-7 кратным повышением риска (ОШ 6,8; 95 % ДИ 2,23-20,48).

Таблица 2. Некоторые маркеры воспаления в крови пациентов в зависимости от годового прогноза
Table 2. Some markers of inflammation in blood of patients depending on annual prognosis

Показатель / Indicator	Время забора Pick-up time	Неблагоприятный прогноз Unfavorable prognosis		P
		Есть / Yes (n=22)	Нет / No (n=73)	
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ White blood cells, $\times 10^9/\text{л}$	1 сутки (до ЧКВ) 1 day (before PCI)	12,26 \pm 3,67	10,32 \pm 3,33	0,021
	1 сутки (после ЧКВ) 1 day (after PCI)	9,55 [8,79; 10,46]	8,29 [6,90; 9,80]	0,071
С-реактивный белок, мг/л C-reactive protein, mg/l	1 сутки (до ЧКВ) 1 day (before PCI)	4,50 [3,12; 5,92]	5,60 [3,50; 11,58]	0,161
	1 сутки (после ЧКВ) 1 day (after PCI)	6,30 [3,53; 5,57]	4,50 [3,75; 5,20]	0,292
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/l	1 сутки (до ЧКВ) 1 day (before PCI)	4,04 [3,40; 9,11]	3,64 [3,18; 4,90]	0,562
	1 сутки (после ЧКВ) 1 day (after PCI)	4,46 [3,71; 5,57]	4,50 [3,75; 5,20]	0,941
L-селектин, нг/мл L-selectin, ng/ml	1 сутки (до ЧКВ) 1 day (before PCI)	249,50 [122,00; 504,00]	257,00 [112,00; 404,00]	0,411
	7 сутки (после ЧКВ) 7 day (after PCI)	556,00 [314,00; 891,25]	230,00 [104,00; 554,00]	0,010
P-селектин, нг/мл P-selectin, ng/ml	1 сутки (до ЧКВ) 1 day (before PCI)	406,00 [261,50; 703,62]	250,70 [136,70; 411,30]	0,010
	7 сутки (после ЧКВ) 7 day (after PCI)	545,25 [285,75; 691,25]	206,20 [166,50; 311,70]	0,010
E-селектин, нг/мл E-selectin, ng/ml	1 сутки (до ЧКВ) 1 day (before PCI)	31,30 [19,47; 38,68]	29,10 [21,50; 43,50]	0,952
	7 сутки (после ЧКВ) 7 day (after PCI)	39,00 \pm 18,65	31,27 \pm 15,45	0,058
ICAM-1, нг/мл ICAM-1, ng/ml	1 сутки (до ЧКВ) 1 day (before PCI)	1664,20 [962,30; 2341,30]	864,00 [698,80; 1358,40]	0,010
	7 сутки (после ЧКВ) 7 day (after PCI)	1426,20 [905,88; 1868,20]	1049,50 [817,20; 1358,40]	0,177
VCAM-1, нг/мл VCAM-1, ng/ml	1 сутки (до ЧКВ) 1 day (before PCI)	530,00 [420,00; 595,52]	468,00 [395,00; 550,00]	0,215
	7 сутки (после ЧКВ) 7 day (after PCI)	1192,55 \pm 326,92	1136,93 \pm 437,10	0,581

Комментарии: ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ICAM-1 — молекула межклеточной адгезии 1 типа, VCAM-1 — сосудистая молекула адгезии 1 типа. Переменные, имеющие нормальное распределение, представлены $M \pm m$, при отсутствии нормального распределения — Me [Q25; Q75]
Comments: PCI — percutaneous coronary intervention, ICAM-1 — intercellular adhesion molecule 1, VCAM-1 — vascular cellular adhesion molecule 1. Data with normal distribution is presented as $M \pm m$, Me [Q25; Q75]

Таблица 3. Результаты многофакторного анализа методом логистической регрессии
Table 3. Results of multivariate analysis by logistic regression

Показатель / Indicator	Регрессионный коэффициент (B) Regression coefficient (B)	Экспонента B Exponent B	95 % ДИ 95 % CI	P
Лейкоциты в 1 сутки (до ЧКВ) White blood cells on day 1 (before PCI)	0,205	1,228	1,036-1,455	0,020
ICAM-1 в 1 сутки (до ЧКВ) ICAM-1 on day 1 (before PCI)	0,001	1,001	1,001-1,002	0,010
L-селектин на 7 сутки (после ЧКВ) L-selectin on day 7 (after PCI)	0,002	1,002	1,001-1,003	0,040
Константа Constant	-5,888	-	-	-

Комментарии: ДИ — доверительный интервал, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ICAM-1 — молекула межклеточной адгезии 1 типа.
Comments: CI — confidence interval, PCI — percutaneous coronary intervention, ICAM-1 — intercellular adhesion molecule 1.

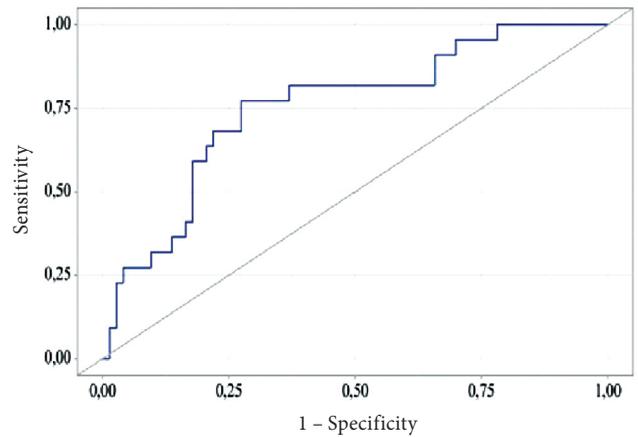
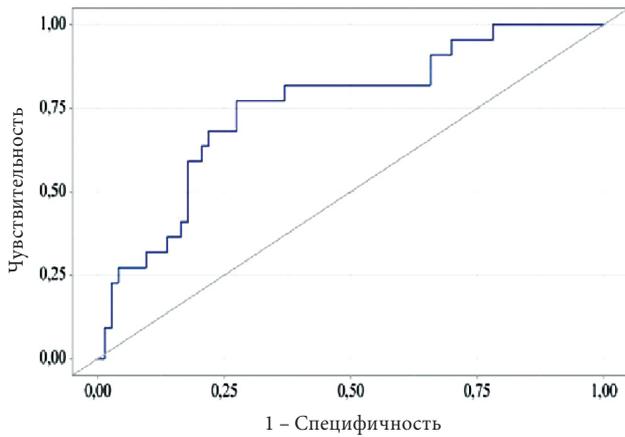


Рисунок 1. ROC-кривая для модели прогнозирования неблагоприятного годового исхода у молодых пациентов, перенесших острый коронарный синдром

Figure 1. ROC curve for model of predicting an unfavorable annual outcome in young patients with acute coronary syndrome

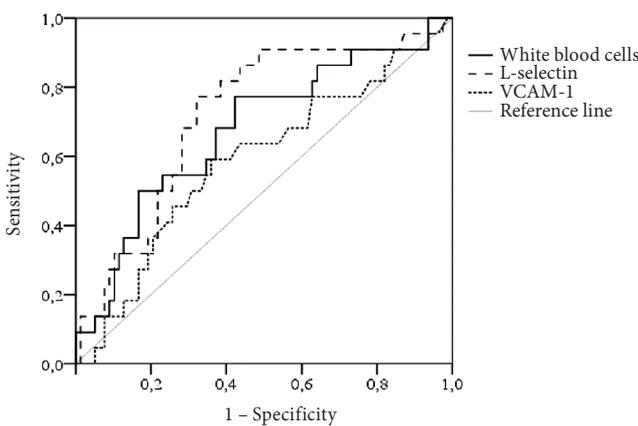
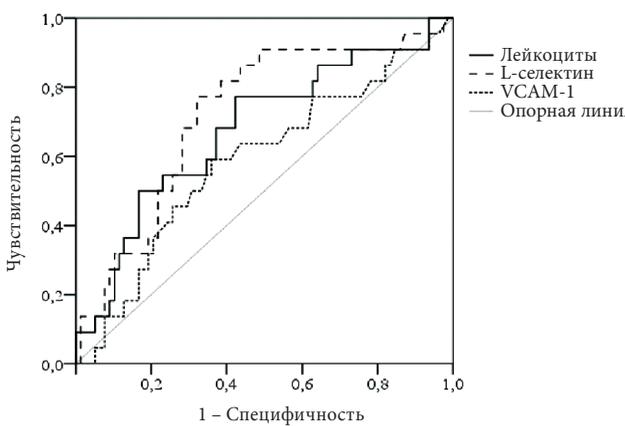


Рисунок 2. ROC-кривые диагностической точности воспалительных маркеров
 Комментарий: VCAM-1 — сосудистая молекула адгезии 1 типа.

Figure 2. ROC curves of diagnostic accuracy of inflammatory markers
 Comments: VCAM-1 — vascular cellular adhesion molecule 1.

Обсуждение

Достаточно высокий отклик пациентов (95%) позволил провести корректный анализ факторов, влияющих на показатели годового прогноза. Отсутствие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на госпитальном этапе наблюдения, по-видимому, обусловлено применением эндоваскулярных методик — реваскуляризация была проведена у всех пациентов, включенных в исследование. На постгоспитальном этапе в течение последующего года комбинированной конечной точки, включавшей летальность от сердечно-сосудистой патологии, инфаркт миокарда и экстренные госпитализации ввиду нестабильной стенокардии, достигли 22 (23,16%) пациентов, что вполне соответствует литературным данным (14,6-24,8%) [1, 12, 13]. Очевидно, что остаточный риск повторных сердечно-сосудистых событий в течение первого года после ОКС остается достаточно высоким, и даже современная оптимальная терапия не может полностью его компенсировать.

Неблагоприятный годовой прогноз ОКС у молодых пациентов был сопряжен с более высокими уровнями лейкоцитов, P-селектина и ICAM-1 в 1-е сутки заболевания, L- и P-селектинов — на 7-е сутки. Вероятно,

повышенная концентрация указанных молекул адгезии свидетельствуют об интенсивности и персистировании воспалительного процесса, что приводит к более выраженной эндотелиальной дисфункции и последующей дестабилизации атеросклеротического процесса с повышенным тромбообразованием.

Отсутствие в нашем исследовании прогностической значимости других изучаемых маркеров воспаления, в частности С-реактивного белка, фибриногена, E-селектина, VCAM-1, возможно, обусловлено сроками их определения. Так, сообщается, что определение С-реактивного белка как маркера неблагоприятного прогноза целесообразно в более поздние сроки, в частности перед выпиской или через 1 месяц после коронарного события [14].

Многомерный анализ показал, что независимыми предикторами неблагоприятного годового прогноза у молодых пациентов, перенесших ОКС, являются уровни лейкоцитов и ICAM-1 в 1-е сутки (до ЧКВ), L-селектина — на 7-е сутки после ЧКВ. Ранее указывалось, что выраженность лейкоцитоза ассоциирована не только с увеличением площади инфаркта миокарда и развитием его осложнений, но и со снижением

эффективности проводимой терапии, выживаемостью пациентов в течение 3-6 месяцев после инфаркта [4]. Вместе с тем было показано, что у пациентов с ОКС пожилого возраста повышенный уровень лейкоцитов в крови не являлся фактором риска развития повторных атеротромботических событий в течение постгоспитального годового периода наблюдения [15]. В связи с последним стоит отметить, что у пациентов с ОКС пожилого возраста установлена и прогностическая значимость низкого уровня L-селектина, свидетельствующая о функциональном истощении лейкоцитов [6]. В нашем исследовании у пациентов с ОКС молодого возраста, наоборот, маркером неблагоприятного годового прогноза выступал высокий уровень L-селектина на 7-е сутки после коронарной ангиопластики. Очевидно, что для неблагоприятного прогноза ОКС у молодых пациентов характерны повышение количества лейкоцитов и их достаточно длительная активность, обеспечивающая в том числе генерацию L-селектина. Прогностический же потенциал высокого уровня ICAM-1, вероятно, не зависит от возрастного критерия: установленное в нашем исследовании повышенное содержание ICAM-1 в 1-е сутки заболевания в качестве независимого предиктора неблагоприятного годового прогноза у пациентов с ОКС молодого возраста служило также предиктором повторного ОКС у пациентов пожилого возраста, в том числе после стентирования [13].

Определение уровней лейкоцитов, ICAM-1 в 1-е сутки и L-селектина на 7-е сутки заболевания позволяет уточнить риск повторных сердечно-сосудистых событий и минимизировать недооценку риска у пациентов молодого возраста. Следует отметить важность выбора для оценки прогноза у молодых пациентов с ОКС не только конкретных указанных маркеров, но и оптимальных сроков их определения.

Полученные результаты могут быть использованы в клинической практике для улучшения стратификации риска неблагоприятного годового прогноза пациентов, перенесших ОКС в молодом возрасте, а в перспективе — и как новые мишени в терапии острых форм ИБС.

Ограничения исследования. Ряд использованных критериев невключения, в частности острые и хронические в периоде обострения воспалительные заболевания, клинически значимая сопутствующая патология (с печеночной, почечной, сердечной и дыхательной недостаточностью), аутоиммунные и онкологические заболевания, могли внести дополнительный независимый вклад в формирование модели годового прогноза у молодых пациентов с ОКС. Полученные данные могут быть экстраполированы на молодых пациентов с ОКС при условии его трансформации в инфаркт миокарда 1 типа и/или нестабильную стенокардию IIIВ классов (по классификации E. Braunwald).

Выводы

Неблагоприятное течение ишемической болезни сердца в течение первых 12 месяцев после перенесенного ЧКВ со стентированием отмечено у 22 (23%) пациентов с ОКС молодого возраста. У пациентов с не-

благоприятным прогнозом количество лейкоцитов, уровни P-селектина и ICAM-1 в 1-е сутки (до ЧКВ), L- и P-селектинов на 7-е сутки после ЧКВ были существенно выше, чем у пациентов с благоприятным течением годового периода. По данным многофакторного анализа, предикторами неблагоприятного годового прогноза у молодых пациентов с ОКС являются уровни лейкоцитов ($p=0,020$) и ICAM-1 ($p=0,010$) в 1-е сутки (до ЧКВ), L-селектина — на 7-е сутки после ЧКВ ($p=0,040$). Установлены пороговые значения показателей лейкоцитов и ICAM-1 в 1-е сутки (до ЧКВ), L-селектина на 7-е сутки заболевания, которые ассоциируются с 4-7-кратным повышением риска повторных сердечно-сосудистых событий. Эти данные позволяют рекомендовать включение молекул адгезии в дополнительное обследование молодых пациентов с ОКС, что позволит выделить группу риска неблагоприятного течения заболевания на протяжении первого года после ЧКВ со стентированием.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Ягода А.В.: разработка концепции и дизайна, сбор, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации, автор ответственен за все аспекты работы

Ерёменко А.М.: разработка концепции и дизайна, сбор, анализ и интерпретация данных, обоснование и написание рукописи, окончательное утверждение для публикации, автор ответственен за все аспекты работы

Гладких Н.Н.: анализ и интерпретация данных, научная консультация, окончательное утверждение для публикации, автор ответственен за все аспекты работы

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Yagoda A.V.: concept and design development, data collection, analysis and interpretation, verification of critical intellectual content, final approval for publication, the author is responsible for all aspects of the work

Eremenko A.M.: concept and design development, data collection, analysis and interpretation, justification and writing of the manuscript, final approval for publication, the author is responsible for all aspects of the work

Gladkikh N.N.: data analysis and interpretation, scientific consultation, final approval for publication, the author is responsible for all aspects of the work

Список литературы/ References:

1. Шальнев В.И. Острый коронарный синдром: как снизить остаточный воспалительный риск? Российский кардиологический журнал. 2020; 25(2): 113-118. doi: 10.15829/1560-4071-2020-2-3720.
Shal'nev V.I. Acute coronary syndrome: how to reduce the residual inflammatory risk? Russian Journal of Cardiology. 2020; 25(2): 113-118. doi: 10.15829/1560-4071-2020-2-3720. [In Russian].
2. Марцевич С.Ю., Афолина О.С., Загребельный А.В. и др. Сравнительная оценка отдаленной выживаемости пациентов, перенесших первичный и повторный инфаркт миокарда. Данные регистра РИМИС. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024; 23(5): 25-33. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4001.

- Marcevic S.Yu., Afonina O.S., Zagrebel'nyj A.V., et al. Comparative assessment of long-term survival of patients after primary and recurrent myocardial infarction: a data from the RIMIS registry. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024; 23(5): 25-33. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4001. [In Russian].
3. Хазова Е.В., Булашова О.В. Остаточный риск у пациентов с атеросклеротическими кардиоваскулярными заболеваниями. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023; 22(1): 94-104. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3382. Hazova E.V., Bulashova O.V. Residual risk in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023; 22(1): 94-104. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3382. [In Russian].
 4. Басалай О.Н., Бушма М.И., Борисенко О.А. Роль воспаления в патогенезе ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда. *Медицинские новости*. 2020; 6: 13-18. Basalaj O.N., Bushma M.I., Borisenok O.A. Role of inflammation in the pathogenesis of ischemic heart disease and myocardial infarction. *Meditsinskie novosti*. 2020; 6: 13-18. [In Russian].
 5. Hayek A., Paccalet A., Mechtaouf L., et al. Kinetics and prognostic value of soluble VCAM-1 in ST-segment elevation myocardial infarction patients. *Immunity, Inflammation and Disease*. 2021; 9(2): 493-501. doi: 10.1002/iid3.409.
 6. Мальцева А.Н., Косинова А.А., Гринштейн Ю.И. Роль лейкоцитарно-тромбоцитарного взаимодействия и уровня Р-селектина в генезе атеросклероза и исходах у больных с кардиоваскулярной патологией. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020; 2: 104-114. Mal'tseva A.N., Kosinova A.A., Grinshtejn Yu.I. The role of leukocyte-platelet interaction and the level of P-selectin in genesis of atherosclerosis and outcomes in patients with cardiovascular pathology. *Zabajkal'skij medicinskij vestnik*. 2020; 2: 104-114. [In Russian].
 7. Yu J., Liu Y., Peng W., et al. Serum VCAM-1 and ICAM-1 measurement assists for MACE risk estimation in ST-segment elevation myocardial infarction patients. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2022; 36(10): e24685. doi: 10.1002/jcla.24685.
 8. Zamani P., Schwartz G.G., Olsson A.G., et al. Myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering (MIRACL) study investigators. Inflammatory biomarkers, death, and recurrent nonfatal coronary events after an acute coronary syndrome in the MIRACL study. *Journal of the American Heart Association*. 2013; 2(1): e003103. doi: 10.1161/JAHA.112.003103.
 9. Zhang J., Xu H., Yao M., et al. The abnormal level and prognostic potency of multiple inflammatory cytokines in PCI-treated STEMI patients. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2022; 36(11): e24730. doi: 10.1002/jcla.24730.
 10. Андреев Е.Ю., Явелов И.С., Лукьянов М.М. и др. Ишемическая болезнь сердца у лиц молодого возраста: распространенность и сердечно-сосудистые факторы риска. *Кардиология*. 2018; 58(10): 53-58. doi: 10.18087/cardio.2018.10.10184. Andreenko E.Yu., Yavelov I.S., Luk'yanov M.M., et al. Ischemic heart disease in subjects of young age: current state of the problem. Prevalence and cardio-vascular risk factors. *Kardiologiya*. 2018; 58(10): 53-58. doi: 10.18087/cardio.2018.10.10184. [In Russian].
 11. Шушанова А.С., Гладких Н.Н., Ягода А.В. Инфаркт миокарда 1 типа в молодом возрасте: вклад проатерогенных факторов и генетических тромбофилий. *Терапия*. 2023; 9(4): 30-37. doi: 10.18565/therapy.2023.4.30-37. Shushanova A.S., Gladkikh N.N., Yagoda A.V. Myocardial infarction type 1 in young patients: contribution of proatherogenic factors and genetic thrombophilia. *Therapy*. 2023; 9(4): 30-37. doi: 10.18565/therapy.2023.4.30-37. [In Russian].
 12. Özcan C., Deleskog A., Schjerning O. A-M., et al. Coronary artery disease severity and long-term cardiovascular risk in patients with myocardial infarction: a Danish nationwide register-based cohort study. *European Heart Journal — Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2018; 4(1): 25-35. doi: 10.1093/ehjcvp/pxv009.
 13. Opincariu D., Rodean I., Rat N., et al. Systemic vulnerability, as expressed by I-CAM and MMP-9 at presentation, predicts one year outcomes in patients with acute myocardial infarction-insights from the VIP Clinical Study. *Journal of clinical medicine*. 2021; 10(15): 3435. doi: 10.3390/jcm10153435.
 14. Абдрахманова А.И., Амиров Н.Б., Ким З.Ф. и др. С-реактивный белок при остром коронарном синдроме: содержание в плазме и прогностическое значение. *Вестник современной клинической медицины*. 2019; 12(1): 79-85. doi: 10.20969/VSKM.2019.12(1).79-85. Abdrahmanova A.I., Amirov N.B., Kim Z.F., et al. C-reactive protein in acute coronary syndrome: content in blood plasma and prognostic value. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2019; 12(1): 79-85. doi: 10.20969/VSKM.2019.12(1).79-85. [In Russian].
 15. Панина А.В., Долотовская П.В., Пучиньян Н.Ф. и др. Лейкоцитоз и клинические исходы у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2013; 9(4): 673-678. Panina A.V., Dolotovskaya P.V., Puchin'yan N.F., et al. Leukocytosis and clinical outcomes in patients with myocardial infarction with ST-segment elevation. *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal*. 2013; 9(4): 673-678. [In Russian].

Информация об авторах

Ягода Александр Валентинович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, Ставрополь, e-mail: alexander.yagoda@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5727-1640>

Ерёменко Алексей Михайлович — ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, Ставрополь, e-mail: eremenko.alexey@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-4985-8862>

Гладких Наталья Николаевна — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, Ставрополь, e-mail: ngladkikh@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4510-3604>

Information about the authors

Alexander V. Yagoda — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Stavropol State Medical University, Stavropol, e-mail: alexander.yagoda@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5727-1640>

Alexey M. Eremenko — assistant of the department of hospital therapy of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Stavropol State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Stavropol, e-mail: eremenko.alexey@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-4985-8862>

Natalya N. Gladkikh — MD, Professor, Department of Hospital Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Stavropol State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Stavropol, e-mail: ngladkikh@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4510-3604>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-2-132-139

УДК 616.36-002.2-085.286:796.071.2

EDN: MHLXZG



Т.Х. Нгуен¹, Л.Ю. Ильченко^{2,3}, К.К. Кюрегян⁴,
Л.И. Мельникова⁵, К.К. Нгуен⁶

¹ — Клиника общего профиля Хоанг Туан, Ханой, Вьетнам

² — ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

³ — ФГАНУ ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН, Москва, Россия

⁴ — ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

⁵ — ФГБУЗ КБ № 85 ФМБА России, Москва, Россия

⁶ — Университет им. Йерсена, Далат, Вьетнам

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ В У СПОРТСМЕНОВ ВЫСШИХ ДОСТИЖЕНИЙ

T.H. Nguyen¹, L.Yu. Ilchenko^{2,3}, K.K. Kyuregyan⁴,
L.I. Melnikova⁵, C.C. Nguyen⁶

¹ — Hoang Tuan General Clinic, Hanoi, Vietnam

² — Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ — Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune and Biological Products, Moscow, Russia

⁴ — The Federal Budget Institute of Science Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор, Moscow, Russia

⁵ — Clinical hospital № 85 FMBA of Russia, Moscow, Russia

⁶ — Yersin University, Dalat, Vietnam

Chronic Hepatitis B In Elite Athletes

Резюме

Спортсмены, как и другие представители общей популяции, подвержены риску инфицирования вирусами гепатитов. Цель исследования — охарактеризовать клинко-вирусологическую картину хронического гепатита В (ХГВ) у спортсменов и оценить эффективность противовирусной терапии. **Материалы и методы.** В исследование были включены 42 спортсмена высших достижений с ХГВ. Проанализированы результаты клинко-лабораторных (включая вирусологические) показателей и данные инструментальных методов обследования. Эффективность противовирусной терапии оценивали по вирусологическому, серологическому, биохимическому ответам и уменьшению выраженности фиброза печени. **Результаты.** 35,7% спортсменов периодически отмечали тяжесть в правом подреберье, 19% — незначительную слабость. У двух третей (66,7%) спортсменов были выявлены диффузные изменения печени, у 19,4% — увеличение ее размеров и/или спленомегалия, у 29,0% — умеренный или выраженный фиброз печени. Активность АЛТ была повышена у 31,0%. ДНК вируса гепатита В была обнаружена в сыворотке крови у всех спортсменов, при этом в 73,8% случаев ее уровень составлял ≥ 200 МЕ/мл. На фоне приема аналогов нуклеоз(т)идов была получена авиремия и нормализация активности аминотрансфераз во всех случаях (через 3,0 месяца и 4,5 месяца, соответственно), стабилизация или уменьшение выраженности фиброза печени у 90,9% спортсменов (через 24,0 месяца). Возобновление виремии отмечено в 7/17 случаев из-за прекращения приема препарата. **Заключение.** Клиническая картина ХГВ у спортсменов отличается минимальной симптоматикой. После относительно короткого периода противовирусная терапия аналогами нуклеоз(т)идов показала высокую эффективность в достижении вирусологического и биохимического ответов, а также в уменьшении выраженности фиброза печени. Отмеченные случаи возобновления виремии связаны с прерыванием приема препаратов.

Ключевые слова: спортсмены, хронический гепатит В, противовирусная терапия, аналоги нуклеоз(т)идов, фиброз печени

Конфликт интересов

Соавтор статьи Ильченко Л.Ю. является главным редактором журнала «Архивъ внутренней медицины». Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Решение о публикации статьи было принято редакционной коллегией без участия главного редактора. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Соответствие принципам этики

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (протокол № 213 от 13 декабря 2021 г.)

Статья получена 15.12.2024 г.

Одобрена рецензентом 28.01.2025 г.

Принята к публикации 17.02.2025 г.

Для цитирования: Нгуен Т.Х., Ильченко Л.Ю., Кюрегян К.К. и др. ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ В У СПОРТСМЕНОВ ВЫСШИХ ДОСТИЖЕНИЙ. Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(2): 132-139. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-2-132-139. EDN: MHLXZG

Abstract

Athletes, as well as other general population groups, are at risk of infection with hepatitis viruses. **The aim** of the study was to characterise the clinical and virological picture of chronic hepatitis B (CHB) in athletes and to evaluate the efficacy of antiviral therapy. **Materials and Methods.** Forty-two elite athletes with CHB were included in the study. The results of clinical and laboratory (including virological) parameters and data of instrumental methods of examination were analysed. The efficacy of antiviral therapy was evaluated by virological, serological, biochemical responses and reduction of liver fibrosis severity. **Results.** 35.7% of athletes periodically reported heaviness in the right hypochondrium, and 19% experienced mild weakness. Diffuse changes in the liver were detected in two-thirds (66.7%) of the athletes. Additionally, 19.4% exhibited liver enlargement and/or splenomegaly, while 29.0% showed moderate or significant liver fibrosis. Elevated ALT activity was observed in 31.0% of the athletes. Hepatitis B virus DNA was found in the blood serum of all athletes, with 73.8% of cases showing a viral load of ≥ 200 IU/mL. During treatment with nucleos(t)ide analogs, aviremia and normalization of aminotransferase activity were achieved in all cases within 3.0 and 4.5 months, respectively. Stabilization or reduction in the severity of liver fibrosis was observed in 90.9% of athletes after 24.0 months. Viremia recurrence was noted in 7 out of 17 cases due to drug discontinuation. **Conclusion.** The clinical presentation of CHB in athletes is characterized by minimal symptoms. After a relatively short period, antiviral therapy with nucleos(t)ide analogs demonstrated high efficacy in achieving virological and biochemical responses, as well as in reducing the severity of liver fibrosis. Cases of viremia recurrence were associated with discontinuation of the medications.

Key words: athletes, chronic hepatitis B, antiviral therapy, nucleos(t)ide analogs, hepatic fibrosis.

Conflict of interests

Co-author of the article Ilchenko L.Yu. is the editor-in-chief of the journal «The Russian Archives of Internal Medicine». The article passed the journal's peer review procedure. The decision to publish the article was made by the editorial board without the participation of the editor-in-chief. The authors have not declared any other conflicts of interest

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Conformity with the principles of ethics

The study was approved by the local ethics committee of the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (protocol № 213 dated December 13, 2021).

Article received on 15.12.2024

Reviewer approved 28.01.2025

Accepted for publication on 17.02.2025

For citation: Nguyen T.H., Ilchenko L.Yu., Kyuregyan K.K. et al. Chronic Hepatitis B In Elite Athletes. The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(2): 132-139. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-2-132-139. EDN: MHLXZG

АЛТ — аланинаминотрансфераза, АН — аналоги нуклеоз(т)идов, анти-НВс — антитела к сердцевинному антигену вируса гепатита В, анти-НВе — антитела к «е» антигену вируса гепатита В, анти-НВs — антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В, ВГВ — вирус гепатита В, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ПВТ — противовирусная терапия, ПЭГ-ИФНа — пегилированный интерферон альфа, РФ — Российская Федерация, ТДФ — тенофовир дизопроксил фумарат, ТЭ — транзитная эластометрия, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФП — фиброз печени, ХГВ — хронический гепатит В, ЭТВ — энтекавир, НВе Ag — «е» антиген вируса гепатита В, НВsAg — поверхностный антиген вируса гепатита В.

Введение

Спорт высших достижений (большой спорт) представляет собой часть спорта, охватывающего около 2% спортсменов, ориентированного на достижение высоких спортивных результатов на официальных спортивных соревнованиях общенационального и международного уровня [1]. Такими соревнованиями являются чемпионаты мира, Олимпийские и континентальные игры, наиболее престижные спортивные лиги. Спорт высших достижений можно охарактеризовать постоянным ростом уровня спортивных результатов, а также достижением новых рекордов, порой даже феноменальных. При этом спортсменам требуется полная мобилизация эмоциональных ресурсов и всех функциональных возможностей организма. Высокие спортивные достижения основываются на научно-методической организации системы подготовки, которая

охватывает различные этапы тренировочного и соревновательного процесса.

Вирусный гепатит В характеризуется высокой заболеваемостью и смертностью в общей популяции. За 2019 год, по данным отчета Всемирной организации здравоохранения, 296 млн. человек в мире страдают хроническим гепатитом В (ХГВ), в результате чего более 800 тысяч человек умирают от таких осложнений, как цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома [2]. На территории Российской Федерации (РФ) число носителей вируса гепатита В (ВГВ) и больных ХГВ составляет около 3 млн. человек [3, 4].

Учитывая распространенность вирусного гепатита В в мире, спортсмены также подвержены риску заражения этим заболеванием. Инфицирование ВГВ в большинстве случаев происходит при деятельности, не связанной со спортом, таких как незащищенный

сексуальный контакт, инъекционное введение препаратов, в том числе анаболических стероидов и психоактивных веществ, совместное использование личных вещей, татуировки и пирсинг тела [5]. Тем не менее, существует риск передачи вируса во время занятий некоторыми видами спорта. Считается, что наибольший риск передачи ВГВ связан с контактными видами спорта [6-8]. Кроме того, риск инфицирования спортсменов ВГВ также зависит от страны их происхождения, особенно в случае спортсменов, проживающих в эндемичных регионах.

Фактическая распространенность ХГВ среди спортсменов высших достижений остается неизвестной из-за минимальных данных, представленных в научной литературе. В недавнем исследовании, проведенном в РФ, HBsAg (поверхностный антиген ВГВ) был обнаружен в двух из 384 образцов крови спортсменов высших достижений [5]. Результаты одного исследования, выполненного в Тегеране, показали, что частота выявления HBsAg у борцов составила 1,2%, а у волейболистов и футболистов — 0,5% [9]. Вместе с тем необходимо подчеркнуть, что в приведенных исследованиях отмечалась высокая частота выявления анти-HBc (антитела к сердцевинному антигену ВГВ) (7-13,9%), который считается суррогатным маркером наличия скрытой ВГВ-инфекции [5, 9].

Потенциальное влияние ХГВ на физическое здоровье и качество жизни инфицированного спортсмена трудно переоценить. Хотя осложнения, связанные с печенью, могут быть редкостью среди спортсменов, физические и психологические нарушения могут проявиться уже на ранних стадиях заболевания, препятствуя достижению спортсменами максимальных результатов [10].

В связи с этим врачи, оказывающие медицинскую помощь спортсменам, должны понимать риск передачи инфекции во время занятий спортом и владеть навыками консультирования спортсменов по этому вопросу, знать стратегии профилактики передачи гепатита и принимать решения о проведении лечения и сроках допуска инфицированного спортсмена к тренировкам и соревнованиям.

Цель настоящего исследования — характеристика клинической картины ХГВ и оценка эффективности противовирусной терапии у спортсменов высших достижений.

Материалы и методы

В ретроспективно-проспективное наблюдательное исследование были включены 42 спортсмена высших достижений с ХГВ, которые наблюдались в Центре диагностики и лечения хронических вирусных гепатитов в период 2011–2024 гг. Спортсмены с наличием маркеров ВИЧ-инфекции, гепатита С, гепатита D были исключены из исследования.

Все пациенты при первом визите дали согласие на проведение исследования, лечение и публикацию результатов анонимно.

Данное исследование получило одобрение локального этического комитета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (протокол № 213 от 13 декабря 2021 г.).

На основании первичной документации были проанализированы клиничко-вирусологические, биохимические и инструментальные данные. Также проводился забор крови спортсменов и определение генотипа ВГВ.

Эффективность противовирусной терапии была оценена на основании вирусологического (уровень дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) ВГВ <50 МЕ/мл), серологического (клиренс/сероконверсия HBsAg, клиренс/сероконверсия HBeAg («е» антиген ВГВ) у HBeAg-позитивных пациентов), биохимического (нормализация активности аланиновой аминотрансферазы (АЛТ)) ответа и снижения выраженности фиброза печени (ФП).

Использовались стандартные лабораторные и инструментальные методы исследования. Серологические маркеры ВГВ (HBsAg, анти-HBs (антитела к поверхностному антигену ВГВ), HBeAg, анти-HBe (антитела к «е» антигену ВГВ)) определяли методом иммуноферментного анализа. ДНК ВГВ в крови обнаруживалась при помощи полимеразной цепной реакции. Для определения генотипа ВГВ использовали филогенетический анализ полученных нуклеотидных последовательностей или иммуноферментный анализ субтипов HBsAg в тех случаях, когда ДНК ВГВ не выявлялась. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости проводилось на аппарате Aixplorer SuperSonic Imagine, Франция. ФП оценивался при транзитной эластометрии (ТЭ) на аппарате Fibroscan® (модель 502 Touch Echosens, Франция). На основании классификации METAVIR определялась стадия фиброза (стадия F0-1 — 7,2 кПа и менее; F2 — 7,3-9,5 кПа; F3 — 9,6-12,5 кПа; F4 — 12,6 кПа и более) [11].

Статистическая обработка проводилась с использованием статистического программного обеспечения SPSS (версия 26.0; SPSS Inc., США). Сравнение числовых клинических данных между независимыми группами проведено по тесту Манна-Уитни. Тест Вилкоксона использовали для изучения динамики числовых данных в процессе лечения. Корреляция между показателями была оценена по ранговому коэффициенту корреляции Спирмена (r). Уровни ДНК ВГВ и HBsAg в сыворотке крови анализировали после логарифмической трансформации. Статистически значимым считалось значение $p < 0,05$.

Результаты

Клиничко-вирусологическая картина

В исследуемой группе выявлено преобладание числа спортсменов мужского пола (30/42; 71,4%). Возраст спортсменов находился в пределах от 15 до 45 лет (медиана возраста — 25,0 [20,0-33,0] лет). При этом не отмечалось статистических различий по показателям среднего возраста спортсменов мужского и женского

пола — 25,0 [20,0-31,0] лет и 25,5 [19,5-36,5] лет, соответственно (p=0,596).

Среди спортсменов 31,0% (13/42) составляли кандидаты в мастера спорта, 42,9% (18/42) — мастера спорта, 11,9% (5/42) — мастера спорта международного класса. В среднем спортивный стаж составил 12,5 [7,4-21,1] лет.

Данные о времени первого обнаружения HbSAg были зарегистрированы при прохождении углубленного медицинского обследования, при этом интервал присутствия антигена в крови составил 6,0 [2,0-10,3] лет. Спортсмены отрицали в анамнезе эпизоды острого гепатита и не были привиты против гепатита В.

Спортсмены занимались разными видами спорта, из них более половины (52,4%; 22/42) — контактными видами (таблица 1).

У спортсменов клинические проявления ХГВ были минимально выражены. 15 (35,7%) спортсменов периодически отмечали тяжесть в правом подреберье и 8 (19,0%) — незначительную слабость.

Генотип ВГВ был установлен в 69,0% (29/42) случаях. Выявлено преобладание генотипа D ВГВ (26; 89,7%) при сравнении с генотипами А (2; 6,9%) и С (1; 3,4%).

При первом обращении большинство (92,9%; 39/42) спортсменов были HBeAg-негативными. Повышение активности АЛТ было зафиксировано в 13/42 (31,0%) случаях: до трех норм от верхней границы (ВГН) — в 11, 3-5 ВГН — в 1 и выше 10 ВГН — в 1.

ДНК ВГВ в сыворотке обнаружена у всех спортсменов, при этом ее уровень ≥ 200 МЕ/мл отмечен у 31 (73,8%), максимально достигая 10^8 МЕ/мл. При этом у спортсменов, занимающихся контактными и полуконтактными/ бесконтактными видами спорта, уровень ДНК ВГВ не различался (2,8 [2,0-3,6] \log_{10} МЕ/мл и 3,1 [2,5-3,7] \log_{10} МЕ/мл, соответственно; p=0,350).

При проведении УЗИ органов брюшной полости у 36 спортсменов в большинстве случаев (85,1%; 31/36) были обнаружены определенные патологические признаки (рисунок 1).

Таблица 1. Характеристика спортсменов по спортивной принадлежности
Table 1. Characteristics of athletes by sports affiliation

Контактные виды спорта/ Contact sports		Полуконтактные/ бесконтактные виды спорта/ Semi-contact/ non-contact sports	
Вид спорта/ Type of sport	n	Вид спорта/ Type of sport	n
Вольная борьба/ Freestyle wrestling	6	Лёгкая атлетика/ Athletics	6
Дзюдо/ Judo	6	Лыжные гонки/ Ski racing	2
Тхэквондо/ Taekwondo	3	Шахматы/ Chess	2
Греко-римская борьба/ Greco-Roman wrestling	2	Пятиборье/ Pentathlon	1
Бокс/ Boxing	1	Гребля на байдарках/ Canoeing	1
Кикбоксинг/ Kickboxing	1	Пауэрлифтинг/ Powerlifting	1
Регби/ Rugby	1	Бобслей/ Bobsleigh	1
Самбо/ Sambo	1	Баскетбол/ Basketball	1
Футбол/ Football	1	Бадминтон/ Badminton	1
		Альпинизм/ Mountaineering	1
		Скалолазание/ Rock climbing	1
		Стендовая стрельба/ Stand shooting	1
		Толкание ядра/ Shot put	1
Всего/ Total	22	Всего/ Total	20

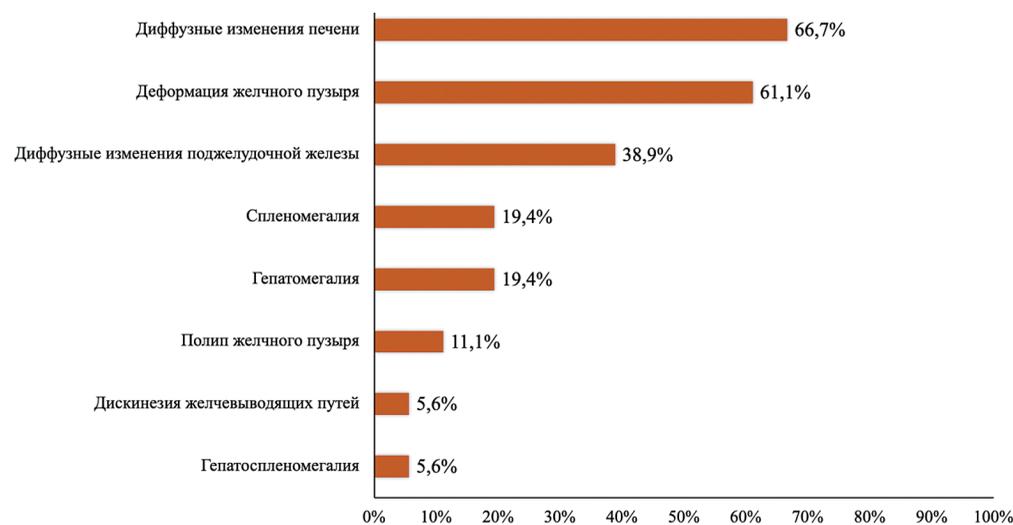


Рисунок 1. Эхографические признаки патологии органов брюшной полости у спортсменов

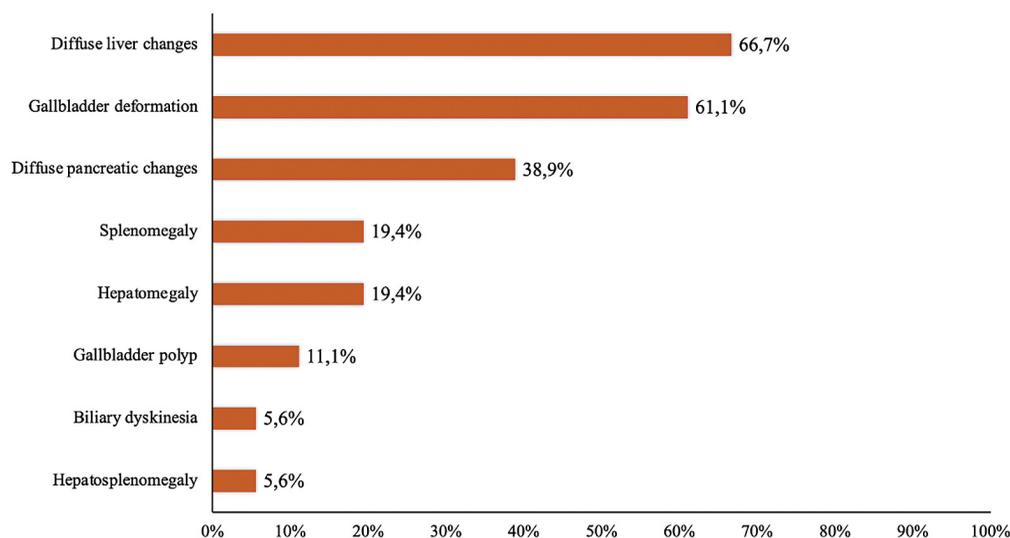


Figure 1.
Echographic signs
of abdominal organ
pathology in athletes

У двух третей (66,7%; 24/36) спортсменов были зафиксированы диффузные изменения печени. Увеличение печени или селезенки наблюдалось в 19,4% (7/36) случаях. Более чем у трети спортсменов (38,9%; 14/36) выявлены диффузные изменения поджелудочной железы.

Патологические изменения желчного пузыря и желчевыводящих путей были выявлены в 63,8% (23/36) случаев. Из них деформация желчного пузыря наблюдалась у 61,1% (22/36), полипы желчного пузыря — у 11,1% (4/36) и дискинезия желчевыводящих путей — у 5,6% (2/36) случаев.

ТЭ печени была выполнена 30 спортсменам, и согласно шкале METAVIR, стадия ФП F0-1 была установлена в 22 (71,0%) случаях, F2 — в 6 (19,3%), F3 — в 3 (9,7%).

Между спортсменами-мужчинами и спортсменками не наблюдалось различий в степени выраженности фиброза (6,1 [5,3-7,6] кПа и 6,1 [4,0-7,2] кПа, соответственно; $p=0,527$).

При сравнении со спортсменами, занимающимися полуконтактными/ бесконтактными видами спорта, у спортсменов, занимающихся контактными видами спорта, ФП был более выраженным (4,6 [4,3-6,9] кПа и 6,4 [5,6-7,8] кПа, соответственно; $p=0,039$).

Эффективность противовирусной терапии

18 спортсменам (10 мужчинам и 8 женщинам) назначена ПВТ. Общая характеристика спортсменов в начале ПВТ представлена в таблице 2.

Пациенты получили следующие препараты: 9 — энтекавир (ЭТВ), 6 — тенофовира дизопроксила фумарат (ТДФ), 1 — пегилированный интерферон альфа (ПЭГ-ИФНа), 2 — ПЭГ-ИФНа с последующей заменой на аналоги нуклеоз(т)идов (АН).

У одного из 3-х спортсменов, получавших ПЭГ-ИФНа, был достигнут полный вирусологический и биохимический ответ, позволивший завершить ПВТ после 48 недель. Двое других спортсменов после 24 или

48 недель терапии ПЭГ-ИФНа из-за сохраняющейся высокой виремии и повышенной активности аминотрансфераз были переведены на ЭТВ и ТДФ соответственно.

Таким образом, препараты АН назначались 17 спортсменам (ЭТВ — 10, ТДФ — 7). Длительность ПВТ АН составила от 6 до 118 месяцев, в среднем — 15,0 [10,0-32,0] месяцев.

Все спортсмены на фоне приема АН достигли положительного ответа (т.е. недетектируемый уровень ДНК ВГВ). Среднее время от начала лечения до получения этого результата составило 3,0 [2,0-5,0] месяца и не различалось у спортсменов, принимавших ЭТВ или ТДФ (2,5 [2,0-5,0] месяца и 3,0 [2,0-5,0] месяца, соответственно, $p=0,582$). Самое позднее появление авиремии было зарегистрировано у одного спортсмена на 9-м месяце приеме ТДФ.

Было установлено, что время достижения вирусологического ответа зависит от начального уровня вирусной нагрузки: более высокое содержание ДНК ВГВ ассоциировалось с увеличением продолжительности времени достижения авиремии ($r=0,617$; $p=0,014$).

В одном случае в процессе лечения ТДФ была получена сероконверсия по НВсAg через 9 месяца приема препарата. Клиренс НВсAg не наблюдался, однако его уровень несколько снизился с 4,0 \log_{10} МЕ/мл до 3,8 \log_{10} МЕ/мл через 18,0 [12,0-40,0] месяцев лечения.

У всех спортсменов была получена нормализация активности АЛТ через 4,5 [2,0-9,0] месяца после приема препарата. Различий по времени развития биохимического ответа при лечении ЭТВ или ТДФ также не наблюдалось (5,0 [2,0-12,0] месяцев и 4,0 [2,5-7,0] месяцев, соответственно, $p=0,748$).

С помощью ТЭ в 11 случаях через 24,0 [12,0-30,0] месяца ПВТ была оценена динамика ФП. Среднее значение показателей ТЭ уменьшилось с 6,2 [5,5-10,5] кПа до 5,7 [4,3-7,1] кПа. У большинства спортсменов (10/11) наблюдалась стабилизация или снижение выраженности фиброза. Лишь у одного из 7 спортсменов с начальной стадией F0-1 отмечено увеличение ФП до F2. Среди спортсменов с исходной стадией F3 в одном

Таблица 2. Характеристика спортсменов на старте ПВТ
Table 2. Characterization of athletes at the start of antiviral therapy

Показатели/ Parameters	Спортсмены/ Athletes n=18
Пол, n/ Gender, n	
Мужской/ Male	10
Женский/ Female	8
Возраст, годы/ Age, years	25,0 [20,0-34,0]
Вид спорта, n/ Type of sport, n	
Контактный/ Contact	9
Полуконтактный/ бесконтактный/ Semi-contact/ non-contact	9
НВeAg-позитивные, n/ НВeAg-positive, n	3
ДНК ВГВ, log ₁₀ МЕ/мл/ HBV DNA, log ₁₀ IU/mL	3,3 [3,1-4,2]
АЛТ, Ед/л/ ALT, IU/L	50,5 [25,0-59,4]
АЛТ>40 Ед/л, n (%) / ALT>40 IU/L, n(%)	10 (55,6)
АСТ, Ед/л/ AST, IU/L	37,5 [25,0-45,0]
АСТ>40 Ед/л, n (%) / AST>40 IU/L, n(%)	7 (38,9)
НВsAg, log ₁₀ МЕ/мл	4,1 [3,8-4,6]
ТЭ, кПа/ TE, kPa	5,6 [4,3-7,8]
Стадия фиброза по METAVIR, n/ METAVIR stage of fibrosis, n	n=14
F0-1	10
F2	1
F3	3

случае получено снижение фиброза до F2, а в двух — до стадии F1. Кроме того у спортсмена с исходной стадией F2 наблюдали уменьшение фиброза до стадии F1.

У 7/17 спортсменов повторно была обнаружена ДНК ВГВ в среднем через 8 месяцев от момента начала лечения.

Уровень вирусной нагрузки варьировал от 150 МЕ/мл до 650 МЕ/мл, при этом не наблюдалось повышения активности АЛТ. Возобновление виремии вызвано кратковременным прерыванием приема АН во время спортивных мероприятий (продолжительность прерывания ПВТ неизвестна). После возобновления курса ПВТ с применением ранее назначенных препаратов в прежних дозах авиремия была достигнута в среднем через 5,0 [3,0-6,0] месяцев во всех случаях.

Обсуждение результатов

Спортсмены, как и другие представители населения, подвержены инфицированию ВГВ, однако исследования, посвященные изучению особенностей клинико-вирусологической картины и оценке эффективности ПВТ у спортсменов с ХГВ, ранее не проводились. В наше исследование были включены 42 спортсмена высших достижений с ХГВ в возрасте от 15 до 45 лет.

В настоящее время вирусный гепатит В обоснованно относится к управляемым инфекциям, распространение которых эффективно контролируется с помощью

специфической профилактики — вакцинации. В РФ вакцинация против гепатита В была включена в Национальный календарь профилактических прививок в 2001 году. Однако все спортсмены исследуемой группы с ХГВ в основном происходили из тех регионов РФ, где по разным причинам, но прежде всего, по религиозным соображениям, вакцинация против гепатита В не проводилась. Эти данные согласуются с полученной нами информацией в ранее проведенном исследовании с включением 384 высококвалифицированных спортсменов. Согласно анкетным и медицинским данным, вакцинацию от гепатита В среди них получили лишь 45 (11,7%) человек [5].

Для клинической картины ХГВ спортсменов характерна минимальная выраженность проявлений: 35,7% спортсменов периодически жаловались на тяжесть в правом подреберье и 19% — на незначительную слабость. Однако следует подчеркнуть, что по результатам УЗИ у 24 из них были обнаружены диффузные изменения печени, а у 7 — увеличение размеров печени или селезенки. Кроме того, в 4 случаях при оценке с помощью ТЭ отмечался умеренный или выраженный ФП (стадии F2-F3 по шкале METAVIR). Органические поражения печени при ХГВ могут вызывать ограничения, связанные со здоровьем спортсменов, и снижать их соревновательные результаты.

К сожалению, данные о клинических характеристиках ХГВ у спортсменов высших достижений в доступной англоязычной медицинской литературе (PubMed, Cochrane Library, UpToDate, Medscape, Sports Med Open, Br J Sports Med. и др.) крайне ограничены, что не позволяет полученные нами результаты сравнить с аналогичными у зарубежных спортсменов.

Несмотря на минимальные клинические проявления у спортсменов, ХГВ является длительно прогрессирующим заболеванием с относительно высоким риском развития цирроза и рака печени. Для предупреждения этих осложнений единственным способом является своевременная ПВТ.

В настоящее время отсутствуют рекомендации, регламентирующие проведение ПВТ у спортсменов высших достижений. Однако в литературе обсуждаются данные о горизонтальной передаче инфекции через чрескожные травмы, полученные спортсменами во время тренировок и соревнований [6, 7].

До настоящего времени не получены доказательства относительно наименьшего порогового уровня ДНК ВГВ, ниже которого инфицированные ВГВ спортсмены считаются безопасными для участия в спорте, в защите других членов команды и соперников. Необходимо проводить исследования для определения порога вирусной нагрузки, не позволяющей передать вирус от спортсмена к спортсмену. В отсутствие дополнительных данных зарубежные исследователи рассматривают тот же критерий, что и для врачей, выполняющих процедуры, связанные с риском заражения, т.е. 200 МЕ/мл, чтобы также минимизировать риск передачи ВГВ среди спортсменов высших достижений [12]. В ожидании определения регламента предлагается его использовать для назначения ПВТ спортсменам с ХГВ [12].

Во время наблюдения 17 спортсменов получали ПВТ с АН (ЭТВ или ТДФ). Полученные нами результаты продемонстрировали высокую эффективность этих препаратов: у всех спортсменов наблюдалась авиремия и нормализация активности АЛТ после относительно короткого периода приема препаратов (3,0 месяца и 4,5 месяца, соответственно). В сравнении с другим исследованием, проведенным на лицах, не являющихся спортсменами, среднее время от начала приема АН до достижения авиремии оказалось более продолжительным и составило примерно 10 месяцев [13]. В нескольких предыдущих исследованиях, а также в нашей работе была выявлена прямая зависимость между длительностью наступления авиремии и исходной вирусной нагрузкой [14, 15]. У спортсменов с ХГВ ПВТ проводилась при более низком уровне виремии (более 200 МЕ/мл), поэтому они сравнительно быстро достигали недетектируемого уровня ДНК ВГВ. При лечении ЭТВ или ТДФ не было выявлено различий по времени достижения вирусологического и биохимического ответов. ЭТВ и ТДФ также показали хороший эффект в улучшении морфологического состояния печени, когда на фоне терапии у большинства спортсменов наблюдалась стабилизация или уменьшение выраженности ФП. Своевременная терапия ХГВ, основанная на оценке вирусной нагрузки, не только уменьшает риск передачи инфекции среди спортсменов высших достижений, но и способствует улучшению показателей печеночных ферментов и состояния фиброза печени, что в свою очередь помогает им достигать высоких спортивных результатов.

Вместе с тем особое внимание привлекает возобновление виремии у 7 спортсменов в среднем через 8 месяцев от начала ПВТ. Известно, что ЭТВ и ТДФ относятся к препаратам с высоким генетическим барьером резистентности, а повторное обнаружение виремии произошло в ранние сроки терапии, что позволяет исключить лекарственную устойчивость.

Чрезмерные физические нагрузки у спортсменов с ХГВ вызывают более серьезное повреждение тканей печени по сравнению со спортсменами без ХГВ, что может влиять на эффективность ПВТ [16]. Также нельзя исключить возможность кратковременного прекращения приема АН спортсменами во время тренировок и соревнований. Возобновление ПВТ всем спортсменам проводилось с использованием ранее назначенных препаратов в прежних дозировках, и во всех случаях авиремия была получена в среднем через 5,0 месяцев. Это обстоятельство подчеркивает важность того, чтобы спортивные врачи объясняли спортсменам, что препараты АН предотвращают осложнения ХГВ и не входят в список запрещенных веществ Всемирного антидопингового агентства, что позволяет их рекомендовать для ежедневного приема [17].

Выводы

ХГВ у спортсменов характеризуется малосимптомностью, однако поражения печени, выявленные при УЗИ и ТЭ, могут негативно сказаться на их здоровье

и спортивных результатах. Противовирусная терапия с АН эффективно подавляет вирусную репликацию, нормализует цитолитические ферменты и уменьшает выраженность ФП. Возобновление виремии во время лечения подтверждает важность консультирования спортивных врачей, чтобы спортсмены придерживались терапии и не прерывали ее во время спортивной деятельности.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Нгуен Т.Х.: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста.

Ильченко Л.Ю.: концепция и дизайн исследования, редактирование текста.

Кюрегян К.К.: концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных.

Мельникова Л.И.: сбор и обработка материала.

Нгуен К.К.: анализ полученных данных.

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Nguyen T.H.: concept and design of the study, collection and processing of material, analysis of the obtained data, writing the text

Ilchenko L.Yu.: the concept and design of the study, editing the text

Kyuregyan K.K.: concept and design of the study, analysis of the obtained data.

Melnikova L.I.: collection and processing of material.

Nguyen C.C.: analysis of the obtained data.

Список литературы/References:

1. Деметьев В.Л., Платонов Д.А. Физическая культура и спорт в профессиональной подготовке сотрудников органов внутренних дел. Вестник экономической безопасности. 2019(2):331-4. DOI: 10.24411/2414-3995-2019-10114. Demytyev V.L., Platonov D.A. Physical culture and sport in the training of employees of internal affairs bodies. Bulletin of Economic Security. 2019(2):331-4. DOI: 10.24411/2414-3995-2019-10114. [in Russian].
2. World Health Organization. Hepatitis B Fact Sheet [Electronic resource]. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>. (date of the application: 09.04.2024)
3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году. Государственный доклад. М, Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2023; 368 с. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2022. State report. M, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. 2023; 368 p. [in Russian].
4. Подымова С.Д. Болезни печени: руководство для врачей. Изд. 5-е, перераб. и доп. М, ООО "Медицинское информационное агентство". 2018; 984 с. Podymova S.D. Diseases of the liver: a guide for doctors. Ed. 5th, revision and supplement. M, ООО "Medical Information Agency". 2018; 984 c. [in Russian].

5. Мельникова Л.И., Кожанова Т.В., Ильченко Л.Ю. и др. Инфицированность вирусами гепатитов В, С и ТТV высококвалифицированных спортсменов. Медицина экстремальных ситуаций. 2022;24(1):62-8. DOI: 10.47183/mes.2022.005.
Melnikova L.I., Kozhanova T.V., Ilchenko L.Yu. et al. Hepatitis B, C and TTV virus infection in highly trained athletes. Extreme Situations Medicine. 2022;24(1):62-8. DOI: 10.47183/mes.2022.005. [in Russian].
6. Bae S.K., Yatsushashi H., Takahara I. et al. Sequential occurrence of acute hepatitis B among members of a high school Sumo wrestling club. Hepatology Research. 2014;44(10):E267-E72. DOI: 10.1111/hepr.12237.
7. Takata K., Yamauchi E., Shakado S. et al. Horizontal transmission of hepatitis B virus genotype C among members of a wrestling club in Japan. The American Journal of Case Reports. 2020;21: e925044-1-e-6. DOI: 10.12659/AJCR.925044.
8. Tobe K., Matsuura K., Ogura T. et al. Horizontal transmission of hepatitis B virus among players of an American football team. Archives of internal medicine. 2000;160(16):2541-5. DOI: 10.1001/archinte.160.16.2541.
9. Kordi R., Neal K., Pourfathollah A.A. et al. Risk of hepatitis B and C infections in Tehranian wrestlers. Journal of athletic training. 2011;46(4):445-50. DOI: 10.4085/1062-6050-46.4.445.
10. Mak L.-Y., Beasley I., Kennedy P.T. Chronic viral hepatitis in athletes: an overlooked population? : BMJ Publishing Group Ltd and British Association of Sport and Exercise Medicine; 2023;57(2):72-4. DOI: 10.1136/bjsports-2022-105837.
11. Qi X., An M., Wu T. et al. Transient elastography for significant liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B: A meta-analysis. Can J Gastroenterol Hepatol. 2018;2018:3406789. DOI: 10.1155/2018/3406789.
12. Mak L.-Y., Beasley I., Kennedy P.T. Chronic Viral Hepatitis in Elite Athletes: Approaches to Risk Assessment, Prevention and Management. Sports Medicine-Open. 2022;8(1):123. DOI: 10.1186/s40798-022-00517-9
13. Ибрагимов Э.К., Абдурахманов Д.Т., Розина Т.П., и др. Эффективность и безопасность длительной терапии хронического гепатита В нуклеозидными и нуклеотидными аналогами. Терапевтический архив. 2019;91(2):40-47. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000073.
Ibragimov E.K., Abdurakhmanov D.T., Rosina T.P., et al. Efficacy and safety of long-term therapy of chronic hepatitis B with nucleoside and nucleotide analogues. Therapeutic Archives. 2019;91(2):40-47. (In Russ.) DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000073. [in Russian].
14. Zhang S., Zhang X., Jin H. et al. Adverse Effect of Nonalcoholic Fatty Liver Disease on the Therapeutic Response in Patients with Chronic Hepatitis B. Journal of Clinical and Translational Hepatology. 2023;11(1):67-75. DOI: 10.14218/JCTH.2022.00066
15. Нгуен Т.Х., Ильченко Л.Ю., Мельникова Л.И. и др. Эффективность противовирусной терапии аналогами нуклеоз (т) идов и ее предикторы у пациентов с хроническим гепатитом В. Архивъ внутренней медицины. 2024;14(2):124-31. Nguyen T.H., Ilchenko L.Y., Melnikova L.I. et al. Efficacy and its predictors of antiviral therapy with nucleos(t)ide analogs in patients with chronic hepatitis B. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024;14(2):124-31. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-2-124-131. [in Russian].

16. Chou S.-L., Chou M.-Y., Wang Y.-H. et al. The impact of chronic carrier of hepatitis B virus on liver function in a 7-day ultramarathon race. Journal of the Chinese Medical Association. 2016;79(4):179-84. DOI: 10.1016/j.jcma.2015.10.006.
17. World Anti-Doping Agency. World Anti-Doping Code International Standard: Prohibited List. 2022. [Electronic resource]. URL: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/2022list_final_en.pdf.

Информация об авторах

Нгуен Тхи Хань  — к.м.н., врач отделения внутренних болезней клиники общего профиля Хоанг Туан, Ханой, e-mail: drhanh@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0807-4736>

Ильченко Людмила Юрьевна — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова ЛФ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, e-mail: Ilchenko-med@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6029-1864>

Кюрегян Карен Каренович — д.б.н., ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, e-mail: Melnikova_LI@kb85.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3599-117X>

Мельникова Любовь Ивановна — к.м.н., Руководитель Центра диагностики и лечения хронических вирусных гепатитов ФГБУ «Клиническая больница № 85 Федерального медико-биологического агентства», Москва, e-mail: Karen-kyuregyan@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8703-1982>

Нгуен Као Кыонг — к.м.н., декан факультета фармако-лечебного дела Университета им. Йерсена, Далат, e-mail: nguyencaocuong2712@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2190-6648>

Information about the authors

Thi Hanh Nguyen  — MD, PhD, physician, Department of Internal Medicine, Hoang Tuan General Hospital, Hanoi, e-mail: drhanh@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0807-4736>

L.Yu. Ilchenko — MD, Professor, Department of Hospital Therapy named after Academician G.I. Storozhakov, LF FSBEI HE "Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: Ilchenko-med@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6029-1864>

Karen K. Kyuregyan — Doctor of Biological Sciences, Federal Budgetary Institution of Science "Central Research Institute of Epidemiology" of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, e-mail: Melnikova_LI@kb85.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3599-117X>

Lyubov I. Melnikova — PhD, Head of the Center for Diagnostics and Treatment of Chronic Viral Hepatitis, Federal State Budgetary Institution "Clinical Hospital No. 85 of the Federal Medical and Biological Agency", Moscow, e-mail: Karen-kyuregyan@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8703-1982>

Caو Cuong Nguyen — MD, PhD, Dean of the Faculty of Pharmacotherapeutic Sciences, Yersin University, Dalat, e-mail: nguyencaocuong2712@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2190-6648>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-2-140-150

УДК [616-092:612.017.1]-07-085

EDN: MNOYFR



**В.Н. Ларина¹, Е.В. Кудина¹, Т.А. Матвейчук¹,
Е.Н. Шерегова¹, О.О. Винокурова²**

¹— Кафедра поликлинической терапии института клинической медицины
ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России», Москва, Россия

²— Кафедра инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии ФГАОУ
ВО «Российский университет дружбы народов» им. Патриса Лумумбы, Москва, Россия

МУЛЬТИМОРБИДНЫЙ ПАЦИЕНТ С ПЕРВИЧНЫМ ИММУНОДЕФИЦИТОМ. ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

**V.N. Larina¹, E.V. Kudina¹, T.A. Matvejchuk¹,
E.N. Sheregova¹, O.O. Vinokurova²**

¹— Department of Outpatient Medicine, Pirogov Russian National Research
Medical University, Moscow, Russia

²— Department of Infectious Diseases with Courses of Epidemiology and Phthisiology.
RUDN University, Moscow, Russia

Multimorbid Patient with Primary Immunodeficiency. Diagnostics, Treatment

Резюме

Первичный иммунодефицит — патология иммунной системы, проявляющаяся в снижении либо отсутствии одного или нескольких звеньев системы иммунитета. Ранее считалось, что первичный иммунодефицит является редкой патологией, но последние статистические данные свидетельствуют об обратном. По этой причине врачам всех специальностей (особенно специалистам первичного звена) следует быть настороженным в вопросах диагностики и тактики ведения пациентов с данным заболеванием. Первичные иммунодефициты манифестируют различными клиническими проявлениями: инфекционными, онкологическими, аутоиммунными, аллергическими и др. Чаще всего дебют представлен рецидивирующими инфекциями и/или хронической диареей, но возможны и альтернативные варианты. В диагностике данных состояний стоит учитывать «настораживающие» признаки иммунодефицитов, а также результаты лабораторных исследований, таких как лимфо-/нейтропения, снижение сывороточных иммуноглобулинов и другие специфические тесты. Лечение первичного иммунодефицита базируется на пожизненной заместительной терапии иммуноглобулинами, а также лечении и профилактике клинических проявлений данного состояния. В статье приводится обсуждение клинического случая взрослого мультиморбидного пациента с первичным иммунодефицитом — несемейной агаммаглобулинемией. У пациента наблюдаются инфекционные (хронический бронхит), онкологические (базальноклеточный рак кожи) и другие клинические проявления заболевания (вторичная панкреатогенная энтеропатия). В разборе клинического случая делается акцент на ключевые детали в постановке диагноза «первичный иммунодефицит» у взрослых. Рассматривается вопрос ведения пациента в амбулаторных условиях с учетом основной патологии и обострения сопутствующих хронических заболеваний. Кроме этого, подчеркивается важность преемственности таких пациентов на амбулаторном и стационарном звеньях.

Ключевые слова: *первичный иммунодефицит, общая переменная иммунная недостаточность, агаммаглобулинемия*

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Соответствие принципам этики

Описание клинического наблюдения выполнено в рамках инициативного исследования «Изучение структуры заболеваемости, демографических особенностей и факторов риска основных хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) у мультиморбидных пациентов», одобренное локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (протокол № 202 от 23 ноября 2020 г).

Статья получена 01.10.2024 г.

Одобрена рецензентом 27.11.2024 г.

Принята к публикации 13.02.2025 г.

Для цитирования: Ларина В.Н., Кудина Е.В., Матвейчук Т.А. и др. МУЛЬТИМОРБИДНЫЙ ПАЦИЕНТ С ПЕРВИЧНЫМ ИММУНОДЕФИЦИТОМ. ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ. Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(2): 140-150. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-2-140-150. EDN: MNOYFR

Abstract

Primary immunodeficiency is a pathological condition of immune system, expressed in the absence or decrease certain parts of immune system. It was generally believed that primary immunodeficiency is a rare pathology but recent findings indicate the opposite. For that matter all types of specialists (especially family doctors) should be well informed. Primary immunodeficiency manifests with various clinical forms, like infectious, oncological, autoimmune, allergic etc. It should be well-known that primary immunodeficiency often debuts with chronic infections and diarrhea, but other sparks are also possible. As for the diagnostics, "red flags" should be taken into account, in addition to laboratory findings, such as lympho-/neutropenia, decrease in immunoglobulins and other specific tests. The therapy for primary immunodeficiency is based on substantial, vital treatment with immunoglobulins, along with prevention and treatment of comorbidities. The article discusses clinical case of an adult multimorbid patient with primary immunodeficiency, non-hereditary agammaglobulinemia with an emphasis on complexity of stating the final diagnosis in adulthood. The peculiarity of the patient is an absence of family history in immunodeficiency. He suffers from infectious (chronic bronchitis), oncological (basal cell carcinoma) and others (pancreatogenic enteropatia) clinical manifestations. It is observed, how family doctors could approach the treatment of the main pathology considering the intensification of comorbid chronic diseases. Furthermore, such patients should be managed ambulatory with full awareness of the stationary treatment and vice versa.

Key words: primary immunodeficiency, common variable immunodeficiency, agammaglobulinemia

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Conformity with the principles of ethics

The description of the clinical observation was carried out within the framework of the initiative study «Study of the incidence structure, demographic characteristics and risk factors for major chronic non-communicable diseases (NCDs) in multimorbid patients», approved by the local ethics committee of the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (protocol No. 202 dated November 23, 2020).

Article received on 01.10.2024

Reviewer approved 27.11.2024

Accepted for publication on 13.02.2025

For citation: Larina V.N., Kudina E.V., Matvejchuk T.A. et al. Multimorbid Patient with Primary Immunodeficiency. Diagnostics, Treatment. The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(2): 140-150. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-2-140-150. EDN: MNOYFR

IgA — иммуноглобулин А, IgG — иммуноглобулин G, IgM — иммуноглобулин M, IRAK-4 — киназа 4, ассоциированная с рецептором интерлейкина-1, IUIS — International Union of Immunological Societies, NBN- Nijmegen breakage syndrome, Б/х — биохимический анализ крови, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ГКБ — городская клиническая больница, ЕД — единиц, ИГ — иммуноглобулин, Л/у — лимфоузлы, ОФV₁ — объем форсированного выдоха за 1 секунду, ПИД — первичный иммунодефицит, ПИДС — первичные иммунодефицитные состояния, СРБ — С-реактивный белок, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФВД — функции внешнего дыхания, ФЖЕЛ — функциональная жизненная емкость легких, ЭГДС- эзофагогастроуденоскопия

Введение

Первичные иммунодефициты (ПИД) — генетически детерминированные жизнеугрожающие заболевания, связанные с дефектами одного или нескольких компонентов: клеточного и гуморального иммунитета, фагоцитоза, системы комплемента. В настоящее время идентифицировано примерно 176 наследственных нарушений, приводящих к стойким иммунным дисфункциям.

Впервые ПИД упоминается О. Брутоном в середине 20 века. У его малолетнего пациента, страдающего рецидивирующими инфекциями верхних и нижних дыхательных путей, практически отсутствовали гамма-фракции белка в сыворотке. Состояние ребенка облегчила терапия иммуноглобулином в качестве заместительной терапии.

Для дальнейшего изучения первичных иммунодефицитов в 70-х годах 20 века был организован Международной союз иммунологических обществ (IUIS, International Union of Immunological Societies).

В мире около одного из 2000 человек страдает ПИД, что считается редким заболеванием. Редкие заболевания определяются в случае встречаемости менее одного на 2 000 случаев новорожденных [1]. Однако редкость данной патологии подвергается сомнению. По предварительным оценкам, в мире с ПИД могут жить шесть миллионов человек, в то время как на сегодняшний день выявлено только 27 000 по совокупным данным из регистров ПИД [2]. Распространенность этих заболеваний сильно варьирует и в некоторых странах превышает средний показатель, однако существует мнение, что выявляемость ПИД сильно преуменьшена. В Европе, по оценкам специалистов, число пациентов с ПИД составляет как минимум 638 000 случаев, но в настоящее время зарегистрировано только 15 052 случая (2,27%). В Африке до 902 631 человека могут быть больны ПИД, в то время на данный момент зарегистрировано только 1016 случаев.

В 2020 году в Российской Федерации (РФ) был проведен анализ данных 2472 пациентов, зарегистриро-

ванных в базе данных первичных иммунодефицитных состояний (ПИДС), большинство из которых несовершеннотлетные (61%) [3]. Установлено, что средняя распространенность всех ПИД в РФ составила 1,5 на 100 тыс. населения. Ежегодная рождаемость детей с ПИД составляет не менее одного на 16–17 тыс. новорожденных, а с 2010 г. число диагностированных пациентов с ПИД значительно выросло. Минимальная летальность для случаев с ПИД составляет 4–5,5%, наиболее высокая смертность зафиксирована в группе детей раннего возраста [3].

В настоящее время описано 415 нозологических форм и синдромов, относящихся к ПИД. В клинической практике их принято разделять на 9 основных

групп в зависимости от преимущественного поражения того или иного звена иммунитета [4]:

- 1) гуморальные дефекты (в т.ч. нарушение антителообразования)
- 2) комбинированная недостаточность клеточного и гуморального иммунитета
- 3) качественные и количественные дефекты фагоцитов
- 4) дефекты системы комплемента
- 5) синдромальные формы ПИДС [в т.ч. дефекты репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК)].
- 6) ПИД с иммунной дисрегуляцией
- 7) дефекты врожденного иммунитета
- 8) аутовоспалительные заболевания
- 9) фенокопии

Таблица 1. Классификация первичных иммунодефицитных состояний, основанная на иммунологических нарушениях в соответствии с Международным союзом иммунологических обществ

Патогенетические механизмы	Примеры нозологий
Гуморальные дефекты (в т.ч. нарушение антителообразования)	X-сцепленная агаммаглобулинемия Общий переменный иммунодефицит Дефицит субкласса IgG
Комбинированная недостаточность клеточного и гуморального иммунитета	Тяжелый комбинированный иммунодефицит Дефицит CD40 лиганда
Качественные и количественные дефекты фагоцитов	Тяжелые случаи нейтропении (синдром Костмана) Циклическая нейтропения Хронический гранулематоз
Дефекты врожденного иммунитета	Эктодермальная дисплазия Дефицит рецепторов ИЛ-1, ассоциированных с киназой-4 (дефицит IRAK-4) Хронический кожно-слизистый кандидоз
Дефекты системы комплемента	Наследственный ангионевротический отек Дефицит отдельных компонентов комплемента
Первичный иммунодефицит с иммунной дисрегуляцией	Иммунодефицит с гипопигментацией Семейный гемофагочитарный синдром X-сцепленный лимфопролиферативный синдром Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром
Аутовоспалительные заболевания	Семейная средиземноморская лихорадка Периодический синдром, ассоциированный с рецептором TNF ГиперIgD синдром Криопирин-ассоциированный периодический синдром
Синдромальные формы ПИДС	синдром Вискотта-Олдриджа синдром Ниймеген синдром гиперIgE синдром Ди-Джорджи
Фенокопии ПИД	фенокопии, связанные с соматическими мутациями фенокопии, связанные с антителами

Примечание. ПИД — первичный иммунодефицит; ПИДС — первичные иммунодефицитные состояния, ИЛ — интерлейкины. Адаптировано из Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Benhsaien I, Mahlaoui N, Casanova JL, Abel L. Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. *J Clin Immunol.* 2013;33(1):1-7. doi: 10.1007/s10875-012-9751-7 [2].

Table 1. Classification of primary immunodeficient states based on immunological disorders according to the International Union of Immunological Societies

Pathogenetic mechanisms	Examples of nosologies
Humoral defects (e.g. abnormal antibody formation)	X-linked agammaglobulinemia Common variable immunodeficiency IgG subclass deficiency
Combined deficiency of cellular and humoral immunity	Severe combined immunodeficiency CD40 ligand deficiency
Qualitative and quantitative phagocytic cells defects	Severe congenital neutropenia (Kostmann syndrome) Cyclic neutropenia Chronic granulomatous disease
Congenital immunity defects	Ectodermal dysplasia <i>Interleukin-1 receptor-associated kinase-4 (IRAK-4) deficiency</i> Chronic mucocutaneous candidiasis
Defects of complement system	hereditary angioedema Deficiency of various components of complement
Primary immunodeficiency with immune dysregulation	Immunodeficiency with hypopigmentation Familial haemophagocytic syndrome X-linked lymphoproliferative syndrome Autoimmune lymphoproliferative syndrome
autoinflammatory diseases	familial Mediterranean fever TNF receptor associated periodic syndrome Hyper-IgD syndrome Criopyre-associated periodic syndrome
PIDS syndromic forms	Viscott-Aldridge syndrome Nijmegen syndrome Hyper-IgE syndrome DiGeorge syndrome
PID phenocopies	Phenocopies associated with somatic mutations Phenocopies associated with antibodies

Note. PID — primary immunodeficiency; PDS — primary immunodeficient states, IL — interleukins. Adapted from Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Benhsaien I, Mahlaoui N, Casanova JL, Abel L. Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. *J Clin Immunol.* 2013;33(1):1-7. doi: 10.1007/s10875-012-9751-7 [2]

Характеристики различных вариантов ПИД представлены в таблице 1.

В РФ неонатальный скрининг на ПИД был введен только с 1 января 2023 года. (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 апреля 2022 г. № 274н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями»). Это явилось большим прорывом в вопросах раннего выявления врожденных иммунодефицитов и оказания своевременной медицинской помощи этим пациентам, хотя скрининговые исследования учитывают не все возможные варианты иммунодефицитов.

Клиническая картина первичных иммунодефицитов

Клинические признаки ПИД могут быть разделены на несколько групп. В большинстве случаев ПИД манифестирует инфекционными заболеваниями. При этом могут быть как необъяснимые хронические рецидивирующие инфекции, так и инфекции, вызванные низковирулентными или редкими возбудителями. Локализация инфекции возможна на коже и слизистых оболочках, в верхних и нижних дыхательных путях, в желудочно-кишечном тракте. Наиболее часто ПИД дебютирует хронической рецидивирующей диареей [5,6]. При этом существует связь между видом ПИД и клинической формой гастроинтестинального расстройства. Рецидивирующие синопульмональные инфекции с инкапсулированными бактериями, такими как *Haemophilus influenzae* типа В или *Streptococcus pneumoniae*, могут быть характерны для синдрома дефицита антител. Частые вирусные, грибковые или протозойные инфекции могут свидетельствовать о нарушении функции Т-лимфоцитов. Множественные стафилококковые инфекции кожи и грибковые инфекции встречаются при дисфункции нейтрофилов или синдроме повышенной концентрации иммуноглобулина Е (IgE), а рецидивирующее инфицирование бактериями рода *Neisseria* является характерным проявлением дефицита компонентов комплемента С5, С6, С7, С8, С9. Микобактериальные инфекции характерны для нарушений в системе интерлейкина-12.

К другим клиническим проявлениям ПИД относятся злокачественные новообразования. По сравнению с общей популяцией среди пациентов с ПИД злокачественные новообразования имеют более высокую распространенность.

Кроме этого, ПИД может проявляться различными аутоиммунными заболеваниями (до 22% случаев) [7].

Отдельно стоит отметить ПИД, которые проявляются типичными синдромокомплексами (таблица 2).

Диагностика первичного иммунодефицита

Диагностика первичного иммунодефицита может представлять значительные трудности для врачей первичного звена в силу недостатка информации о них,

Таблица 2. Синдромальные формы ПИД со специфическим симптомокомплексом

Синдромы	Дефект в иммунной системе	Клинические проявления
Синдром Ди-Джорджи	Гипоплазия тимуса	Врожденные пороки сердца Гипопаратиреоз Аномалии лица
Синдром Вискотта-Олдрича	Дисфункции Т- и В-лимфоцитов	Геморрагический синдром (петехии, экхимозы, носовые кровотечения, мелена) Экзема Повторные инфекционные заболевания
Синдром Луи-Бар	Дисфункции Т- и В-лимфоцитов	Атаксия Телеангиэктазия
Синдром Ниймеген	Мутация NBN (NIMJEGEN BREAKAGE SYNDROME) с нарушением синтеза белка нибрина, связанным с репарацией двойных разрывов нитей	Микроцефалия Изменение лицевого скелета по типу "птичьего лица" Предрасположенность к развитию злокачественных новообразований

Table 2. Syndromal forms of PID with specific symptomatic complex

Syndromes	Defect in the immune system	Clinical features
DiGeorge syndrome	Thymus hypoplasia	congenital heart defects hypoparathyroidism facial abnormalities
Viscott-Aldridge syndrome	T- и B-lymphocytes dysfunction	Hemorrhagic syndrome (petechiae, ecchymosis, nasal bleeding, melena) eczema Recurrent infections
Louis Bar Syndrome	T- и B-lymphocytes dysfunction	Ataxia telangiectasia
Nijmegen syndrome	Mutation NBN (NIJMEGEN BREAKAGE SYNDROME) Breakdown of the synthesis of the protein nibrine, associated with double-strand repair	Microcephaly Change of facial skeleton by type "bird face" Predisposition to malignancy

а также редкостью некоторых форм [8]. Врачу первичного звена следует быть осведомленным о проявлениях первичного иммунодефицита для своевременного направления пациента к иммунологу.

В помощь практическим врачам фондом Джеффри Моделла в Соединенных Штатах Америки была опубликована книга «Десять тревожных признаков первичного иммунодефицита». Ниже перечислены следующие «настораживающие» признаки первичного иммунодефицита у взрослых [8].

- два или более случая ушной инфекций в течение 1 года
- два или более свежих случая инфекций околоносовых пазух в течение 1 года (при отсутствии аллергии)
- один или более эпизодов пневмонии ежегодно

- хроническая диарея с потерей веса
- рецидивирующие вирусные инфекции
- повторяющаяся потребность во внутривенном введении антибиотиков для купирования инфекции
- персистирующий кандидозный стоматит или грибковые поражения кожи
- тяжелые абсцессы кожи или внутренних органов
- инфекции, вызванные обычно непатогенными микробактериями
- первичный иммунодефицит в семейном анамнезе

Анамнестические и лабораторные данные, которые необходимо учитывать для того, чтобы заподозрить ПИД и назначить прицельное обследование, представлены на рисунке 1.

Учитывая, что перечисленные признаки характерны не только для первичного, но и приобретенного иммунодефицита, взрослым пациентам перед проведением прицельного обследования для выявления ПИД, необходимо исключить синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) и сахарный диабет.



Рисунок 1. Клинические и анамнестические основания для диагностического поиска первичных иммунодефицитов (ПИД)

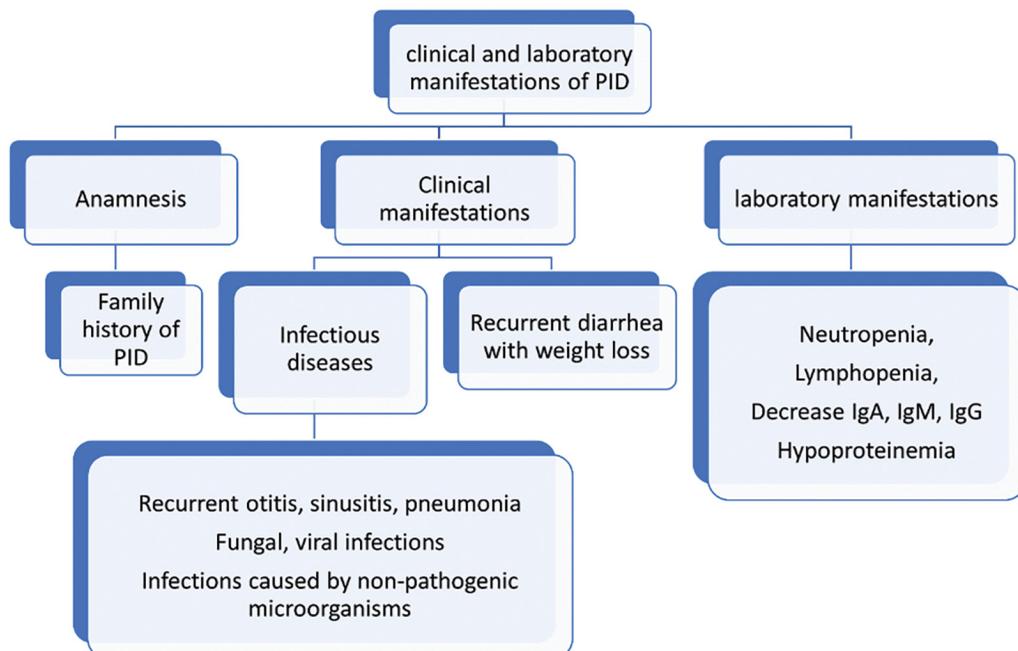


Figure 1. Clinical and anamnestic basis for primary immunodeficiency (PID) diagnostic search

Таблица 3. Скрининговые тесты для выявления ПИД

Предполагаемый дефект	Лабораторные отклонения, позволяющие заподозрить ПИД	Уточняющие методы для диагностики ПИД
Гуморальный иммунитет	Сывороточные иммуноглобулины (IgA, IgM, IgG) Титр поствакцинальных антител и/или изогемагглютининов Уровень общего белка в сыворотке крови	Определение подклассов IgG Определение содержания и фенотипирования В-лимфоцитов с помощью моноклональных антител CD19 (CD20, CD21)
Клеточный иммунитет	Лимфопения Кожные тесты замедленной гиперчувствительности	Количество Т-лимфоцитов (CD4, CD8)
Фагоциты	Нейтропения или нейтрофилез	Тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест)
Комплемент	Анемия, лейкопения, тромбоцитопения, снижение сывороточных иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG)	Общая гемолитическая способность сыворотки (CH50) Содержание компонентов комплемента в сыворотке

Примечание. ПИД — первичный иммунодефицит; IgG — иммуноглобулин G класса; IgA — иммуноглобулин A класса; IgM — иммуноглобулин M класса, CD19,20,21 — белки ко-рецепторы на поверхности В-лимфоцитов; CD4,8 — белки ко-рецепторы на Т-лимфоцитах

Table 3. Screening tests for PID detection

Suspected immune system defect	Laboratory abnormalities that make PID suspect	Clarifying methods of diagnostics
Humoral immunity	Serum immunoglobulins (IgA, IgM, IgG) Titer of post-vaccination antibodies and/or isoagglutinins Serum total protein level	Detection of IgG subclasses Determination of B-lymphocytes content and phenotyping with the help of monoclonal antibodies CD19 (CD20, CD21)
cellular immunity	Lymphopenia Skin Delayed Hypersensitivity Tests	T-lymphocyte count (CD4, CD8)
phagocytes	Neutropenia or neutrophilia	Nitroblue tetrazolium test (NBT test)
complement	Anemia, leukopenia, thrombocytopenia, reduction of serum immunoglobulins (IgA, IgM, IgG)	Total hemolytic capacity of serum (CH50) Content of complement components in serum

Note. PID — primary immunodeficiency; IgG — Immunoglobulin G class; IgA — Immunoglobulin A class; IgM — Immunoglobulin M class, CD19,20,21 — co-receptor proteins on the surface of B lymphocytes; CD4,8 — co-receptor proteins on T-lymphocytes

Кроме этого, существует ряд лабораторных скрининговых панелей для тестирования первичных иммунодефицитов, разработанных Рабочей группой Европейского общества по первичным иммунодефицитам (таблица 3) [8].

Терапия первичных иммунодефицитов

Общие принципы лечения ПИД представлены ниже:

- 1) Заместительная терапия иммуноглобулином для парентерального введения
- 2) Профилактика инфекционных проявлений
- 3) Терапия неинфекционных проявлений
- 4) Коррекция осложнений иммунной дисрегуляции

Представленное ниже клиническое наблюдение может служить иллюстрацией выявления ПИД по клинической симптоматике и лабораторным методам исследования, а также дальнейшего ведения пациента на стационарном и амбулаторном этапах.

Пациент С., 36 лет. В семье, со слов пациента, наследственных заболеваний не отмечалось, родственники здоровы. Имеет двух здоровых детей. В детстве часто болел острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ). С детства диагностирован хронический риносинусит

с обострениями более 4 раз в год. Проводилась терапия антибактериальными препаратами с положительной динамикой, однако, стойкой ремиссии достичь не удавалось. В 2013 году проведена микрогайморотомия, в результате чего удалось достичь стойкой ремиссии. Последнее обострение гайморита зарегистрировано в 2019 году.

Помимо этого, с детского возраста отмечались эпизоды диареи до 4-6 раз в сутки с периодичностью 3-4 раза в год, сопровождавшиеся диффузными болями в животе. Купировалась данная симптоматика приемом кишечных антисептиков, рифамикина и пробиотиков.

В 1998 году была выявлена гипогаммаглобулинемия, лечение получал неспецифическое с незначительным улучшением, документального подтверждения не предоставлено. В 2013 году выявлено не подтвержденное генетически снижение IgA, IgG, IgM (со слов пациента, документальных подтверждений нет). При попытке проведения лечения иммуноглобулином развилась анафилактическая реакция, из-за чего терапия не была продолжена.

В ноябре 2017г. возникло тяжелое обострение диарейного синдрома с эпизодами жидкого стула несколько раз в сутки, появлением боли в эпигастрии, околопупочной области и по ходу толстой кишки, а также вздутием живота и периодическим повышением темпе-

ратуры тела до субфебрильных значений. Пациент был госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение с подозрением на целиакию. По результатам лабораторных и инструментальных обследований диагноз «целиакия» не подтвердился, пациент был переведен в инфекционное отделение с диагнозом «сальмонеллезная инфекция, гастроинтестинальная форма». Проводилась терапия фуразолидоном, энтеросорбентами и инфузионной терапией, однако полного купирования симптоматики достичь не удалось.

При обследовании в инфекционном отделении были выявлены абсолютная лимфопения, снижение различных фракций иммуноглобулинов, а также патоморфологические изменения (см. таблицу 4), что свидетельствовало о наличии иммунодефицитных состояний. После купирования острой симптоматики

пациент был направлен в Консультативно-диагностическое отделение аллергологии и иммунологии Городской клинической больницы (ГКБ) № 52 (г. Москва) с направительным диагнозом «Общая варибельная иммунная недостаточность».

При дальнейшем обследовании в отделении аллергологии и иммунологии было выявлено снижение сывороточных иммуноглобулинов, а также проведено иммунофенотипирование лимфоцитов, т.е. поиск белка ко-рецептора на лимфоцитах (CD), специфичного для каждого семейства лимфоцитов. Результат был получен следующий: повышенное содержание CD3-, CD19+, умеренное снижение CD3+, CD19-; CD3+, CD4+; CD3-, CD8+.

В результате проведенного диагностического поиска установлен диагноз «Первичный иммунодефицит. Общая варибельная иммунная недостаточность — агаммаглобулинемия».

Рекомендована терапия внутривенным введением нормальных иммуноглобулинов человека в дозе 10 г белка в день на неопределенно долгий период. При проведении этой терапии аллергических реакций у пациента не наблюдалось.

После верификации диагноза ПИД во время стационарного лечения в 2017 году необходимость в госпитализации возникла лишь однократно в 2020 году в связи с выраженным обострением хронического бронхита. В дальнейшем пациент наблюдался в амбулаторных учреждениях.

В феврале 2018 г пациент С. был консультирован гастроэнтерологом по поводу рецидивирующей диареи, снижения массы тела на 10 кг (с ноября 2017 г), боль в левом подреберье. Пациент обследован амбулаторно. Уставлен диагноз «Хронический гастрит с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы; вторичная панкреатогенная энтеропатия с синдромом мальабсорции. Синдром избыточного бактериального роста». По результатам диагностики были назначены полиферментные препараты, а также обязательный курс пробиотиков и кишечных антисептиков. Препараты принимаются пациентом до временного положительного эффекта в виде нормализации стула через 7-8 дней, курс приема назначается повторно при рецидиве симптоматики. В результате проведенной периодической терапии отмечалось значительное улучшение, у пациента снизилась частота и тяжесть эпизодов диареи.

В марте 2019г. пациент обратился к терапевту по поводу кашля в течение дня с мокротой, наиболее обильной по утрам. Характер мокроты менялся от слизистого до слизисто-гнояного. Кашель отмечал периодически с 2016 года. Учитывая длительность данных жалоб, был установлен диагноз «Хронический бронхит». Рекомендации включали прием левофлоксацина 500 мг в течение 10 дней, в сочетании с небулайзерным введением препарата ипратропий/фенотерол. В сентябре 2019 года пациент был госпитализирован в пульмонологическое отделение с тяжелым обострением хронического бронхита, проявившимся лихорадкой, одышкой при ходьбе менее 100 метров, слабостью, кашлем

Таблица 4. Результаты исследований пациента С., 35 лет (в период обследования в инфекционном отделении, 2017 г.)

Методы исследования	Результаты
Клинический анализ крови	абсолютная лимфоцитопения относительный моноцитоз
Биохимический анализ крови	↑СРБ
Иммунограмма	↓IgG
Колоноскопия с биопсией	выраженное диффузное воспаление с укорочением ворсин; отсутствие или уменьшение плазматических клеток; ↑межэпителиальных лимфоцитов
Анализ кала на дисбиоз	нарушения бактериального равновесия: ↓бифидобактерий, лактобактерий ↑лактозонегативные эшерихии, стафилококки, условнопатогенная микрофлора, дрожжеподобные грибы
Антитела к глиадину	↓IgA (0,2 г/л)

Примечание. СРБ — С-реактивный белок; IgG- иммуноглобулин G класса; IgA — иммуноглобулин A класса, ↓ понижение, ↑ повышение

Table 4. Patient's results of examination in infectious department in 2017

Methods	Results
complete blood count	absolute lymphocytopenia relative monocytosis
biochemical blood test	↑CRP
Immunogramm	↓IgG
Colonoscopy with biopsy	significant diffuse inflammation with shortening of the intestinal villi; absence or reduction of plasma cells† interepithelial lymphocytes
Stool test for disbiosis	bacterial imbalance ↓bifidobacteria, lactobacteria ↑lactosonegative Escherichia, staphylococci, conditionally pathogenic flora, yeast-like fungi
Gliadin antibodies	↓IgA (0,2 г/л)

Note. CRP-C-reactive protein; IgG- immunoglobulins G class; IgA- immunoglobulins A class, ↓ decrease, ↑ increase

с отхождением мокроты жёлто-зеленого цвета. Было выполнено комплексное исследование функции внешнего дыхания (ФВД), рентгенография органов грудной клетки в 2-х проекциях, посев мокроты не выполнялся. На рентгенограммах грудной клетки свежих очаговых и инфильтративных теней не выявлено, легочный рисунок прослеживался по всем полям. По результатам исследования ФВД нарушений не отмечалось. Проведена терапия ванкомицином, бронходилататорами и муколитиками.

Пациент выписан после 6 дней госпитализации с положительной динамикой с рекомендациями по медикаментозному приему:

- Гликопиррония бромид 50 мкг/инг по 1 вдоху 1 раз в сутки 21 день
- Флюконазола 50 мг по 2 капс. утром после еды в течение 10 дней.
- Амикацина 1 гр. + 10,0 мл физиологического раствора в форме раствора для небулайзерных ингаляций каждые 8 часов в течение одного месяца
- Азитромицина 250 мг по 1 таб. 1 раз в 3 дня в течение 3 месяцев (ссылка на КР) [9]
- Полиферментных препаратов 10000 Ед по 1 таб. 3 раза в сутки в течение 10 дней
- Тримебутина 200 мг по 1 капс. 2 раза в сутки в течение 2-3 недель
- Ванкомицина 500 мг 4 раза в сутки перорально курсом до 14 дней.
- Бифидум-бактерина по 10 доз 3 раза в сутки в течение 2 недель

При обострении хронического бронхита показано проведение небулайзерной терапии под контролем спирометрии:

- ипратропия бромид\фенотерол будесонид 15-20 капель на 2,0 физраствора 2 раза в день
- будесонид 0,25 мг\мл 1 небула или 0,5 мг.мл 1\2 небулы 2 раза в день
- амброксол 40 капель на 2,0 физраствора 2 раза в день

В январе 2020г возникли жалобы на кашель со слизисто-гноющей мокротой, субфебрильную температуру тела. На рентгенографии органов грудной клетки — легочные поля без очаговых и инфильтративных изменений. По результатам исследования ФВД нарушений не выявлено (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) 95 %, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕ) 98 %). Так как обострение было нетяжелым, курс антибиотикотерапии был проведен в амбулаторных условиях с положительной динамикой. После 2020 года пациент по поводу обострений хронических заболеваний в поликлинику не обращался, госпитализаций не было. Наблюдался у аллерголога-иммунолога, пульмонолога и отоларинголога.

В январе 2023г пациент обратился амбулаторно к дерматологу с жалобами на образование на коже правой щеки. При осмотре на коже правой щеки отмечался впалый рубец до 5 мм. При дерматоскопии по краям рубца наблюдались древовидные сосуды. Региональные л/у не пальпировались. Была выполнена биопсия; при гистологическом исследовании верифицирован базальноклеточный рак в начальной стадии, нодулярная

форма. Было проведено радикальное хирургическое лечение (иссечения образования). В настоящее время пациент наблюдается у дерматолога в поликлинике с плановым диспансерным осмотром раз в полгода. Рецидивов опухоли не возникало.

Окончательный диагноз: *первичный иммунодефицит. Общая переменная иммунная недостаточность — агаммаглобулинемия. Хронический бронхит, стойкая ремиссия. Хронический панкреатит с внешнесекреторной недостаточностью. Вторичная панкреатогенная энтеропатия с синдромом мальабсорбции. Синдром избыточного бактериального роста. Базальноклеточный рак кожи, нодулярная форма, состояние после хирургического лечения.*

Диагноз сформулирован в середине 2023 г. врачом общей практики поликлиники на основании медицинской документации врачей дерматолога, аллерголога-иммунолога, пульмонолога.

На момент динамического наблюдения данного пациента (сентябрь 2024г.) отмечаются жалобы на небольшой сухой кашель, периодически неустойчивый стул, тактика ведения заключается в следующих мероприятиях:

1. Наблюдение у терапевта, аллерголога-иммунолога, пульмонолога, оториноларинголога, гастроэнтеролога, онколога
2. Пожизненная заместительная иммунотерапия в/в иммуноглобулином 1 раз в месяц в дозе 0,4 г/кг
3. Контроль претрансфузионного уровня IgG, IgA, IgM 1 раз в 3 месяца в стационаре
4. Общий анализ мокроты, посев на рост бактериальной и грибковой флоры, определение чувствительности к химиотерапевтическим препаратам 1 раз в 3 месяца
5. Спирометрия, исследование диффузионной способности легких 1 раз в 3 месяца
6. Фиброколоноскопия 1 раз в год
7. Посев кала на наличие условно-патогенной и патогенной флоры при рецидиве диарейного синдрома
8. Клинический анализ крови, С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, кальпротектин 1 раз в 3 месяца
9. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и почек, забрюшинного пространства, всех групп лимфоузлов 1 раз в год
10. Профилактическая вакцинация против гриппа и пневмококка.

Обсуждение

Особенность представленного клинического случая заключается в длительности и сложности постановки диагноза первичного иммунодефицита с дебютом во взрослом возрасте, а также в разработке тактики ведения таких пациентов в амбулаторной практике, что может вызвать много вопросов у лечащих врачей.

Диагностическая сложность в данном случае заключалась в отсутствии отягощенного наследственного анамнеза (родители, сибсы и даже дети пациента не страдали от патологий иммунной системы), а также в позднем дебюте иммунной патологии.

Для корректной постановки диагноза следует помнить о клинических «масках» иммунодефицита: инфекционных, онкологических, аутоиммунных, аллергических и т.д. Необходимо обратить внимание на часто встречающийся клинический признак ПИДС помимо рецидивирующих инфекций, который в данном случае натолкнул врачей на мысль о правильном диагнозе. Речь идет о частых эпизодах диареи, сопровождающихся диффузными болями в животе. Это объясняется тем, что крупный лимфоидный аппарат желудочно-кишечного тракта, выступающий как первичный барьер защиты, истончается, что приводит поражению ворсинок тонкой кишки чужеродными микроорганизмами. В результате возникает диарея воспалительного или осмотического типа. Аутоиммунный характер поражения желудочно-кишечного тракта, также способствует развитию диареи. При исключении другой известной этиологии (вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), инфекционный энтероколит, болезнь Крона, опухоли и туберкулез кишечника, псевдомембранозный колит, целиакия и пр.) стоит заподозрить ПИД. [6]. В клиническом анализе крови характерным признаком ПИД будет абсолютная лимфоцитопения, в иммунограмме — снижение всех фракций иммуноглобулинов, при

биопсии толстой кишки — укорочение ворсин в сочетании с увеличением количества межэпителиальных лимфоцитов, а также нарушение бактериального равновесия в анализе кала. Чтобы поставить окончательный диагноз ПИД необходимо провести ряд уточняющих методов исследования в зависимости от подозреваемой группы иммунодефицита (см. таблицу 3). В представленном клиническом случае было проведено иммунофенотипирование лимфоцитов, что натолкнуло на мысль об общей вариательной иммунной недостаточности.

В терапии ПИД необходимо соблюдать принцип пожизненной непрерывной заместительной терапии иммуноглобулином с контролем иммунограммы раз в 3 месяца [10]. Кроме этого, следует проводить терапию всех сопутствующих заболеваний пациента, при появлении тяжелых обострений — немедленно госпитализировать. Стоит отметить, что в терапии пациентов с ПИДС большую роль играет слаженная работа между амбулаторным звеном и стационаром. Задача клиницистов на стационарном этапе — верификация диагноза ПИД и оказание квалифицированной помощи в экстренных состояниях. На амбулаторном этапе производится коррекция текущего состояния

Пациент. С, 36 лет, г. Москва. Наследственность не отягощена. В детстве часто болел ОРВИ, обострение хр. синусита более 4 р/год, диарея 3-4 р/год 4-6 р/день.

Направление в ГКБ№52.

Назначены иммунограмма (↓IgA,G,M); иммунофенотипирование лимфоцитов, снижение рецепторов CD



ДИАГНОЗ: ПЕРВИЧНЫЙ ИММУНОДЕФИЦИТ, ОБЩАЯ ВАРИАТЕЛЬНАЯ ИММУННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ-АГАММАГЛОБУЛИНЕМИЯ

Лечение: пожизненная терапия в/в иммуноглобулины человека нормальные (ИГ Вена, Октагам, Гамунекс) в дозировке 40 мг

Жалобы: кашель с мокротой слизисто-гнойного характера, периодически желтого цвета с 2016 года.

ДИАГНОЗ: Хронический бронхит

Лечение: левофлоксацин, бронходилататоры

Жалобы: лихорадка, одышка, кашель с слизисто-гнойной мокротой

Назначены исследования ФВД (норма), RgОГК (норма)

Лечение: антибиотики, антимикотики, бронходилататоры, муколитики

Ноябрь 2017

Декабрь 2017

Февраль 2018

Март 2019
Сентябрь 2019

Январь 2023

Жалобы: боль в эпигастрии, околопупочной области и по ходу толстой кишки, вздутие живота с подъемом температуры до субфебрильных чисел. Заподозрен диагноз целиакия. **Назначены** клинический анализ крови (лимфоцитопения), б/х (↑СРБ), колоноскопия с биопсией (диффузное воспаление с укорочением ворсин; ↑межэпителиальных лимфоцитов), анализ кала на дисбиоз (нарушение бак.равновесия), иммунограмма (↓IgA). Выявлена сальмонеллезная инфекция, гастроинтестинальная форма. **Лечение:** фуразолидон, противодиарейный препарат с адсорбирующим действием, инфузионная терапия, спазмолитики

Жалобы: рецидивирующая диарея, снижение массы тела на 10 кг (с ноября 2017 года), боль в животе в левом подреберье. **Назначены** ЭГДС Колоноскопия с биопсией УЗИ брюшной полости Анализ кала на дисбиоз. **ДИАГНОЗ:** Хронический панкреатит с внешней секреторной недостаточностью поджелудочной железы. Вторичная панкреатогенная энтеропатия с синдромом мальабсорбции. Синдром избыточного бактериального роста **Лечение:** полиферментные препараты, обязательный курс пробиотиков и кишечных антисептиков

Жалобы: образование на коже правой щеки. При осмотре на коже правой щеки отмечается впалый рубец до 5 мм. При дерматоскопии по краям рубца древовидные сосуды. Региональные лимфоузлы не пальпируются **Назначена** биопсия **ДИАГНОЗ:** Базальноклеточный рак кожи правой щеки, нодулярная форма **Лечение:** радикальное хирургическое лечение (иссечение образования)

Рисунок 2. Временная шкала наблюдения за больным с первичным иммунодефицитом

Примечание. ОРВИ — острые респираторные вирусные инфекции, ГКБ — городская клиническая больница, Ig/ИГ — иммуноглобулин, б/х — биохимический анализ крови, СРБ — С-реактивный белок, ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФВД — функция внешнего дыхания, RgОГК — рентгенография органов грудной клетки

Patient S., 36 years old, Moscow, no hereditary diseases. He often suffered from infections as a child including chronic sinusitis and diarrhea

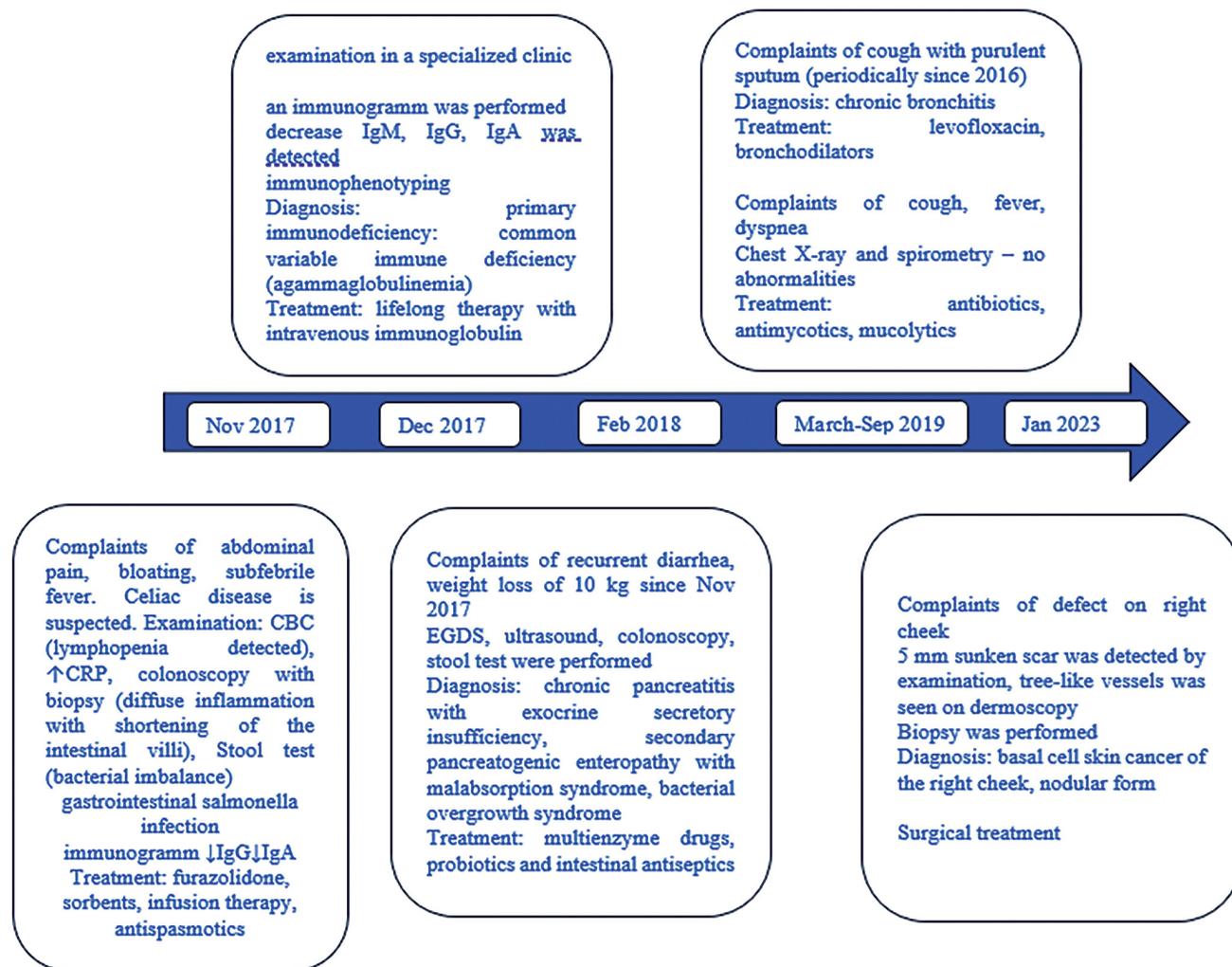


Figure 2. Timeline of observation of a patient with primary immunodeficiency

Note. Ig — immunoglobulin, CBC — clinic blood cells, CRP — C-reactive protein, EGDS — esophagogastroduodenoscopy

пациента и мониторинг лабораторных и инструментальных данных.

У данного пациента прогноз благоприятный, т.к. поддерживается оптимальный уровень сывороточных иммуноглобулинов путем ежемесячных внутривенных инфузий, серьезных обострений хронических заболеваний не отмечается, и пациент проявляет высокую приверженность к лечению.

Заключение

Подход к диагностике и лечению ПИДС является комплексной междисциплинарной задачей. Стоит помнить о вероятности позднего дебюта заболевания, возможных «масках» патологии, обязательной пожизненной заместительной терапии иммуноглобулином с контролем уровня иммуноглобулинов плазмы крови, а также регулярном наблюдении врачей-специалистов, занимающихся терапией сопутствующих заболеваний.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Ларина В.Н.: разработка концепции и дизайна рукописи, анализ и интерпретации данных, редактирование текста, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации, ответственная за все аспекты работы

Кудина Е.В.: анализ и интерпретации данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации, подготовка текста рукописи, ответственная за все аспекты работы

Матвейчук Т.А.: обзор публикаций по теме статьи, интерпретация данных, подготовка текста рукописи, работа с литературой, ответственная за все аспекты работы

Шерегова Е.Н.: обзор публикаций по теме статьи, сбор, анализ и интерпретация данных, организационное и ресурсное обеспечение публикации, ответственный за все аспекты работы, итоговые выводы, окончательное утверждение рукописи для публикации

Винокурова О.О.: редактирование текста, проверка критически важного интеллектуального содержания, ответственная за все аспекты работы

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Vera N. Larina: Development of concept and design of manuscripts, data analysis and interpretation, edit the text, verification of critical intellectual content, final approval of manuscripts for publication, responsible for all aspects of the work

Ekaterina V. Kudina: data analysis and interpretation, verification of critical intellectual content, final approval of manuscripts for publication, drafting the core of the manuscript, responsible for all aspects of the work

Taisiya A. Matveychuk: overview of key publications on the topic, data interpretation, drafting the core of the manuscript, work with literature, responsible for all aspects of the work

Elena N. Sheregova: overview of key publications on the topic, data collection, analysis and interpretation, supporting publication through organization and resources, responsible for all aspects of the work, final conclusion and approval of manuscripts for publication

Olga O. Vinokurova: text edit, verification of critical intellectual content, responsible for all aspects of the work

Список литературы / References:

- Rare diseases. In: Health-EU: The Public Health Portal of European Union. 2011. [Electronic resource]. URL: https://health.ec.europa.eu/rare-diseases-and-european-reference-networks/rare-diseases_en (date of the application: 25.12.2024)
- Bousfiha A.A., Jeddane L., Ailal F. et al. Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. *J Clin Immunol.* 2013; Jan;33(1):1-7. doi: 10.1007/s10875-012-9751-7.
- Мухина А.А., Кузьменко Н.Б., Родина Ю.А. и др. Эпидемиология первичных иммунодефицитов в российской федерации. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2020; 99 (2): 16-32. doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-16-32
Mukhina A.A., Kuzmenko N.B., Rodina Yu.A. et al. Epidemiology of primary immunodeficiencies in the Russian Federation. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky.* 2020; 99 (2): 16-32. doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-16-32 [in Russian].
- Lewandowicz-Uszyńska A., Pasternak G., Świerkot J., et al. Primary Immunodeficiencies: Diseases of Children and Adults — A Review. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1289:37-54. doi: 10.1007/5584_2020_556.
- Hartono S., Ippoliti M.R., Mastroianni M., Torres R., et al. Gastrointestinal Disorders Associated with Primary Immunodeficiency Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019; 57(2):145-165. doi: 10.1007/s12016-018-8689-9.
- Deng F, Wang H., Wang X.. Chronic Diarrhea with Villous Blunting of the Small Intestine Under Capsule Endoscopy in Common Variable Immunodeficiency and X-Linked Agammaglobulinemia: A Case Series. *J Asthma Allergy.* 2023; 22(16):997-1006. doi: 10.2147/JAA.S418996.
- Ballou M. Primary immunodeficiency disorders: antibody deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(4):581-91. doi: 10.1067/mai.2002.122466.
- Sewell W.A., Khan S., Doré P.C. Early indicators of immunodeficiency in adults and children: protocols for screening for primary immunological defects. *Clin Exp Immunol.* 2006; 145(2):201-203. doi: 10.1111/j.1365-2249.2006.03126.x.
- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *PULMONOLOGIYA.* 2022; 32(3):356-392. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392>.
Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *PULMONOLOGIYA.* 2022;32(3):356-392. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392> [in Russian].
- Клинические рекомендации. Первичные иммунодефициты с преимущественной недостаточностью синтеза антител. [Электронный ресурс]. URL: https://raaci.ru/education/clinic_recomendations/632.html (дата обращения: 25.12.2024)
Clinical recommendations. Primary immunodeficiencies with exclusive deficiency of antibody synthesis. [Electronic resource]. URL: https://raaci.ru/education/clinic_recomendations/632.html (access date: 12/25/2024) [in Russian].

Информация об авторах:

Ларина Вера Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, e-mail: larinav@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7825-5597>

Кудина Екатерина Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, e-mail: e-kudina@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9547-078X>

Матвейчук Таисия Андреевна — студент ФГАОУ ВО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, e-mail: 2735396@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-4764-3822>

Шерегова Елена Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, e-mail: esheregova@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9991-546X>

Винокурова Ольга Олеговна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» им. Патриса Лумумбы, Москва, e-mail: vinokurova_oo@pfur.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5689-7628>

Authors Information

Vera N. Larina — M.D., professor, Department of Outpatient Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, e-mail: larinav@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7825-5597>

Ekaterina V. Kudina — M.D., associate professor, Department of Outpatient Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, e-mail: e-kudina@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9547-078X>

Taisiya A. Matveychuk — student of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, e-mail: 2735396@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-4764-3822>

Elena N. Sheregova — associate professor, Department of Outpatient Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, e-mail: esheregova@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9991-546X>

Olga O. Vinokurova — associate professor, Department of Infectious Diseases with Courses of Epidemiology and Phthysiology RUDN University, Moscow, e-mail: vinokurova_oo@pfur.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5689-7628>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-2-151-160

УДК 616.45-008.64-07-085

EDN: ZBHOGQ



П.С. Саможенова¹, Е.Е. Губернаторова¹, Т.В. Адашева¹,
Е.И. Горулева^{2,3}, Е.Г. Лобанова⁴

¹ — ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, кафедра терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

² — Больница Центросоюза Российской Федерации, Москва, Россия

³ — Медицинский институт «Реавиз», кафедра внутренних болезней, Москва, Россия

⁴ — ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, кафедра фармакологии, Москва, Россия

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПЕРВИЧНОЙ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ, ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ТАКТИКА

P.S. Samozhenova¹, E.E. Gubernatorova¹, T.V. Adasheva¹,
E.I. Goruleva^{2,3}, E.G. Lobanova⁴

¹ — Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Russian University of Medicine" of the Ministry of Health of the Russian Federation, department of Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

² — Hospital of the Centrosoyuz of the Russian Federation, Moscow, Russia

³ — Reaviz Medical Institute, department of Internal Medicine, Moscow, Russia

⁴ — Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Russian University of Medicine" of the Ministry of Health of the Russian Federation, department of pharmacology, Moscow, Russia

Clinical Case of Primary Adrenal Insufficiency: Diagnostic Difficulties, Therapeutic Tactics

Резюме

Туберкулезное поражение надпочечников — редкая причина первичной надпочечниковой недостаточности (ПНН), характеризующаяся недостаточной выработкой глюкокортикоидов, минералокортикоидов и андрогенов. Неспецифическая симптоматика ПНН затрудняет своевременную диагностику и лечение, что нередко приводит к жизнеугрожающему состоянию — аддисоническому кризу. В данной статье представлено клиническое наблюдение пациентки 67 лет. В течение 8 месяцев пациентка отмечала постепенное нарастание общей слабости, снижение аппетита. При обращении в клинику по месту жительства в июне 2022 г. был установлен диагноз «синдром раздраженного кишечника». Состояние при госпитализации в терапевтическом отделении в октябре 2022 г.: выраженная общая слабость, появление боли в животе, мышечные боли, тошнота, рвота. Учитывая вышеперечисленные симптомы, был заподозрен аддисонический криз. Не дожидаясь результатов диагностического поиска, пациентке было назначено введение гидрокортизона 100 мг внутривенно струйно 4 раза за сутки. По результатам исследований, у пациентки была подтверждена первичная надпочечниковая недостаточность, вызванная туберкулезным процессом. Пациентке была назначена заместительная гормональная терапия, проведена беседа о принципах самостоятельной коррекции гормональной терапии и рекомендована консультация врачом-фтизиатром для решения вопроса об иницировании противотуберкулезной терапии. На фоне терапии (межлекарственного взаимодействия) и диагностических процедур (бронхоскопия) и при отсутствии коррекции заместительной гормональной терапии у пациентки развился аддисонический криз. После купирования острого состояния, пациентка повторно консультирована врачом-эндокринологом: принято решение увеличить дозировку заместительной гормональной терапии на фоне лечения противотуберкулезными препаратами. Представленный клинический случай демонстрирует не только особенности диагностики и подбора заместительной терапии при лечении ПНН, но и необходимость повышения осведомленности врачей различных специальностей об алгоритме и тактике ведения пациентов с признаками аддисонического криза.

Ключевые слова: туберкулез надпочечников, первичная надпочечниковая недостаточность, аддисонический криз, болезнь Аддисона

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Соответствие принципам этики

Информированное согласие не требуется в силу невозможности идентифицировать пациента

Статья получена 12.11.2024 г.

Одобрена рецензентом 28.11.2024 г.

Принята к публикации 10.02.2025 г.

Для цитирования: Саможенова П.С., Губернаторова Е.Е., Адашева Т.В. и др. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПЕРВИЧНОЙ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ, ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ТАКТИКА. Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(2): 151-160. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-2-151-160. EDN: ZBHOQ

Abstract

Tuberculous adrenal insufficiency is a rare cause of primary adrenal insufficiency (PAI), characterized by insufficient production of glucocorticoids, mineralocorticoids, and androgens. Nonspecific symptoms of PAI complicate timely diagnosis and treatment, which often leads to a life-threatening condition, Addisonian crisis. This article presents a clinical observation of a 67-year-old female patient. For 8 months, the patient noted a gradual increase in general weakness, and decreased appetite. When visiting a local clinic in June 2022, she was diagnosed with irritable bowel syndrome. Condition on admission in the medical ward in October 2022 was manifested as severe general weakness, abdominal pain, muscle pain, nausea, vomiting. Given the above symptoms, Addisonian crisis was suspected. Before the results of diagnostic tests were obtained, the patient was given hydrocortisone 100 mg intravenously by jet stream 4 times per day. Based on the test results, the patient was diagnosed with primary adrenal insufficiency caused by a tuberculosis process. The patient was prescribed hormone replacement therapy, she was advised on the principles of independently adjusting the hormone therapy; a consultation with a TB specialist was also recommended to decide on initiating anti-tuberculosis therapy. The patient developed an Addisonian crisis due to a combination of factors: the treatment (the drug interaction), the impact of diagnostic procedures (bronchoscopy) and due to no correction of the prescribed hormone replacement therapy. After the acute condition was relieved, the patient was re-consulted by the endocrinologist who decided to increase the dosage of hormone replacement therapy and continue the treatment with antitubercular agents. This clinical case has demonstrated the specifics of diagnostics and selection of replacement therapy in the treatment of PNI. It has also shown that doctors of various specialties have to be better informed about the algorithm and tactics of managing patients with symptoms of Addisonian crisis.

Key words: adrenal tuberculosis, primary adrenal insufficiency, Addison crisis, Addison's disease

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Conformity with the principles of ethics

Informed consent is not required due to the impossibility of identifying the patient

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 12.11.2024

Reviewer approved 28.11.2024

Accepted for publication on 10.02.2025

For citation: Samozhenova P.S., Gubernatorova E.E., Adasheva T.V. et al. Clinical Case of Primary Adrenal Insufficiency: Diagnostic Difficulties, Therapeutic Tactics. The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(2): 151-160. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-2-151-160. EDN: ZBHOQ

ПНН — первичная надпочечниковая недостаточность, АКТГ — адренкортикотропный гормон, КРГ — кортикотропин-релизинг-гормон, ДГА-S — дегидроэпиандростеронсульфат, АД — артериальное давление, АТ — антитела, КТ — компьютерная томография, МБТ — микобактерия туберкулеза, СРК — синдром раздраженного кишечника

Введение

Первичная надпочечниковая недостаточность (ПНН) — это редкое эндокринное заболевание с распространенностью 100-140 случаев на миллион населения. В настоящее время наиболее часто в клинической практике встречается аутоиммунное поражение коры надпочечников, тогда как туберкулезное поражение встречается не более чем в 10 % выявленных случаев [1]. Несмотря на то, что после назначения заместительной терапии прогноз значительно улучшается, у 50 % пациентов, в связи с ошибками терапии, остается риск развития острого, опасного для жизни состояния — аддисонического криза [2]. В связи с этим, вопрос ранней диагностики и терапевтической тактики для врачей разного профиля остается актуальным, так как ввиду неспецифических симптомов, ранняя диагностика затруднена, и ошибки в ведении пациентов могут приводить к жизнеугрожающим осложнениям.

Этиология и патогенез

В основе патогенеза недостаточности выработки гормонов коры надпочечника лежат нарушения функционирования на различных уровнях гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (Рис. 1).

Надпочечниковую недостаточность, развившуюся в результате поражения коры надпочечника называют первичной. Если же патологический процесс развивается в гипофизе, то такое клиническое состояние называют вторичной надпочечниковой недостаточностью. Также выделяют третичную надпочечниковую недостаточность, подразумеваемую при этом изменения функционирования гипоталамуса. Часто вторичная и третичная надпочечниковая недостаточность имеют общие клинические проявления. Надпочечниковая недостаточность может быть врожденной или приобретенной (Таб. 1).

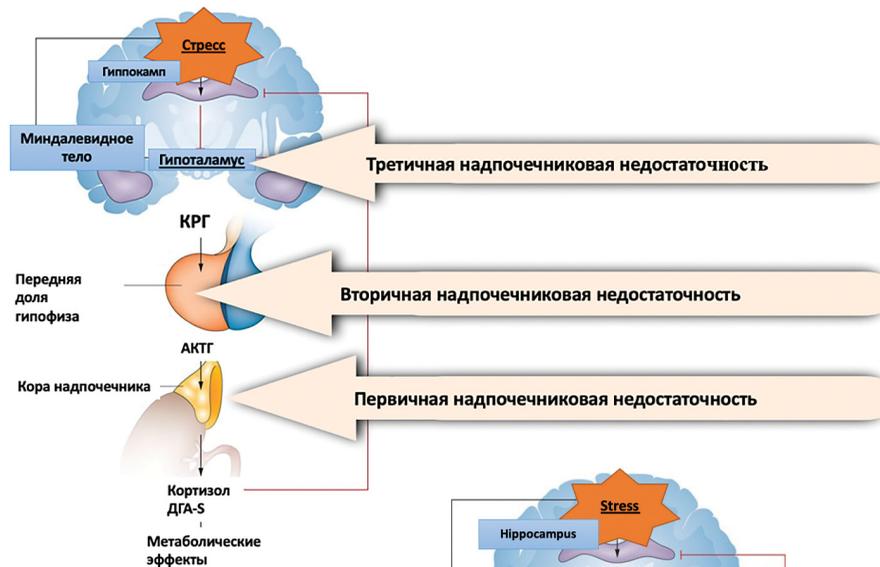


Рисунок 1. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось и виды надпочечниковой недостаточности в зависимости от уровня поражения

Примечания:

АКТГ — аденокортикотропный гормон, КРГ — кортикотропин-рилизинг-гормон, ДГА-S — дегидроэпандростеронсульфат (Адаптировано из Papadopoulos, A. S., & Cleare, A. J. (2011). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in chronic fatigue syndrome. *Nature Reviews Endocrinology*, 8(1), 22–32. doi: 10.1038/nrendo.2011.153) [3]

Figure 1. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and types of adrenal insufficiency according to the level of lesion

Note: ACTH — adrenocorticotrophic hormone, CRH — corticotropin-releasing hormone, DHA-S — dehydroepiandrosterone sulfate (Adapted from Papadopoulos, A. S., & Cleare, A. J. (2011). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in chronic fatigue syndrome. *Nature Reviews Endocrinology*, 8(1), 22–32. doi: 10.1038/nrendo.2011.153) [3]

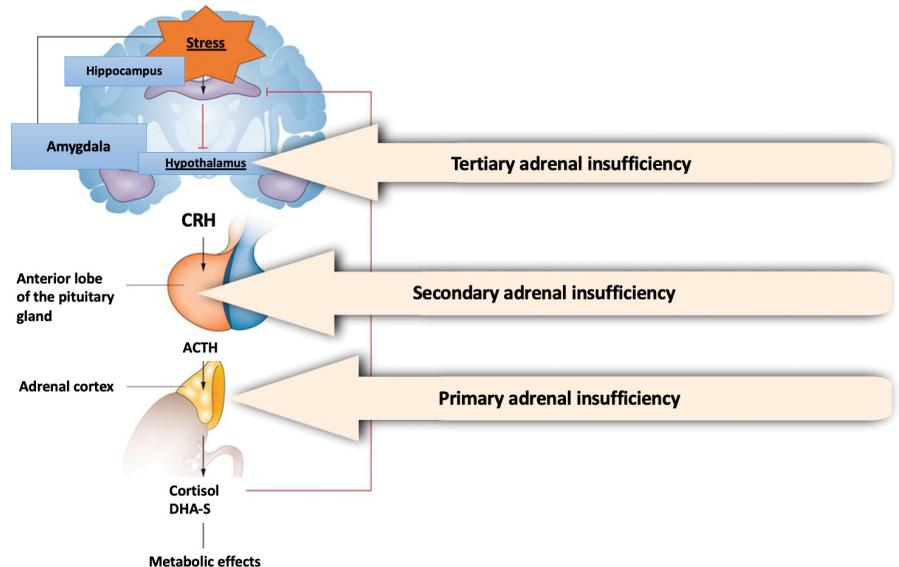


Таблица 1. Причины развития первичной надпочечниковой недостаточности

Причины развития ПНН	
Врожденные	Приобретенные
<ul style="list-style-type: none"> • Врожденная дисфункция коры надпочечников (самая частая причина ПНН у детей – 80%) • Врожденная нечувствительность к аденокортикотропному гормону (изолированный дефицит глюкокортикоидов) • Врожденная гипоплазия надпочечников • Аденолейкодистрофия • Митохондриальные болезни • Болезнь Волмана 	<ul style="list-style-type: none"> • Аутоиммунное поражение надпочечников • Повреждение ткани надпочечников: <ul style="list-style-type: none"> □ Инфекции □ Метастазы □ Кровоизлияние • Медикаментозные причины (рифампицин, кетоконазол, противоопухолевые препараты, некоторые ингибиторы ароматазы, ингибиторы протеинкиназы, диагностические препараты, препараты для общей анестезии) • Тотальная адрэнэлактомия • Односторонняя адрэнэлактомия с атрофией контралатерального надпочечника • Инфильтративные заболевания (гемохроматоз, амилоидоз, саркоидоз)

Примечания: ПНН — первичная надпочечниковая недостаточность. Адаптировано из клинических рекомендаций ассоциации эндокринологов «Первичная надпочечниковая недостаточность» 2021 г. [1].

Приобретенная первичная надпочечниковая недостаточность чаще обусловлена аутоиммунным процессом, на втором месте среди наиболее распространенных причин приобретенной ПНН инфекционный процесс, главным образом, туберкулез [1, 2].

Клиническая картина

Клинические проявления первичной надпочечниковой недостаточности обусловлены снижением уровня глюкокортикоидов и минералокортикоидов. В начале развития патологического процесса клиническая картина стерта, что может отсрочить своевременную диагностику. *Неспецифическими* симптомами являются: снижение массы тела, нарастающая общая слабость, костно-мышечные боли, абдоминальный дискомфорт, тревога, депрессия. *Специфическим* и патогномоничным симптомом ПНН является наличие гиперпигментаций кожи и слизистых за счет повышенной продукции биологического предшественника

Table 1. Causes of primary adrenal insufficiency

Causes of primary adrenal insufficiency	
<p>Congenital causes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Congenital adrenal cortex dysfunction (the most common cause of primary adrenal insufficiency in children, 80%) • Congenital insensitivity to adrenocorticotrophic hormone (isolated glucocorticoid deficiency) • Congenital adrenal hypoplasia • Adrenoleukodystrophy • Mitochondrial diseases • Vollmann's disease 	<p>Acquired causes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Autoimmune damage to the adrenal glands • Damage to adrenal tissue: <ul style="list-style-type: none"> □ Infections □ Metastasis □ Hemorrhage • Medical causes (rifampicin, ketoconazole, anticancer drugs, certain aromatase inhibitors, protein kinase inhibitors, diagnostic drugs, general anesthesia drugs) • Total adrenalectomy • Unilateral adrenalectomy with contralateral adrenal atrophy • Infiltrative diseases (hemochromatosis, amyloidosis, sarcoidosis)

Notes: PAI — primary adrenal insufficiency. Adapted from the clinical guidelines of the endocrinology association "Primary adrenal insufficiency" 2021 [1].

меланоцитстимулирующих гормонов — проопиомеланокортина. Гиперпигментации особенно четко заметны в естественных складках кожи, местах трения одеждой, в области послеоперационных рубцов. Проопиомеланокортин также является предшественником липотропных гормонов, которые способствуют усилению липолиза подкожной жировой клетчатки, что является дополнительным фактором снижением массы тела [1].

Клиническими проявлениями *аддисонического криза* являются: выраженная общая слабость, гипотония, тошнота, рвота, боль в животе и мышцах.

Алгоритм диагностики

Алгоритм диагностики ПНН представлен на рисунке 2.

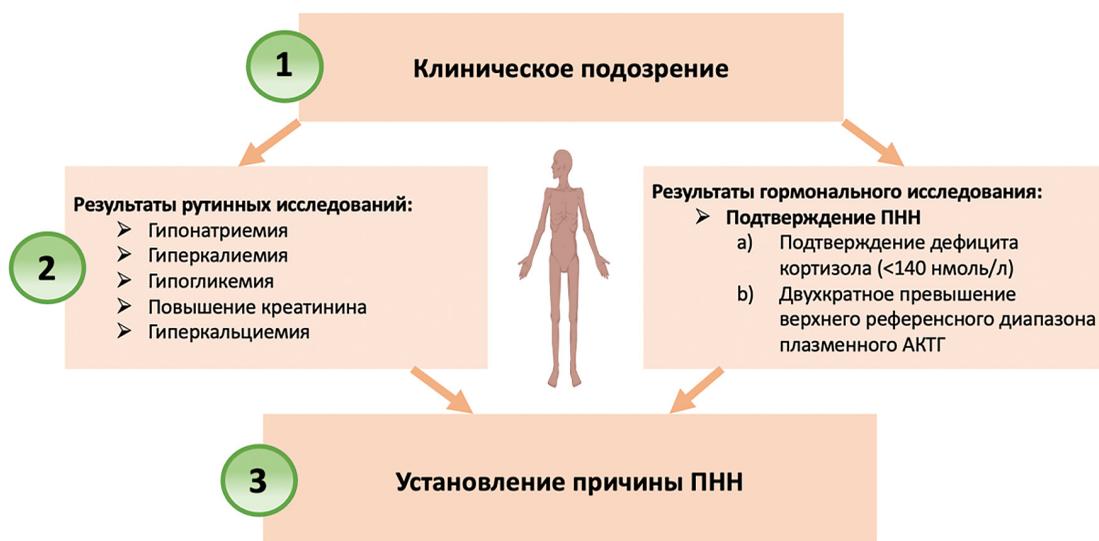


Рисунок 2. Алгоритм диагностики ПНН. Адаптировано из клинических рекомендаций ассоциации эндокринологов «Первичная надпочечниковая недостаточность» 2021 г. [1].

Примечания: ПНН — первичная надпочечниковая недостаточность, АКТГ — adrenocorticotrophic hormone

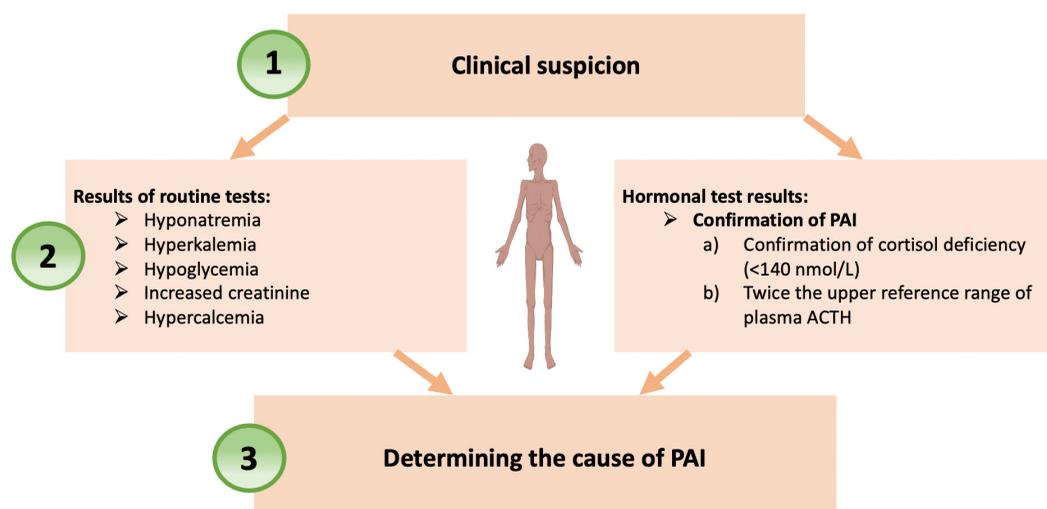


Figure 2. Algorithm for diagnosing PAI. Adapted from the clinical guidelines of the endocrinology association "Primary adrenal insufficiency" 2021 [1].

Note: PAI — primary adrenal insufficiency, ACTH — adrenocorticotrophic hormone

Тактика ведения

Купирование аддисонического криза. Надпочечниковая недостаточность является жизнеугрожающим состоянием. **При подозрении на аддисонический криз, необходимо незамедлительно начать заместительную терапию, не дожидаясь результатов лабораторных исследований** [1]. Согласно клиническим рекомендациям, пациентам с признаками аддисонического криза необходимо обеспечить введение гидрокортизона или преднизолона в эквивалентных дозах. При отсутствии возможности использования гидрокортизона и преднизолона, допустимо рассмотреть применение дексаметазона. (Режим дозирования указан в клинических рекомендациях РФ 2021: «Первичная надпочечниковая недостаточность») [1].

Заместительная терапия. После купирования острого состояния, необходимо подобрать пациенту дальнейшее долгосрочное лечение.

Заместительная терапия ПНН имеет несколько принципов:

1. Особенности заместительной терапии. Режим дозирования заместительной терапии отражает особенности выработки гормонов коры надпочечника у здорового человека. Известно, что кортизол наиболее активно вырабатывается в утренние часы, тогда как альдостерон имеет ультрадианный, т.е. пульсирующий ритм выработки, в соответствии с чем осуществляется подбор дозировки. Соответственно, для компенсации глюкокортикоидного компонента гидрокортизон вводится утром от половины до двух третей общей суточной дозы, и одна треть во второй половине дня, имитируя физиологическую выработку гормона. Что касается компенсации минералокортикоидного компонента, его целью является предотвращение гипонатремии и дегидратации. Для этого назначается флудрокортизон с подбором дозировки в зависимости от цифр артериального давления.

2. Оценка эффективности заместительной терапии. Так как не существует объективных показателей для оценки адекватности заместительной терапии, интернистам остается ориентироваться на клинические проявления. Критериями эффективности заместительной терапии являются:

- нормализация цифр артериального давления
- улучшение общего состояния и эмоционального фона
- появление аппетита, выравнивание тона кожи

О передозировке в свою очередь могут свидетельствовать:

- появление отеков
- быстрое увеличение массы тела
- остеопения

3. Обучение пациента принципам коррекции дозы заместительной терапии. Не менее важным аспектом лечения является обучение как пациента, так и родственников при первичном и последующих визитах. Диагноз ПНН требует понимания того, что заместительная терапия назначается пожизненно и в различных ситуациях пациент будет нуждаться в коррекции

дозы. Любое событие, сопровождаемое выработкой гормонов стресса, должно быть медикаментозно компенсировано. Пациентам рекомендовано иметь при себе гидрокортизон в инъекционной форме для купирования аддисонического криза, брелок, памятку и любые другие доступные атрибуты, которые могут способствовать своевременному оказанию медицинской помощи [1]. Коррекция дозировки требуется в следующих ситуациях: лихорадка, гастроэнтерит или травма, хирургическое лечение (малое или большое вмешательство), аддисонический криз. (Режим дозирования указан в клинических рекомендациях РФ 2021: «Первичная надпочечниковая недостаточность») [1].

Клиническое наблюдение

Пациентка 67 лет, поступила в терапевтическое отделение Больницы Центросоюза РФ (г. Москва) 04.10.2022 с жалобами на выраженную общую слабость, тошноту, снижение массы тела на 35 кг за 7 месяцев, боли в подвздошных областях, бессонницу.

Анамнез заболевания: жалобы на слабость пациентка стала отмечать с марта 2022 года. Цифры артериального давления (АД) составляли 150/90 мм рт.ст., вес — 86 кг. Антигипертензивную терапию не получала. В июне того же года отмечалось прогрессирование общей слабости, снижение АД до 100/60 мм рт.ст. и уменьшение массы тела при неизменном образе жизни до 71 кг. Также появились жалобы на тошноту и рвоту, в связи с чем обратилась за медицинской помощью в больницу по месту жительства, где был установлен диагноз: *синдром раздраженного кишечника*. С октября 2022 года — ухудшение общего состояния, АД — 80/40 мм рт.ст., появились жалобы на боли в подвздошных областях, бессонницу, отсутствие аппетита, тошноту, после чего была госпитализирована в терапевтическое отделение Больницы Центросоюза РФ для дальнейшей диагностики и лечения (Рис. 3).

Анамнез жизни: является гражданкой Туркменистана, образование — высшее, семейное положение — вдова. Аллергические реакции — отрицает. Семейный анамнез: брат умер от туберкулеза легких в 2014 г. Известно, что до 2014 года работала репетитором для глухонемых детей и регулярно проходила диспансеризацию, по результатам которой флюорография — без клинически значимых особенностей.

При первичном осмотре: общее состояние средней степени тяжести, сознание ясное. Температура тела 36,7°C. Самостоятельно передвигается только в пределах кровати. При осмотре кожных покровов отмечаются области гиперпигментации в естественных складках тела (Рис. 4а), тургор резко снижен. Со стороны видимых слизистых — точечные гиперпигментации на языке (Рис. 4б). Отсутствие оволосения в области подмышечных впадин и на лобке. Подкожно-жировая клетчатка слабо выражена (рост 165 см, вес 53 кг ИМТ=19.5). Частота дыхания 18 в минуту. Перкуторно над паренхимой легких ясный легочный звук, при аускультации дыхание везикулярное, единичные сухие хрипы в межлопаточном пространстве. Ритм сердца правильный,

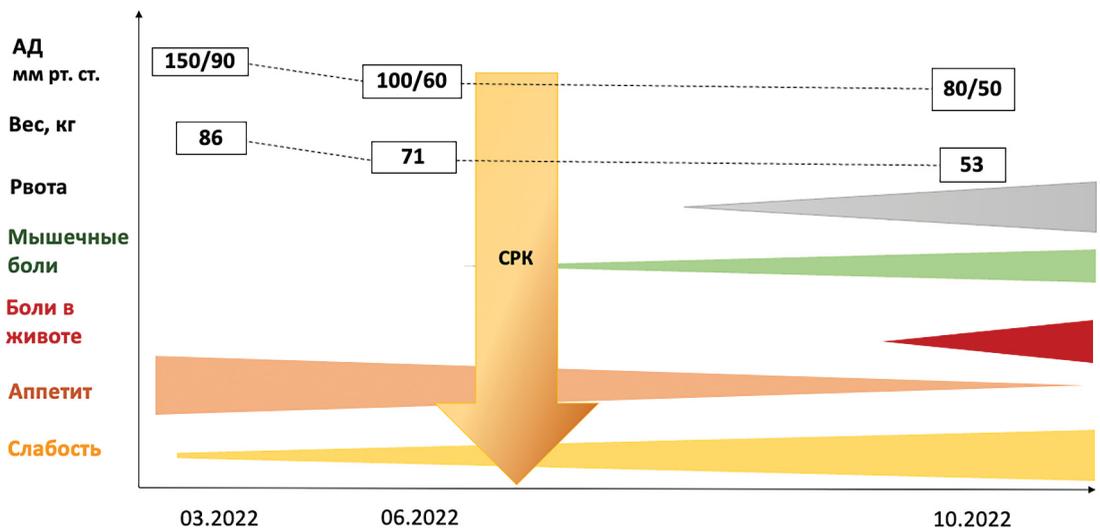


Рисунок 3. Анамнез заболевания пациентки

Примечания: АД — артериальное давление, СРК — синдром раздраженного кишечника

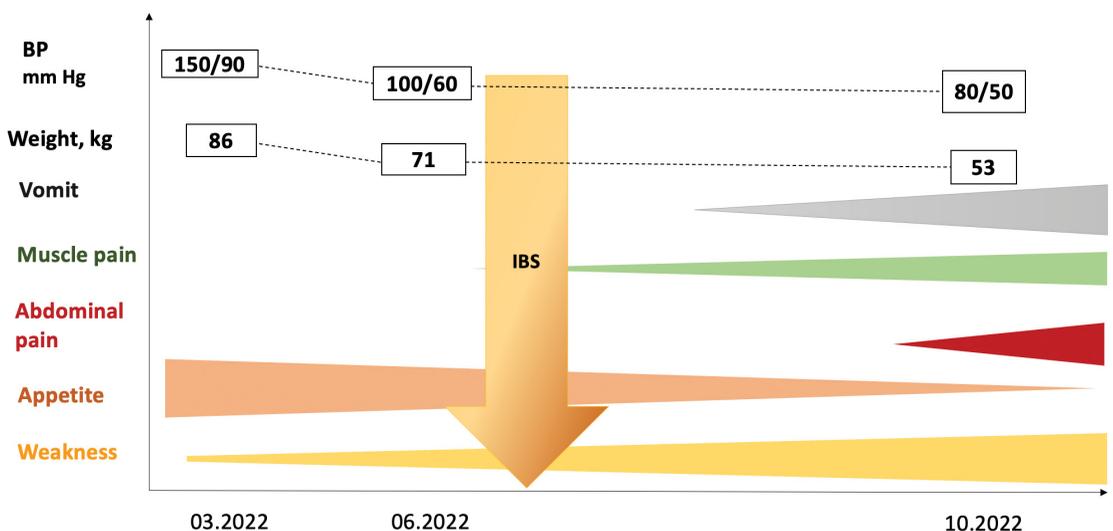


Figure 3. Patient's medical history

Note: BP — blood pressure, IBS — irritable bowel syndrome



Рисунок 4а. Зоны гиперпигментации в естественных складках тела

Figure 4a. Hyperpigmentation zones in natural body folds



Рисунок 4б. Зоны гиперпигментации на языке

Figure 4b. Hyperpigmentation zones on the tongue

тоны, приглушены, шумы не выслушиваются. Пульсация на *a. radialis*, *a. dorsalis pedis* симметрична, удовлетворительного наполнения. Пульс 100 уд/мин, ритмичный, АД 80/50 мм рт. ст. (D=S). При пальпации живот мягкий, чувствительный в подвздошных областях. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Стул со склонностью к запорам. Область почек визуалью не изменена. Пальпация в проекции мочевого пузыря безболезненная. Симптом поколачивания в поясничной области отрицательный с обеих сторон. Неврологический статус: речь не изменена, память сохранена, ориентирована в месте времени и пространстве, адекватна, контактна.

Данные результатов обследования:

ЭКГ 05.10.2022 г.: Ритм синусовый, правильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) — 69 уд в мин, электрическая ось сердца (ЭОС) — вертикальное положение.

Общий анализ крови от 05.10.2022: гематокрит — 36,6% (35-47), гемоглобин — 12,9 г/дл (11,7-16,1), эритроциты — 4,60 млн/мкл (3,8-5,2), тромбоциты — 309 тыс/мкл (150-400), лейкоциты — 4,5 тыс/мкл (4,5 — 11), СОЭ — 14 мм/ч (<30), калий — 4,7 ммоль/л (3,5-5,1), креатинин 48 ммоль/л (49-50), глюкоза — 3,7 ммоль/л (4,1-6,0), альбумин — 36,8 г/л (37,5-50,1).

Общий анализ мочи от 05.10.2022 — цвет — светло-желтый, прозрачность — неполная, удельный вес 1,020, рН- 5,0, белок — 0,0, кетоновые тела — 0,0, лейкоциты — 0,0, соли — 0,0, бактерии — 0,0, слизь — +.

Биохимический анализ крови 05.10.2013: аспартатаминотрансфераза — 35 Ед/л (<31), глюкоза — 3,7 ммоль/л (4,1-6,0), натрий — 120 ммоль/л (136 — 145), хлор — 88 ммоль/л (101 — 110), креатинкиназа — 1211 Ед/л (<167).

В первую очередь, обращает на себя внимание критически низкий уровень натрия, что само по себе является жизнеугрожающим состоянием. Учитывая наличие у пациентки выраженного астенического синдрома, абдоминального синдрома, гиперпигментации кожных покровов и слизистых оболочек, гипогликемии, гипонатриемии, гипохлоремии, гипотонии *был заподозрен аддисонический криз*. Высокий уровень креатинкиназы свидетельствует об активном миолизе у пациентки, что обуславливает жалобы на мышечные боли.

Согласно клиническим рекомендациям [1], пациентке был назначен гидрокортизон 100 мг в/в струйно 4 раза в сутки, не дожидаясь результатов лабораторных исследований на уровень кортизола и адренокортикотропного гормона (АКТГ).

Результаты гормонального исследования от 05.10.2022: дегидроэпандростеронсульфат (ДЭА — SO₄) < 0,08 мкмоль/л (0,8 — 4,9), кортизол < 27,6 нмоль/л (кровь взята до 10 часов, референсы: 101,2 — 535,7), АКТГ — 769,0 пг/мл (<46), Ренин (плазма) — 121,1 мкМЕд/мл (4,4-46,1), альдостерон — 15,0 пг/мл (25,2-392).

Уровень АКТГ плазмы крови превышает верхний референсный диапазон более чем в 16 раз (!), уровень кортизола менее 140 нмоль/л, что, в свою очередь, является критерием постановки диагноза первичной надпочечниковой недостаточности. В свою очередь,

повышение ренина является компенсаторным в ответ на низкий уровень альдостерона, согласно принципам работы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

После купирования острого состояния, в качестве заместительной терапии назначены: гидрокортизон 10 мг утром, 5 мг в обед, 5 мг вечером, флудрокортизон 25 — 50 мг утром, с коррекцией дозы под контролем самочувствия.

После установки диагноза ПНН следует продолжить диагностический поиск с целью выявления причины поражения коры надпочечников [1]. Согласно алгоритму диагностики ПНН, в первую очередь необходимо исключить аутоиммунный генез надпочечниковой недостаточности. Для этого был взят анализ на антитела (АТ) к стероидпродуцирующим клеткам надпочечника.

Исследование на АТ к 21-гидроксилазе: результат <1:10 (референсные значения <1:10). Таким образом анализ на АТ к 21-гидроксилазе отрицательный.

После исключения аутоиммунного генеза надпочечниковой недостаточности, была проведена компьютерная томография (КТ) надпочечников (Рис 5а).

Компьютерная томография надпочечников. Надпочечники: положение обычное, оба надпочечника диффузно утолщены до 14 мм, структура их неоднородна за счет многочисленных кальцинатов. Окружающая клетчатка не изменена. Почки: положение и форма обычные, в размерах не увеличены. Контуры четкие, неровные. Структура паренхимы однородная. Чашечно-лоханочная система не расширена. Конкрементов не выявлено. Паранефральная клетчатка не изменена. Нижняя полая вена дифференцируется, не изменена. Аорта с обызвествленными стенками. Забрюшинные лимфоузлы не изменены. Костно-деструктивных изменений поясничного отдела позвоночника, видимых отделов костей таза и бедренных костей не выявлено.

Заключение: КТ-признаки обызвествленных образований надпочечников.

Принимая во внимание КТ-картину обызвествленных образований надпочечников, а также учитывая семейный анамнез пациентки было принято решение продолжить диагностический поиск туберкулеза. По данным научной литературы известно, что увеличенные в размере надпочечники чаще свидетельствуют об активно протекающем инфекционном процессе, тогда как незначительные атрофические изменения и видимые кальцинаты коры надпочечников говорят о том, что процесс хронический и, вероятнее всего, неактивный [4].

Компьютерная томография органов грудной клетки (Рис. 5б).

При КТ-исследовании органов грудной клетки в S2 правого легкого визуализируются очаговоподобные тяжистые уплотнения, прилегающие к костальной плевре, окружающая легочная ткань не изменена. В S1 левого легкого единичный очаг с размытыми ровными контурами. Апикальные спайки справа и слева. Легочный рисунок прослеживается, не деформирован. Просвет трахеи, главных и сегментарных бронхов прослеживается, не изменён. В плевральных

полостях выпота и свободного газа нет. Органы средостения и мягкие ткани — без клинически значимых особенностей.

Заключение: КТ-признаки очаговых изменений в верхних долях обоих легких, дифференцировать между очаговой формой туберкулеза и поствоспалительными очагами.

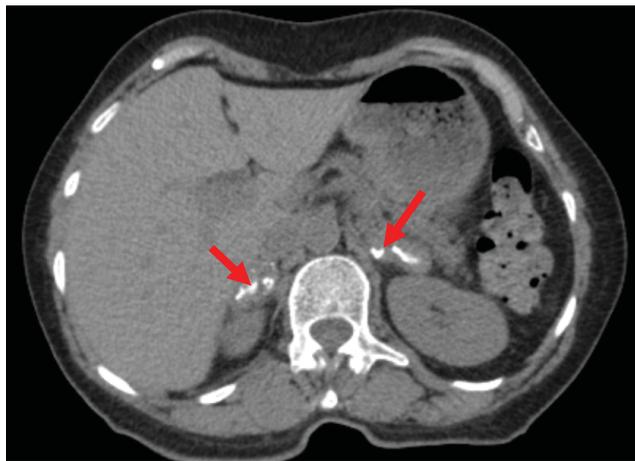


Рисунок 5а. Компьютерная томография (КТ) надпочечников

Стрелками обозначены многочисленные кальцинаты надпочечников

Figure 5a. Computed tomography (CT) of the adrenal glands

Arrows indicate multiple adrenal calcifications



Рисунок 5б. Компьютерная томография органов грудной клетки

Цветом выделен единственный очаг с размытыми ровными контурами верхушечного сегмента левого легкого

Figure 5b. Computed tomography of the chest organs
A single focus with blurred smooth contours of the apical segment of the left lung is highlighted in color

Для исключения туберкулезного процесса, пациентке были проведены проба Манту, диаскинтест и анализ мокроты на микобактерию туберкулеза (МБТ).

Интерпретация пробы Манту и диаскинтеста: папулы размером до 30x30 мм с подкожными кровоизлияниями и выраженным отеком.

Анализ мокроты на МБТ — отрицательно.

После подтверждения инфицированности микобактерией туберкулеза, пациентка была консультирована врачом-фтизиатром. Установлен диагноз: *Очаговый туберкулез правого легкого в фазе инфильтрации МБТ. МБТ (-). Туберкулез надпочечников. Первичная надпочечниковая недостаточность, медикаментозная компенсация.*

При выписке пациентке была подобрана заместительная терапия в виде гидрокортизона по схеме: 10 мг утром, 5 мг в обед, 5 мг вечером, флудрокортизон 25 мг утром, и даны рекомендации по коррекции дозировки в зависимости от различных жизненных ситуаций и возможном запланированном лечении согласно клиническим рекомендациям (при аддисоническом кризе, лихорадке, сильном эмоциональном стрессе, при малоинвазивных операциях и т.д.). Также была рекомендована госпитализация в туберкулезный стационар в плановом порядке.

24.07.2023 пациентка была госпитализирована в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации для проведения противотуберкулезной терапии (рифампицин 450 мг утром натощак, изониазид 300 мг утром после еды, пиразинамид 1500 мг утром после еды, этамбутол 1200 мг после еды обед). После проведения бронхоскопии от 02.08.2023 вновь появились жалобы на тошноту, рвоту, общую слабость. В стационаре пациентке был назначен преднизолон в таблетированной форме без значимого терапевтического эффекта, в связи с чем вновь обратилась в Больницу Центросоюза РФ для коррекции заместительной терапии по поводу ПНН и решении вопроса о подборе дозировки при иницировании противотуберкулезной терапии.

Рифампицин — является сильным индуктором системы цитохрома Р450, участвующей в метаболизме адренкортикоидов, приводя к ускоренному глюкокортикоидному метаболизму и снижению глюкокортикоидного эффекта [5,6]. В связи с этим на период противотуберкулезной терапии доза была увеличена.

Состояние при выписке пациентки удовлетворительное, гемодинамика стабильна. Была подобрана заместительная терапия в виде гидрокортизона по схеме: 15 мг утром, 7,5 мг в обед, 7,5 мг вечером; флудрокортизон 50 мг утром. Повторно проведено обучение пациентки по поводу принципов самостоятельной коррекции гормональной терапии. Противотуберкулезная терапия рекомендована в течение 6 месяцев: изониазид 300 мг утром, пиразинамид 1500 мг утром, этамбутол 1200 мг в обед.

Пациентка завершила противотуберкулезную терапию и находится под диспансерным наблюдением у врача-фтизиатра (осмотры не реже 2 раз в год) и врача-эндокринолога (консультации 2 раза в год).

Обсуждение

Диагноз первичной надпочечниковой недостаточности и аддисонический криз часто пропускается врачами из-за неспецифической симптоматики. Такие клинические проявления как снижение массы тела, общая слабость, абдоминальный дискомфорт могут вести клинициста по ложному диагностическому пути, из-за чего пациенты попадают в непрофильные отделения с клинической картиной острого живота, синдрома раздраженного кишечника и др. В описанном клиническом случае пациентка длительное время наблюдалась по месту жительства с диагнозом СРК, и только ухудшение самочувствия и госпитализация с клиникой аддисонического криза привели к верной диагностической гипотезе. Диагноз ПНН был установлен окончательно через 8 месяцев после дебюта клинической симптоматики.

Несмотря на невысокую распространенность туберкулезного поражения, как причины ПНН, клиницистам следует принимать во внимание эпидемиологический анамнез пациента и включать в алгоритм диагностики методы верификации туберкулезного процесса (диаскинтест, проба Манту, КТ ОГК, квантифероновый тест и др.).

Van Haren Noman S, Visser H с соавт. (2018 г.) в своем клиническом наблюдении описали туберкулез надпочечников. При госпитализации пациент жаловался на абдоминальный дискомфорт и потерю веса. Окончательный диагноз был установлен спустя два месяца благодаря результатам компьютерной томографии, демонстрирующим наличие у пациента увеличенных в размере надпочечников. Гормональное исследование, подтверждающее надпочечниковую недостаточность, было выполнено после рентгенологической визуализации. Авторы также обсуждают проблемы диагностики ПНН из-за неспецифических симптомов и особенности одновременного лечения надпочечниковой недостаточности и туберкулеза надпочечников. В описанном случае при инициации противотуберкулезной терапии дозировка гидрокортизона была увеличена в три раза, а дозировка флудрокортизона — вдвое [6]. В нашем клиническом случае также на фоне инициации противотуберкулезной терапии произошла декомпенсация надпочечниковой недостаточности, что потребовало повторной госпитализации в связи с развившимся аддисоническим кризом и дальнейшей коррекцией заместительной терапии.

При подборе дозировки гормональной заместительной терапии важно учитывать наличие сопутствующей патологии. Противотуберкулезные препараты способствуют ускорению метаболизма глюкокортикостероидов, что снижает их концентрацию в крови, в связи чем клиницистам приходится корректировать дозировку эмпирически, ориентируясь на самочувствие пациента и цифры артериального давления [1].

Zhao N, Gao Y с соавт. (2021 г.) в своей публикации описывают о результаты аутопсии пациента, погибшего из-за развившегося аддисонического криза. Мужчина 45 лет был госпитализирован из-за травмы пальцев правой руки и кровотечения. На 13-й день госпитали-

зации у пациента резко ухудшилось самочувствие: рвота, артериальное давление 104/70 мм рт. ст., гипогликемия, гипонатриемия (108,2 ммоль/л (!)). По результатам КТ головного мозга был подтвержден отек головного мозга вследствие развившейся гипонатриемии. По результатам гормонального исследования: АКТГ-855,00 пг/мл, кортизол — <1,00 мг/дл. По результатам микроскопического исследования легочной ткани был выявлен казеозный некроз с образованием кальцификации и гранулемы в нижней доле правого легкого. Также микроскопическое исследование показало казеозный некроз с кальцификацией левого надпочечника. У пациента не было типичной гиперпигментации кожных покровов и характерной для ПНН симптоматики. Данный клинический случай иллюстрирует то, что аддисонический криз развился у пациента на фоне острой клинической ситуации, которая требует повышенной продукции глюкокортикостероидов (травма, кровотечение). Симптомы надпочечниковой недостаточности до описания событий, вероятнее всего, были неспецифичными и не привлекали внимания пациента и клиницистов. До поступления в стационар диагноз надпочечниковой недостаточности не был установлен. В представленном нами клиническом случае причиной развития повторного аддисонического криза, вероятнее всего, явилось не только межлекарственное взаимодействие, но и выполнение диагностических процедур (бронхоскопия), которые также могут приводить к декомпенсации.

После подбора заместительной терапии необходимо проводить обучающие беседы с пациентом о принципах подбора заместительной гормональной терапии в зависимости от различных ситуаций, которые физиологически должны сопровождаться подъемом уровня глюкокортикоидов в крови (стресс, лихорадка, малые инвазивные вмешательства, диагностические процедуры и др.) [1]. В разбираемом клиническом случае не были учтены лекарственные взаимодействия заместительной гормональной терапии с противотуберкулезными препаратами, не была скорректирована дозировка препаратов, что привело к аддисоническому кризу [7].

Заключение

Представленное клиническое наблюдение наглядно демонстрирует трудность своевременной диагностики надпочечниковой недостаточности. На настоящий момент существуют современные методики, которые позволяют достоверно верифицировать диагноз, разработаны схемы и средства медикаментозной терапии. Однако, случаи поступления пациентов в непрофильные стационары в состоянии аддисонического криза свидетельствуют о низкой осведомленности клиницистов. Формирование «быстрого» диагноза все еще остается актуальной задачей для врачей разных специальностей.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Саможенова П.С.: ведение пациента, разработка дизайна публикации, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, утверждение окончательного варианта, принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант, взаимодействие с редакцией в процессе подготовки публикации и печати

Губернаторова Е.Е.: ведение пациента, доработка текста, обзор публикаций по теме статьи, утверждение окончательного варианта, предоставление иллюстративного материала

Адашева Т.В.: научное руководство, разработка концепции, сбор данных и обработка материала, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта

Горулева Е.И.: ведение пациента, обзор публикаций по теме статьи, доработка текста, сбор данных и обработка материала

Лобанова Е.Г.: обзор публикаций по теме статьи, доработка текста, сбор данных и обработка материала

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Samozhenova P.S.: patient management, development of the publication design, writing the manuscript text, review of publications on the topic of the article, approval of the final version, taking responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version, interaction with the editorial board during the preparation of publication and printing

Gubernatorova E.E.: patient management, revision of the text, review of publications on the topic of the article, approval of the final version, provision of illustrative material

Adasheva T.V.: scientific guidance, concept development, data collection and material processing, text preparation and editing, approval of the final version

Goruleva E.I.: patient management, review of publications on the topic of the article, revision of the text, data collection and processing of the material

Lobanova E.G.: review of publications on the topic of the article, revision of the text, data collection and processing of the material

Список литературы / References:

1. Российская Ассоциация Эндокринологов. Клинические рекомендации: Первичная надпочечниковая недостаточность. 2021
Russian Association of Endocrinologist. Clinical practice guidelines: Primary adrenal insufficiency. 2021 [In Russian]
2. Eystein S Husebye, Simon H Pearce, Nils P Krone, et al. Adrenal insufficiency. *Lancet*. 2021; 397: 613–629: DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00136-7
3. Papadopoulos AS, Cleare AJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in chronic fatigue syndrome. *Nat Rev Endocrinol*. 2011 Sep 27;8(1):22-32. doi: 10.1038/nrendo.2011.153.
4. Gupta S, Ansari MAM, Gupta AK, et al. Current Approach for Diagnosis and Treatment of Adrenal Tuberculosis-Our Experience and Review of Literature. *International Surgery Journal*. 2022. 8(1): e92-e97. DOI: 10.1055/s-0042-1743523
5. Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России». Рифампицин (RIFAMPICIN) описание. URL: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/925> (дата обращения: 20.07.24). Vidal Directory 'Medicines in Russia'. Rifampicin (RIFAMPICIN) description. URL: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/925> (date of the application: 20.07.24). [In Russian]

6. van Haren Noman S, Visser H, Muller AF, et al. Addison's Disease Caused by Tuberculosis: Diagnostic and Therapeutic Difficulties. *European Journal of Case Reports in Internal Medicine*. 2018. 5(8):000911. doi: 10.12890/2018_000911.
7. Zhao N, Gao Y, Ni C, Zhang D, et al. An autopsy case of unexpected death due to Addison's disease caused by adrenal tuberculosis. *European Journal of Medical Research*. 2021 Dec 4;26(1):137. doi: 10.1186/s40001-021-00611-w.

Информация об авторах:

Саможенова Полина Сергеевна  — аспирант кафедры терапии и профилактической медицины ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, e-mail: samozhenowapolina@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8170-0863>

Губернаторова Екатерина Евгеньевна — к.м.н., ассистент кафедры терапии и профилактической медицины ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, e-mail: creativeone@list.ru ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-4149-9497>

Адашева Татьяна Владимировна — д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии и профилактической медицины ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, e-mail: adashtv@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3763-8994>

Горулева Екатерина Игоревна — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней Медицинского университета «Реавиз», заведующая отделением терапии Больницы Центросоюза РФ, Москва, e-mail: ekaterina.gorulyova@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7536-7937>

Лобанова Елена Георгиевна — д.м.н., профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, e-mail: e.g.lobanova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3426-1853>

Authors Information

Polina S. Samozhenova  — Postgraduate student of the Department of Therapy and Preventive Medicine Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Russian University of Medicine" of the Ministry of Health of the Russian Federation. e-mail: samozhenowapolina@gmail.com ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8170-0863>

Ekaterina E. Gubernatorova — Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Therapy and Preventive Medicine Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Russian University of Medicine" of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: creativeone@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-4149-9497>

Tatyana V. Adasheva — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Therapy and Preventive Medicine Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Russian University of Medicine" of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: adashtv@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3763-8994>

Ekaterina I. Goruleva — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Medicine at the Reaviz Medical University, Head of the Therapy Department at the Centrosouz Hospital of the Russian Federation, Moscow, e-mail: ekaterina.gorulyova@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7536-7937>

Elena G. Lobanova — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pharmacology Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Russian University of Medicine" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: e.g.lobanova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3426-1853>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

