№ 1 | 104 | 2025

ISSN 1609-2201

НОВЫЕ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЕ ВРАЧЕБНЫЕ ВЕДОМОСТИ

New St. Petersburg Medical Records

Темы номера

Антибиотикотерапия

Дислипидемия

Саркоидоз

Спондилоартриты

Стеатоз печени

В. И. Мазуров — 80 лет со дня рождения

НОВЫЕ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЕ ВРАЧЕБНЫЕ ВЕДОМОСТИ

ВСЕРОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ
ВРАЧЕЙ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ

ISSN 1609-2201

НОВЫЕ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЕ ВРАЧЕБНЫЕ ВЕДОМОСТИ

ВСЕРОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ
ВРАЧЕЙ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ

основан в 1992 г.

№ 1 | 104 | 2025

Санкт-Петербург

ISSN 1609-2201

NEW ST. PETERSBURG MEDICAL RECORDS

Novye Sankt-Peterburgskie vračebnye vedomosti

ALL-RUSSIAN JOURNAL OF
GENERAL PRACTITIONERS

since 1992

№ 1 | 104 | 2025

St. Petersburg

НОВЫЕ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЕ ВРАЧЕБНЫЕ ВЕДОМОСТИ

Решениями Методических Советов:

Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова,

Санкт-Петербургской государственной медицинской академии имени И. И. Мечникова,

Санкт-Петербургской педиатрической медицинской академии,

Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования,

Санкт-Петербургского государственного университета,

Ученого Совета Российской Военно-медицинской академии

Журнал «Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости» рекомендован в качестве учебного пособия для преподавания курса заболеваний внутренних органов и смежных дисциплин студентам, интернам, клиническим ординаторам, курсантам, слушателям и врачам

УЧРЕДИТЕЛИ:

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова

Региональная Общественная организация «Санкт-Петербургское общество терапевтов им. С. П. Боткина»

Общество с ограниченной ответственностью «Нордмедиздат»

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Куликов Александр Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой им. акад. М. Д. Тушинского, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Заместители главного редактора:

Баранова Елена Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, директор Научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний научно-клинического исследовательского центра, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Кучер Анатолий Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой им. акад. М. Д. Тушинского, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Марченко Валерий Николаевич – доктор медицинских наук, заслуженный врач Республики Северная Осетия-Алания, профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. М. В. Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Трофимов Василий Иванович – доктор медицинских наук, профессор, Заслуженый деятель науки РФ, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. М. В. Черноруцкого с клиникой, директор НИИ ревматологии и аллергологии НКИЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Шапорова Наталия Леонидовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой врачей общей практики, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Баранова Ольга Петровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пульмонологии ФПО, старший научный сотрудник Научно-исследовательского института интерстициальных и орфанных заболеваний легких Научно-клинического исследовательского центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Баркова Александра Викторовна (секретарь) – врач-пульмонолог отделения пульмонологии № 2, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Бобров Андрей Львович – доктор медицинских наук, профессор кафедры функциональной диагностики, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Волкова Анна Ральфовна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Гайдукова Инна Зурабиевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э. Э. Эйхвальда, Северо-Западный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Гомон Юлия Михайловна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Емельянов Александр Викторович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии, Северо-Западный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Звартау Эдвин Эдуардович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Катюхин Валерий Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней, Университет РЕАВИЗ, Санкт-Петербург, Россия

Колбин Алексей Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт--Петербург, Россия

Кравчук Юрий Алексеевич – доктор медицинских наук, доцент, профессор 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт--Петербург, Россия

Лапотников Виктор Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии и пропедевтики, Санкт-Петербургский медико-социальный институт, Санкт--Петербург, Россия

Минеев Валерий Николаевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. М. В. Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Немцов Виктор Игоревич – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М. В. Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Нестерович Ирина Ивановна – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. М. В. Черноруцкого с клиникой, руководитель отдела кардиоревматологии Научно-исследовательского института ревматологии и аллергологии Научно-клинического исследовательского центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Никифоров Виктор Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры функциональной диагностики, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Нифонтов Евгений Михайлович – профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Новикова Татьяна Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М. С. Кушаковского, заместитель директора Института сердца и сосудов по клинической работе, Северо-Западный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Оковитый Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Россия

Онищенко Евгений Федорович – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи с курсом гематологии и трансфузиологии им. Э. Э. Эйхвальда, Северо-Западный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Павлович Игорь Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, доцент кафедры госпитальной терапии, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Парцерняк Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, доцент, полковник медицинской службы, начальник кафедры (клиники) госпитальной терапии, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Сорокина Лада Николаевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. М. В. Черноруцкого с клиникой, руководитель отдела аллергологии и иммунологии Научно-исследовательского института ревматологии и аллергологии Научно-клинического исследовательского центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Храброва Мария Сергеевна (ученый секретарь) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Черкашин Дмитрий Викторович – доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры и клиники военно-морской терапии, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Шишкин Александр Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Щукина Оксана Борисовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), заведующая кабинетом воспалительных заболеваний кишечника поликлиники с клинико-диагностическим центром, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Яблонская Вера Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Бабанов Сергей Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой профессиональных болезней и клинической фармакологии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Банщиков Геннадий Трофимович – доктор медицинских наук, врач-кардиолог, Вологодская областная клиническая больница, Вологда, Россия

Беляков Николай Алексеевич – академик РАН, профессор, заведующий кафедрой социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Бойцов Сергей Анатольевич – академик РАН, профессор, директор, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова, Санкт-Петербург, Россия

Болдуева Светлана Афанасьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Вебер Виктор Робертович – академик РАН, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней, Новгородский государственный университет, Великий Новгород, Россия

Гриневич Владимир Борисович – профессор, полковник медицинской службы, заведующий 2-й кафедрой терапии (усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Илькович Михаил Михайлови – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии факультетом последипломного образования, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Кондурцев Валерий Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник Самарского научно-исслеовательского института гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии, Самара, Россия

Кулаков Юрий Вячеславович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом фтизиопульмонологии, Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Мазуров Вадим Иванович – академик РАН, профессор, заведующий кафедрой терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи с курсом гематологии и трансфузиологии им. Э. Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Миндрава России, Санкт-Петербург, Россия

Обрезан Андрей Григорьевич – профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Павлищук Светлана Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАЕ, заведующий кафедрой терапии, профессор кафедры терапии № 1, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Пальцев Александр Иванович – академик РАЕН, профессор, заместитель директора, руководитель лаборатории, Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН, Новосибирск, Россия

Парцерняк Сергей Александрович – доктор медицинских наук, профессор, главный врач, Введенская городская клиническая больница, профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М. С. Кушаковского, Северо-Западный государственный университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Провоторов Вячеслав Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры факультетской терапии, Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко, Воронеж, Россия

Рубанова Марина Павловна – доктор медицинских наук, профессор кафедры дополнительного профессионального образования и поликлинической терапии, Новгородский государственный университет, Великий Новгород, Россия

Салухов Владимир Владимирович – профессор, начальник 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Синицын Сергей Петрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

Спасский Андрей Александрович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры реабилитации, спортивной медицины и физической культуры, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

Ткаченко Евгений Иванович – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, Северо-Западный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Тыренко Вадим Витальевич – профессор, начальник кафедры и клиники факультетской терапии, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Халимов Юрий Шавкатович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Ханин Аркадий Лейбович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры реабилитации, спортивной медицины и физической культуры, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

Чучалин Александр Григорьевич – академик РАН, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

Шабров Александр Владимирович – академик РАН, профессор, главный научный сотрудник, Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Шляхто Евгений Владимирович – академик РАН, профессор, директор, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Яицкий Николай Антонович – академик РАН, профессор, заведующий кафедрой хирургии госпитальной с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости
№ 1 (104) 2025

ISSN 1609-2201

Периодичность выхода журнала – 4 раза в год

Все материалы издания подлежат обязательному рецензированию

Полное или частичное воспроизведение или размножение каким-либо способом материалов, опубликованных в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения редакции журнала

При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов

Цена свободная

Адрес редакции:
197022, Санкт-Петербург,
ул. Льва Толстого, д. 6-8.
ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова,
кафедра терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. М. В. Черноруцкого с клиникой

Корректор В. В. Бутакова
Верстка В. В. Бутакова

www.spbmedicalrecords.elpub.ru

НОВЫЕ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЕ ВРАЧЕБНЫЕ ВЕДОМОСТИ

NEW ST. PETERSBURG MEDICAL RECORDS

Свидетельство о регистрации П №ТУ78-01505 от 17 января 2014 г. Комитета Северо-Западного регионального ГК РФ по печати
Registration Certificate P No. TTU78-01505 dated January 17, 2014. Committee of the North-West Regional State Committee of the Russian Federation for Printing

Свидетельство о регистрации ПИ №ФС77-58182 от 29 мая 2014 г. Федеральной службы по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
Certificate of Registration PI No. FS77-58182 dated May 29, 2014. Federal Service for Supervision of Communications, Information Technologies and Mass Media (Roskomnadzor)

Редакционно-издательский центр ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8
Editorial and Publishing Center of Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 197022, St. Petersburg, L'va Tolstogo Str., 6-8

Отпечатано с готового оригинал-макета.
Подписано в печать 09.07.25 г.
Тираж 150 экз.
Усл. печ. л. 14. Печать офсетная.
Бумага офсетная. Заказ № 174/25
Printed from the original layout.
Signed for printing on 09.07.25.
Print run 150 copies.
Conventional printed sheets 14. Offset printing. Offset paper. Order No. 174/25

Издатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.*

Publisher: *Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University» of Ministry of Healthcare of the Russion Federation, 6-8, Lev L'va Tolstogo, Saint Petersburg, 197022.*

New St. Petersburg medical records
№ 1 (104) 2025

ISSN 1609-2201

Publucation frequency – 4 issues per year

All materials of the publication are subject to mandatory peer review

Full or partial reproduction or duplication in any way of the materials published in this edition is allowed only with the written permission of the journal's editorial board

When reprinting materials the reference to the journal is obligatory. The editorial board is not responsible responsibility for the content of advertising materials

The price is free of control

Editorial office address:
197022, St. Petersburg,
6-8 L'va Tolstogo Str.
Pavlov University, Department of Hospital Therapy with a Course of Allergology and Immunology named after ac. M. V. Chernorutsky with clinic

Corrector V. V. Butakova
Layout V. V. Butakova

www. spbto.info

16+

СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры литературы

Свечкарева И. Р., Валеева А. Х.-М., Бушева Т. И., Колбин А. С.
Особенности выбора режима дозирования и введения антибактериальных препаратов у пациентов с ожирением....11

Шашко К. С., Гайдукова И. З.
Спондилоартриты и ВИЧ-инфекция, особенности течения и лечения....22

Корнева В. А., Кузнецова Т. Ю.
Дислипидемия как причина развития аортального стеноза. Обзор литературы и собственный опыт наблюдения пациентов с семейной гиперхолестеринемией....32

Салухов В. В., Ковалевская Е. А., Буркова Ю. С.
Современные представления о гиперкальциемии при саркоидозе....44

Минеев В. Н., Мамедова Д. И.
Циркадные ритмы при некоторых нефрологических заболеваниях....54

Оригинальные исследования

Дуданова О. П., Шиповская А. А., Курбатова И. В., Ларина Н. А.
Инсулинорезистентность как триггер гепатоцеллюлярного повреждения и воспаления при метаболически ассоциированной стеатозной болезни печени....59

Клинические случаи

Иванова В. В., Инамова О. В., Смульская О. А., Октябрьская И. В.
Редкий вариант изолированного поражения лопаточной кости при болезни Педжета....65

Степаненко И. А., Дынин П. С., Рубан А. В., Мирзоян Н. А., Прокудин М. Ю., Шерматюк Е. И., Литвиненко И. В., Салухов В. В., Цыган Н. В., Одинак М. М.
Эпилептический приступ как маска пароксизма фибрилляции предсердий....72

Тезисы конкурса молодых ученых

Бобоев М. М., Маматов Б. Ю., Эргашев Х. М.
Оптимизация параметров искусственной вентиляции легких у пациентов отделениянейрореанимации....77

Воробьев Е. А., Кучер А. Г., Галкина О. В., Зубина И. М., Богданова Е. О., Левыкин Е. Н.
Предиктивная диагностика острого повреждения почек с применением определения уровня биомаркеров у пациентов с острым коронарным синдромом....79

Давыдов Д. А., Марченко В. Н., Щукина О. Б., Власов Т. Д.
Микроциркуляторные нарушения у больных аксиальным спондилоартритом, ассоциированным с болезнью Крона....82

Колодина Д. А., Беляева О. Д., Беркович О. А., Ларионова В. Е.
Предикторы неблагоприятного прогноза у больных ишемической болезнью сердца, перенесших коронарное шунтирование....86

Кулагин Е. А.
Влияние синдрома облитерирующего бронхиолита на выживаемость реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток....89

Легостаева К. В., Куликов А. Н.
Комплаенс к гиполипидемической терапии у больных высокого и крайне высокого сердечно-сосудистого риска....92

Молоствова А. Ф., Салимова Л. М.
Клинический случай тромбоцитопении на фоне приема антиэстрогенного препарата....96

Письменная В. М., Сабаев А. В.
Заболеваемость населения омской области некоторыми формами ишемической болезни сердца за 2017–2023 гг...98

Рубинштейн А. А., Кульпина А. Я.
Иммунофенотипирование клеток периферической крови в дифференциальной диагностике легочного саркоидоза и туберкулеза....101

Смирнова Л. О., Кудрявцева А. А., Кондакова М. Н.
Пациент с ревматоидным артритом и латентной туберкулезной инфекцией: возможности развития...103

Юбилеи и памятные даты

Трофимов Е. А.
К 80-летию талантливого клинициста Вадима Ивановича Мазурова....105

16+

CONTENTS

Literature reviews

Svechkareva I. R., Valeeva A. H.-M., Busheva T. I., Kolbin A. S.
Peculiarities of choice of dosing regimen and administration of antibacterial drugs in obese patients.....11
Shashko K. S., Gaydukova I. Z.
Spondyloarthritis and HIV infection, features of course and treatment.....22
Korneva V. A. , Kuznetsova T. Yu.
Dyslipidemia as a cause of aortic stenosis. Review of literature and own experience of monitoring patients with familial hypercholesterolemia.....32
Salukhov V. V., Kovalevskaya E. A., Burkova Ju. S.
Current concepts of hypercalcemia in sarcoidosis.....44
Mineev V. N., Mamedova D. I.
Circadian rhythms in some nephrological diseases.....54

Original research

Dudanova O. P. , Shipovskaya A. A. , Kurbatova I. V., Larina N. A.
Insulin resistance as a trigger for hepatocellular injury.....59

Clinical cases

Ivanova V. V., Inamova O. V., Smulskaja O. A., Oktiabrskaia I. V
A rare variant of an isolated lesion of the scapula in Paget's diseases.....65
Stepanenko I. A., Dynin P. S., Ruban A. V., Mirzoyan N. A., Prokudin M. Yu., Shermatyuk E. I., Litvinenko I. V., Salukhov V. V., Tsygan N. V., Odinak M. M.
Epileptic seizure as a mask of paroxysmal atrial fibrillation.....72

Abstracts of the Competition for Young Scientists

Boboyev M. M., Mamatov B. Yu., Ergashev Kh. M.
Optimization of mechanical ventilation parameters in patients of the neuroresanimation unit.....77
Vorobyev E. A., Kucher A. G., Galkina O. V., Zubina I. M., Bogdanova E. O., Levykina E. N.
Predictive diagnostics for acute kidney injury in patients with acute coronary syndrome through biomarker level measurement.....79
Davydov D. A., Marchenko V. N., Shchukina O. B., Vlasov. T. D.
Microcirculatory impairments in patients with axial spondyloarthritis, associated with Crohn's disease.....82
Kolodina D. A., Belyaeva O. D., Berkovich O. A., Larionova V. E.
Predictors of unfavorable prognosis in patients with coronary artery disease.....86
Kulagin E. A.
The effect of bronchiolitis obliterans syndrome on survival of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients.....89
Legostaeva K. V., Kulikov A. N.
Compliance to lipid-lowering therapy in patients with high and extremely high cardiovascular risk.....92
Molostova A. F., Salimova L. M.
A clinical case of thrombocytopenia associated with taking an antiestrogen drug.....96
Pismennaya V. M., Sabaev A.V.
Incidence of some forms of ischemic heart disease in the population of the omsk region for 2017-2023.....98
Rubinstein A. A., Kulpina A. Ya.
Immunophenotyping of peripheral blood cells in the differential diagnosis of pulmonary sarcoidosis and tuberculosi.....101
Smirnova L. O., Kudryavtseva A. A., Kondakova M. N.
A patient with rheumatoid arthritis and latent tuberculosis infection: development opportunities.....103

Anniversaries and memorable dates

Trofimov E. A.
On the occasion of the 80th birthday of Vadim Ivanovich Mazurov (1943 – 2014).....105

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Первый номер журнала «Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости» посвящен актуальным вопросам внутренней медицины.

В журнале опубликованы обзоры литературы, посвященные особенностям режима дозирования антибиотиков у пациентов с ожирением, дислипидемии как причины развития аортального стеноза, современным представлениям о гиперкальциемии при саркоидозе, особенностям течения спондилоартрита и ВИЧ-инфекции и циркадным ритмам при нефрологических заболеваниях.

Оригинальные исследования посвящены изучению инсулинорезистентности как триггера гепатобилиарного повреждения при метаболически ассоциированной стеатозной болезни печени.

Описание клинических случаев дают представление о тех трудностях, которые могут встретиться врачу любой специальности при диагностике изолированного поражения лопаточной кости болезнью Педжета и при эпилептическом приступе, который выступает в качестве маски фибрилляции предсердий.

В номер помещена поздравительная статья, посвященная 80-летнему юбилею одного из ведущих ревматологов России академику В. И. Мазурову.

Кроме того, в данный номер включено 10 тезисов молодых ученых, принявших участие в XXIII Конгрессе терапевтов и врачей общей практики Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа РФ «ТЕРапевтическое МАстерство-2024» (ТЕРМА-2024).

Дорогие коллеги, надеюсь, что материалы данного номера журнала обогатят ваши знания по насущным проблемам внутренней медицины и будут полезны для врачей различных специальностей.

Заместитель главного редактора профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М. В. Черноруцкого с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного университета им. акад. И. П. Павлова, заслуженный врач Республики Северная Осетия-Алания В. Н. Марченко

Обзорная статья
УДК [613.25 : 615.33] :615.015.3.019.941
https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-11-21

ОСОБЕННОСТИ ВЫБОРА РЕЖИМА ДОЗИРОВАНИЯ И ВВЕДЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ

И. Р. СВЕЧКАРЕВА[1], А. Х.-М. ВАЛЕЕВА[1], Т. И. БУШЕВА[1], А. С. КОЛБИН [1,2]

[1]Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

[1,2]Санкт-Петербургский государственный университет, Медицинский институт, Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 28.01.2025; одобрена после рецензирования 25.02.2025; принята к публикации 19.03.2025

Резюме

Ожирение представляет определенную проблему в подборе медикаментозной терапии, требуя особого внимания при дозировании лекарственных средств, включая антибактериальные препараты. Фармакокинетические и фармакодинамические параметры у пациентов с ожирением могут существенно отличаться от таковых в общей популяции, что влияет на эффективность и безопасность антибиотикотерапии. Целью настоящего обзора является анализ текущих данных о дозировании антибиотиков среди пациентов с ожирением для оптимизации клинической практики и улучшения исходов лечения.

Исследование включает анализ современных научных публикаций, клинических рекомендаций и фармакокинетических данных, касающихся применения антибиотиков у пациентов с ожирением. Особое внимание уделяется изменению объема распределения, клиренсу, и коррекции доз в зависимости от индекса массы тела и других метаболических изменений, связанных с ожирением.

Ключевые слова: *ожирение, антибактериальные препараты, объем распределения, режим дозирования*

Для цитирования: Свечкарева И. Р., Валеева А. Х.-М., Бушева Т. И., Колбин А. С. Особенности выбора режима дозирования и введения антибактериальных препаратов у пациентов с ожирением. Обзор литературы. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2025;104(1):11–21. https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-11-21.

* **Автор для переписки:** Изабелла Размиковна Свечкарева, Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И. П. Павлова, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. E-mail: Bellaliza@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-5400-2306.

Review article

PECULIARITIES OF CHOICE OF DOSING REGIMEN AND ADMINISTRATION OF ANTIBACTERIAL DRUGS IN OBESE PATIENTS

IZABELLA R. SVECHKAREVA[1], ALTYNAI H.-M. VALEEVA[1], TATIANA I. BUSHEVA[1], ALEXEY S. KOLBIN [1,2]

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia
Medical Faculty, St. Petersburg, Russian Federation

The article was submitted 28.01.2025; approved after reviewing25.02.2025; accepted for publication 19.03.2025

Summary

Obesity poses a particular challenge in the selection of drug therapy, requiring special attention to the dosing of drugs, including antibacterial drugs. Pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters in obese patients may differ significantly from those in the general population, which affects the efficacy and safety of antibiotic therapy. The purpose of this review is to analyze current data on antibiotic dosing in obese patients to optimize clinical practice and improve treatment outcomes. The study includes an analysis of current scientific publications, clinical guidelines, and pharmacokinetic data regarding the use of antibiotics in obese patients. Particular attention is paid to changes in distribution volume, clearance, and dose adjustment depending on body mass index and other metabolic changes associated with obesity.

Keywords: *obesity, antibacterial drugs, volume of distribution, dosage regimen*

For citation: Svechkareva I. R., Valeeva A. H.-M., Busheva T. I., Kolbin A. S. Features of the choice of dosage regimen and administration of antibacterial drugs in patients with obesity. ***New St. Petersburg Medical Records***. 2025;104(1):11–19. https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-11-19.

* **Corresponding author:** Izabella R. Svechkareva, Pavlov University, 6–8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: Bellaliza@yandex.ru, https://orcid.org/0009-0002-6681-232X.

Ожирение — это хроническое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме, представляющим угрозу здоровью, и являющееся основным фактором риска ряда других хронических заболеваний, включая сахарный диабет 2 типа (СД 2) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [54].

По данным ВОЗ в 2016 г. более 1,9 млрд взрослых (от 18 лет и старше) имели избыточный вес (эти же данные указаны в отчете за 2020 г.), из них свыше 650 млн страдали ожирением [53]. Согласно данным Организации экономического сотрудничества и развития (OECD) — международной экономической организация — 35

© CC Коллектив авторов, 2025

развитых стран мира, с проблемами ожирения сталкиваются 19,6% россиян [55].

Согласно этиологическому принципу ожирение классифицируется на [20]:

I. первичное (экзогенно-конституциональное, алиментарное) ожирение;

II. вторичное (симптоматическое) ожирение, в структуре которого выделяют:

- ожирение с установленным генетическим дефектом (в том числе в составе известных генетических синдромов с полиорганным поражением);
- церебральное ожирение (адипозогенное ожирение, синдром Пехкранца-Бабинского-Фрелиха) вследствие опухолей головного мозга, диссеминации системных поражений и инфекционных заболеваний, психических заболеваний;
- ожирение вследствие эндокринопатий: заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы, надпочечников, гипотиреоидное, гиповариальное;
- ятрогенное ожирение на фоне приема лекарственных препаратов, способствующих увеличению массы тела [54];

Классификация ожирения по индексу массы тела, ВОЗ, 1997 г. [53]:

- менее 25 — вес в пределах нормальных значений; риск сопутствующих заболеваний обычный;
- от 25 до 29,9 — есть небольшой избыток массы, предожирение; риск сопутствующих заболеваний повышенный;
- от 30 до 34,9 — первая степень ожирения; риск сопутствующих заболеваний высокий;
- от 35 до 39,9 — вторая степень ожирения; риск сопутствующих заболеваний высокий; риск сопутствующих заболеваний очень высокий;
- от 40 — третья степень ожирения; риск сопутствующих заболеваний чрезвычайно высокий.

Ожирение представляет собой значимую проблему общественного здравоохранения, характеризующуюся чрезмерным накоплением жировой ткани в организме и связанную с рядом метаболических и физиологических изменений. Это состояние влияет не только на общественное здоровье и качество жизни пациентов, но и на фармакокинетику лекарственных средств, в том числе антибиотиков.

Фармакокинетика у пациентов с ожирением

У пациентов с ожирением происходят физиологические изменения, которые могут влиять на концентрацию антимикробных препаратов (АМП) в сыворотке крови и должны учитываться при назначении лекарственных препаратов (ЛП). Данные изменения могут влиять на различные стадии, через которые проходит лекарство от его введения до терапевтического ответа и окончательного выведения.

Абсорбция

Всасывание лекарств при энтеральном введении — сложный процесс, на который влияют такие факторы, как лекарственная форма и физико-химические свойства ЛП, функции желудочно-кишечного тракта, прием пищи, сопутствующие ЛП и в том числе воздействие ксенобиотиков окружающей среды [1, 2]. У пациентов с ожирением наблюдается замедленная эвакуаторная функция желудка, возможно, из-за диеты с высоким содержанием жиров или растяжения желудка, что может способствовать более низкой максимальной концентрации лекарства (C max) или снижению его всасывания [4, 5].

При парентеральном введении ЛП также могут быть изменения эффективности абсорбции, например, внутримышечные инъекции у пациентов с избыточной массой тела, могут быть непреднамеренно введены глубоко подкожно [5]. Текущие ограниченные данные показывают, что неясно, какую роль эти факторы могут играть в абсорбции лекарств у пациентов с ожирением [6].

Объем распределения

Объем распределения (Vd) зависит от физико-химических свойств ЛП и его переноса из крови в ткани, способности проникать через мембраны, распределяться в различных тканях, в том числе жировой [7]. У пациентов с ожирением обычно наблюдается увеличенный Vd из-за увеличения жировой и сухой мышечной массы. Тем не менее, если препарат не распределяется в жировой ткани (например, гидрофильные ЛП), Vd может переоцениваться на основе фактической массы тела, так как при ожирении изменяется компонентный состав, который не учитывает индекс массы тела (ИМТ).

Изменение содержания жидкости, мышечной и жировой ткани в организме при некоторых заболеваниях и физиологических состояниях также отражается на Vd ЛС. Так, Vd гидрофильных препаратов повышается при задержке жидкости в организме и снижается при уменьшении мышечной массы, поэтому при расчете доз таких препаратов с учетом фактической массы тела Vd может быть переоценен. Vd липофильных средств повышается при увеличении жировой ткани в организме и снижается при истощении, следовательно, при расчетах доз липофильных препаратов применимо учитывать фактическую массу тела.

Таким образом, увеличение жировой ткани может увеличить Vd липофильных агентов, в то время как увеличение мышечной массы тела (которая может составлять 20–40 % у человека с избыточным весом) и увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК) могут увеличить Vd гидрофильных препаратов [8]. Vd особенно важен при определении тактики периоперационной антибактериальной профилактики в хирургии, когда необходимо поддержание высоких концентрация в тканях (в том числе кожной и жировой) на протяжении всей операции, а перфузия в этих тканях достаточно низкая. По оценкам, локальный приток крови в жировую ткань составляет всего 5 % сердечного выброса, в то время как мышечная ткань получает около 73 % кровоснабжения [9]. Поэтому у людей с ожирением может наблюдаться плохая периферическая перфузия, что приводит к более низким концентрациям антимикробных препаратов в подкожной жировой ткани [10].

Связывание с белками плазмы

Ожирение не оказывает существенного влияния на связывание с альбумином лекарственных средств, но у пациентов с ожирением повышается плазменная концентрация кислого α1-гликопротеина и свободных жирных кислот, поэтому изменения в связывании АМП с белками могут увеличивать или уменьшать их Vd [11, 12]. Существует положительная корреляция между уровнем кислого α1-гликопротеина и связыванием ванкомицина с белками крови, но клиническая значимость все еще неясна [13, 14]. Высокие концентрации свободных жирных кислот связаны со значительным снижением связывания диклоксациллина и сульфаметоксазола с белками, но они также связаны с увеличением связывания бензилпенициллина и цефокситина с белками плазмы крови [11]. Влияние этих данных на изменение режима дозирования остается неясным.

Клиренс

Клиренс (Cl) — это параметр фармакокинетики, оказывающий наибольшее влияние на клиническое применение ЛП. В отличие от Vd, физические и химические свойства препарата практически не влияют на клиренс, поскольку этот параметр в основном регулируется физиологическими особенностями организма. Для любого органа клиренс можно определить как объем плазмы крови, который полностью очищается от ЛП элиминирующим органом за единицу времени. Клиренс зависит от притока крови к органу и способности органа элиминировать ЛП [7].

Ожирение связано с увеличением объема печени из-за жировой инфильтрации, но без увеличения метаболической емкости, что приводит к риску стеатоза, гепатита и фиброза, изменяя печеночный кровоток и влияя на печеночный клиренс ЛП. Среди ферментов цитохрома P450, связанных с метаболизмом фазы I, наблюдается повышение уровней CYP2E1 и, возможно, CYP1A2 и CYP2C9, и снижение уровня CYP3A4 [15]. Относительно CYP2C19 и CYP2D6 отсутствуют убедительные данные [16].

Влияние ожирения на почечный клиренс неясно. Увеличение массы органа при ожирении может увеличить функциональность почек и почечный кровоток у пациентов с ожирением, что может повлиять на скорость элиминации, хотя размер или вес органа могут не полностью отражать его функцию. Ожирение является фактором риска в развитии артериальной гипертензии и сахарного диабета, что затрудняет оценку влияния на скорость клубочковой фильтрации (СКФ) [17]. Кроме того, на оценки клиренса влияет используемый индекс [8]. В настоящее время не существует единого, хорошо проверенного индекса веса для характеристики клиренса препарата у людей с ожирением.

Существует три фармакокинетических/фармакодинамических параметра, связанных с антимикробной эффективностью. Отношение пиковой концентрации сыворотки к минимальной подавляющей концентрации (МПК). Например, аминогликозиды, фторхинолоны и даптомицин показывают зависимую от концентрации бактерицидную активность. Увеличение их концентраций от уровней немного выше МПК к уровням намного выше МПК увеличивает скорость и степень их бактерицидной активности. Процент времени выше МПК, на примере бета-лактамных антибиотиков. Применение бета-лактамов является наиболее эффективным, когда сывороточные уровни свободного препарата (препарата, не связанного с белками плазмы) превышают МПК в течение ≥ 50% времени. Показатель отношения площади под фармакокинетической кривой (AUC) в течение 24-часового периода дозирования к МПК. Антимикробная активность ванкомицина, тетрациклинов и клиндамицина зависит от времени экспозиции и лучше всего описывается соотношением AUC-МПК.

Основные группы антибиотиков

Аминогликозиды

Аминогликозиды — это гидрофильные АМП с низким уровнем объема распределения, элиминация которых происходит через почки и пропорционально СКФ. Активность данной группы антибиотиков зависит от концентрации. У пациентов с ожирением увеличивает-

ся объем распределения гидрофильных ЛП, а функция почек обычно выше, чем у пациентов с нормальным весом из-за увеличенного размера почек [18]. Эти два фактора могут привести к снижению концентрации антибиотиков в плазме крови. Однако, поскольку дозы аминогликозидов рассчитываются по весу, использование фактической массы тела приведет к назначению избыточных доз, поэтому рекомендуется расчет с учетом показателя скорректированной массы тела (СМТ) и коэффициентом коррекции 0,4, поскольку, по оценкам, 40% дозы распределяется на жировую ткань [20, 21]. Скорректированная масса тела рассчитывается по формуле [19]:

ИДМТ + [C x (m – ИДМТ]

Обозначения: ИДМТ – идеальная масса тела, C – коэффициент коррекции, m – масса тела

Текущая рекомендация заключается в том, чтобы использовать СМТ для расчета начальной дозы и корректировать следующие дозы с помощью терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ). Рекомендуется корректировать дозу в соответствии с функцией почек, но неясно, какое уравнение для расчета почечного клиренса является лучшим. Некоторые авторы отдают приоритет использованию MDRD и CK-EPI или по Кокрофту-Голду [20, 21], однако доказательств недостаточно, поэтому формула Кокрофта-Голда продолжает широко использоваться в клинической практике.

Бета-лактамные АМП

Бета-лактамные антибиотики в силу своей гидрофильности элиминируются преимущественно через почки, следовательно, корректировка дозировки требуется обычно пациентам, у которых имеется либо увеличение, либо уменьшение функциональности данного органа [22]. Чаще всего клиницисты акцентируют внимание именно на гипофильтрации, что является не совсем верным у пациентов с ожирением, так как чаще на начальных стадиях у них может наблюдаться гиперфильтрация [23].

Также у данной группы отмечается более высокая восприимчивость к инфекционным заболеваниям в связи с нарушением целостности сосудов и кровотока. В клинической практике, когда речь идет о неэффективности терапии, не учитывается, что возможно у пациента не только нарушение микроциркуляции в тканях, но и субтерапевтические концентрации ЛП в тканях. Это приводит не только к неэффективности лечения, но и к большей вероятности роста патогенов, устойчивых к антибиотикам [24]. На примере проблемы дозирования цефуроксима у пациентов с повышенной массой тела, у данной группы исследуемых чаще отмечаются риски послеоперационных инфекционных осложнений, что может быть связано и с увеличением времени проведения операции. В таком случае можно рассмотреть возможность непрерывной инфузии АМП во время операции [25].

На данный момент в клинических рекомендациях для лечения инфекционных заболеваний отсутствуют рекомендации по коррекции дозирования бета-лактамных антибиотиков относительно веса пациента [26, 27, 28].

Возможно рассмотрение вопроса терапии максимально допустимыми дозами АМП с целью предотвращения субтерапевтических концентраций антибиотиков у пациентов с ожирением.

Фторхинолоны

Фторхинолоны – это группа гидрофильных антибиотиков, среди которых лишь левофлоксацин является относительно амфифильным. Исследования данной группы антибиотиков достаточно противоречивы. К примеру, ципрофлоксацин продемонстрировал разные показатели концентрации в плазме крови у пациентов с ожирением и без него при однократном введении 400 мг внутривенно [29]. Были сделаны попытки внести поправочный коэффициент 0,45 (согласно данному методу, необходимо добавить к идеальной массе пациента 45% от избыточной массы тела) [30]. Однако в исследовании U. M. Hollenstein et al. (2001) [31] сравнили 12 пациентов с нормальной массой тела и 12 пациентов с ожирением, дозирование ципрофлоксацина осуществлялось с использованием поправочного коэффициента. В дальнейшем при измерении концентрации ципрофлоксацина в плазме крови уровни были повышены у пациентов с ожирением (9,97+/-5,64 мкг/мл, P <0,05) в сравнении с пациентами с нормальной массой тела 2,59+/-1,06 мкг/мл, P <0,05). В дальнейшем было решено отказаться от предложенной формулы с использованием поправочного коэффициента [31]. Таким образом, фторхинолоны имеет смысл дозировать в максимально допустимых дозировках согласно инструкции по медицинскому применению (ИМП).

Макролиды

Макролиды являются липофильными антибиотиками, которые характеризуются нефро-, ото- и нейротоксичным влиянием на организм. Несмотря на фармакологические свойства данных ЛП, они демонстрируют положительную клиническую эффективность при лечении стандартными дозами как среди пациентов с нормальной массой тела, так и с ожирением [32].

Тетрациклины

Данная группа обладает большим показателем липофильности, что должно сильно влиять на их распределение, особенно при повышенной массе тела. Однако реальные клинические данные несколько отличаются от теоретических предпосылок. Доксициклин достаточно эффективен при терапии стандартными дозами, поэтому ему коррекция не требуется [33].

Линкозамиды

Клиндамицин является липофильным антибиотиком с хорошим распределением в тканях, что позволяет его использовать для лечения инфекций кожи и мягких тканей. В данном случае физико-химические свойства препарата вполне предсказуемо привели к его перераспределению в организме с большей жировой массой. В исследовании, посвященном определению концентрации клиндамицина в костях человека, был сделан вывод, что стандартная дозировка эффективна лишь на пациентах до 75 кг (600 мг 3 раза в день), у пациентов с массой более 75 кг рекомендована доза 900 мг 3 раза в день [34, 35].

Оксазолидинон

Линезолид является умеренно липофильным антибиотиком, в связи с чем обладает хорошим распределением в мягких тканях. В связи с предполагаемым распределением в жировой ткани существуют рекомендации зарубежных авторов о режиме дозирования 600 мг раз в 8 часов, однако в ИМП, утвержденной в Российской Федерации, максимально допустимая доза для взрослых — 600 мг каждые 12 часов, в связи с чем вопрос остается открытым [36, 37].

Ко-тримоксазол (сульфаметоксазол/триметоприм)

Сульфаметоксазол/триметоприм — это липофильный антибиотик, который умеренно связывается с белками плазмы (связывание 70% для сульфаметоксазола и 44% для триметоприма). Элиминация ЛП происходит через почки, как путем клубочковой фильтрации, так и канальцевой секреции, вследствие чего концентрация обоих веществ в моче выше, чем в крови. Дозировка сульфаметоксазола/триметоприма прямо пропорциональна весу пациента, но данных о влиянии избыточного веса и объема жировой ткани на фармакокинетику препарата недостаточно. Рекомендуется использовать индекс СМТ с поправочным коэффициентом 0,4 [39]. Эта рекомендация основана на данных об изменениях фармакокинетики сульфизоксазола (сульфониламидный антибиотик аналогичный сульфаметоксазолу по фармакокинетическим свойствам) у пациентов с ожирением, перенесших операцию по шунтированию кишечника [40]. В этом исследовании не было выявлено различий в параметрах фармакокинетики у пациентов с ожирением, что говорит о том, что человеку с ожирением необходима такая же доза (в перерасчете на вес пациента), как и человеку с нормальным весом. Однако в исследовании R. G. Hall et al. (2016), концентрация котримоксазола измерялась у пациентов разных весовых групп с помощью ТЛМ, у пациентов с ожирением наблюдалось снижение концентрации препарата при использовании той же дозы (в перерасчете на вес пациента). Из этого следует, что у пациентов с избыточным весом следует использовать более высокие дозы [41]. Поскольку отсутствуют клинические данные, подтверждающие стратегию референтной дозировки, необходимую дозу препарата следует определять в каждом конкретном случае, отслеживая признаки клинической эффективности, токсичность ЛП, а также данные ТЛМ.

В ИМП ко-тримаксозола максимальная суточная дозировка равняется 20 мг/кг/сут (по триметоприму) в случае тяжелой инфекции. В принятых Министерством здравоохранения клинических рекомендациях по лечению сепсиса, а также в методических рекомендациях по диагностике и антимикробной терапии инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов, принятых МАКМАХ (Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии) указано, что доза ко-тримоксозола зависит от веса пациента и равна 10–15 мг/кг/сут (по триметоприму) [27, 38]. В связи с предоставленными данными, пациентам с избыточной массой тела рекомендуется назначать ко-тримакосозол в максимально разрешенной дозировке, равной 15–20 мг/кг/сут, чтобы предотвратить создание субтерапевтических концентраций антибиотиков.

Производные фосфоновой кислоты

Фосфомицин является гидрофильным антибиотиком, с небольшой молекулярной массой, который полностью элиминируется почками. По результатам исследования фармакокинетики фосфомицина, проведенном на пациентах с избыточной массой тела, по сравнению с пациентами с нормальной массой тела, которым внутривенно вводили препарат, получены результаты о снижении Cmax, уменьшении AUC и увеличении объема распределения (Vd) среди пациентов с избыточной массой тела. Кроме того, в группе пациентов с ожирением наблюдалось снижение проникновения фосфомицина в ткани [42]. Убедительные клинические данные о необходимости увеличить дозу фосфомицина всем пациентам с ожирением отсутствуют. Клинически доказана необходимость увеличения

дозы фосфомицина пациентам с ожирением, только в случае доказанной гломерулярной гиперфильтрации или в случае инфекции, вызванной полирезистентными возбудителями [43].

В ИМП, утвержденной Министерством здравоохранения Российской Федерации, для ЛП фосфомицин, максимальная суточная дозировка препарата равняется 16 г в сутки независимо от веса (титрование по весу рекомендовано только у детей). В клинических рекомендациях по лечению сепсиса, а также в методических рекомендациях по диагностике и антимикробной терапии инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов принятых МАКМАХ, указано, что доза фосфомицина также не учитывает вес пациента, однако есть примечание о допустимом назначении фосфомицина в дозировке, равной 24 г в сутки, в случае отсутствия эффекта от терапии проводимой в стандартных дозах [27, 38].

Таким образом, пациентам с избыточной массой тела при назначении фосфомицина следует рассмотреть необходимость использования максимально разрешенной дозы, в зависимости от локализации очага инфекции и тяжести состояния пациента для создания оптимальной концентрации антибиотика в очаге инфекционного процесса.

Гликопептиды

Гликопептиды — гидрофильные антибиотики, которые в основном элиминируются через почки. Наиболее распространенный антибиотик этой группы ванкомицин.

Для ванкомицина клинические руководства рекомендуют дозирование на основе массы тела и ТЛМ. У пациентов с избыточной массой тела описано увеличение Vd ванкомицина [44, 45]. Однако связь между объемом распределения и весом не пропорциональна. Кроме того, у пациентов с ожирением также увеличивается клиренс креатинина из-за увеличения размеров почек и скорости кровотока, поэтому для достижения терапевтической концентрации у пациентов с избыточной массой тела требуются более высокие дозы ванкомицина [7]. В последних руководствах по антимикробной терапии рекомендуется использовать нагрузочные дозы ванкомицина в зависимости от массы тела, равные ударной дозе 20–25 мг/кг с последующей поддерживающей дозой 10 мг/кг/день [46, 47].

В ИМП ванкомицина указано, что у пациентов с избыточной массой тела распределение ЛП может быть изменено из-за увеличения объема распределения, а также увеличения почечного клиренса. У группы пациентов с избыточной массой тела была зафиксирована повышенная концентрация ванкомицина в сыворотке крови по сравнению с взрослым здоровым населением мужского пола, нормального веса. Там же указана максимальная суточная концентрация ванкомицина, равная 2 г в сутки независимо от веса пациента. В принятых Министерством здравоохранения клинических рекомендациях по лечению сепсиса, а также в методических рекомендациях по диагностике и антимикробной терапии инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов, принятых МАКМАХ, указана возможность увеличения дозы ванкомицина по решению врачебной комиссии до 25–30 мг/кг — 3 раза в сутки при снижении концентрации ванкомицина до значений менее 1 мг/л крови (по данным ТЛМ) [27, 38].

Таким образом, всем пациентам при назначении ванкомицина рекомендовано проведение терапевтического лекарственного мониторинга для достижения терапевтических безопасных концентраций. У пациентов с ожирением следует начинать антимикробную терапии со стандартного режима (1 г/2 раза в сутки). В условиях отсутствия возможности провести ТЛМ у пациентов с ожирением без положительной динамики рекомендована смена антибактериального препарата.

Нитроимидазол

Метронидазол — это гидрофильный антибиотик с дозозависимым эффектом. В некоторых исследованиях у пациентов с ожирением наблюдалось снижение концентрации в плазме и Vd. Однако в настоящее время в клинических руководствах указано, что нет данных для использования более высоких доз у пациентов с ожирением [49, 50].

Согласно ИМП, утвержденной Министерством здравоохранения Российской Федерации, для метронидазола максимальная суточная доза зависит от веса пациента и равняется 15 мг/кг. Повышение дозы у пациентов с избыточной массой тела не предусмотрено.

Полимиксины

Колистиметат натрия и полимиксин B — гидрофильные антибиотики с дозозависимым эффектом. Существует значительный риск нефротоксичности при приеме полимиксинов у пациентов с ожирением, поэтому рекомендовано дозирование на основании идеальной массы тела [51, 52].

Согласно ИМП колистиметата натрия максимальная суточная доза, независимо от массы тела пациента равняется 6 млн ЕД/сут. В принятых Министерством здравоохранения клинических рекомендациях по лечению сепсиса, а также в методических рекомендациях по диагностике и антимикробной терапии инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов принятых МАКМАХ, указано, что дозировка колистиметата натрия также не

зависит от веса пациента, однако при отсутствии терапевтического эффекта на стандартной терапии допустимо повышение дозировки до 9 млн ЕД/сут (по решению врачебной комиссией) (1, 2). Ввиду токсичности препарата стартовую терапию у пациентов с избыточной массой тела следует начинать со стандартной дозировки. Лишь в случае отсутствия эффекта от терапии у пациентов с избыточной массой тела следует назначить препарат в дозировке, равной 9 млн ЕД/сут.

Согласно ИМП полимиксина B дозирование зависит от массы пациента — максимальная суточная доза равняется 2,5 мг/кг в сутки. В принятых Министерством здравоохранения клинических рекомендациях по лечению сепсиса, а также в методических рекомендациях по диагностике и антимикробной терапии инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов, принятых МАКМАХ, указана такая же максимальная дозировка полимиксина B такая же, как и в инструкции по медицинскому применению и равна 2,5 мг/кг в сутки [27, 38]. Ввиду высокой токсичности препарата увеличение дозировки не предусмотрено ни при каких условиях. Поэтому у пациентов с избыточной массой тела терапию следует проводить в стандартной дозировке, равной 2,5 мг/кг, под контролем функции почек.

Заключение

Дозирование антимикробных препаратов при ожирении является сложной задачей, учитывая ограниченное количество исследований высокого уровня убедительности доказательств для многих АМП. Нерешенные вопросы дозирования антибиотиков при ожирении включают отсутствие стандартизированной оценки клиренса креатинина и применения различных индексов массы тела. Включение пациентов с ожирением во все этапы процесса разработки лекарств необходимо для обеспечения лучшего понимания по дозированию в данной группе пациентов. Авторы приходят к выводу о необходимости проведения дополнительных исследований для разработки и внедрения протоколов среди пациентов с ожирением для определения оптимальных дозировок противомикробных препаратов и достижения терапевтической эффективности с минимальными рисками нежелательных лекарственных реакций.

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Authors' contributions

The authors contributed equally to this article.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Список источников

1. Deng J., Zhu X., Chen Z. et al. A review of food-drug interactions on oral drug absorption // Drugs. 2017. Vol. 77. P. 1833–1855. https://doi.org/10.1007/s40265-017-0832-z.
2. Martinez M. N., Amidon G. L. A mechanistic approach to understandingthe factors affecting drug absorption: a review of fundamentals // J Clin Pharmacol. 2002. Vol. 42. P. 620–643. https://doi.org/10.1177/00970002042006005.
3. Maddox A., Horowitz M., Wishart J., Collins P. Gastric and oesophageal emptying in obesity // Scand J Gastroenterol. 1989. Vol. 24. P. 593–598. https://doi.org/10.3109/00365528909093095.
4. Jackson S. J., Leahy F. E., McGowan A. A. et al. Delayed gastric emptying in the obese: an assessment using the non-invasive (13)C-octanoic acid breath test // Diabetes Obes Metab. 2004. Vol. 6. P. 264–270. https://doi.org/10.1111/j.1462-8902.2004.0344.x.
5. Janson B., Thursky K. Dosing of antibiotics in obesity // Curr Opin Infect Dis 2012. Vol. 25. P. 634–649. https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e328359a4c1.
6. Morrish G. A., Pai M. P., Green B. The effects of obesity on drug pharmacokinetics in humans // Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2011. Vol. 7. P. 697–706. https://doi.org/10.1517/17425255.2011.570331.
7. Hanley M. J., Abernethy D. R., Greenblatt D. J. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans // Clin Pharmacokinet. 2010. Vol. 49. P. 71–87. https://doi.org/10.2165/11318100-000000000-00000.
8. Alobaid A. S., Hites M., Lipman J. et al. Effect of obesity on the pharmacokinetics of antimicrobials in critically ill patients: a structured review // Int J Antimicrob Agents. 2016. Vol. 47. P. 259–268. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.01.009.
9. Poirier P., Giles T. D., Bray G. A. et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss // Circulation. 2006. Vol. 113. P. 898–918. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.171016.
10. Rossi M., Nannipieri M., Anselmino M. et al. Subcutaneous adipose tissue blood flow and vasomotion in morbidly obese patients: long term effect of gastric bypass surgery // Clin Hemorheol Microcirc. 2012. Vol. 51. P. 159–167. https://doi.org/10.3233/CH-2011-1517.
11. Suh B., Craig W. A., England A. C., Elliott R. L. Effect of free fatty acids on protein binding of antimicrobial agents // J Infect Dis. 1981. Vol. 143. P. 609–616. https://doi.org/10.1093/infdis/143.4.609.
12. Polso A. K., Lassiter J. L., Nagel J. L. Impact of hospital guideline for weight-based antimicrobial dosing in morbidly obese adults and comprehensive literature review // J Clin Pharm Ther. 2014. Vol. 39. P. 584–608. https://doi.org/10.1111/jcpt.12200.
13. Morita K., Yamaji A. Changes in the serum protein binding of vancomycin in patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection: the role of serum α1-acid glycoprotein levels // Ther Drug Monit. 1995. Vol. 17. P. 107–112. https://doi.org/10.1097/00007691-199504000-00001.
14. Zokufa H. Z., Solem L. D., Rodvold K. A. et al. 1989. The influence of serum albumin and alpha 1-acid glycoprotein on vancomycin protein binding in patients with burn injuries // J Burn Care Rehabil. 1989. Vol. 10. P. 425–428. https://doi.org/10.1097/00004630-198909000-00010.

15. Smit C., De Hoogd S., Brüggemann R. J. M., Knibbe C. A. J. 2018. Obesity and drug pharmacology: a review of the influence of obesity on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters // Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2018. Vol. 14. P. 275–285. https://doi.org/10.1080/17425255.2018.1440287.
16. Kotlyar M., Carson S. W. Effects of obesity on the cytochrome P450 enzyme system // Int J Clin Pharmacol Ther. 1999. Vol. 37. P. 8–19.
17. Griffin K. A., Kramer H., Bidani A. K. Adverse renal consequences of obesity // Am J Physiol Renal Physiol. 2008. Vol. 294. P. F685–96. https://doi.org/10.1152/ajprenal.00324.2007.
18. Meng L., Mui E., Ha D. R. et al. Comprehensive guidance for antibiotic dosing in obese adults: 2022 update // Pharmacotherapy. 2023. Vol. 43. P. 226–246. https://doi.org/10.1002/phar.2769.
19. Castro-Balado A., Varela-Rey I., Mejuto B. et al. Updated antimicrobial dosing recommendations for obese patients // Antimicrob Agents Chemother. 2024. Vol. 68, № 5. P. e0171923. https://doi.org/10.1128/aac.01719-23. PMID: 38526051; PMCID: PMC11064535.
20. Velissaris D., Karamouzos V., Marangos M., et al. Pharmacokinetic changes and dosing modification of aminoglycosides in critically ill obese patients: a literature review // J Clin Med Res. 2014. Vol. 6. P. 227–233. https://doi.org/10.14740/jocmr1858w.
21. Traynor A. M., Nafziger A. N., Bertino J. S. 1995. Aminoglycoside dosing weight correction factors for patients of various body sizes // Antimicrob Agents Chemother. 1995. Vol. 39. P. 545–548. https://doi.org/10.1128/AAC.39.2.545.
22. Bergan T. Pharmacokinetics of beta-lactam antibiotics // Scand J Infect Dis Suppl. 1984. Vol. 42. P. 83–98. PMID. P. 6597564.
23. Hites M., Taccone F. S., Wolff F. et al. Broad-spectrum β-lactams in obese non-critically ill patients // Nutr Diabetes. 2014. Vol. 4, № 6. P. e119. https://doi.org/10.1038/nutd.2014.15. PMID: 24956136; PMCID: PMC4079925.
24. Kanbay M., Copur S., Bakir C. N. et al. Glomerular hyperfiltration as a therapeutic target for CKD // Nephrol Dial Transplant. 2024. Vol. 39, № 8. P. 1228–1238. https://doi.org/10.1093/ndt/gfae027. PMID: 38308513.
25. Roberts J. A., Croom K., Adomakoh N. Continuous infusion of beta lactam antibiotics: narrative review of systematic reviews, and implications for outpatient parenteral antibiotic therapy // Expert Rev Anti Infect Ther. 2023. Vol. 21. P. 375–385. https://doi.org/10.1080/14787210.2023. 2184347.
26. Клинические рекомендации: Внебольничная пневмония у взрослых. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/654_2 (дата обращения: 29.01.2025).
27. Клинические рекомендации: Сепсис (у взрослых). Электронный доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/898_1 (дата обращения: 29.01.2025).
28. Клинические рекомендации: Острый пиелонефрит. Электронный доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/9_3 (дата обращения: 29.01.2025).
29. Van Rhee K. P., Smit C., Wasmann R. E. et al. Ciprofloxacin Pharmacokinetics After Oral and Intravenous Administration in (Morbidly) Obese and Non-obese Individuals: A Prospective Clinical Study // Clin Pharmacokinet. 2022. Vol. 61, № 8. P. 1167–1175. https://doi.org/10.1007/s40262-022-01130-5. PMID: 35641862; PMCID: PMC9349153.
30. Allard S., Kinzig M., Boivin G. et al. Intravenous ciprofloxacin disposition in obesity // Clin Pharmacol Ther. 1993. Vol. 54, № 4. P. 368–73. https://doi.org/10.1038/clpt.1993.162. PMID: 8222478.
31. Hollenstein U. M., Brunner M., Schmid R. et al Soft tissue concentrations of ciprofloxacin in obese and lean subjects following weight-adjusted dosing // Int J Obes Relat Metab Disord. 2001. Vol. 25. P. 354–8.
32. Hopkins M. K., Tewari S., Yao M. et al. Standard-dose azithromycin in class III obese patients undergoing unscheduled cesarean delivery // Am J Perinatol. 2024. Vol. 41, № S 01. P. e2645–e2650. https://doi.org/10.1055/a-2135-7084.
33. Peyriere H., Makinson A., Marchandin H., Reynes J. Doxycycline in the management of sexually transmitted infections // J Antimicrob Chemother. 2018. Vol. 73. P. 553–563. https://doi.org/10.1093/jac/dkx420.
34. Bouazza N., Pestre V., Jullien V. et al. Population pharmacokinetics of clindamycin orally and intravenously administered in patients with osteomyelitis // Br J Clin Pharmacol. 2012. Vol. 74, № 6. P. 971–7. https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04292.x. PMID: 22486719; PMCID: PMC3522810.
35. Nicholas P., Meyers B. R., Levy R. N., Hirschman S. Z. Concentration of clindamycin in human bone // Antimicrob Agents Chemother. 1975. Vol. 8, № 2. P. 220–1. https://doi.org/10.1128/AAC.8.2.220. PMID: 1180546; PMCID: PMC429291.
36. Nikolos P., Osorio J., Mohrien K., Rose C. Pharmacokinetics of linezolid for methicillin-resistant Staphylococcus aureus pneumonia in an adult receiving extracorporeal membrane oxygenation // Am J Health Syst Pharm. 2020. Vol. 77, № 11. P. 877–881. https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaa066. PMID: 32426841.
37. Heidari S., Khalili H. Linezolid pharmacokinetics: a systematic review for the best clinical practice // Eur J Clin Pharmacol. 2023. Vol. 79. P. 195–206. https://doi.org/10.1007/s00228-022-03446-4.
38. Белобородов В. Б., Голованов О.В., Гусаров В.Г., и др. Обновленные методические рекомендации «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов». 2022. URL: https://www.antibiotic.ru/files/334/mr-abt.pdf (дата обращения: 19.03.24).
39. Polso A. K., Lassiter J. L., Nagel J. L. Impact of hospital guideline for weight-based antimicrobial dosing in morbidly obese adults and comprehensive literature review // J Clin Pharm Ther. 2014. Vol. 39. P. 584–608. https://doi.org/10.1111/jcpt.12200.
40. Garrett E. R., Süverkrup R. S., Eberst K. et al. Surgically affected sulfisoxazole pharmacokinetics in the morbidly obese // Biopharm Drug Dispos. 1981. Vol. 2. P. 329–365. https://doi.org/10.1002/bdd. 2510020405.
41. Hall R. G., Pasipanodya J. G., Meek C. et al. Fractal geometry-based decrease in trimethoprim-sulfamethoxa zole concentrations in overweight and obese people // CPT Pharmaco metrics Syst Pharmacol. 2016. Vol. 5. P. 674–681. https://doi.org/10.1002/psp4.12146.
42. Dorn C., Petroff D., Neumann N. et al. Plasma and tissue pharmacokinetics of fosfomycin in morbidly obese and non- obese surgical patients: a controlled clinical trial // J Antimicrob Chemother. 2019. Vol. 74. P. 2335–2340. https://doi.org/10.1093/jac/dkz203.
43. Busse D., Simon P., Petroff D. et al. 2022. High- dosage fosfomycin results in adequate plasma and target-site exposure in morbidly obese and nonobese nonhyperfiltration patients // Antimicrob Agents Chemother. 2022. Vol. 66, № 6. P. e0230221. https://doi.org/10.1128/aac.02302-21.
44. Crass R. L., Dunn R., Hong J. et al. Dosing vancomycin in the super obese: less is more // J Antimicrob Chemother. 2018. Vol. 73. P. 3081–3086. https://doi.org/10.1093/jac/dky310.
45. Monteiro J. F., Hahn S. R., Gonçalves J., Fresco P. Vancomycin therapeutic drug monitoring and population pharmacokinetic models in special patient subpopulations // Pharmacol Res Perspect. 2018. Vol. 6. P. e00420. https://doi.org/10.1002/prp2.420.

46. Rybak M. J., Le J., Lodise T. P. et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: a revised consensus guideline and review by the American society of health- system pharmacists, the infectious diseases society of America, the pediatric infectious diseases society, and the society of infectious diseases pharmacists // Am J Health Syst Pharm. 2020. Vol. 77. P. 835–864. https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaa036.
47. Elrggal M. E., Haseeb A., AlGethamy M. et al. Dose optimization of vancomycin in obese patients: a systematic review // Front Pharmacol. 2023. Vol. 14. P. 965284. https://doi.org/10.3389/fphar.2023.965284.
48. Zhang T., Smit C., Sherwin C. M. T. et al. Vancomycin clearance in obese adults is not predictive of clearance in obese adolescents // Clin Pharmacokinet. 2023. Vol. 62. P. 749–759. https://doi.org/10. 1007/s40262-023-01227-5.
49. Soule A. F., Green S. B., Blanchette L. M. Clinical efficacy of 12-h metronidazole dosing regimens in patients with anaerobic or mixed anaerobic infections // Ther Adv Infect Dis. 2018. Vol. 5. P. 57–62. https://doi.org/10. 1177/2049936118766462.
50. Martin C., Auboyer C., Boisson M. et al. Antibiopro phylaxis in surgery and interventional medicine (adult patients). Update 2017 // Anaesth Crit Care Pain Med. 2019. Vol. 38. P. 549–562. https://doi.org/10.1016/j.accpm.2019.02.017.
51. Nation R. L., Garonzik S. M., Thamlikitkul V. et al. Dosing guidance for intravenous colistin in critically-ill patients // Clin Infect Dis. 2017. Vol. 64. P. 565–571. https://doi.org/10.1093/cid/ciw839.
52. Tsuji B. T., Pogue J. M., Zavascki A. P. et al. Interna tional consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins. P. endorsed by the American college of clinical pharmacy (ACCP), European society of clinical microbiology and infectious diseases (ESCMID), infectious diseases society of America (IDSA), international society for anti-infective pharmacology (ISAP), society of critical care medicine (SCCM), and society of infectious diseases pharmacists (SIDP) // Pharmacotherapy. 2019. Vol. 39. P. 10–39.
53. WHO (2020), Obesity and overweight. URL: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight (дата обращения: 29.01.2025)
54. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. Под редакцией И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. Москва, Медицинское информационное агентство, 2004. P. 16–21.
55. OECD (2021), Overweight or obese population (indicator). https://doi.org/10.1787/86583552-en (accessed: 28.08.2021).

References

1. Deng J., Zhu X., Chen Z. et al. A review of food-drug interactions on oral drug absorption. *Drugs*. 2017;77:1833–1855. https://doi.org/10.1007/s40265-017-0832-z.
2. Martinez M. N., Amidon G. L. A mechanistic approach to understandingthe factors affecting drug absorption: a review of fundamentals. *J Clin Pharmacol*. 2002;42:620–643. https://doi.org/10.1177/00970002042006005.
3. Maddox A., Horowitz M., Wishart J., Collins P. Gastric and oesophageal emptying in obesity. *Scand J Gastroenterol.* 1989;24:593–598. https://doi.org/10.3109/00365528909093095.
4. Jackson S. J., Leahy F. E., McGowan A. A. et al. Delayed gastric emptying in the obese: an assessment using the non-invasive (13) C-octanoic acid breath test. *Diabetes Obes Metab.* 2004;6:264–270. https://doi.org/10.1111/j.1462-8902.2004.0344.x.
5. Janson B., Thursky K. Dosing of antibiotics in obesity. *Curr Opin Infect Dis.* 2012;25:634–649. https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e328359a4c1.
6. Morrish G. A., Pai M. P., Green B. The effects of obesity on drug pharmacokinetics in humans. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2011;7:697–706. https://doi.org/10.1517/17425255.2011.570331.
7. Hanley M. J., Abernethy D. R., Greenblatt D. J. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49:71–87. https://doi.org/10.2165/11318100-000000000-00000.
8. Alobaid A. S., Hites M., Lipman J. et al. Effect of obesity on the pharmacokinetics of antimicrobials in critically ill patients: a structured review. *Int J Antimicrob Agents.* 2016;47:259–268. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.01.009.
9. Poirier P., Giles T. D., Bray G. A. et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Circulation*. 2006;113:898–918. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.171016.
10. Rossi M., Nannipieri M., Anselmino M. et al. Subcutaneous adipose tissue blood flow and vasomotion in morbidly obese patients: long term effect of gastric bypass surgery. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2012;51:159–167. https://doi.org/10.3233/CH-2011-1517.
11. Suh B., Craig W. A., England A. C., Elliott R. L. Effect of free fatty acids on protein binding of antimicrobial agents. *J Infect Dis*. 1981;143:609–616. https://doi.org/10.1093/infdis/143.4.609.
12. Polso A. K., Lassiter J. L., Nagel J. L. Impact of hospital guideline for weight-based antimicrobial dosing in morbidly obese adults and comprehensive literature review. *J Clin Pharm Ther*. 2014;39:584–608. https://doi.org/10.1111/jcpt.12200.
13. Morita K., Yamaji A. Changes in the serum protein binding of vancomycin in patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection: the role of serum A: 1: -acid glycoprotein levels. *Ther Drug Monit.* 1995;17:107–112. https://doi.org/10.1097/00007691-199504000-00001.
14. Zokufa H. Z., Solem L. D., Rodvold K. A. et al. 1989. The influence of serum albumin and alpha 1-acid glycoprotein on vancomycin protein binding in patients with burn injuries. *J Burn Care Rehabil*. 1989;10:425–428. https://doi.org/10.1097/00004630-198909000-00010.
15. Smit C., De Hoogd S., Brüggemann R. J. M., Knibbe C. A. J. 2018. Obesity and drug pharmacology: a review of the influence of obesity on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018;14:275–285. https://doi.org/10.1080/17425255.2018.1440287.
16. Kotlyar M., Carson S. W. Effects of obesity on the cytochrome P450 enzyme system. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1999;37:8–19.
17. Griffin K. A., Kramer H., Bidani A. K. Adverse renal consequences of obesity. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008;294:F685–96. https://doi.org/10.1152/ajprenal.00324.2007.
18. Meng L., Mui E., Ha D. R. et al. Comprehensive guidance for antibiotic dosing in obese adults: 2022 update. *Pharmacotherapy*. 2023;43:226–246. https://doi.org/10.1002/phar.2769.
19. Castro-Balado A., Varela-Rey I., Mejuto B. et al. Updated antimicrobial dosing recommendations for obese patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2024;68(5):e0171923. https://doi.org/10.1128/aac.01719-23. PMID: 38526051; PMCID: PMC11064535.
20. Velissaris D., Karamouzos V., Marangos M., et al. Pharmacokinetic changes and dosing modification of aminoglycosides in critically ill obese patients: a literature review. *J Clin Med Res*. 2014;6:227–233. https://doi.org/10.14740/jocmr1858w.
21. Traynor A. M., Nafziger A. N., Bertino J. S. Aminoglycoside dosing weight correction factors for patients of various body sizes. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39:545–548. https://doi.org/10.1128/AAC.39.2.545.
22. Bergan T. Pharmacokinetics of beta-lactam antibiotics. *Scand J Infect Dis Suppl.* 1984;42:83–98. PMID: 6597564.
23. Hites M., Taccone F. S., Wolff F. et al. Broad-spectrum β-lactams in obese non-critically ill patients. *Nutr Diabetes.* 2014;4(6):e119. https://doi.org/10.1038/nutd.2014.15. PMID: 24956136; PMCID: PMC4079925.

24. Kanbay M., Copur S., Bakir C. N. et al. Glomerular hyperfiltration as a therapeutic target for CKD. *Nephrol Dial Transplant*. 2024;39(8):1228–1238. https://doi.org/10.1093/ndt/gfae027. PMID: 38308513.
25. Roberts J. A., Croom K., Adomakoh N. Continuous infusion of beta lactam antibiotics: narrative review of systematic reviews, and implications for outpatient parenteral antibiotic therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2023;21:375–385. https://doi.org/10.1080/14787210.2023. 2184347.
26. Clinical Recommendations: Out-of-hospital pneumonia in adults. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/654_2 (accessed: 29.01.2025). (In Russ.).
27. Clinical Recommendations: Sepsis (in adults). URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/898_1 (accessed: 29.01.2025). (In Russ.).
28. Clinical Recommendations: Acute pyelonephritis. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/9_3 (accessed: 29.01.2025). (In Russ.).
29. Van Rhee K. P., Smit C., Wasmann R. E. et al. Ciprofloxacin Pharmacokinetics After Oral and Intravenous Administration in (Morbidly) Obese and Non-obese Individuals: A Prospective Clinical Study. *Clin Pharmacokinet*. 2022;61(8):1167–1175. https://doi.org/10.1007/s40262-022-01130-5. PMID: 35641862; PMCID: PMC9349153.
30. Allard S., Kinzig M., Boivin G. et al. Intravenous ciprofloxacin disposition in obesity. *Clin Pharmacol Ther*. 1993;54(4):368–73. https://doi.org/10.1038/clpt.1993.162. PMID: 8222478.
31. Hollenstein U. M., Brunner M., Schmid R. et al Soft tissue concentrations of ciprofloxacin in obese and lean subjects following weight-adjusted dosing. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25:354–8.
32. Hopkins M. K., Tewari S., Yao M. et al. Standard-dose azithromycin in class III obese patients undergoing unscheduled cesarean delivery. *Am J Perinatol.* 2024;41(S 01):e2645–e2650. https://doi.org/10.1055/a-2135-7084.
33. Peyriere H., Makinson A., Marchandin H., Reynes J. Doxycycline in the management of sexually transmitted infections. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73:553–563. https://doi.org/10.1093/jac/dkx420.
34. Bouazza N., Pestre V., Jullien V. et al. Population pharmacokinetics of clindamycin orally and intravenously administered in patients with osteomyelitis. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;74(6):971–7. https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04292.x. PMID: 22486719; PMCID: PMC3522810.
35. Nicholas P., Meyers B. R., Levy R. N., Hirschman S. Z. Concentration of clindamycin in human bone. *Antimicrob Agents Chemother.* 1975;8(2):220–1. https://doi.org/10.1128/AAC.8.2.220. PMID: 1180546; PMCID: PMC429291.
36. Nikolos P, Osorio J, Mohrien K, Rose C. Pharmacokinetics of linezolid for methicillin-resistant Staphylococcus aureus pneumonia in an adult receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Am J Health Syst Pharm.* 2020;77(11):877–881. https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaa066. PMID: 32426841.
37. Heidari S., Khalili H. Linezolid pharmacokinetics: a systematic review for the best clinical practice. *Eur J Clin Pharmacol.* 2023;79:195–206. https://doi.org/10.1007/s00228-022-03446-4.
38. Beloborodov V. B., Golovanov O. V., Gusarov V. G. et al. Updated guidelines "Diagnosis and antimicrobial therapy of infections caused by multidrug-resistant strains of microorganisms". 2022. URL: https://www.antibiotic.ru/files/334/mr-abt.pdf (accessed: 19.03.24). (In Russ.).
39. Polso A. K., Lassiter J. L., Nagel J. L. Impact of hospital guideline for weight-based antimicrobial dosing in morbidly obese adults and comprehensive literature review. *J Clin Pharm Ther.* 2014;39:584–608. https://doi.org/10.1111/jcpt.12200.
40. Garrett E. R., Süverkrup R. S., Eberst K. et al. Surgically affected sulfisoxazole pharmacokinetics in the morbidly obese. *Biopharm Drug Dispos.* 1981;2:329–365. https://doi.org/10.1002/bdd.2510020405.
41. Hall R. G., Pasipanodya J. G., Meek C. et al. Fractal geometry-based decrease in trimethoprim-sulfamethoxa zole concentrations in overweight and obese people. *CPT Pharmaco metrics Syst Pharmacol.* 2016;5:674–681. https://doi.org/10.1002/psp4.12146.
42. Dorn C., Petroff D., Neumann N. et al. Plasma and tissue pharmacokinetics of fosfomycin in morbidly obese and non-obese surgical patients: a controlled clinical trial. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74:2335–2340. https://doi.org/10.1093/jac/dkz203.
43. Busse D., Simon P., Petroff D. et al. 2022. High- dosage fosfomycin results in adequate plasma and target-site exposure in morbidly obese and nonobese nonhyperfiltration patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022;66(6):e0230221. https://doi.org/10.1128/aac.02302-21.
44. Crass R. L., Dunn R., Hong J. et al. Dosing vancomycin in the super obese: less is more. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73:3081–3086. https://doi.org/10.1093/jac/dky310.
45. Monteiro J. F., Hahn S. R., Gonçalves J., Fresco P. Vancomycin therapeutic drug monitoring and population pharmacokinetic models in special patient subpopulations. *Pharmacol Res Perspect*. 2018;6:e00420. https://doi.org/10.1002/prp2.420.
46. Rybak M. J., Le J., Lodise T. P. et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: a revised consensus guideline and review by the American society of health- system pharmacists, the infectious diseases society of America, the pediatric infectious diseases society, and the society of infectious diseases pharmacists. *Am J Health Syst Pharm.* 2020;77:835–864. https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaa036.
47. Elrggal M. E., Haseeb A., AlGethamy M. et al. Dose optimization of vancomycin in obese patients: a systematic review. *Front Pharmacol.* 2023;14:965284. https://doi.org/10.3389/fphar.2023.965284.
48. Zhang T., Smit C., Sherwin C. M. T. et al. Vancomycin clearance in obese adults is not predictive of clearance in obese adolescents. *Clin Pharmacokinet*. 2023;62:749–759. https://doi.org/10. 1007/s40262-023-01227-5.
49. Soule A. F., Green S. B., Blanchette L. M. Clinical efficacy of 12-h metronidazole dosing regimens in patients with anaerobic or mixed anaerobic infections. *Ther Adv Infect Dis.* 2018;5:57–62. https://doi.org/10. 1177/2049936118766462.
50. Martin C., Auboyer C., Boisson M. et al. Antibiopro phylaxis in surgery and interventional medicine (adult patients). Update 2017. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2019;38:549–562. https://doi.org/10.1016/j.accpm.2019.02.017.
51. Nation R. L., Garonzik S. M., Thamlikitkul V. et al. Dosing guidance for intravenous colistin in critically-ill patients. *Clin Infect Dis.* 2017;64:565–571. https://doi.org/10.1093/cid/ciw839.
52. Tsuji B. T., Pogue J. M., Zavascki A. P. et al. Interna tional consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins: endorsed by the American college of clinical pharmacy (ACCP), European society of clinical microbiology and infectious diseases (ESCMID), infectious diseases society of America (IDSA), international society for anti-infective pharmacology (ISAP), society of critical care medicine (SCCM), and society of infectious diseases pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy*. 2019;39:10–39.
53. WHO (2020), Obesity and overweight. URL: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight (accessed: 29.01.2025).
54. Obesity: etiology, pathogenesis, clinical aspects. Edited by I. I. Dedov, G. A. Melnichenko. Moscow, Medical Information Agency, 2004:16–21. (In Russ.).
55. OECD (2021), Overweight or obese population (indicator). https://doi.org/10.1787/86583552-en (accessed: 28.08.2021).

Информация об авторах

Свечкарева Изабелла Размиковна, ординатор кафедры клинической фармакологи и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация, Bellaliza@yandex.ru, https://orcid.org/0009-0002-6681-232X; **Валеева Алтынай Хаджи-Муратовна**, ординатор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация, sovoglazka2000@yandex.ru, https://orcid.org/0009-0001-2228-8565; **Бушева Татьяна Игоревна**, ординатор кафедры клинической фармакологи и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация, boushewa@mail.ru, https://orcid.org/0009-0003-4992-559X; **Колбин Алексей Сергеевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия, alex.kolbin@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-1919-2909.

Information about authors

Izabella R. Svechkareva, resident of the department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Pavlov University, St. Petersburg, Russian Federation, Bellaliza@yandex.ru, https://orcid.org/0009-0002-6681-232X; **Altynai H.-M. Valeeva**, resident of the department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Pavlov University, St. Petersburg, Russian Federation, sovoglazka2000@yandex.ru, https://orcid.org/0009-0001-2228-8565; **Tatiana I. Busheva**, resident of the department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Pavlov University, St. Petersburg, Russian Federation, boushewa@mail.ru, https://orcid.org/0009-0003-4992-559X; **Alexey S. Kolbin**, associate professor Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Pavlov University, St. Petersburg, Russian Federation, associate professor of the Department of Pharmacology, Saint-Petersburg State University, alex.kolbin@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-1919-2909.

Обзорная статья
УДК.616.72-002 +616.98 :579.852.019.941
https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-22-31

СПОНДИЛОАРТРИТЫ И ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ, ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ

К. С. ШАШКО[1], И. З. ГАЙДУКОВА[1,2]

[1] Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

[2] Клиническая ревматологическая больница № 25 имени В. А. Насоновой, Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 22.01.2025; одобрена после рецензирования 18.02.2025; принята к публикации 19.03.2025

Резюме

ВИЧ-инфекция является распространенным заболеванием, часто сопряженным с другими патологиями, в частности ревматологического профиля, такими как спондилоартриты. Наличие ВИЧ-инфекции может изменять течение спондилоартритов и накладывает ограничения на их лечение ввиду иммуонсупрессивного характера последнего. Вместе с тем прогресс в лечении ВИЧ-инфекции и спондилоартритов привел к изменению природного течения указанного сочетания болезней и появлению новых перспективных подходов к лечению пациентов с ВИЧ и СпА. В представленной работе произведена систематизация международного опыта лечения данной когорты пациентов с учетом современных тенденций.

Ключевые слова: *ВИЧ, СПИД, спондилоартрит, генно-инженерные биологические препараты, НПВП, глюкокортикоиды, ингибиторы ФНО-α, ингибиторы интерлейкина-17, ингибиторы интерлейкина-12/23, таргетные препараты*

Для цитирования: Шашко К. С., Гайдукова И. З. Спондилоартриты и ВИЧ-инфекция, особенности течения и лечения. Обзор литературы. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2025;104(1):22–31. https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-22-31.

* **Автор для переписки:** Инна Зурабиевна Гайдукова, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: kseniya.shashko@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-0080-117X.

Review article

SPONDYLOARTHRITIS AND HIV INFECTION, FEATURES OF COURSE AND TREATMENT

KSENIA S. SHASHKO[1], INNA Z. GAYDUKOVA[1,2]

[1] North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

[2] St. Petersburg Clinical Rheumatology Hospital No. 25 named after V. A. Nasonova, Saint Petersburg, Russia

The article was submitted 22.01.2025; approved after reviewing 18.02.2025; accepted for publication 19.03.2025

Summary

HIV infection is a very common disease, often associated with other pathologies, in particular rheumatological ones, such as spondyloarthritis. The presence of HIV infection can change the course of spondyloarthritis, and imposes certain limitations on their treatment. At the same time, progress in the treatment of HIV infection and spondyloarthritis has led to a change in the natural course of this combination of diseases and the emergence of new promising approaches to the treatment of patients with HIV and SpA. The presented work systematizes international experience in treating this cohort of patients, taking into account current trends.

Keywords: *HIV, AIDS, spondyloarthritis, TNF-α, comorbidity, treatment, biologics.*

For citation: Shashko K. S., Gaydukova I. Z. Spondyloarthritis and hiv infection, features of course review.And treatment. Literature review. ***New St. Petersburg Medical Records***. 2025;104(1):22-31. https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-22-31.

* **Corresponding author:** Inna Z. Gaydukova, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, 41, Kirochnaya str., Saint Petersburg, 191015, Russia. E-mail: kseniya.shashko@gmail.com,https://orcid.org/0000-0002-0080-117X.

Введение

ВИЧ-инфекция — инфекционное антропонозное хроническое заболевание, вызываемое вирусом иммунодефицита человека, медленно прогрессирующее и характеризующееся поражением иммунной системы с развитием СПИДа [1].

По итогам 2021 г. число живущих с ВИЧ в России составило 851 754 человека, что насчитывает около 0,58 % населения страны, интенсивность заражения ВИЧ снижается – по данным Минздрава РФ заболеваемость с 2018 по 2021 г. снизилась на 31,4%, с 58,6 до 40,2 на 100 тыс. населения [2]. Несмотря на оптимистичные прогнозы, проблема лечения хронических патологий, на фоне которых протекает ВИЧ-инфекция, вызывает ряд трудностей и необходимость обширного междисциплинарного взаимодействия.

Спондилоартриты (СпА) – группа хронических воспалительных заболеваний позвоночника, суставов, энтезисов, характеризующаяся общими клиническими, рентгенологическими и генетическими особенностями [7]. У ВИЧ-положительных пациентов распространенность СпА колеблется от 1% до 3% по данным 2000 г. [5] и составляет 8–8,5% по данным 2020 г. [3]. Как правило, ревматологические заболевания протекают значительно тяжелее на фоне ВИЧ-инфекции и быстрее приводят

© СС К. С. Шашко, И. З. Гайдукова, 2025

пациента к инвалидности [13, 14], что позволяет охарактеризовать терапию ВИЧ-положительных ревматологических пациентов как крайне важный вопрос как с точки зрения гуманистической, так и с социальной.

Цель — на основании данных литературного поиска представить современные данные об особенностях клинического течения и лечения спондилоартритов у лиц с ВИЧ-инфекцией.

Методы. Выполнен поиск в медицинских базах цитирования РИНЦ, PubMed с применением поисковых слов «Анкилозирующий спондилит», «Спондилоартрит», «Псориатический артрит», «Реактивный артрит», «Ankylosing spondylitis», «Spondyloarthritis», «Psoriatic Arthritis», «Reactive arthritis». Сбор информации был произведен за временной период с 1 января 1987 г. по 1 апреля 2023 г. Суммарно было получено 233 ссылки. Из анализа были исключены статьи на языках, отличных от русского и английского, а также статьи без полной версии в общем доступе и работы, не соответствующие цели исследования. Суммарно проанализировано 49 статей, соответствующих цели обзора литературы [2–52].

Результаты. Были проанализированы статьи с 1 января 1987 г. по 1 апреля 2023 г. (n=49) и на их основании был составлен график упоминания в научных статьях интересующих нозологий на фоне ВИЧ инфекции, рис. 1.

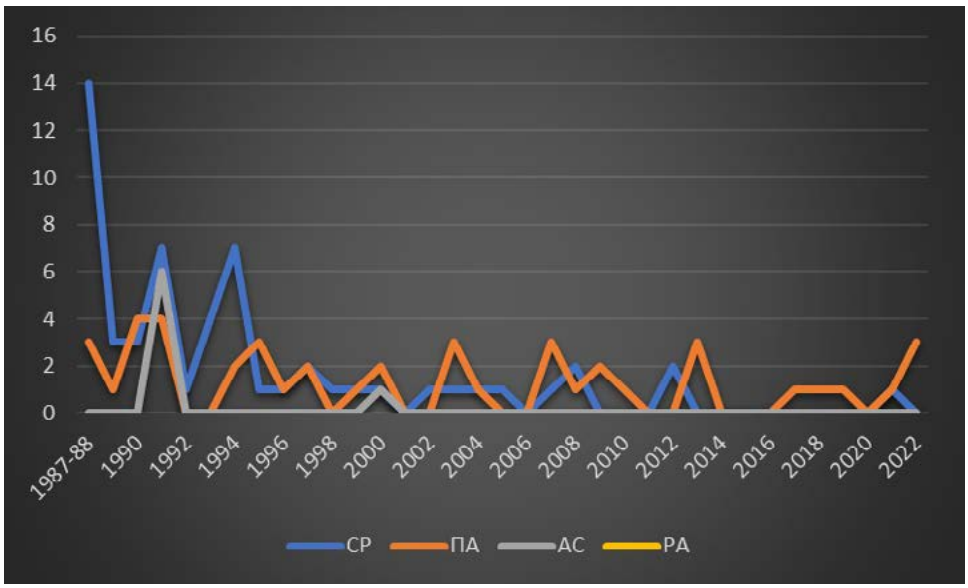

Рис. 1. Количество описанных клинических случаев спондилоартритов на фоне ВИЧ-инфекции [2–52]

Примечание: СР — спондилоартрит, ПА – псориатический артрит, АС — анкилозирующий спондилит, РА — реактивный артрит.

Данный рис. 1 демонстрируют тот факт, что, несмотря на высокую распространенность сочетания СпА и ВИЧ, опубликованные с 1987 г. данные по указанной проблеме малочисленны.

I. Особенности клинического течения спондилоартритов у лиц с ВИЧ-инфекцией.

В результате выполненного поиска мы установили, что анкилозирующий спондилит не имеет особенностей манифестации и течения заболевания, отличающих его от течения анкилозирующего спондилита у лиц без ВИЧ. Так, по данным J. J. Yang et al. (2015) дебют анкилозирующего спондилоартритов при ВИЧ проявляется в виде нарастающей скованности и боли в поясничном отделе позвоночника – симптомы появились на фоне комбинированной антиретровирусной терапии и до нее не наблюдались, не исключено, что при ВИЧ при АС могут несколько чаще вовлекаться периферические суставы и энтезисы [18].

Псориатический артрит у пациентов с ВИЧ может начинаться молниеносно и быстро прогрессировать [21]: дебют заболевания сопровождается быстрым развитием эрозий и потерей трудоспособности в течение нескольких недель. Кроме того, количество пораженных суставов имеет тенденцию к увеличению со временем [22]. Изменение ранее стабильного клинического течения псориатического артрита и псориаза в сторону ухудшения должно быть поводом к обследованию пациента на ВИЧ. При ВИЧ ПсА редко сочетается с носительством HLA-B27, часто встречается носительство HLA-Cw6 и -B17.

Реактивный артрит часто дебютирует одновременно с ВИЧ, так как заражение инфекциями, приводящими к развитию урогенного реак-

тивного артрита, часто совпадает с заражением половым ВИЧ. В исследовании J. J. Yang et al. (2015) с соавторами реактивный артрит при ВИЧ описан как заболевание, преимущественно проявляющееся асимметричным олигоартритом и нередко наблюдающимся у пациентов с АС [18]. T. Adizie et al. (2016) также называют наиболее типичным проявлением данного заболевания периферический олигоартрит с преимущественным поражением нижних конечностей, обычно сопровождающийся энтезитом, также в данной работе описываются и наиболее типичные кожно-слизистые появления – классическая бленоррагическая кератодермия и циркулярный баланит. Отмечается, что при ВИЧ отмечается большая распространенность кожного поражения, приводящая к трудностям дифференциальной диагностики реактивного артрита с псориатическим артритом [22]. Течение реактивного артрита при ВИЧ описывается E. M. Altman et al. (1994) как более тяжелое, прогрессирующее и рефрактерное к лечению в сравнении с ВИЧ-отрицательными пациентами [19]. Для ассоциированного с ВИЧ реактивного артрита очень типично аксиальное вовлечение и носительство HLA-B27 антигена.

Для всех спондилоартритов было отмечено, что спондилоартрит может манифестировать на любой стадии ВИЧ-инфекции, независимо от применения высокоактивной антиретровирусной терапии. Довольно часто встречается недифференцированный спондилоартрит. В литературе описаны симметричный полиартикулярный, олигоартикулярный или моноартикулярный варианты поражения суставов, из которых наиболее характерен для пациентов с ВИЧ асимметричный олигоартикулярный паттерн с вовлечением коленных и голеностопных суставов [35, 36, 37].

II. Особенности лечения спондилоартритов у лиц с ВИЧ-инфекцией

Были проанализированы следующие группы препаратов, использующихся для лечения СпА у пациентов с ВИЧ:

1. НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты;
2. Синтетические болезнь-модифицирующие препараты (метотрексат, сульфасалазин, лефлуномид, циклофспорин А);
3. Генно-инженерные биологические препараты – ГИБП: ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа (иФНО-α), ингибиторы интелейкина-17 (иИЛ-17), ингибиторы интерлейкинов- 12/23 (ИЛ-12/23), ингибиторы интерлейкина-12 (иИЛ-23)).
4. Таргетные болезнь-модифицирующие препараты: ингибиторы янус-киназ (тофацитиниб и упадацитиниб), ингибиторы фосфодиэстеразы 4 типа.

Несмотря на то, что в терапии СпА при ВИЧ используются те же препараты, что и у ВИЧ-отрицательных пациентов, наблюдаются некоторые различия, которые необходимо учитывать для достижения улучшения качества жизни пациента, особенно это касается традиционных препаратов.

Так, индометацин показал следующие результаты при лечении пациентов с ВИЧ-инфекцией: A. S. Bourinbaiar, S. Lee-Huang (1995) отмечают в своей работе способность данного препарата ингибировать ВИЧ [39]. F. Allegue et al. (1989) отмечают ухудшение течения реактивного артрита на фоне терапии индометацином: наблюдалось прогрессирующее ухудшение кожных поражений, которые почти полностью разрешились на фоне отмены препарата, а повторное введение привело к повторному ухудшению состояния кожи [40]. C. M. Stein et al. (1996) описывает ряд клинических случаев, где индометацин выступал в качестве одного из препаратов в комбинации (низкие дозы преднизолона и/или хлорохина): наблюдение осуществляли за 18 пациентами: артрит полностью разрешился у 9 пациентов (один впоследствии рецидивировал), улучшение более чем на 50% у 5 пациентов, не достигнуто улучшение в отношении артрита у 3 пациентов и часто рецидивировало у одного пациента — у пациентов, у которых артрит улучшился, эффект был постепенным в течение 3–6 месяцев [41].

В исследовании F. O. Pettersen et al. (2011) целекоксиб также оказывал положительное влияние на течение ВИЧ-инфекции [42] – целекоксиб подавлял иммунную активацию, связанную с клиническим прогрессированием хронической ВИЧ-инфекции, и улучшал зависимые от Т-клеток функции in vivo у 27 пациентов, описанных в исследовании.

Преднизолон оказывает положительное влияние на количество CD4+ у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию [43], а также во время прерывания лечения [44]. A. Ulmer et al. (2005) делает вывод, что низкие дозы кортикостероидов связаны с меньшим снижением количества CD4+ Т-клеток у пациентов с ВИЧ, что может благоприятно сказаться на прогнозе заболевания. Adizie T с соавторами также отмечают безопасность применения преднизолона даже на поздних стадиях ВИЧ-инфекцией, ссылаясь на исследования A. Mahajanet al. (2006) [22]. Вместе с тем необходимо помнить о суммарном негативном влиянии ВИЧ и глюкокортикоидов на риск тромбозов, асептических некрозов, микозов, оппортунистических вирусных и бактериальных инфекций и остеопороза.

Таблица 1

Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и глюкокортикоидов при спондилоартритах и ВИЧ

Table 1

Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and glucocorticoids in spondyloarthritis and HIV

Фармакологическая группа	Препарат	Псориатический артрит	Анкилозирующий спондилит	Реактивный артрит
НПВП	Неселективные ингибиторы циклооксигеназы-2. Индометацин	В комбинации с другими видами терапии наблюдался постепенный положительный клинический эффект в течение 3–6 месяцев [41].		
				Описываются случаи ухудшения кожных проявлений на фоне применения индометацина [40].
	Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2. Целекоксиб / Эторикоксиб	Улучшение течения артрита при одновременном улучшении иммунного статуса ВИЧ-инфицированных пациентов при отсутствии антиретровирусной терапии (n=28) и отсутствие влияния на иммунный статус у пациентов, получающих антиретровирусное лечение (n=28). При длительной терапии (в отличие от краткосрочного приема до 2 недель) коксибами ухудшается реакция на вакцинацию от столбняка и пневмококка (контролируемое сравнительное 6-месячное исследование) [42].		
	Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2. Целекоксиб	Улучшение иммунного статуса за счет нормализации функции Т-лимфоцитов и уменьшения концентрации ИЛ-6, улучшение реакции на вакцинацию при отсутствии антиретровирусной терапии (n=13) [53].		
	Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (рофекоксиб / целекокосиб), n=38	Селективные ингибитры циколооксигеназы-2 (n=12 рофекоксиб / n=12 целекоксиб) в сочетании с антиретровирусной терапией улучшают иммунный профиль, особенно, у пациентов с виремией по сравнению с антиретровирусной терапией с плацебо (n=14) [52].		
Глюкокортикоиды	Преднизолон	Короткие курсы низких доз глюкокортикоидов считаются безопасными при спондилоартритах, в том числе при ВИЧ-инфекции в стадии СПИД [22, 28].		
		Ритонавир уменьшает скорость обмена глюкокортикоидов на 50%, что приводит к увеличению риска побочных эффектов [51].		

Возможность применения синтетических болезнь-модифицирующих препаратов у ВИЧ-инфицированных пациентов также широко обсуждается. Обсуждаются ограничения к применению таких лекарственных средств как метотрексат в связи с высоким риском оппортунистических инфекций у пациентов с ВИЧ [45]. Описан случай возникновения токсической энцефалопатии, проявившейся на фоне применения метотрексата у пациента с псориазом, ВИЧ и реактивным артритом, течение которой улучшилось после отмены препарата [6]. Исследования G. Mody et al. (2014) [46], а также G. M. Tarr et al. (2003) [47] предполагают возможность применения метотрексата у пациентов с количеством CD4+ Т-лимфоцитов более 100 в мм^3 [46], при условии тщательного мониторинга количества указанных клеток в динамике [47].

M. Galeazzi et al. (2008) отмечают безопасность применения циклоспорина А у ВИЧ-положительных пациентов в отношении вирусной нагрузки и оппортунистических инфекций [49]. Описан клинический случай улучшение течения псориатического артрита на фоне применения циклоспорина [48].

Сульфасалазин в ряде наблюдений применяли для лечения спондилоартритов без ухудшения течения ВИЧ-инфекции [25], в частности, на фоне лечения сульфасалазином реактивного артрита наблюдали увеличение числа CD4 + лимфоцитов [26]. Стоит отметить, что в ряде случаев, описанных J. C. Yombi et al. (2008) [29] наблюдалась резистентность СпА к монотерапии сульфасалазином, которая преодолевалась сочетанием с бромокриптином.

Таблица 2

Применение синтетических болезнь-модифицирующих препаратов у пациентов со спондилоартритами и ВИЧ

Table 2

Use of synthetic disease-modifying drugs in patients with spondyloarthritis and HIV

Препарат	Псориатический артрит	Анкилозирующий спондилит	Реактивный артрит
Метотрексат	Применение возможно с осторожностью при соблюдении условий: CD4 более 100/мм^3 [46], тщательный мониторинг количества клеток [47], отсутствие хронического гепатита С [46].		
Циклоспорин А	Возможно достижение улучшения клинической картины СпА [48].	-	-
	Безопасен в отношении вирусной нагрузки и оппортунистических инфекций [49].		
Сульфасалазин	Успешно применялся для лечения СпА без клинического ухудшения при ВИЧ-инфекции [25].		Возможно увеличение числа CD4 + [26], часть пациентов невосприимчива к монотерапии, но отвечают положительной динамикой при сочетании с бромкриптином [29].
Лефлуномид	Снижает репликацию ВИЧ в дозе 20 мг/сут [27].		

Сведений по генно-инженерным препаратам при СпА и ВИЧ в значительной степени больше, чем по синтетической болезнь-модифицирующей терапии. Весьма широко обсуждается возможность назначения иФНО-α под контролем числа CD4 - лимфоцитов. E. J. Cepeda et al. (2008) описали 28-месячное наблюдение за 8 пациентами с различными ревматологическими заболеваниями, описал случаи успешной терапии иФНО-α: этанерцептом, инфликсимабом и адалимумабом [15]. В литературе встречаются описания отдельных случаев успешного применения этанерцепта у ВИЧ-положительных пациентов при лечении псориатического артрита. Так, U. Bartke et al. (2004) описали успешное лечение ВИЧ-положительного пациента с псориатическим артритом инфликсимабом – во время терапии данными препаратами количество CD4 оставалось стабильным, оппортунистических инфекций не зарегистрировано. Имеется 1 отчет об успешном лечении ВИЧ-ассоциированного псориаза адалимумабом со значительным увеличением количества CD4 и вирусной нагрузки [8, 9, 10].

Информация по применению генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) продолжает накапливаться, т. к. это наиболее перспективное направление терапии пациентов со СпА и ВИЧ, позволяющее не допускать излишней иммуносупрессии. V. Paparizos et al. (2012) описали случай применения устекинумаба с улучшением количества CD4 лимфоцитов и уменьшением репликации ВИЧ при одновременном улучшении течения псориаза спустя 18 месяцев от начала лечения [16]. Схожие данные в своей работе продемонстрировали в своей работе H. Saeki et al. (2015) [17].

Таблица 3

Применение генно-инженерных биологических и таргетных болезнь-модифицирующих препаратов при спондилоартритах и ВИЧ

Table 3

Use of genetically engineered biologics and targeted disease-modifying drugs in spondyloarthritis and HIV

Препарат	Группа	Псориатический артрит	Анкилозирующий спондилит	Реактивный артрит
-	-	5 случаев улучшения течения артрита без ухудшения по иммунологическому статусу ВИЧ [50].	4 случая улучшения течения спондилита без ухудшения по иммунологическому статусу ВИЧ [50].	5 случаев улучшения течения артрита без ухудшения по иммунологическому статусу ВИЧ [50].
Адалимумаб		Улучшение течения артрита со значительным увеличением количества CD4 и уменьшением вирусной нагрузки [8, 9, 10].	-	-
Этанерцепт		Не увеличивал вирусную нагрузку, не влиял на функциональные пробы печени и не увеличивал риск оппортунистических инфекций при заметном улучшении после лечения. Описаны 2 случая полной ремиссии псориатического артрита при ВИЧ [30, 38] и 1 случай отмены препарата в связи с рецидивирующими инфекциями.	-	-
Инфликсимаб		Описываются случаи достижения ремиссии и значительного улучшения с временным увеличением вирусной нагрузки ВИЧ [38].	-	Данных для уверенных выводов недостаточно, описываются клинические случаи положительной динамики артрита без ухудшения вирусной нагрузки и иммунного статуса [33, 34].
Устекинумаб	ГИБП, иИЛ-12/23	Терапия привела к значительному улучшению в 1 случае и отсутствие эффекта от лечения в 2 случаях. Описан клинический случай, где вирусная нагрузка оставалась стабильной во время и после курса лечения [38].	-	-
Секукинумаб	ГИБП, иИЛ-17А	Эффективен и безопасен, рассматривается как альтернативное лечение при резистентности к апремиласту, встречаются чувствительные к стандартному противогрибковому лечению кандидозы [12].	Случай достижения ремиссии АС и без каких-либо сопутствующих осложнений [32].	-
Иксекизумаб	ГИБП, иИЛ-17	Симптомы артрита значительно уменьшились; число CD4 + Т-клеток увеличилось, вирусная нагрузка ВИЧ-1 оставалась неопределяемой на фоне антиретровирусной терапией (АРТ) [20].	-	-
Гуселькумаб	ГИБП, иИЛ-23	Терапия была эффективна в отношении артрита. Вирусная нагрузка, количество CD4 оставались стабильными во время и после курса лечения гуселькумабом [38].	-	-
Апремиласт	Таргетные болезнь-модифицирующие препараты, селективный ингибитор фосфодиэстеразы-4	Рассматривается как безопасный и эффективный способ лечения: в литературе сообщают как об успешных клинических примерах [24, 31], так и о резистентности к лечению [12].	-	-

Обсуждение

Представленный обзор литературы показывает, что, несмотря на большое число пациентов с сочетанием ВИЧ и спондилоартритов, доказательная база относительно клинического течения спондилоартритов при ВИЧ-инфекции скудна и разноречива [4–53]. На основании имеющихся данных складывается впечатление, что классический HLA-B27-ассоциированный анкилозирующий спондилит не изменяет своего клинического течения у ВИЧ-инфицированных пациентов, а то время как псориатический и реактивный артриты при ВИЧ протекают тяжелее, чем без ВИЧ [3–9]. При ВИЧ показана эффективность индометацина, но его негативное влияние на желудочно-кишечный тракт ограничивает выявленную в ходе исследований пользу в отношении лечения артритов [40, 41]. Лечение артритов с применением ингибиторов циклооксигеназы-2 (коксибов) является более безопасной в отношении нежелательных явлений опцией [42, 53]. Показано, что при отсутствии антиретровирусной терапии применением целекоксиба или эторикоксиба в лечебных дозах может улучшить профиль Т-лимфоцитарного иммунного ответа [42, 53]. Для эторикоксиба наряду со стабилизацией иммунного профиля больного ВИЧ показано одновременное ухудшение реакции на вакцинацию от столбняка и пневмококка в случае длительного (6 мес) приема препарата, меньший срок приема на вакцинацию не влиял. У больных, получающих антиретровирусное лечение, ингибиторы ЦОГ-2 не изменяли значимо иммунный профиль пациентов [53].

Глюкокортикоиды могут улучшать иммунный профиль пациентов с ВИЧ и АС, но следует помнить о потенцирующем действии глюкокортикоидов на оппортунистические инфекции, тромбозы, асептические некрозы и остеопороз, а также на то, что при СпА глюкокортикоиды системно назначаются только в особых клинических ситуациях. В связи с этим, глюкокортикоиды у пациентов со СпА и ВИЧ не являются предпочтительной опцией и могут назначаться только в особых случаях врачебной комиссией с учетом возможных межлекарственных взаимодействий между глюкокортикоидами и ингибиторами протеиназ [22, 28, 51].

Применение синтетических болезнь-модифицирующих препаратов при СпА и ВИЧ изучено мало и может применяться только на индивидуальной основе [26, 27, 29, 46, 47]. В то же время, постоянно увеличивается опыт применения генно-инженерных препаратов при СпА и ВИЧ – складывается впечатление, что применение иФНО-альфа, иИЛ-17А, иИЛ-12/23 и иИЛ-23 у пациентов с активным СпА при отсутствии репликации вируса ВИЧ на фоне антиретровирусной терапии, а также при числе CD4 более 100–200 клеток в мкл и при отсутствии активных оппортунистических инфекций могут привести к значимому улучшению течения СпА (вплоть до достижения ремиссии) при отсутствии значимого ухудшения течения ВИЧ-инфекции. Продемонстрированы случаи увеличения или нормализации уровня CD4 на фоне ингибирования ФНО-альфа у пациентов с активным СпА [12, 20, 28, 30, 38].

Следует отметить, что любая терапия СпА у пациентов с ВИЧ должна быть согласована с инфекционистом и утверждена решением врачебной комиссии. Инициатива лечения СпА должна исходить от информированного пациента, при том, что пациент должен осознавать все сопутствующие такой терапии риски. Информированное согласие о соотношении польза / риск при применении противовоспалительного и иммуносупрессированого лечения СпА при контролируемой ВИЧ-инфекции должно быть подписано пациентом перед началом лечения. Вместе с тем, авторы считают негуманным оставлять пациентов с ВИЧ без лечения СпА только на том основании, что проблема применения современных лекарственных средств для лечения СпА при ВИЧ изучена недостаточно, так как в этом случае пациент со СпА испытывает постоянную боль и дискомфорт, связанные с воспалением структур опорно-двигательного аппарата, а также рискует необратимо потерять функцию опорно-двигательного аппарата, что снижает качество и продолжительность жизни пациента. Важно, что любое лечение СпА у больных ВИЧ должно выполняться на фоне постоянного контроля безопасности (клинически и лабораторно). Лабораторный контроль безопасности лечения должен включать контроль вирусной нагрузки и иммунного статуса. Пациентам с ВИЧ следует рекомендовать тщательный скрининг и излечивание оппортунистических инфекций, особенно при наличии одновременного лечения СпА.

Заключение

Проблема сочетания спондилоартритов и ВИЧ-инфекции остается актуальной и малоизученной. Необходимо создание обширной базы данных для успешной терапии выбранной когорты пациентов при помощи противовоспалительных, небиологических и генно-инженерных препаратов, позволяющих значительно улучшить качество жизни пациентов без ухудшения иммунологического статуса. Предварительный анализ литературных источников позволяет сделать вывод о том, что лечение СпА у пациентов с ВИЧ в настоящие момент подбирается индивидуально ревматологом и инфекционистом и в большинстве случаев протекает с преобладанием пользы над риском.

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Contribution of authors

The authors contributed equally to this article.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Список источников

1. Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция у взрослых. 2020. URL: https://rushiv.ru/klinicheskie-rekomendatsii-vich-infektsiya-u-vzroslyh-2020/(дата обращения: 20.02.25.).
2. Заявление Минздрава России относительно серии публикаций о ситуации с ВИЧ. 2022. URL: https://minzdrav.gov.ru/news/2022/12/08/19630-zayavlenie-minzdrava-rossii-otnositelno-serii-publikatsiy-o-situatsii-s-vich (дата обращения: 20.02.25.).
3. Saigal R., Chakraborty A., Yadav R. N., Goyal L. K. Rheumatological Manifestations in HIV-Positive Patients: A Single-Center Study // Adv Ther. 2020. Vol. 37, № 10. P. 4336–45. https://doi.org/10.1007/s12325-020-01470-3.
4. Гриднева Г. И., Белов Б. С. Актуальные вопросы ведения пациентов с ВИЧ-инфекцией и ревматическими заболеваниями // Современная ревматология. 2021. Т. 15, № 6. С. 7–12. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-6-7-12.
5. Mallon E. Bunker C. B. HIV-associated psoriasis // AIDS Patient Care STDS. 2000. Vol. 14. P. 239–246.
6. Duvic M., Johnson T. M., Rapini R. P. et al. Acquired immunodeficiency syndrome-associated psoriasis and Reiter's syndrome // Arch Dermatol. 1987. Vol. 123. P. 1622–1632.
7. Эрдес Ш. Ф., Бадокин В. В., Бочкова А. Г. и др. О терминологии спондилоартритов // Научно-практическая ревматология. 2015. Т. 53, № 6. С. 657–660. https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-657-660.
8. Sellam J., Bouvard B., Masson C. et al. Use of infliximab to treat psoriatic arthritis in HIV-positive patients // Joint Bone Spine. 2007. Vol. 74, № 2. P. 197–200.
9. Bartke U., Venten I., Kreuter A. et al. Human immunodeficiency virus-associated psoriasis and psoriatic arthritis treated with infliximab // Br J Dermatol. 2004. Vol. 150, № 4. P. 784–6. https://doi.org/10.1111/j.0007-0963.2004.05885.x.
10. Lindsey S. F., Weiss J., Lee E. S., Romanelli P. Treatment of severe psoriasis and psoriatic arthritis with adalimumab in an HIV-positive patient // Journal of Drugs in Dermatology : JDD. 2014. Vol. 13, № 7. P. 869–871.
11. Motolese A., Ceccarelli M., Macca L. et al. Novel Therapeutic Approaches to Psoriasis and Risk of Infectious Disease // Biomedicines. 2022. Vol. 10, № 2. P. 228.
12. Romita P., Foti C., Calianno G., Chiricozzi A. et al. Successful treatment with secukinumab in an HIV-positive psoriatic patient after failure of apremilast // Dermatologic therapy. 2022. Vol. 35, № 8. P. e15610. https://doi.org/10.1111/dth.15610.
13. Liu Y., Foreman S. C., Joseph G. B. et al. Is treated HIV infection associated with knee cartilage degeneration and structural changes? A longitudinal study using data from the osteoarthritis initiative // BMC Musculoskelet Disord. 2019. Vol. 20, № 1. P. 190. https://doi.org/10.1186/ s12891-019-2573-5.
14. Tomi A. L., Sellam J., Lacombe K. et al. Increased prevalence and severity of radiographic hand osteoarthritis in patients with HIV-1 infection associated with metabolic syndrome: data from the cross-sectional METAFIB-OA study // Ann Rheum Dis. 2016. Vol. 75, № 12. P. 2101–7. https://doi.org/10.1136/ annrheumdis-2016-209262.
15. Cepeda E. J., Williams F. M., Ishimori M. L. et al. The use of anti-tumour necrosis factor therapy in HIV-positive individuals with rheumatic disease // Ann Rheum Dis. 2008. Vol. 67, № 5. P. 710–2. https://doi.org/10.1136/ard.2007.081513.
16. Paparizos V., Rallis E., Kirsten L., Kyriakis K. Ustekinumab for the treatment of HIV psoriasis // JDermatolog Treat. 2012. Vol. 23, № 6. P. 398–9. https://doi.org/10.3109/09546634.2011.579085.
17. Saeki H., Ito T., Hayashi M. et al. Successful treatment of ustekinumab in a severe psoriasis patient with human immunodeficiency virus infection // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015. Vol. 29. P. 1653–1655.
18. Yang J. J., Tsai M. S., Sun H. Y. et al. Autoimmune diseases-related arthritis in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy // J Microbiol Immunol Infect. 2015. Vol. 48, № 2. P. 130–6. https://doi.org/10.1016/j.jmii.2013.08.002.
19. Altman E. M., Centeno L. V., Mahal M., Bielory L. AIDS-associated Reiter's syndrome // Ann Allergy. 1994. Vol. 72, № 4. P. 307–16. PMID: 8154628.
20. Qian F., Yan Y., Huang J. et al. Use of ixekizumab in an HIV-positive patient with psoriatic arthritis // Int J STD AIDS. 2022. Vol. 33, № 5. P. 519–521. https://doi.org/10.1177/09564624221076289.
21. Bulbul R., Williams W. V., Schumacher H. R. Jr. Psoriatic arthritis. Diverse and sometimes highly destructive // Postgrad Med. 1995. Vol. 97, № 4. P. 97–9. Vol. 103–6. Vol. 108. PMID: 7716095.
22. Adizie T., Moots R. J., Hodkinson B. et al. Inflammatory arthritis in HIV positive patients: A practical guide // BMC Infect Dis. 2016. Vol. 16. P. 100. https://doi.org/10.1186/s12879-016-1389-2. PMID: 26932524; PMCID: PMC4774153.
23. Romero-Maté A., García-Donoso C., Córdoba-Guijarro S. Efficacy and safety of etanercept in psoriasis/psoriatic arthritis: an updated review // Am J Clin Dermatol. 2007. Vol. 8, № 3. P. 143–55. https://doi.org/10.2165/00128071-200708030-00002. PMID: 17492843.
24. Manfreda V., Esposito M., Campione E. et al. Apremilast efficacy and safety in a psoriatic arthritis patient affected by HIV and HBV virus infections // Postgrad Med. 2019. Vol. 131, № 3. P. 239–240. https://doi.org/10.1080/00325481.2019.1575613.
25. Youssef P. P., Bertouch J. V., Jones P. D. Successful treatment of human immunodeficiency virus-associated Reiter's syndrome with sulfasalazine // Arthritis Rheum. 1992. Vol. 35. P. 723–4.
26. Mahajan A., Tandon V., Verma S. Rheumatological manifestations in HIV infection // JIACM. 2006. Vol. 7, № 2. P. 136–44.
27. Schläpfer E., Fischer M., Ott P., Speck R. F. Anti-HIV-1 activity of leflunomide: a comparison with mycophenolic acid and hydroxyurea // AIDS. 2003. Vol. 17, № 11. P. 1613–20.
28. Maganti R., Reveille J., Williams F. Therapy insight: the changing spectrum of rheumatic disease in HIV infection // Nat Clin Pract Rheumatol. 2008. Vol. 4. P. 428–38.
29. Yombi J. C., Maiter D., Belkhir L. et al. Iatrogenic Cushing's syndrome and secondary adrenal insufficiency after a single intra-articular administration of triamcinolone acetonide in HIV-infected patients treated with ritonavir // Clin Rheumatol. 2008. Vol. 27 Suppl 2. P. S79–82.
30. Aboulafia D. M., Bundow D., Wilske K., Ochs U. I. Etanercept for the treatment of human immunodeficiency virus associated arthritis // Mayo Clin Proc. 2000. Vol. 75. P. 1093–8.
31. Sacchelli L., Patrizi A., Ferrara F., Bardazzi F. Apremilast as therapeutic option in a HIV positive patient with severe psoriasis // Dermatol Ther. 2018. Vol. 31, № 6. P. e12719. https://doi.org/10.1111/dth.12719. PMID: 30358044.
32. Vílchez-Oya F., Orpinell Palacio L., Castillo Vilella M. et al. The use of secukinumab in an HIV-positive patient with axial spondyloarthritis: a case-based review // Clin Rheumatol. 2021. Vol. 40, № 12. P. 5111–5114. https://doi.org/10.1007/s10067-021-05922-1.
33. Gaylis N. Infliximab in the treatment of an HIV positive patient with Reiter's syndrome // J Rheumatol. 2003. Vol. 30, № 2. P. 407–11. PMID: 12563704.
34. Gaylis N. B. Long-term follow-up of an HIV-infected patient with reactive arthritis treated with infliximab // J Clin Rheumatol. 2012. Vol. 18, № 3. P. 153–4. https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e31824e9151. PMID: 22426582.
35. Calabrese L. H., Zein N., Vassilopoulos D. Safety of antitumour necrosis factor (anti-TNF) therapy in patients with chronic viral infections: hepatitis C, hepatitis B, and HIV infection // Ann Rheum Dis. 2004. Vol. 63 Suppl 2, P. ii18–ii24. https://doi.org/10.1136/ard.2004.028209. PMID: 15479865; PMCID: PMC1766782.
36. Carroll M. B., Fields J. H., Clerc P. G. Rheumatoid arthritis in patients with HIV: management challenges // Open Access Rheumatol. 2016. Vol. 8. P. 51–59. https://doi.org/10.2147/OARRR.S87312. PMID: 27843370; PMCID: PMC5098761.
37. Walker-Bone K., Doherty E., Sanyal K., Churchill D. Assessment and management of musculoskeletal disorders among patients living with HIV // Rheumatology (Oxford). 2017. Vol. 56, № 10. P. 1648–1661. https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew418. PMID: 28013196; PMCID: PMC5483171.
38. Myers B., Thibodeaux Q., Reddy V. et al. Biologic Treatment of 4 HIV-Positive Patients. P. A Case Series and Literature Review // J Psoriasis Psoriatic Arthritis. 2021. Vol. 6, № 1. P. 19–26. https://doi.org/10.1177/2475530320954279. PMID: 35784673; PMCID: PMC9249044.

39. Bourinbaiar A. S., Lee-Huang S. The non-steroidal anti-inflammatory drug, indomethacin, as an inhibitor of HIV replication // FEBS Lett. 1995. Vol. 360, № 1. P. 85–8. https://doi.org/10.1016/0014-5793, № 95)00057-g. PMID: 7875307.
40. Allegue F., Boixeda P., España A. et al. Síndrome de Reiter exacerbado por indometacina [Reiter's syndrome exacerbated by indomethacin] // Med Cutan Ibero Lat Am. 1989. Vol. 17, № 2. P. 113–6. Spanish. PMID: 2666796.
41. Stein C. M., Davis P. Arthritis associated with HIV infection in Zimbabwe // J Rheumatol. 1996. Vol. 23, № 3. P. 506–11. PMID: 8832993.
42. Pettersen F. O., Torheim E. A., Dahm A. E. et al. An exploratory trial of cyclooxygenase type 2 inhibitor in HIV-1 infection: downregulated immune activation and improved T cell-dependent vaccine responses // J Virol. 2011. Vol. 85, № 13. P. 6557–66. https://doi.org/10.1128/JVI.00073-11. PMID: 21490090; PMCID: PMC3126508.
43. Ulmer A., Müller M., Bertisch-Möllenhoff B., Frietsch B. Low dose prednisolone reduces CD4+ T cell loss in therapy-naive HIV-patients without antiretroviral therapy // Eur J Med Res. 2005. Vol. 10, № 3. P. 105–9. PMID: 15851376.
44. Ulmer A., Müller M., Bertisch-Möllenhoff B., Frietsch B. Low-dose prednisolone has a CD4-stabilizing effect in pre-treated HIV-patients during structured therapy interruptions (STI) // Eur J Med Res. 2005. Vol. 10, № 6. P. 227–32. PMID: 16033711.
45. Masson C., Chennebault J. M., Leclech C. Is HIV infection contraindication to the use of methotrexate in psoriatic arthritis? // J Rheumatol. 1995. Vol. 22, № 11. P. 2191. PMID: 8596175.
46. Mody G. M., Parke F. A., Reveille J. D. Articular manifestations of human immunodeficiency virus infection // Best Pract Res Clin Rheumatol. 2003. Vol. 17, № 2. P. 265–87. https://doi.org/10.1016/s1521-6942(03)00003-2. PMID: 12787525.
47. Tarr G., Makda M., Musenge E., Tikly M. Effect of human immunodeficiency virus infection on disease activity in rheumatoid arthritis: a retrospective study in South Africans // J Rheumatol. 2014. Vol. 41, № 8. P. 1645–9. https://doi.org/10.3899/jrheum.130896. PMID: 25028384.
48. Tourne L., Durez P., Van Vooren J. P. et al. Alleviation of HIV-associated psoriasis and psoriatic arthritis with cyclosporine // J Am Acad Dermatol. 1997. Vol. 37, № 3 Pt 1. P. 501–2. https://doi.org/10.1016/s0190-9622(97)70160-9. PMID: 9308575.
49. Galeazzi M., Giannitti C., Manganelli S. et al. Treatment of rheumatic diseases in patients with HCV and HIV infection // Autoimmun Rev. 2008. Vol. 8, № 2. P. 100–3. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2008.07.009. PMID: 18694850.
50. Naovarat B. S., Salazar G., Ishimori M. et al. Biological treatment usage in patients with HIV and rheumatic disease, 2003-2021: long-term safety and follow-up // RMD Open. 2022. Vol. 8, № 2. P. e002282. https://doi.org/10.1136/rmdopen-2022-002282. PMID: 35863862; PMCID: PMC9310260.
51. Foisy M. M., Yakiwchuk E. M., Chiu I., Singh A. E. Adrenal suppression and Cushing's syndrome secondary to an interaction between ritonavir and fluticasone: a review of the literature // HIV Med. 2008. Vol. 9, № 6. P. 389–96. https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2008.00579.x.
52. Kvale D., Ormaasen V., Kran A. M. et al. Immune modulatory effects of cyclooxygenase type 2 inhibitors in HIV patients on combination antiretroviral treatment // AIDS. 2006. Vol. 20, № 6. P. 813–20. https://doi.org/10.1097/01.aids.0000218544.54586.f1. PMID: 16549964.
53. Prebensen C., Trøseid M., Ueland T. et al. Immune activation and HIV-specific T cell responses are modulated by a cyclooxygenase-2 inhibitor in untreated HIV-infected individuals: An exploratory clinical trial // PLoS One. 2017. Vol. 12, № 5. P. e0176527. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176527. PMID: 28464042; PMCID: PMC5413033.

References

1. Clinical recommendations. HIV infection in adults. 2020. URL: http://rushiv.ru/klinicheskie-rekomendatsii-vich-infektsiya-u-vzroslyh-2020 (accessed: 20.02.25). (In Russ.).
2. Statement of the Ministry of Health of Russia regarding a series of publications on the HIV situation. 2022. URL: https://minzdrav.gov.ru/news/2022/12/08/19630-zayavlenie-minzdrava-rossii-otnositelno-serii-publikatsiy-o-situatsii-s-vich (accessed: 20.02.25). (In Russ.)
3. Saigal R., Chakraborty A., Yadav R. N., Goyal L. K. Rheumatological Manifestations in HIV-Positive Patients: A Single-Center Study. *Adv Ther.* 2020;37(10):4336–45. https://doi.org/10.1007/s12325-020-01470-3.
4. Gridneva G. I., Belov B. S. Current issues in the management of patients with HIV infection and rheumatic diseases. *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(6):7–12. (In Russ.). https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-6-7-12.
5. Mallon E. Bunker C. B. HIV-associated psoriasis. *AIDS Patient Care STDS.* 2000;14:239–246.
6. Duvic M., Johnson T. M., Rapini R. P. et al. Acquired immunodeficiency syndrome-associated psoriasis and Reiter's syndrome. *Arch Dermatol*. 1987; 123:1622–1632.
7. Erdes S. F., Badokin V. V., Bochkova A. G. et al. About the terminology of spondyloarthritis. *Scientific and practical rheumatology*. 2015;53(6):657–660. (In Russ.). https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-657-660.
8. Sellam J., Bouvard B., Masson C. et al. Use of infliximab to treat psoriatic arthritis in HIV-positive patients. *Joint Bone Spine*. 2007;74(2):197–200.
9. Bartke U., Venten I., Kreuter A. et al. Human immunodeficiency virus-associated psoriasis and psoriatic arthritis treated with infliximab. *Br J Dermatol*. 2004;150(4):784–6. https://doi.org/10.1111/j.0007-0963.2004.05885.x.
10. Lindsey S. F., Weiss J., Lee E. S., Romanelli P. Treatment of severe psoriasis and psoriatic arthritis with adalimumab in an HIV-positive patient. *Journal of Drugs in Dermatology : JDD.* 2014;13(7):869–871.
11. Motolese A., Ceccarelli M., Macca L. et al. Novel Therapeutic Approaches to Psoriasis and Risk of Infectious Disease. *Biomedicines*. 2022;10(2):228.
12. Romita P., Foti C., Calianno G., Chiricozzi A. et al. Successful treatment with secukinumab in an HIV-positive psoriatic patient after failure of apremilast. *Dermatologic therapy*. 2022;35(8):e15610. https://doi.org/10.1111/dth.15610.
13. Liu Y., Foreman S. C., Joseph G. B. et al. Is treated HIV infection associated with knee cartilage degeneration and structural changes? A longitudinal study using data from the osteoarthritis initiative. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019;20(1):190. https://doi.org/10.1186/ s12891-019-2573-5.
14. Tomi A. L., Sellam J., Lacombe K. et al. Increased prevalence and severity of radiographic hand osteoarthritis in patients with HIV-1 infection associated with metabolic syndrome: data from the cross-sectional METAFIB-OA study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(12):2101–7. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209262.
15. Cepeda E. J., Williams F. M., Ishimori M. L. et al. The use of anti-tumour necrosis factor therapy in HIV-positive individuals with rheumatic disease. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(5):710–2. https://doi.org/10.1136/ard.2007.081513.
16. Paparizos V., Rallis E., Kirsten L., Kyriakis K. Ustekinumab for the treatment of HIV psoriasis. *JDermatolog Treat.* 2012;23(6):398–9. https://doi.org/10.3109/09546634.2011.579085.
17. Saeki H., Ito T., Hayashi M. et al. Successful treatment of ustekinumab in a severe psoriasis patient with human immunodeficiency virus infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29:1653–1655.
18. Yang J. J., Tsai M. S., Sun H. Y. et al. Autoimmune diseases-related arthritis in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Microbiol Immunol Infect*. 2015;48(2):130–6. https://doi.org/10.1016/j.jmii.2013.08.002.
19. Altman E. M., Centeno L. V., Mahal M., Bielory L. AIDS-associated Reiter's syndrome. *Ann Allergy*. 1994;72(4):307–16. PMID: 8154628.
20. Qian F., Yan Y., Huang J. et al. Use of ixekizumab in an HIV-positive patient with psoriatic arthritis. *Int J STD AIDS.* 2022;33(5):519–521. https://doi.org/10.1177/09564624221076289.
21. Bulbul R., Williams W. V., Schumacher H. R. Jr. Psoriatic arthritis. Diverse and sometimes highly destructive. *Postgrad Med.* 1995;97(4):97–9;103–6;108. PMID: 7716095.
22. Adizie T., Moots R. J., Hodkinson B. et al. Inflammatory arthritis in HIV positive patients: A practical guide. *BMC Infect Dis*. 2016;16:100. https://doi.org/10.1186/s12879-016-1389-2. PMID: 26932524; PMCID: PMC4774153.
23. Romero-Maté A., García-Donoso C., Córdoba-Guijarro S. Efficacy and safety of etanercept in psoriasis/psoriatic arthritis: an updated review. *Am J Clin Dermatol.* 2007;8(3):143–55. https://doi.org/10.2165/00128071-200708030-00002. PMID: 17492843.

24. Manfreda V., Esposito M., Campione E. et al. Apremilast efficacy and safety in a psoriatic arthritis patient affected by HIV and HBV virus infections. *Postgrad Med.* 2019;131(3):239–240. https://doi.org/10.1080/00325481.2019.1575613.
25. Youssef P. P., Bertouch J. V., Jones P. D. Successful treatment of human immunodeficiency virus-associated Reiter's syndrome with sulfasalazine. *Arthritis Rheum.* 1992;35:723–4.
26. Mahajan A., Tandon V., Verma S. Rheumatological manifestations in HIV infection. *JIACM*. 2006;7(2):136–44.
27. Schläpfer E., Fischer M., Ott P., Speck R. F. Anti-HIV-1 activity of leflunomide: a comparison with mycophenolic acid and hydroxyurea. *AIDS*. 2003;17(11):1613–20.
28. Maganti R., Reveille J., Williams F. Therapy insight: the changing spectrum of rheumatic disease in HIV infection. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008;4:428–38.
29. Yombi J. C., Maiter D., Belkhir L. et al. Iatrogenic Cushing's syndrome and secondary adrenal insufficiency after a single intra-articular administration of triamcinolone acetonide in HIV-infected patients treated with ritonavir. *Clin Rheumatol*. 2008;27 Suppl 2:S79–82.
30. Aboulafia D. M., Bundow D., Wilske K., Ochs U. I. Etanercept for the treatment of human immunodeficiency virus associated arthritis. *Mayo Clin Proc.* 2000;75:1093–8.
31. Sacchelli L., Patrizi A., Ferrara F., Bardazzi F. Apremilast as therapeutic option in a HIV positive patient with severe psoriasis. *Dermatol Ther.* 2018;31(6):e12719. https://doi.org/10.1111/dth.12719. PMID: 30358044.
32. Vílchez-Oya F., Orpinell Palacio L., Castillo Vilella M. et al. The use of secukinumab in an HIV-positive patient with axial spondyloarthritis: a case-based review. *Clin Rheumatol.* 2021;40(12):5111–5114. https://doi.org/10.1007/s10067-021-05922-1.
33. Gaylis N. Infliximab in the treatment of an HIV positive patient with Reiter's syndrome. *J Rheumatol*. 2003;30(2):407–11. PMID: 12563704.
34. Gaylis N. B. Long-term follow-up of an HIV-infected patient with reactive arthritis treated with infliximab. *J Clin Rheumatol.* 2012;18(3):153–4. https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e31824e9151. PMID: 22426582.
35. Calabrese L. H., Zein N., Vassilopoulos D. Safety of antitumour necrosis factor (anti-TNF) therapy in patients with chronic viral infections: hepatitis C, hepatitis B, and HIV infection. *Ann Rheum Dis*. 2004;63 Suppl 2(Suppl 2):ii18–ii24. https://doi.org/10.1136/ard.2004.028209. PMID: 15479865; PMCID: PMC1766782.
36. Carroll M. B., Fields J. H., Clerc P. G. Rheumatoid arthritis in patients with HIV: management challenges. *Open Access Rheumatol.* 2016;8:51–59. https://doi.org/10.2147/OARRR.S87312. PMID: 27843370; PMCID: PMC5098761.
37. Walker-Bone K., Doherty E., Sanyal K., Churchill D. Assessment and management of musculoskeletal disorders among patients living with HIV. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(10):1648–1661. https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew418. PMID: 28013196; PMCID: PMC5483171.
38. Myers B., Thibodeaux Q., Reddy V. et al. Biologic Treatment of 4 HIV-Positive Patients: A Case Series and Literature Review. *J Psoriasis Psoriatic Arthritis*. 2021;6(1):19–26. https://doi.org/10.1177/2475530320954279. PMID: 35784673; PMCID: PMC9249044.
39. Bourinbaiar A. S., Lee-Huang S. The non-steroidal anti-inflammatory drug, indomethacin, as an inhibitor of HIV replication. *FEBS Lett.* 1995;360(1):85–8. https://doi.org/10.1016/0014-5793(95)00057-g. PMID: 7875307.
40. Allegue F., Boixeda P., España A. et al. Síndrome de Reiter exacerbado por indometacina [Reiter's syndrome exacerbated by indomethacin]. *Med Cutan Ibero Lat Am.* 1989;17(2):113–6. Spanish. PMID: 2666796.
41. Stein C. M., Davis P. Arthritis associated with HIV infection in Zimbabwe. *J Rheumatol.* 1996;23(3):506–11. PMID: 8832993.
42. Pettersen F. O., Torheim E. A., Dahm A. E. et al. An exploratory trial of cyclooxygenase type 2 inhibitor in HIV-1 infection: downregulated immune activation and improved T cell-dependent vaccine responses. *J Virol*. 2011;85(13):6557–66. https://doi.org/10.1128/JVI.00073-11. PMID: 21490090; PMCID: PMC3126508.
43. Ulmer A., Müller M., Bertisch-Möllenhoff B., Frietsch B. Low dose prednisolone reduces CD4+ T cell loss in therapy-naive HIV-patients without antiretroviral therapy. *Eur J Med Res*. 2005;10(3):105–9. PMID: 15851376.
44. Ulmer A., Müller M., Bertisch-Möllenhoff B., Frietsch B. Low-dose prednisolone has a CD4-stabilizing effect in pre-treated HIV-patients during structured therapy interruptions (STI). *Eur J Med Res*. 2005;10(6):227–32. PMID: 16033711.
45. Masson C., Chennebault J. M., Leclech C. Is HIV infection contraindication to the use of methotrexate in psoriatic arthritis? *J Rheumatol*. 1995;22(11):2191. PMID: 8596175.
46. Mody G. M., Parke F. A., Reveille J. D. Articular manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2003;17(2):265–87. https://doi.org/10.1016/s1521-6942(03)00003-2. PMID: 12787525.
47. Tarr G., Makda M., Musenge E., Tikly M. Effect of human immunodeficiency virus infection on disease activity in rheumatoid arthritis: a retrospective study in South Africans. *J Rheumatol.* 2014;41(8):1645–9. https://doi.org/10.3899/jrheum.130896. PMID: 25028384.
48. Tourne L., Durez P., Van Vooren J. P. et al. Alleviation of HIV-associated psoriasis and psoriatic arthritis with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37(3 Pt 1):501–2. https://doi.org/10.1016/s0190-9622(97)70160-9. PMID: 9308575.
49. Galeazzi M., Giannitti C., Manganelli S. et al. Treatment of rheumatic diseases in patients with HCV and HIV infection. *Autoimmun Rev.* 2008;8(2):100–3. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2008.07.009. PMID: 18694850.
50. Naovarat B. S., Salazar G., Ishimori M. et al. Biological treatment usage in patients with HIV and rheumatic disease, 2003-2021: long-term safety and follow-up. *RMD Open.* 2022;8(2):e002282. https://doi.org/10.1136/rmdopen-2022-002282. PMID: 35863862; PMCID: PMC9310260.
51. Foisy M. M., Yakiwchuk E. M., Chiu I., Singh A. E. Adrenal suppression and Cushing's syndrome secondary to an interaction between ritonavir and fluticasone: a review of the literature. *HIV Med.* 2008;9(6):389–96. https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2008.00579.x.
52. Kvale D., Ormaasen V., Kran A. M. et al. Immune modulatory effects of cyclooxygenase type 2 inhibitors in HIV patients on combination antiretroviral treatment. *AIDS*. 2006;20(6):813–20. https://doi.org/10.1097/01.aids.0000218544.54586.f1. PMID: 16549964.
53. Prebensen C., Trøseid M., Ueland T. et al. Immune activation and HIV-specific T cell responses are modulated by a cyclooxygenase-2 inhibitor in untreated HIV-infected individuals: An exploratory clinical trial. *PLoS One*. 2017;12(5):e0176527. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176527. PMID: 28464042; PMCID: PMC5413033.

Информация об авторах

Шашко Ксения Сергеевна, ординатор первого года, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация, kseniya.shashko@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-0080-117X; **Гайдукова Инна Зурабиевна**, доктор медицинских наук, заместитель директора НИИ ревматологии, профессор кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э. Э. Эйхвальда, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация, ubp1976@list.ru, https://orcid.org/0000-0003-3500-7256.

Information about authors

Ksenia S. Shashko, sixth year student of the Faculty of Medicine, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation, kseniya.shashko@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-0080-117X; **Inna Z. Gaydukova**, Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director of the Research Institute of Rheumatology, Professor of the Department of Therapy, Rheumatology, Examination of Temporary Disability and Quality of Medical Care named after. E.E. Eichwald, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation, ubp1976@list.ru, https://orcid.org/0000-0003-3500-7256.

Обзорная статья
УДК 616.153.922-06 : 616.132-007.271.019.941
https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-32-43

ДИСЛИПИДЕМИЯ КАК ПРИЧИНА РАЗВИТИЯ АОРТАЛЬНОГО СТЕНОЗА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ

В. А. КОРНЕВА, Т. Ю. КУЗНЕЦОВА

Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Россия

Поступила в редакцию 22.01.2025; одобрена после рецензирования 26.02.2025; принята к публикации 19.03.2025

Резюме

Введение. Аортальный стеноз (АС) – третья по частоте причина смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. АС является мультифакторным заболеванием, при этом дислипидемия – один из возможных этиопатогенеических механизмов его развития. Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) представляет собой генетическое заболевание с повышением уровня общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) с рождения.

Цель: проанализировать вклад дислипидемии и повышенного уровня Лп(а) в формирование АС у пациентов с СГХС.

Материалы и методы. Обследовано 134 пациента с гетерозиготной СГХС (средний возраст 52,9±3,2 лет, мужчин 85 (63,4%)), из них у 10 (7,46%) пациентов выявлен АС. СГХС диагностировалась по критериям Dutch Lipid Clinic Network. Концентрацию липопротеида(а) (Лп(а)) измеряли с помощью турбометрического метода.

Результаты. У пациентов с СГХС и АС выявлены более высокие уровни ОХС (11,88±1,83 ммоль/л по сравнению с 9,85±1,47 ммоль/л без АС, p<0,01); ХС ЛНП (9,24±1,2 ммоль/л по сравнению с 7,23±1,34 ммоль/л без АС, p< 0,001). Уровень ТГ повышает ОШ АС в 2 раза (ОШ 1,97 [1,33; 2,87], p=0,0007). Увеличение Лп(а) на 1 единицу измерения (1 г/л) приводит к повышению ОШ АС в 10,6 раз (ОШАС = 10,5 [5,0; 21,9] p=0,0017).

Выводы: Повышение уровня ОХС и ХС ЛНП, ТГ, Лп(а) ассоциируется с развитием АС у пациентов с СГХС.

Ключевые слова: *аортальный стеноз, дислипидемия, липопротеин(а)*

Для цитирования: Корнева В. А., Кузнецова Т. Ю. Дислипидемия как причина развития аортального стеноза. Обзор литературы. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2025;104(1):32–43. https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-32-43.

* **Автор для переписки:** Виктория Алексеевна Корнева, Петрозаводский государственный университет, 185035, Россия, Респ. Карелия, Петрозаводск, пр. Ленина, д. 33. E-mail: vikkorneva@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-2231-4695.

Review article

DYSLIPIDEMIA AS A CAUSE OF AORTIC STENOSIS. REVIEW OF LITERATURE AND OWN EXPERIENCE OF MONITORING PATIENTS WITH FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

VICTORIA A. KORNEVA, TATIANA YU. KUZNETSOVA

Petrozavodsk State University, Petrozavodsk Russia

The article was submitted 22.01.2025; approved after reviewing 26.02.2025; accepted for publication 19.03.2025

Summary

Introduction. Aortic stenosis (AS) is the third leading cause of death from cardiovascular disease. AS is a multifactorial disease, and dyslipidemia is one of the possible etiopathogenetic mechanisms of its development. Familial hypercholesterolemia (FH) is a genetic disorder characterized by elevated total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol levels from birth.

Aim: to analyze the contribution of dyslipidemia and elevated Lp(a) levels to the formation of AS in patients with FH.

Materials and methods: 134 patients with heterozygous FH were examined (mean age 52.9±3.2 years, 85 (63.4%) men), of which 10 (7.46%) patients were diagnosed with AS. FH was diagnosed according to the Dutch Lipid Clinic Network criteria. Lipoprotein(a) (Lp(a)) concentration was measured using the turbometric method.

Results. In patients with FH and AS, higher levels of total cholesterol were detected (11.88±1.83 mmol/l compared with 9.85±1.47 mmol/l without AS, p<0.01); higher levels of LDL cholesterol (9.24±1.2 mmol/l compared with 7.23±1.34 mmol/l without AS, p<0.001). An increase in Lp(a) by 1 unit of measurement (1 g/l) leads to a 10.6-fold increase in the OR for AS (OR = 10.5 [5.0; 21.9] p=0.0017).

Conclusions: Increased levels of total cholesterol and LDL cholesterol, Lp(a) are associated with the development of AS in patients with FH..

The role of extraoral TAS2Rs and mechanisms of its regulation remain uncertain, that requires further research, including the field of respiratory pathology.

Keywords: *aortic stenosis, dyslipidemia, lipoprotein(a)*

For citation: Korneva V. A., Kuznetsova T. Yu. Dyslipidemia as a cause of aortic stenosis. Review of literature and own experience of monitoring patients with familial hypercholesterolemia. ***New St. Petersburg Medical Records***. 2025;104(1):32–43. https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-32-43.

* **Corresponding author:** Victoria A. Korneva, Petrozavodsk State University, 33, Lenin str., Petrozavodsk, 185035, Russia. E-mail: vikkorneva@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-2231-4695.

© CC В. А. Корнева, Т. Ю. Кузнецова, 2025

Стеноз аортального клапана (АС) – наиболее частое заболевание клапанного аппарата сердца [1]. Дегенеративный стеноз аортального клапана (АК) — третья по частоте причина смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). За последнее десятилетие частота развития заболевания неуклонно растет. В связи с высокой распространенностью данного заболевания у лиц пожилого возраста (частота дегенеративного АС составляет 4–5% у лиц старше 65 лет, а у лиц старше 80 лет 15–20%) [2, 3] и отсутствием эффективного медикаментозного лечения на настоящий момент [4] предполагается значимый рост частоты встречаемости данного заболевания.

Дегенеративный кальцинированный АС независимо от степени его тяжести приводит к повышенному риску развития инфаркта миокарда, нарушению мозгового кровообращения, сердечной недостаточности и внезапной смерти, являясь жизнеугрожающим состоянием [5]. В связи с этим выявление основных факторов, способствующих развитию и прогрессированию АС, крайне важно.

В настоящее время на ведущее место среди причин развития АС выходит дегенерация (кальцинирование) створок нормального трехстворчатого аортального клапана (АК), на долю которой приходится почти 80% случаев. Ревматическая этиология встречается всего у 10% больных со стенозом устья аорты, причем чаще всего в таких случаях АС сопровождается поражением митрального клапана, т. е. не является изолированным [6].

Этиопатогенетические аспекты развития АС

АС является мультифакторным заболеванием, имеющим схожие механизмы развития с атеросклеротической коронарной болезнью сердца [7].

Доказано, что клапанный кальциноз представляет собой активный патологический процесс, включающий хроническое воспаление, липидную инфильтрацию [8], образование кальциевых депозитов, активацию ренин-ангиотензиновой системы [9]. Центральными в патофизиологии развития дегенеративного стеноза АК являются механический стресс и повреждение створок АК [10]. Гемодинамический стресс приводит к повреждению и дисфункции эндотелия в створках клапана. Далее происходит аккумуляция липидов в области воспаления, преимущественно ХС ЛНП и Лп(а).

Процесс формирования АС может быть условно разделен на два этапа: начальную фазу, когда превалируют липидная инфильтрация, повреждение и воспаление в клапане, и фазу прогрессирования, когда активируются факторы прокальцификации и проостеогенеза [11], что сопровождается утолщением створок, их склерозированием, кальцифицикацией и потерей подвижности; в створках откладываются липидные депозиты, рядом с которыми формируются микрокальцинаты [12]. Считается, что формирование микрокальцинатов связано с клеточной гибелью, высвобождением апоптотических телец, морфологически схожих с матриксными везикулами костей, содержащими компоненты, необходимые для образования кальциевых кристаллов: кристаллы гидроксиапатита ионы кальция и неорганического фосфата [13].

Депозиты гидроксиапатита провоцируют провоспалительный ответ макрофагов, создавая порочный круг «кальцификация-воспаление» в дебюте заболевания [14]. В фазе прогрессирования липидная инфильтрация и локальное воспаление отходят на второй план, уступая место процессам активной оссификации. При АС коллаген накапливается в АК, создавая условия для доминирующей в последующем кальцификации. Эти фибротические процессы в клапане протекают на фоне повреждения эндотелия [16] и снижения продукции оксида азота, активизации РААС [17]. Локально в клапане происходит преобразование ангиотензина I в ангиотензин II, оказывающий профибротический эффект [18]. В кальцинированных клапанах преобладает экспрессия рецепторов 1 типа, что способствует развитию фибротических процессов [18]. Активированная РААС на системном уровне способствует возникновению и персистированию артериальной гипертензии с повышением механической нагрузки на аортальный клапан [19]. Остеопороз независимо от возраста пациента, повышает риск развития сосудистой кальцификации и способствует ухудшению прогноза, связанного с сердечно-сосудистыми заболеваниями [20].

Конкретные генетические предикторы кальцификации неизмененного аортального клапана в настоящее время не известны. Описан «ген клапанной кальцификации» NOTCH1 в хромосоме 9q34-35. Мутация в этой области способствует формированию как двустворчатого АК, так и ускоренной кальцификации нормального АК [21].

В популяции больных кальцинированным поражением аортальных створок выявлено повышение средних значений общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), триглицеридов (ТГ) и липопротеина(а) [22]. Причем уровень ОХС оказался выше, чем у больных ишемической болезнью сердца. Этиотропная роль ХС ЛНП в повышении риска развития клапанного кальциноза продемонстрирована в Cardiovascular Health Study [23], а также подтверждена в ряде исследований [24-26]. Дислипидемия может рассматриваться как связующее звено между потерей

костной ткани и клапанной кальцификацией: пациенты с более низкой плотностью костной ткани и остеопорозом страдают более тяжелым атеросклерозом и клапанным кальцинозом [27]. В эксперименте на животных показано, что гиперлипидемия на фоне гиперхолестериновой диеты усиливает окислительный стресс в эндотелии створок клапана, приводя к повышению содержания окисленных ЛНП и воспалительной инфильтрации тучными клетками, макрофагами и Т-лимфоцитами [28]. Клиническая ассоциация ЛНП и кальциноза аортального клапана оценена в исследовании CHARG [29], где генетически обусловленное повышение ХС ЛНП приводило к увеличению частоты как кальциноза АК, так и кальцинированного аортального стеноза за 15 лет наблюдения. Роль ХС ЛВП в формировании кальцинированного АС требует уточнения. Антиатерогенные и противовоспалительные свойства ХС ЛВП препятствуют формированию и прогрессированию заболевания. Установлено, что увеличение соотношения ОХС/ХС ЛВП и низкий сывороточный уровень ХС ЛВП связаны с быстрым прогрессированием АС [30]. Более того, в человеческих клапанах, пораженных кальцинозом, содержание ЛВП снижено [31]. Потенциальная протективная роль ХС ЛВП при АС может реализоваться через предупреждение окисления ХС ЛНП, активацию экспрессии молекул адгезии, увеличение продукции оксида азота и ингибирование апоптоза [16]. Тем не менее, другие исследования свидетельствуют, что уровень ХС ЛВП может способствовать развитию АС. В удаленных во время операции аортальных человеческих клапанах аполипопротеин А1, содержащийся в ХС ЛВП, локализовался внутри кальцинатов и инициировал продукцию амилоида, который способствовал трансформации интерстициальных клеток в остеобласты [32]. Исследования, проведенные на кроликах с гиперхолестеринемией, показали, что введение стимулятора апоА1 вызывает кальцификацию АК и формирование АС, при этом происходит как утолщение створок, так и сужение просвета клапана [33]. В дополнение к холестерину ЛНП и липопротеину (а) существуют другие факторы, такие как возраст, артериальная гипертензия, пропротеинконвертаза субтилизин/кексин 9-го типа (PCSK9) и триглицериды, которые могут способствовать развитию АС [4].

Повышенный уровень ТГ и ремнантного холестерина связан, в том числе и генетически, с повышенным риском развития АС, что дает обоснование роли повышенных уровней ТГ. Низкий уровень ХС ЛНП, вероятно, уменьшает развитие АС, а также и ишемической болезни сердца [34].

Факторы риска, связанные с АС, можно разделить на три типа: дегенеративные, гемодинамические и метаболические [4].

В последние годы активно обсуждается сходство процессов, приводящих к сенильному (возрастному) кальцинозу АК с атеросклерозом и остеогенезом. Кальцификация происходит в результате генетически детерминированного аутоиммунного воспаления, которое сопровождается нарушением баланса между образованием и разрушением внутриклеточного матрикса (дезорганизация коллагена, фрагментация эластина, фиброзирование, эктопическая кальцификация клапанных структур). При этом эластическая мембрана створки погружается в ее более глубокие слои и происходит разрушение эндотелия путем апоптоза, что, по-видимому, указывает на генетическую предопределенность этих процессов. В месте поражения начинает усиливаться клеточная инфильтрация при активизации Т-лимфоцитов (Т-хелперов), которые вырабатывают γ-интерферон. Увеличивается синтез коллагена, экстрацеллюлярного матрикса, а также синтез маркеров гладкомышечных клеток α-актина и десмина. В дальнейшем на макрофагах, осевших на створках, синтезируется остеопонтин, регулирующий процессы оссификации и кальциноза [35, 36].

Много общего процессы кальцификации створок АК имеют и с атеросклерозом. Как и при формировании атеросклеротических бляшек, в месте отложения кальция обнаруживают атерогенные липопротеиды и медиаторы воспаления (макрофаги, Т-лимфоциты). Кроме того, при гистологическом исследовании створок кальцинированного АК было выявлено, что их структура имеет некоторое сходство с атеросклеротической бляшкой. Однако мнения авторов на этот счет различаются, некоторые из них полагают, что сходство с атеросклерозом ограничивается развивающимся при АС воспалением, отложением липидов и кальцификацией [35–36]. Как и при атеросклерозе коронарных артерий, инициирующим механизмом формирования АС является эндотелиальная дисфункция с последующим субэндотелиальным накоплением окисленных липидов и липопротеидов (преимущественно холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП) и липопротеида(а) (Лп(а)), приводящих к инфильтрации макрофагами и Т-клетками, с последующим воспалением, а также с ремоделированием внеклеточного матрикса и кальцификацией [37–39]. Выделены общие факторы риска (ФР) АС и коронарного атеросклероза: возраст, мужской пол, курение, артериальная гипертония, уровень ХСЛНП, и липопротеид(а) [40]. Однако кальцификация створок при АС сопровождается повышением их жесткости, в противоположность этому при коронарным атеросклерозе ключевым моментом является разрыхление, нестабильность атеросклеротической бляшки.

На сегодняшний день доказана роль Лп(а) в развитии АС [41–42]. Интересно, что специфической роли Лп(а) в развитии АС у пациентов с уже имеющейся ИБС не выявлено [7]. Лп(а) состоит из ЛНП-подобной частицы и апобелка(а) (апо(а)), который несет на себе значительное количество провоспалительных окисленных фосфолипидов [42, 43]. Апо(а) представляет собой белок, кодируемый геном LPA, гомологичный плазминогену [43]. Точный патофизиологический механизм атерогенеза и развития аортального стеноза на фоне высокого Лп(а) неизвестен. Атерогенность Лп(а) в шесть раз выше, чем ХС ЛНП, и может быть опосредована не только его ускоренным накоплением в атеросклеротической бляшке, но и участием в клеточной передаче сигналов [44]. Кроме того, Лп(а) усиливает активность хронического субклинического воспаления и прогрессирования роста атеросклеротической бляшки, в том числе из-за его взаимодействия с окисленными фосфолипидами [43]. Окисленные фосфолипиды переносятся Лп(а) посредством ковалентного присоединения к апо(а), поддерживая хроническое воспаление, атерогенез и процессы кальцификации [45]. Частицы этого липопротеина проникают через интиму створок аортального клапана, вызывая воспаление и кальцификацию с последующей деформацией створок [45].

В более ранних рекомендациях и консенсусных документах пороговым значением уровня Лп(а)в сыворотке крови считался уровень 50 мг/дл или выше, повышающего 10-летний риск [44]. Осенью 2022 г. EAS опубликовало согласительный документ о роли Лп(а) как в повышении риска АССЗ, так и аортального стеноза [44]. Консенсус EAS 2022 г. определил пороговое значение Лп(а) для «исключения» риска ССЗ менее 30 мг/дл [42]. В клинических рекомендациях Российского кардиологического общества «Нарушения липидного обмена» 2023 г. также отдельное внимание уделено гиперлипопротеинемии(а) и его пороговым значениям для определения ССР и подходам к коррекции данного нарушения [46]. Диапазон значений Лп(а) между 30 мг/дл и 50 мг/дл является «серой» зоной, когда следует учитывать возможный риск, связанный с Лп(а), а также другие факторы риска ССЗ [42, 46]. При значении Лп(а) >180 мг/дл риск ССЗ эквивалентен риску пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (СГХС) [46]. Концентрация Лп(а) в крови генетически обусловлена и сохраняется на одном уровне в течение всей жизни человека, однако возможны незначительные колебания его уровня.

Роль Лп(а) как фактора глобального сердечно-сосудистого риска представлена на рисунке.

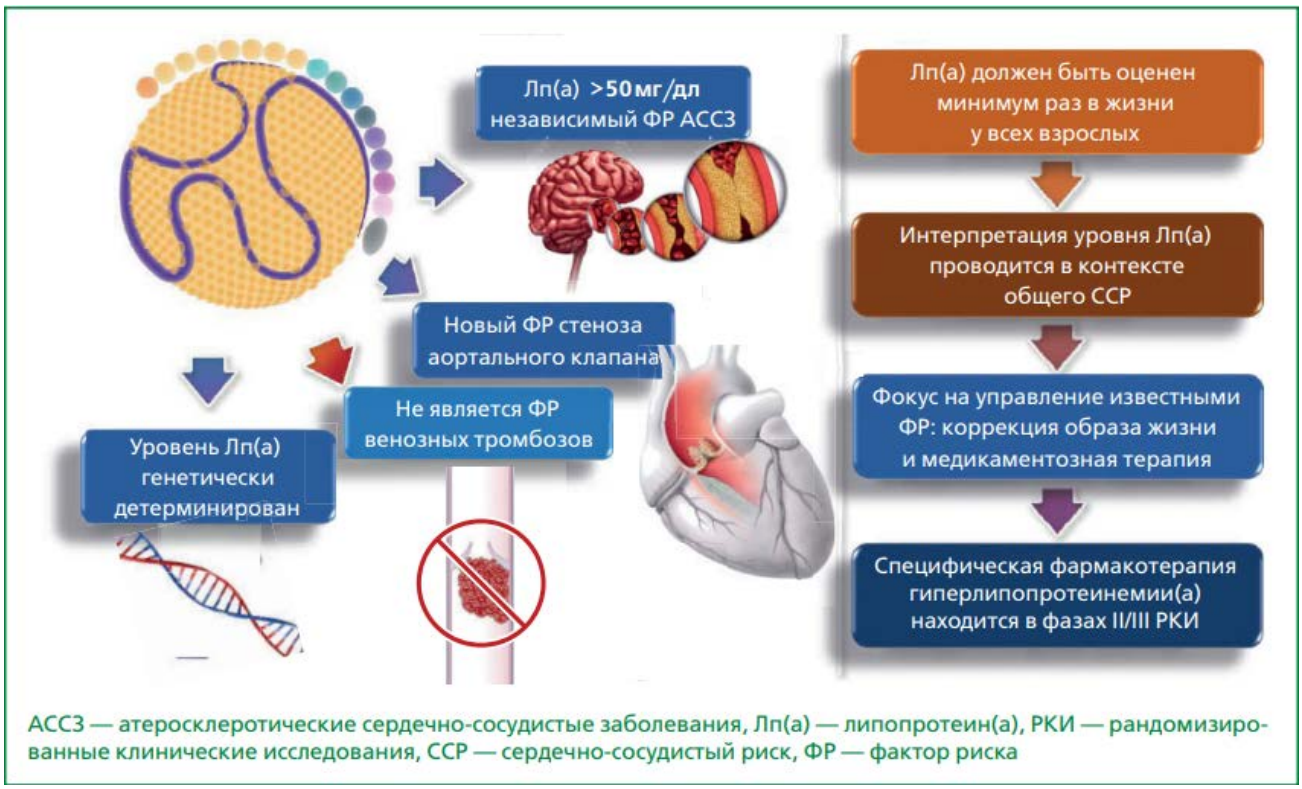

Рисунок. Липопротеин(а) как фактор глобального сердечно-сосудистого риска согласно Creative Commons Attribution-NonCommercial NoDerivs License (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) (цит. по Е. А. Полякова [45])
Figure. Lipoprotein(a) as a global cardiovascular risk factor according to Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

Поскольку кальцинированный АС в большинстве случаев развивается на фоне гиперлипидемии, логично предположить, что медикаментозная коррекция нарушений липидного обмена могла бы замедлить прогрессирование заболевания или даже вызвать его регресс, что наблюдается, например, на фоне применения статинов при атеросклерозе. Существуют противоречивые данные о влиянии терапии статинами на содержание Лп(а) в сыворотке крови [48]. В нескольких экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что статины способны блокировать сигнальные молекулы, инициирующие формирование участков костной ткани в клапане [11]. Применение именно статинов на ранних стадиях кальцинированного АС помогало отсрочить формирование аортального стеноза [49, 50]. Однако существуют данные проспективных плацебо-контролируемых исследований, свидетельствующие об отсутствии эффекта терапии статинами при кальцинированном АС [51, 52].

Не получено также данных о способности эзетимиба снижать уровень Лп(а) [53].

PCSK-9 таргетная терапия продемонстрировала возможность снижения уровня Лп(а) на 25–30% [54–56].

Поскольку синтез и секреция PCSK-9 обнаружены в тканях створок АК, ингибирование данного фермента может представлять собой терапевтическую стратегию при АС [57].

Коррекция образа жизни не приводит к существенным изменениям Лп(а). В настоящее время не существует лекарственных препаратов, одобренных для целевого воздействия на уровень Лп(а), но идут исследования II и III фаз новых препаратов (например, пелакарсен, олпасиран, мувалаплин) [58, 59]. Продемонстрирован вклад плазмафереза в снижение уровня Лп(а) [60].

Будущие исследования определенно должны оценить взаимосвязь между Лп(а) и скоростью прогрессирования АС, а также ответ на специфическую терапию, снижающую уровень Лп(а) [61]. Решающая роль Лп(а) может объяснить ограниченную эффективность терапии, снижающей уровень холестерина при АС [62–63].

Помимо широко известных модифицируемых факторов риска ССЗ, в последнее время активно изучается роль генетических факторов, провоспалительных агентов, маркеров аутоимунных заболеваний, и др. [64].

АС у пациентов с семейной гиперхолестеринемией

СГХС является аутосомно-доминантным заболеванием, обусловленным наличием мутаций в генах рецептора липопротеидов низкой плотности (LDLR), апобелка B (APOB), PCSK9, а в аутосомно-рецессивной форме – в гене белка-адаптера рецептора липопротеидов низкой плотности (LDLRAP1), сопровождающихся значимым повышением уровня ХС ЛНП с рождения [65]. В зависимости от наследования различают гетерозиготную и гомозиготную формы СГХС. Наиболее тяжелым вариантом СГХС является гомозиготная форма, являющаяся редким (орфанным) заболеванием и встречающаяся в популяции у 3–6 человек на млн [66]. Уровень ХС ЛНП у пациентов с гомозиготной СГХС может достигать 12–14 ммоль/л с рождения, в связи с чем риск развития ССЗ крайне высок уже в детском и молодом возрасте [67, 68]. Патогномоничным признаком гомозиготной СГХС является поражение корня аорты и аортального клапана, встречающиеся в 63–100% случаев [67], а кальцификация аортального клапана достигает 100% [69, 70].

Гетерозиготная форма СГХС (геСГХС) встречается, согласно последним эпидемиологическим оценкам в мире, с частотой 1:313 человек [72], в России – 1:173 [73]. При геСГХС может выявляться АС с частотой, превышающей общепопуляционную. Так, данные исследовательской программы SAFEHEART продемонстрировали, что частота протезирования АК была в 4,36 раза выше у пациентов с СГХС, чем у здоровых родственников. Средняя частота протезирования АК у пациентов с СГХС составила 1,7 случая на 1000 пациентов в год по сравнению с соответствующей частотой в 7,7 раза при ССЗ [62].

На сегодняшний день для диагностики гетерозиготной СГХС предложено использовать критерии Голландских липидных клиник (табл. 1).

Таблица 1

Критерии диагностики DLCN [74]

Table 1

DLCN diagnosis criteria

Модифицированные Голландские диагностические критерии СГХС	
Семейный анамнез	Баллы
Наличие у родственника первой степени родства раннего (у мужчин ранее 55 лет, у женщин ранее 60 лет) ССЗ атеросклеротического генеза (ИБС, атеротромботический ишемический инсульт, ТИА, периферический атеросклероз с атеросклеротическими бляшками, стенозирующими просвет сосуда ≥50%)	1

Родственника первой степени родства с ксантомами сухожилий и/или липоидной дуги роговицы или дети моложе 18 лет с ХС ЛНП >95-го перцентиля с учетом пола и возраста	2
История заболевания	
Ранняя ИБС (у мужчин <55 лет; у женщин <60 лет)	2
Раннее (у мужчин <55 лет; у женщин <60 лет) поражение мозговых или периферических артерий: атеротромботический ишемический инсульт, ТИА или периферический атеросклероз с атеросклеротическими бляшками, стенозирующими просвет сосуда ≥ 50%	1
Физикальное обследование	
Ксантомы сухожилия	6
Липоидная дуга роговицы у пациентов моложе 45 лет	4
Лабораторная диагностика (при нормальных значениях ТГ)	
ХС ЛНП ≥8,5 ммоль/л (≥328 мг/дл)	8
6,5–8,4 ммоль/л (251–327 мг/дл)	5
5,0–6,4 ммоль/л (193–250 мг/дл)	3
4,0–4,9 ммоль/л (155–192 мг/дл)	1
Генетическое обследование	
Обнаружение функциональных мутаций LDLR, APOB или PCSK9	8
Диагноз СГХС	
Определенный	≥8 баллов
Вероятный	6–8 баллов
Возможный	3–5 баллов

Нами проведено исследование, в котором мы проанализировали вклад дислипидемии и повышенного уровня ЛП(а) в формирование АС у пациентов с СГХС.

Обследовано 134 пациента с геСГХС (средний возраст 52,9±3,2 лет, мужчин 85 (63,4%), из них у 10 (7,46%) пациентов выявлен АС. СГХС диагностировалась по критериям Dutch Lipid Clinic Network. Проанализированы показатели липидного спектра, уровень Лп(а). Всем пациентам был выполнен общий анализ крови, а также определен уровень ОХС, триглицеридов (ТГ), ХС ЛВП, концентрация ХС ЛНП, также был рассчитан уровень корригированного ХС ЛНП, учитывающего холестерин, входящий в состав Лп(а): ХС ЛНПкорр = ХС ЛНП — 0,3×Лп(а)/38,7 (где Лп(а) концентрация липопротеида(а) в мг/дл). Концентрацию липопротеида(а) измеряли с помощью турбометрического метода.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в анамнезе была у 9-ти (90%) пациентов с АС, у 65 (52,4%) без АС. Инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе был у 6-ти (60%) пациентов с АС и у 38 (30,6%) без АС. Ксантомы выявлены у 9 (90%) пациентов с АС и у 19(16,7%) без АС, p<0/001.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, до включения в исследование у всех пациентов было получено письменное информированное согласие. Исследование одобрено локальным Этическим комитетом. Всем пациентам были выполнены трансторакальное эхокардиографическое и доплерэхокардиографическое исследование (аппарат Vivid 7). АС диагностировался на основании рекомендаций ESC, 2021 [75]. АС расценивали как тяжелый при среднем градиенте ≥40 мм рт. ст., пиковая скорость ≥4,0 м/сек, площади аортального клапана ≤1 см^2 (или ≤0,6 см2/м^2).

У 6-ти (60%) пациентов был выявлен тяжелый АС. 4-м пациентам выполнено оперативное лечение. Статическая обработка результатов проводилась с помощью программы Statistica 10. Были оценены достоверность различий показателей липидного спектра у пациентов с АС, отношения шансов (ОШ) развития АС, влияние на отношения шансов (ОШ) развития АС у пациентов с СГХС показателей липидного спектра и уровня Лп(а).

Результаты

Пациенты с геСГХС и АС были старше (возраст 60,8±11,7 лет) лиц без АС (48,72± 13,99) (p=0,0049). Показатели липидного спектра представлены в таблице 2. У пациентов с геСГХС и АС до начала гиполипидемической терапии выявлены более высокие уровни ОХС (11,88±1,83 ммоль/л по сравнению с 9,85±1,47 ммоль/л без АС, p<0,01); ХС ЛНП (9,24±1,2 ммоль/л по сравнению с 7,23±1,34 ммоль/л без АС, p< 0,001); ХС неЛВП (10,33±1,91 ммоль/л по сравнению с 8,19±1,68 ммоль/л без АС, p<0,001). Количество баллов по шкале DLCN у пациентов с АС 14,39± 5,32, без АС – 10,21±3,98 (p=0,0019).

Таблица 2

Клинико-лабораторные показатели пациентов с геСГХС и аортальным стенозом

Table 2

Clinical and laboratory parameters of patients with heterozygous familial hypercholesterolemia and aortic stenosis

Показатели	Пациенты с АС (n=10)	Пациенты без АС (n=124)	Достоверность
	Mean ±StD	Mean ± StD	p
Возраст, лет	61,3±11,5	48,81±13,78	<0,05
ОХС до терапии, ммоль/л	11,88±1,83	9,85±1,47	<0,01
ХС ЛНП до терапии, ммоль/л	9,24±1,2	7,23±1,34	<0,001
ХС ЛВП до терапии, ммоль/л	1,52±0,23	1,51±0,44	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,62±0,73	1,48±0,32	>0,05
ХСне ЛВП до терапии, ммоль/л	10,33 ± 1,91	8,17±1,68	<0,001
Лп(а), г/л	1,13±0,71	0,35±0,41	<0,001
Глюкоза, мкмоль/л	5,33±0,81	5,13±1,74	>0,05
DLCN, баллы	14,39± ,32	10,22±3,98	0,0019

При большем уровне ОХС в 2,1 повышается ОШ АС при СГХС (ОШ 2,09 [1,38; 3,10], p<0,001). Повышенный уровень ХС ЛНП в 2,8 раз повышает ОШ АС при СГХС (ОШ 2,8 [1,59; 4,79], p=0,0003). Уровень ТГ повышает ОШ АС в 2 раза (ОШ 1,97 [1,33; 2,87], p=0,0007). При анализе влияния показателей Лп(а) на ОШ развития АС при СГХС выявлено, что увеличение Лп(а) на 1 единицу измерения (1 г/л) приводит к повышению ОШ в 10,6 раз (ОШАС = 10,5 [5,0; 21,9] p=0,0017).

Наличие ИБС и ИМ при СГХС повышает риск развития АС (для ИБС ОШ 8,61 [1,07; 69,11], p=0,043; для ИМ ОШ 3,92 [1,09; 14,37], p=0,035). Сочетание ИМ и нарушения мозгового кровообращения в 4,92 раз повышает риск развития АС (ОШ 4,92 [1,22; 19,61], p=0,021). Наличие сухожильных ксантом значимо влияет на развитие АС (ОШ 50,3 [6,02;413,00], p<0,001).

Обсуждение

Основным ограничением данного исследования представляется разный возраст пациентов в группах сравнения, который влияет на уровни холестерина в сторону увеличения таковых в более старшей группе. Кроме того, немногочисленность группы пациентов с СГХС и АС, представляемая в исследовании, также могла явится ограничением исследования.

АС представляет собой многофакторный процесс, при этом следует помнить, что частота ревматической этиологии при АС на сегодняшний день составляет менее 10%. Стеноз аортального клапана является следствием сложного заболевания с генетическими и негенетическими факторами риска. Среди них такие липидные факторы, как ХС ЛНП и Лп(а) [22].

По данным нашего исследования, повышенный уровень ОХС в два раза повышает ОШ развития АС при СГХС а повышенный уровень ХС ЛНП – в 2,8 раз.

В литературе активно обсуждается роль ТГ в формировании АС, однако полученные результаты не однозначны, что требует продолжения изучения данного вопроса. Повышенный уровень ТГ и ремнантного холестерина связан, в том числе и генетически, с повышенным риском развития АС, что дает обоснование роли повышенных уровней ТГ [34]. Нами также выявлено влияние повышенного уровня ТГ у пациентов СГХС; ОШ развития АС увеличивалось в два раза.

В нашем исследовании показано, что Лп(а) является значимым фактором, определяющим развитие АС при СГХС. При анализе влияния показателей Лп(а) на ОШ развития АС при СГХС получено, что увеличение Лп(а) на одну единицу измерения (1 г/л) приводит к повышению ОШ в 10,6 раз. Эти данные подтверждают результаты наблюдательной программы SAFEHEART у пациентов с СГХС [62]. Точный патофизиологический механизм атерогенеза и развития аортального стеноза на фоне высокого Лп(а) неизвестен. Возможно,

влияние Лп(а) на формирование АС связано с его значимой атерогенностью, а также провоспалительным действием.

В исследовании P. Mata не продемонстрировано влияние продолжительности приема статинов на развитие АС [76]. Результаты исследования P. Mata et al. (2021) могут привести к новой парадигме ведения пациентов с СГХС, направленной на предотвращение развития АС путем определения общей интенсивности и времени воздействия на уровень ХС ЛНП, повышенного Лп(а) [76].

В связи с этим практическому врачу важно обращать внимание на дислипидемию, в том числе и генетически обусловленную (СГХС), и уметь ее диагностировать. Результаты нашего исследования, проведенного у пациентов с СГХС, продемонстрировали, что у пациентов с геСГХС и АС до начала гиполипидемической терапии выявлены более высокие уровни ОХС и ХС ЛНП. Наличие ИБС и ИМ при СГХС повышало риск развития АС.

Выводы

Таким образом, клапанный кальциноз представляет собой активный патологический процесс, в основе которого несколько механизмов: генетическая предрасположенность, гемодинамический стресс, повреждение и дисфункция эндотелия, хроническое воспаление, и другие. Немаловажную роль имеет липидная инфильтрация с аккумуляций липидов в створках клапана. В нашем исследовании показано, что повышение уровня ОХС и ХС ЛНП, ТГ, Лп(а) ассоциируется с развитием аортального стеноза у пациентов с СГХС.

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Contribution of authors

The authors contributed equally to this article.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

Список источников

1. Бокерия Л. А., Гудкова Р. Г. Сердечно-сосудистая хирургия – 2008. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М., 2009.
2. Мурсалимова А. И., Гендлин Г. Е., Сторожаков Г. И. Особенности течения и диагностики аортального стеноза // Атмосфера. Новости кардиологии. 2013. № 1. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-techeniya-i-diagnostiki-aortalnogo-stenoza (дата обращения: 05.01.2025).
3. Baumgartner H., Falk V., Bax J. J. et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease // Eur Heart J. 2017. Vol. 8, № 36. P. 2739–2791. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391.
4. Mathieu P., Boulanger M. C., Bouchareb R. Molecular biology of calcific aortic valve disease: towards new pharmacological therapies // Expert Rev Cardiovasc Ther. 2014. 12(7). 851–862. https://doi.org/10.1586/147.
5. Hjortnaes J., Aikawa E. Calcific Aortic Valve Disease. URL: http://cdn.intechopen.com/pdfs/24205/InTechCalcific_aortic_valve_disease.pdf (дата обращения: 05.01.2025).
6. Freeman R. V., Otto C. M. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies // Circulation. 2005. Vol. 111, № 24. P. 3316–26. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.486738.
7. Бурдейная А. Л., Афанасьева О. И., Ежов М. В. и др. Генотип, фенотип и уровень липопротеида(а) у больных аортальным стенозом в зависимости от наличия ишемической болезни сердца // Атеросклероз и дислипидемии. 2020. № 4. С. 35–43. https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2020.04.0005.
8. Hulin A., Hego A., Lancellotti P. et al. Advances in pathophysiology of calcific aortic valve disease propose novel molecular therapeutic targets // Front Cardiovasc Med. 2018.5.21. https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00021.
9. Rajamannan N. M., Moura L. The lipid hypothesis in calcific aortic valve disease: the role of the multi-ethnic study of atherosclerosis // Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2016. Vol. 36. P. 774–6. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.307435.
10. Pawade T., Newby D., Dweck M. Calcification in Aortic Stenosis. The Skeleton Key // J Am Coll Cardiol. 2015. Vol. 66. P. 561–77. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.05.066.
11. Rajamannan N. M. Oxidative-mechanical stress signals stem cell niche mediated Lrp5osteogenesis in eNOS(-/-) null mice // J Cell Biochem. 2012. Vol. 113, № 5. P. 1623–34. https://doi.org/10.1002/jcb.24031.
12. Bonetti A., Marchini M., Ortolani F. Ectopic mineralization in heart valves: new insights from in vivo and *in vitro* procalcific models and promising perspectives on noncalcifiable bioengineered valves // J Thorac Dis. 2019. Vol. 11, № 5. P. 2126–43. https://doi.org/10.21037/jtd.2019.04.78.
13. New S. E., Aikawa E. Molecular imaging insights into early inflammatory stages of arterial and aortic valve calcification // Circ Res. 2011. Vol. 108. P. 1381–91. https://doi.org/10.1161/circresaha.110.234146.
14. Kim K. M. Calcification of matrix vesicles in human aortic valve and aortic media // Fed Proc. 1976. Vol. 35. P. 156–62.
15. Mohler E. R., Gannon F., Reynolds C. et al. Bone formation and inflammation in cardiac valves // Circulation. 2001. Vol. 103. P. 1522–30. https://doi.org/10.1161/01.CIR.103.11.1522.
16. El Accaoui R. N., Gould S. T., Hajj G. P. et al. Aortic valve sclerosis in mice deficient in endothelial nitric oxide synthase // Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2014. Vol. 306. P. H1302–13. https://doi.org/10.1152/ajpheart.00392.2013.
17. Tomita H., Egashira K., Ohara Y. et al. Early induction of transforming growth factor-beta via angiotensin II type 1 receptors contributes to cardiac fibrosis induced by long-term blockade of nitric oxide synthesis in rats // Hypertension. 1998. Vol. 32. P. 273–279. https://doi.org/10.1161/01.hyp.32.2.273.
18. Peltonen T., Napankangas J., Ohtonen P. et al. (Pro)renin receptors and angiotensin converting enzyme 2/angiotensin-(1-7)/Mas receptor axis in human aortic valve stenosis // Atherosclerosis. 2011. Vol. 216. P. 35–43. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.018.

19. Capoulade R., Clavel M. A., Mathieu P. et al. Impact of hypertension and renin-angiotensin system inhibitors in aortic stenosis // Eur J Clin Invest. 2013. Vol. 43. P. 1262–72. https://doi.org/10.1111/eci.12169.
20. Qua X., Huanga X., Jin F. Bone mineral density and all-cause, cardiovascular and stroke mortality: A meta-analysis of prospective cohort studies // Int J Cardiol. 2013. Vol. 166, № 2. P. 385–93. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.10.114.
21. Lee S. P. Understanding the Natural History of Bicuspid Aortic Valve: Are We Close to Understanding It? // J Cardiovasc Imaging. 2019. Vol. 27, № 2. P. 119–21. https://doi.org/10.4250/jcvi.2019.27.e21.
22. Sathyamurthy I., Alex S. Calcific aortic valve disease: is it another face of atherosclerosis? // Indian heart journal. 2015. Vol. 67, № 5. P. 503–6. https://doi.org/10.1016/j.ihj.2015.07.033.
23. Ferreira-González I., Pinar-Sopena J., Ribera A. et al. Prevalence of calcific aortic valve disease in the elderly and associated risk factors: a population-based study in a Mediterranean area // Eur J Prev Cardiol. 2013. Vol. 20, № 6. P. 1022–30. https://doi.org/10.1177/2047487312451238.
24. Smith J.G., Luk K., Schulz C-A, *et al.* Association of low-density lipoprotein cholesterol-related genetic variants with aortic valve calcium and incident aortic stenosis // JAMA. 2014. Vol. 312. P. 1764–1771. https://doi.org/10.1001/jama.2014.13959.
25. Tsimikas S., Fazio S., Ferdinand K.C., et al. NHLBI working group recommendations to reduce lipoprotein(a)-mediated risk of cardiovascular disease and aortic stenosis // J Am Coll Cardiol. 2018. Vol. 71. P. 177–192. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.014.
26. Vuorio A., Watts G. F., Schneider W. J. et al. Familial hypercholesterolemia and elevated lipoprotein(a): double heritable risk and new therapeutic opportunities // J Intern Med. 2020. Vol. 287. P. 2–18. https://doi.org/10.1111/joim.12981.
27. Ye C., Xu M., Wang S. et al. Decreased Bone Mineral Density Is an Independent Predictor for the Development of Atherosclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis // PLoS One. 2016. Vol. 11, № 5. P. e0154740. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154740.
28. Rajamannan N. M. Oxidative-mechanical stress signals stem cell niche mediated Lrp5 osteogenesis in eNOS (-/-) null mice // J Cell Biochem. 2012. Vol. 113, № 5. P. 1623–34. https://doi.org/10.1002/jcb.24031.
29. Smith J., Luk G. K., Schulz C. A. et al. Cohorts for heart and aging research in genetic epidemiology (CHARGE) extracoronary calcium working group. Association of low-density lipoprotein cholesterol-related genetic variants with aortic valve calcium and incident aortic stenosis // J Am Med Assoc. 2014. Vol. 312. P. 1764–71. https://doi.org/10.1001/jama.2014.13959.
30. Olgun Küçük H., Küçük U., Demirtaş C., Özdemir M. Role of serum high density lipoprotein levels and functions in calcific aortic valve stenosis progression // Int J Clin Exp Med. 2015. Vol. 8, № 12. P. 22543–9.
31. Lommi J. I., Kovanen T., Jauhiainen M. High-density lipoproteins (HDL) are present in stenotic aortic valves and may interfere with the mechanisms of valvular calcification // Atherosclerosis. 2011. Vol. 219, № 2. P. 538–44. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.08.027.20.
32. Audet A., Cote N., Couture C. et al. Amyloid substance within stenotic aortic valves promotes mineralization // Histopathology. 2012. Vol. 61. P. 610–9. https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2012.04265.x.
33. Trapeaux J., Busseuil D., Shi Y. et al. Improvement of aortic valve stenosis by ApoA-mimetic therapy is associated with decreased aortic root and valve remodelling in mice // Br. J. Pharmacol. 2013. Vol. 169, № 7. P. 1587–99. https://doi.org/10.1111/bph.12236.
34. Allara E., Morani G., Carter P. et al. Genetic determinants of lipids and cardiovascular disease outcomes: a wide-angled mendelian randomization investigation // Circ Genomic Precis Med. 2019. Vol. 12. P. 543–551.
35. Сторожаков Г. И., Гендлин Г. Е., Миллер О. А. и др. Болезни клапанов сердца. М., 2015.
36. Карпова Н. Ю., Шостак Н. А. Состояние костного метаболизма у больных кальцинированным аортальным стенозом дегенеративного генеза // Клиницист. 2006. № 1. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/sostoyanie-kostnogo-metabolizma-u-bolnyh-kaltsinirovannym-aortalnym-stenozom-degenerativnogo-geneza (дата обращения: 06.01.2025).
37. Capoulade R., Chan K. L., Yeang C. et al. Oxidized Phospholipids, Lipoprotein(a), and Progression of Calcific Aortic Valve Stenosis // J Am Coll Cardiol. 2015. Vol. 66, № 11. P. 1236–1246. https://doi.org/ 10.1016/j.jacc.2015.07.020.
38. Dweck M. R., Boon N. A., Newby D. E. Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium // J Am Coll Cardiol. 2012. Vol. 60. P. 1854–1863. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.02.093.
39. Chen J. H., Simmons C. A. Cell-matrix interactions in the pathobiology of calcific aortic valve disease: critical roles for matricellular, matricrine, and matrix mechanics cues // Circ Res. 2011. Vol. 108. P. 1510–1524. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.234237.
40. Stewart B. F., Siscovick D., Lind B. K. et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study // J Am Coll Cardiol. 1997. Vol. 29, № 3. P. 630–634. https://doi.org/10.1016/s0735–1097(96)00563–3.
41. Arsenault B. J., Boekholdt S. M., Dubé M. P., Rhéaume E. et al. Lipoprotein(a)levels, genotype, and incident aortic valve stenosis: a prospective Mendelian randomization study and replication ina case-control cohort // Circ Cardiovasc Genet. 2014. Vol. 7, № 3. P. 304–310. https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.113.000400.
42. Kronenberg F., Mora S., Stroes E. S. G. et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement // Eur Heart J. 2022. Vol. 43, № 39. P. 3925–46. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac361.
43. Tasdighi E., Adhikari R., Almaadawy O. et al. LP(a): Structure, Genetics, Associated Cardiovascular Risk, and Emerging Therapeutics // Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2024. Vol. 64. P. 135–57. https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-031023-100609.
44. Kenet G., Lutkhoff L. K., Albisetti M. et al. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children:a systematic review and meta-analysis of observational studies // Circulation. 2010. Vol. 121, № 16. P. 1838–47. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.913673.
45. Manikpurage H. D., Paulin A., Girard A. et al. Contribution of Lipoprotein(a) to Polygenic Risk Prediction of Coronary Artery Disease: A Prospective UK Biobank Analysis // Circ Genom Precis Med. 2023.Vol. 16, № 5. P. 470–7. https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.123.004137.
46. Ежов М. В., Кухарчук В. В., Сергиенко И. В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023 // Российский кардиологический журнал. 2023. Т. 28, № 5. С. 5471. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471.
47. Полякова Е. А., Халимов Ю. Ш., Баженова Е. А., Бахер Т. М. Липопротеин(а), атеросклероз и сердечно-сосудистый риск // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2024. Т. 20, № 5. С. 559–565. https://doi.org/10.20996/1819-6446-2024-3080.
48. Deshmukh H. A., Colhoun H. M., Johnson T. et al. Genome-wide association study of genetic determinants of LDL-c response to atorvastatin therapy: importance of Lp(a) // J Lipid Res. 2012. Vol. 53, № 5. P. 1000–11. https://doi.org/10.1194/jlr.P021113.
49. Dimitrow P.P. Aortic stenosis: new pathophysiological mechanisms and their therapeutic implications // Pol Arch Med Wewn. 2014. Vol. 124, № 12. P. 723–30. https://doi.org/10.20452/pamw.2562.
50. Ardehali R., Leeper N. J., Wilson A. M. et al. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins on the progression of aortic sclerosis and mortality // J Heart Valve Dis. 2012. Vol. 21, № 3. P. 337–43.
51. De Vecchis R., Di Biase G., Esposito C. et al. Statin use for nonrheumatic calcific aortic valvestenosis: a review with meta-analysis // J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2013. Vol. 14, № 8. P. 559–67. https://doi.org/10.2459/JCM.0b013e3283587267.
52. Chan K. L., Teo K., Dumesnil J. G. et al. Effect of lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial // Circulation. 2010. Vol. 121. P. 306–14. https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.900027.
53. Tsimikas S., Gordts P. L. S. M., Nora C. et al. Statins and increases in Lp(a): an inconvenient truth that needs attention // Eur Heart J. 2020. Vol. 41. P. 192–193.

54. O'Donoghue M. L., Fazio S., Giugliano R. P. et al. Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk // Circulation. 2019. Vol. 139, № 12. P. 1483–92. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037184.
55. Szarek M., Bittner V. A., Aylward P. et al. Lipoprotein(a) lowering by alirocumab reduces the total burden of cardiovascular events independent of low-density lipoprotein cholesterol lowering: ODYSSEY OUTCOMES trial // Eur Heart J. 2020. Vol. 41, № 44. P. 4245–55. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa649.
56. Frampton J. E. Inclisiran: A Review in Hypercholesterolemia // Am J Cardiovasc Drugs. 2023. Vol. 23, № 2. P. 219–30. https://doi.org/10.1007/s40256-023-00568-7.
57. Perrot N., Valerio V., Moschetta D. et al. Genetic and in vitro inhibition ofPCSK9 and calcific aortic valve stenosis // JACC Basic Transl Sci. 2020. Vol. 5. P. 649–661.
58. Nicholls S. J., Nissen S. E., Fleming C. et al. Muvalaplin, an Oral Small Molecule Inhibitor of Lipoprotein(a) Formation: A Randomized Clinical Trial // JAMA. 2023. Vol. 330, № 11. P. 1042–53. https://doi.org/10.1001/jama.2023.16503.
59. Laffin L. J., Nissen S. E. Lp(a) — an overlooked risk factor // Trends Cardiovasc Med. 2024. Vol. 34, № 3. P. 193–9. https://doi.org/10.1016/j.tcm.2023.01.003.
60. Юлиус У., Целмин С., Корнева В. А. Можно ли добиться обратного развития атеросклеротических поражений при длительном лечении аферезом липопротеидов? // Российский кардиологический журнал. 2024. Т. 29, № 8. С. 6069. https://doi.org/ 10.15829/1560-4071-2024-6069.
61. Tsimikas S., Karwatowska-Prokopczuk E., Gouni-Berthold I. et al. Lipoprotein(a) reduction in persons with cardiovascular disease // N Engl J Med. 2020. Vol. 382. P. 244–255. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1905239.
62. Pe´rez De Isla L., Alonso R, Mata N. et al. Predicting cardiovascular events in familial hypercholesterolemia: the SAFEHEART registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study) // Circulation. 2017. Vol. 135. P. 2133–2144. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024541.
63. Kamstrup P. R., Tybjærg-Hansen A., Nordestgaard B. G. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population // J Am Coll Cardiol. 2014. Vol. 63. P. 470–477. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.038.
64. Chuang Y. W., Yu M. C., Lin C. L. et al. Risk of peripheral arterial occlusive disease inpatients with rheumatoid arthritis. A nationwide population-based cohort study // Thromb Haemost. 2016. Vol. 115. P. 439–45. https://doi.org/10.1160/TH15-07-0600.
65. Benn M., Watts G. F., Tybjærg-Hansen A., Nordestgaard B. G. Mutations causative of familial hypercholesterolaemia: screening of 98 098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217 // European Heart Journal. 2016. Vol. 37, № 17. P. 1384–1394. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw028.
66. Sjouke B., Kusters D. M., Kindt I. et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship,and clinical outcome // European Heart Journal. 2015. Vol. 36, № 9. P. 560–565. https://doi.org/org/10.1093/eurheartj/ehu05.
67. Зафираки В. К., Космачева Е. Д., Захарова И. Н. и др. Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия: современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии // Медицинский Совет. 2018. № 17. С. 253–260. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-17-253-259.
68. France M. Rees A., Datta D. et al. for HEART UK Medical Scientific and Research Committee.HEART UK statement on the management of homozygous familial hypercholesterolaemia in the United Kingdom // Atherosclerosis. 2016. Vol. 255. P. 128–139.
69. Fahed A.C., Shibbani K., Andary R.R et al. Premature valvular heart disease in homozygous familial hypercholesterolemia // Cholesterol. 2017. P. 3685265. https://doi.org/10.1155/2017/3685265.
70. Hoeg J. M., Feuerstein I. M., Tucker E. E. Detection and quantitation of calcific atherosclerosis by ultrafast computed tomography in children and young adults with homozygous familial hypercholesterolemia // Arteriosclerosis and Thrombosis. 1994. Vol. 14, № 7. P. 1066–1074. https://doi.org/10.1161/01.atv.14.7.1066.
71. Awan Z., Alrasadi K., Francis G. A. et al. Vascular calcifications in homozygote familial hypercholesterolemia // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2008. Vol. 28, № 4. P. 777–785. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.160408.
72. Beheshti S. O., Madsen C. M., Varbo A., Nordestgaard B. G. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects // Journal of the American College of Cardiology. 2020. Vol. 75, № 20. P. 2553–2566. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.057.
73. Meshkov A. N., Ershova A. I., Kiseleva A. V. et al. On Behalf Of The Fh-Esse-Rf Investigators. The Prevalence of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in Selected Regions of the Russian Federation: The FH-ESSE-RF Study // Journal of Personalized Medicine. 2021. Vol. 11, № 6. P. 464. https://doi.org/10.3390/jpm11060464.
74. Ежов М. В., Бажан С. С., Ершова А. И. и др. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии // Атеросклероз. 2019. № 15, № 1. С. 58–98.
75. 2021 Рекомендации ESC/EACTS по ведению пациентов с клапанной болезнью сердца // Российский кардиологический журнал. 2022. Т. 27, № 7. С. 5160. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5160.
76. Mata P., Alonso R., Pérez de Isla L., Badimón L. Dyslipidemia and aortic valve disease // Curr Opin Lipidol. 2021. Vol. 32, № 6. P. 349–354. https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000794.

References

1. Bockeria L.A., Gudkova R.G. Cardiovascular surgery – 2008. Diseases and congenital anomalies of the circulatory system. M., 2009. (In Russ.).
2. Mursalimova A. I., Gendlin G. E., Storozhakov G. I. Features of the course and diagnosis of aortic stenosis. *Atmosphere. Cardiology news.* 2013;1. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-techeniya-i-diagnostiki-aortalnogo-stenoza (date of access: 01/05/2025). (In Russ.).
3. Baumgartner H., Falk V., Bax J. J. et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2017;8(36):2739–2791. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391.
4. Mathieu P., Boulanger M. C., Bouchareb R. Molecular biology of calcific aortic valve disease: towards new pharmacological therapies. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2014;12(7):851–862. https://doi.org/10.1586/147.
5. Hjortnaes J., Aikawa E. Calcific Aortic Valve Disease. URL: http://cdn.intechopen.com/pdfs/24205/InTechCalcific_aortic_valve_disease.pdf (дата обращения: 05.01.2025).
6. Freeman R. V., Otto C. M. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation*. 2005;111(24):3316–26. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.486738.
7. Burdeynaya A. L., Afanasyeva O. I., Ezhov M. V. B et al. Genotype, phenotype and lipoprotein(a) level in patients with aortic stenosis depending on the presence of coronary heart disease. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2020;4:35–43. (In Russ.). https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2020.04.0005.
8. Hulin A., Hego A., Lancellotti P. et al. Advances in pathophysiology of calcific aortic valve disease propose novel molecular therapeutic targets. *Front Cardiovasc Med*. 2018;5:21. https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00021.
9. Rajamannan N. M., Moura L. The lipid hypothesis in calcific aortic valve disease: the role of the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36:774–6. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.307435.
10. Pawade T., Newby D., Dweck M. Calcification in Aortic Stenosis. The Skeleton Key. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:561–77. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.05.066.
11. Rajamannan N. M. Oxidative-mechanical stress signals stem cell niche mediated Lrp5osteogenesis in eNOS(-/-) null mice. *J Cell Biochem*. 2012;113(5):1623–34. https://doi.org/10.1002/jcb.24031.
12. Bonetti A., Marchini M., Ortolani F. Ectopic mineralization in heart valves: new insights from in vivo and *in vitro* procalcific models and promising perspectives on noncalcifiable bioengineered valves. *J Thorac Dis*. 2019;11(5):2126–43. https://doi.org/10.21037/jtd.2019.04.78.
13. New S. E., Aikawa E. Molecular imaging insights into early inflammatory stages of arterial and aortic valve calcification. *Circ Res*. 2011;108:1381–91. https://doi.org/10.1161/circresaha.110.234146.
14. Kim K. M. Calcification of matrix vesicles in human aortic valve and aortic media. *Fed Proc*. 1976;35:156–62.

15. Mohler E. R., Gannon F., Reynolds C. et al. Bone formation and inflammation in cardiac valves. Circulation. 2001;103:1522–30. https://doi.org/10.1161/01.CIR.103.11.1522.
16. El Accaoui R. N., Gould S. T., Hajj G. P. et al. Aortic valve sclerosis in mice deficient in endothelial nitric oxide synthase. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2014;306:H1302–13. https://doi.org/10.1152/ajpheart.00392.2013.
17. Tomita H., Egashira K., Ohara Y. et al. Early induction of transforming growth factor-beta via angiotensin II type 1 receptors contributes to cardiac fibrosis induced by long-term blockade of nitric oxide synthesis in rats. *Hypertension*. 1998;32:273–279. https://doi.org/10.1161/01.hyp.32.2.273.
18. Peltonen T., Napankangas J., Ohtonen P. et al. (Pro)renin receptors and angiotensin converting enzyme 2/angiotensin-(1-7)/Mas receptor axis in human aortic valve stenosis. *Atherosclerosis*. 2011;216:35–43. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.018.
19. Capoulade R., Clavel M. A., Mathieu P. et al. Impact of hypertension and renin-angiotensin system inhibitors in aortic stenosis. *Eur J Clin Invest*. 2013;43:1262–72. https://doi.org/10.1111/eci.12169.
20. Qua X., Huanga X., Jin F. Bone mineral density and all-cause, cardiovascular and stroke mortality: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol.* 2013;166(2):385–93. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.10.114.
21. Lee S):Understanding the Natural History of Bicuspid Aortic Valve: Are We Close to Understanding It? *J Cardiovasc Imaging*. 2019;27(2):119–21. https://doi.org/10.4250/jcvi.2019.27.e21.
22. Sathyamurthy I., Alex S. Calcific aortic valve disease: is it another face of atherosclerosis? *Indian heart journal*. 2015;67(5):503–6. https://doi.org/10.1016/j.ihj.2015.07.033.
23. Ferreira-González I., Pinar-Sopena J., Ribera A. et al. Prevalence of calcific aortic valve disease in the elderly and associated risk factors: a population-based study in a Mediterranean area. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20(6):1022–30. https://doi.org/10.1177/2047487312451238.
24. Smith J.G., Luk K., Schulz C-A, *et al.* Association of low-density lipoprotein cholesterol-related genetic variants with aortic valve calcium and incident aortic stenosis. *JAMA*. 2014;312:1764–1771. https://doi.org/10.1001/jama.2014.13959.
25. Tsimikas S., Fazio S., Ferdinand K.C., *et al.* NHLBI working group recommendations to reduce lipoprotein(a)-mediated risk of cardiovascular disease and aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:177–192. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.014.
26. Vuorio A., Watts G. F., Schneider W. J. et al. Familial hypercholesterolemia and elevated lipoprotein(a): double heritable risk and new therapeutic opportunities. *J Intern Med*. 2020;287:2–18. https://doi.org/10.1111/joim.12981.
27. Ye C., Xu M., Wang S. et al. Decreased Bone Mineral Density Is an Independent Predictor for the Development of Atherosclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(5):e0154740. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154740.
28. Rajamannan N. M. Oxidative-mechanical stress signals stem cell niche mediated Lrp5 osteogenesis in eNOS(-/-) null mice. *J Cell Biochem*. 2012;113(5):1623–34. https://doi.org/10.1002/jcb.24031.
29. Smith J., Luk G. K., Schulz C. A. et al. Cohorts for heart and aging research in genetic epidemiology (CHARGE) extracoronary calcium working group. Association of low-density lipoprotein cholesterol-related genetic variants with aortic valve calcium and incident aortic stenosis. *J Am Med Assoc*. 2014;312:1764–71. https://doi.org/10.1001/jama.2014.13959.
30. Olgun Küçük H., Küçük U., Demirtaş C., Özdemir M. Role of serum high density lipoprotein levels and functions in calcific aortic valve stenosis progression. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(12):22543–9.
31. Lommi J. I., Kovanen T., Jauhiainen M. High-density lipoproteins (HDL) are present in stenotic aortic valves and may interfere with the mechanisms of valvular calcification. *Atherosclerosis*. 2011;219(2):538–44. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.08.027.20.
32. Audet A., Cote N., Couture C. et al. Amyloid substance within stenotic aortic valves promotes mineralization. *Histopathology*. 2012;61:610–9. https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2012.04265.x.
33. Trapeaux J., Busseuil D., Shi Y. et al. Improvement of aortic valve stenosis by ApoA-mimetic therapy is associated with decreased aortic root and valve remodelling in mice. *Br. J. Pharmacol*. 2013;169(7):1587–99. https://doi.org/10.1111/bph.12236.
34. Allara E., Morani G., Carter P. et al. Genetic determinants of lipids and cardiovascular disease outcomes: a wide-angled mendelian randomization investigation. *Circ Genomic Precis Med*. 2019;12:543–551.
35. Storozhakov G. I., Gendlin G. E., Miller O. A. Diseases of the heart valves. M., 2015. (In Russ.).
36. Karpova N. Yu., Shostak N. A. The state of bone metabolism in patients with calcified aortic stenosis of degenerative origin. *The clinician*. 2006;(1). URL: https://cyberleninka.ru/article/n/sostoyanie-kostnogo-metabolizma-u-bolnyh-kaltsinirovannym-aortalnym-stenozom-degenerativnogo-geneza (date of request: 06.01.2025). (In Russ.).
37. Capoulade R., Chan K. L., Yeang C. et al. Oxidized Phospholipids, Lipoprotein(a), and Progression of Calcific Aortic Valve Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(11):1236–1246. https://doi.org/ 10.1016/j.jacc.2015.07.020.
38. Dweck M. R., Boon N. A., Newby D. E. Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1854–1863. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.02.093.
39. Chen J. H., Simmons C. A. Cell-matrix interactions in the pathobiology of calcific aortic valve disease: critical roles for matricellular, matricrine, and matrix mechanics cues. *Circ Res*. 2011;108:1510–1524. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.234237.
40. Stewart B. F., Siscovick D., Lind B. K. et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(3):630–634. https://doi.org/10.1016/s0735–1097(96)00563–3.
41. Arsenault B. J., Boekholdt S. M., Dubé M. P., Rhéaume E. et al. Lipoprotein(a)levels, genotype, and incident aortic valve stenosis: a prospective Mendelian randomization study and replication ina case-control cohort. *Circ Cardiovasc Genet*. 2014;7(3):304–310. https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.113.000400.
42. Kronenberg F., Mora S., Stroes E. S. G. et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J.* 2022;43(39):3925–46. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac361.
43. Tasdighi E., Adhikari R., Almaadawy O. et al. LP(a): Structure, Genetics, Associated Cardiovascular Risk, and Emerging Therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2024;64:135–57. https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-031023-100609.
44. Kenet G., Lutkhoff L. K., Albisetti M. et al. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children:a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation*. 2010;121(16):1838–47. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.913673.
45. Manikpurage H. D., Paulin A., Girard A. et al. Contribution of Lipoprotein(a) to Polygenic Risk Prediction of Coronary Artery Disease: A Prospective UK Biobank Analysis. *Circ Genom Precis Med*. 2023;16(5):470–7. https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.123.004137.
46. Yezhov M. V., Kukharchuk V. V., Sergienko I. V. and others. Disorders of lipid metabolism. Clinical Recommendations 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. (In Russ.). https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471.
47. Polyakova E. A., Khalimov Yu. Sh., Bazhenova E. A., Bahar T. M. Lipoprotein(a), atherosclerosis and cardiovascular risk. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(5):559–565. (In Russ.). https://doi.org/10.20996/1819-6446-2024-3080.
48. Deshmukh H. A., Colhoun H. M., Johnson T. et al. Genome-wide association study of genetic determinants of LDL-c response to atorvastatin therapy: importance of Lp(a*). J Lipid Res*. 2012;53(5):1000–11. https://doi.org/10.1194/jlr.P021113.
49. Dimitrow P. P. Aortic stenosis: new pathophysiological mechanisms and their therapeutic implications. *Pol Arch Med Wewn*. 2014;124(12):723–30. https://doi.org/10.20452/pamw.2562.

50. Ardehali R., Leeper N. J., Wilson A. M. et al. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins on the progression of aortic sclerosis and mortality. *J Heart Valve Dis.* 2012;21(3):337–43.
51. De Vecchis R., Di Biase G., Esposito C. et al. Statin use for nonrheumatic calcific aortic valvestenosis: a review with meta-analysis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown*). 2013;14(8):559–67. https://doi.org/10.2459/JCM.0b013e3283587267.
52. Chan K. L., Teo K., Dumesnil J. G. et al. Effect of lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation*. 2010;121:306–14. https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.900027.
53. Tsimikas S., Gordts P. L. S. M., Nora C. et al. Statins and increases in Lp(a): an inconvenient truth that needs attention. *Eur Heart J.* 2020;41:192–193.
54. O'Donoghue M. L., Fazio S., Giugliano R. P. et al. Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk. *Circulation*. 2019;139(12):1483–92. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037184.
55. Szarek M., Bittner V. A., Aylward P. et al. Lipoprotein(a) lowering by alirocumab reduces the total burden of cardiovascular events independent of low-density lipoprotein cholesterol lowering: ODYSSEY OUTCOMES trial. *Eur Heart J.* 2020;41(44):4245–55. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa649.
56. Frampton J. E. Inclisiran: A Review in Hypercholesterolemia. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2023;23(2):219–30. https://doi.org/10.1007/s40256-023-00568-7.
57. Perrot N., Valerio V., Moschetta D. et al. Genetic and in vitro inhibition ofPCSK9 and calcific aortic valve stenosis. *JACC Basic Transl Sci*. 2020;5:649–661.
58. Nicholls S. J., Nissen S. E., Fleming C. et al. Muvalaplin, an Oral Small Molecule Inhibitor of Lipoprotein(a) Formation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;330(11):1042–53. https://doi.org/10.1001/jama.2023.16503.
59. Laffin L. J., Nissen S. E. Lp(a) — an overlooked risk factor. *Trends Cardiovasc Med.* 2024;34(3):193–9. https://doi.org/10.1016/j.tcm.2023.01.003.
60. Julius U., Tselmin S., Korneva V.A. Is it possible to reverse the development of atherosclerotic lesions with long-term treatment with lipoprotein apheresis? *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(8):6069. (In Russ.). https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6069.
61. Tsimikas S., Karwatowska-Prokopczuk E., Gouni-Berthold I. et al. Lipoprotein(a) reduction in persons with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2020;382:244–255. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1905239.
62. Pe´rez De Isla L., Alonso R, Mata N. et al. Predicting cardiovascular events in familial hypercholesterolemia: the SAFEHEART registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study). *Circulation*. 2017;135:2133–2144. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024541.
63. Kamstrup P. R., Tybjærg-Hansen A., Nordestgaard B. G. Elevated lipoprotein(a)and risk of aortic valve stenosis in the general population. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:470–477. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.038.
64. Chuang Y. W., Yu M. C., Lin C. L. et al. Risk of peripheral arterial occlusive disease inpatients with rheumatoid arthritis. A nationwide population-based cohort study. *Thromb Haemost*. 2016;115:439–45. https://doi.org/10.1160/TH15-07-0600.
65. Benn M., Watts G. F., Tybjærg-Hansen A., Nordestgaard B. G. Mutations causative of familial hypercholesterolaemia: screening of 98 098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217. *European Heart Journal*. 2016;37(17):1384–1394.https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw028.
66. Sjouke B., Kusters D. M., Kindt I. et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship,and clinical outcome. *European Heart Journal*. 2015;36(9):560–565. https://doi.org/org/10.1093/eurheartj/ehu05.
67. Zafiraki V. K., Kosmacheva E. D., Zakharova I. N. et al. Homozygous familial hypercholesterolemia: modern aspects of pathogenesis, diagnosis and therapy. *Medical Council.* 2018;17:253–260. (In Russ.). https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-17-253-259.
68. France M. Rees A., Datta D. et al. for HEART UK Medical Scientific and Research Committee.HEART UK statement on the management of homozygous familial hypercholesterolaemia in the United Kingdom. *Atherosclerosis*. 2016;255:128–139.
69. Fahed A.C., Shibbani K., Andary R.R et al. Premature valvular heart disease in homozygous familial hypercholesterolemia. *Cholesterol.* 2017:3685265. https://doi.org/10.1155/2017/3685265.
70. Hoeg J. M., Feuerstein I. M., Tucker E. E. Detection and quantitation of calcific atherosclerosis by ultrafast computed tomography in children and young adults with homozygous familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis and Thrombosis.* 1994;14(7):1066–1074. https://doi.org/10.1161/01.atv.14.7.1066.
71. Awan Z., Alrasadi K., Francis G. A. et al. Vascular calcifications in homozygote familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2008;28(4):777–785. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.160408.
72. Beheshti S. O., Madsen C. M., Varbo A., Nordestgaard B. G. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects. *Journal of the American College of Cardiology.* 2020;75(20):2553–2566. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.057.
73. Meshkov A. N., Ershova A. I., Kiseleva A. V. et al. On Behalf Of The Fh-Esse-Rf Investigators. The Prevalence of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in Selected Regions of the Russian Federation: The FH-ESSE-RF Study. *Journal of Personalized Medicine.* 2021;11(6):464. https://doi.org/10.3390/jpm11060464.
74. Yezhov M. V., Bazhan S. S., Ershova A. I. and others. Clinical guidelines for familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2019;15(1):58–98. (In Russ.).
75. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5160. (In Russ.). https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5160.
76. Mata P., Alonso R., Pérez de Isla L., Badimón L. Dyslipidemia and aortic valve disease. *Curr Opin Lipidol.* 2021;32(6):349–354. https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000794.

Информация об авторах

Корнева Виктория Алексеевна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института им. А. П. Зильбера, Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Российская Федерация, vikkorneva@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-2231-4695; **Кузнецова Татьяна Юрьевна**, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института им. А. П. Зильбера, Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Российская Федерация, eme@karelia.ru, https://orcid.org/0000-0002-6654-1382.

Information about authors

Victoria A. Korneva, Cand. of Sci. (Med.), assistant professor, assistant professor of the Department of Faculty Therapy, Phthisiology, Infectious Diseases and Epidemiology, Institute of Medicine named after prof. **Anatoly P. Zilber**, Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russian Federation, vikkorneva@ mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-2231-4695; **Tatiana Yu. Kuznetsova**, Dr. of Sci. (Med.), head of the Department of Faculty Therapy, Phthisiology, Infectious Diseases and Epidemiology, Institute of Medicine named after prof. Anatoly P. Zilber, Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russian Federation, eme@karelia.ru, https://orcid.org/0000-0002-6654-1382.

Обзорная статья
УДК 616-002.582 : 546.41.019.941
https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-44-53

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИИ ПРИ САРКОИДОЗЕ

В. В. САЛУХОВ*, Е. А. КОВАЛЕВСКАЯ, Ю. С. БУРКОВА

Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 27.01.2025; одобрена после рецензирования 28.02.2025; принята к публикации 19.03.2025

Резюме

В настоящее время заболеваемость саркоидозом стремительно растет. И нередки случаи повышения кальция, на которые в современных клинических реалиях уделяется недостаточно внимания. Патология кальциевого обмена при этом заболевании имеет многосоставной характер и может не только усугубить состояние пациента, но и определить степень активности заболевания. В нашей статье рассмотрены основные звенья патогенеза нарушений обмена кальция при саркоидозе, так же нарушение функции почек, которые могут возникнуть вследствие данной патологии. Уделено внимание изменениям костного метаболизма у пациентов с саркоидозом как таковым (особенно на фоне терапии глюкокортикоидами), так и сформированными в результате длительно некомпенсированной гиперкальциемии. Также представлен алгоритм обследования пациента с гиперкальциемией при саркоидозе и обозначены пути коррекции изменений метаболизма кальция.

Ключевые слова: *Саркоидоз, гранулема, кальций, нефрокальциноз, холекальциферол, кальцитриол, паратгормон, глюкокортикоиды*

Для цитирования: Салухов В. В., Ковалевская Е. А., Буркова Ю. С. Современные представления о гиперкальциемии при саркоидозе. Обзор литературы. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2025;104(1):44–53. https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-44-53.

* **Автор для переписки:** Юлия Сергеевна Буркова, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. E-mail: sjs81@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-0276-9863.

Review article

CURRENT CONCEPTS OF HYPERCALCEMIA IN SARCOIDOSIS

VLADIMIR V. SALUKHOV*, ELENA A. KOVALEVSKAYA, JULIA S. BURKOVA

S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

The article was submitted 27.01.2025; approved after reviewing 28.02.2025; accepted for publication 19.03.2025

Summary

Currently, the prevalence of sarcoidosis is rapidly increasing. And there are frequent cases of increased calcium, which in modern clinical realities are not given enough attention. The pathology of calcium metabolism in this disease has a multi-component nature and can not only worsen the patient's condition, but also determine the degree of disease activity. Our article discusses the main links in the pathogenesis of calcium metabolism disorders in sarcoidosis, as well as renal dysfunction that can occur as a result of this pathology. Attention is paid to changes in bone metabolism in patients with sarcoidosis as such (especially against the background of glucocorticoid therapy), and those formed as a result of long-term uncompensated hypercalcemia. An algorithm for examining a patient with hypercalcemia in sarcoidosis is also presented and ways to correct changes in calcium metabolism are outlined.

Keywords: *Sarcoid, granuloma, calcium, nephrocalcinosis, cholecalciferol, calcitriol, parathyroid hormone, glucocorticoids*

For citation: Salukhov V. V., Kovalevskaya E. A., Burkova Ju. S. Current concepts of hypercalcemia in sarcoidosis. *New St. Petersburg Medical Records*. 2025;104(1):44–53. https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-44-53.

* **Corresponding author:** Julia S. Burkova, S. M. Kirov Military Medical Academy, 6, Akademika Lebedeva, Saint Petersburg, 194044, Russia. E-mail: sjs81@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-0276-9863.

«Саркоидоз» происходит от греческого слова «саркоид» который означает «имеющий плоть или ткань», и греческого суффикса «-osis», определяющего «состояние», что приводит к поражению кожи других частей тела [1]. В современном представлении определение саркоидоза звучит так: это системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием неказеифицирующихся гранулем, мультисистемным поражением различных органов и активацией Т-клеток в месте гранулематозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов [2–3]. Саркоидоз — многополярное заболевание, в связи с чем и клиническая картина при данной патологии достаточно разнообразна: от бессимптомных форм до тяжелых проявлений в виде прогрессирования заболевания и поражения многих органов и систем [4–5, 6].

При саркоидозе в патогенезе участвуют как врожденная, так и адаптивная иммунные системы. Врожденная иммунная система в патогенезе представлена NOD-подобными и Toll-подобными рецепторами. Кроме того, клеточными факторами, такими как: дендритные клетки и макрофаги, а также лимфоциты Т-хелперы (Th1, Th17), регуляторные Т-клетки (Treg) иммунной системы. Саркоидоз представляет собой полигенное, многофакторное заболевание, при котором различные гены изменяют иммунные

© СС В. В. Салухов, Е. А. Ковалевская, Ю. С. Буркова, 2025

реакции на специфические антигенные стимулы [2, 7]. При саркоидозе отмечается возникновение иммунологического несоответствия: признаки локального воспаления с участием Т-хелперов 1-го типа (Th1) сосуществуют с периферической анергией, индуцированной Т-регуляторными клетками. В активной фазе при саркоидозе преобладает экспрессия гамма-интерферона (ИФН-γ) в пораженных органах при участии таких цитокинов, как интерлейкин (ИЛ) ИЛ-2, ИЛ-12 и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α). Известный факт, что при саркоидозе гранулемы образуются в результате скопления большого количества Т-лимфоцитов в очагах поражения. Эти Т-клетки в основном демонстрируют фенотип CD4+, а часть этих клеток экспрессирует поверхностные маркеры активации. В то же время, клональная амплификация CD4þ Т-клеток может свидетельствовать о том, что прогрессированию заболевания способствует некий патогенный антиген. Формирующийся Т-клеточный альвеолит CD4þ становится биомаркером, который отражает степень активности самого заболевания. Реакция иммунной системы продолжается даже после того, как потенциальный антиген исчезает [2, 8]. Уменьшение выраженности саркоидного процесса обычно проявляется редукцией выраженности альвеолита, что может сопровождаться возникновением компактных неказеифирующихся эпителиодноклеточных гранулем в легких, которые локализуются в основном по ходу путей лимфооттока [9]. В патогенезе иммунного ответа при саркоидозе участвуют белки теплового шока человека, вызывающие образование саркоидных гранулем при воздействии как инфекционных, так и неинфекционных факторов у генетически предрасположенных к этому индивидуумов. Активированные макрофаги и клетки гранулемы могут вырабатывать холекальциферол (1,25-(OH)2-D3), что приводит к гиперкальциемии (2-10% пациентов) или гиперкальциурии (6-30% пациентов) и, как следствие, к мочекаменной болезни, а также почечной недостаточности [2].

Такое явление как гиперкальциемия при саркоидозе известное с середины прошлого века, впервые было описано Harrel и др. в 1939 г. [10]. На фоне хронической гиперкальциемии возникает гиперкальциурия и формируется снижение плотности костной ткани.

Сама по себе гиперкальциемия, как правило, протекает бессимптомно, но длительное повышение кальция в сочетании с увеличенным выведением его с мочой могут привести к развитию нефрокальциноза, который встречается более чем у 50% пациентов с саркоидозом и хронической болезнью почек (ХБП) [11]. Более редкие поражения почек при саркоидозе вследствие аномального метаболизма кальция включают в себя нефролитиаз (10%) и более редко тубулярные заболевания, такие как нефрогенный несахарный диабет [12].

Повышение кальция в сыворотке крови также может быть следствием поражения почек непосредственно при самом саркоидозе. Кальциевый нефролитиаз выявляется у 2–10% пациентов с саркоидозом [12]. Данная патология проявляется от субклинической протеинурии до тяжелого нефротического синдрома и почечной недостаточности. Повреждение почек обусловлено развитием гранулем, неспецифическим воспалительным процессом, а также нарушениями электролитного баланса. Гранулемы в почках чаще локализуются в корковом слое [2].

Клинические проявления гиперкальциемии (обезвоживание, полиурия и нарушения сознания) являются крайне редким осложнением саркоидоза. Надо отметить, что повышение кальция (5%) при саркоидозе может рассматриваться как проявление активной фазы заболевания. В то же время гиперкальциурия встречается гораздо чаще (25%) и является одним из маркеров нарушения метаболизма кальция [2, 13].

Ситуацию усугубляет тот факт, что основным компонентом терапии саркоидоза являются длительные курсы пероральных глюкокортикоидов (ГКС). Применение этой группы препаратов уже само по себе оказывает негативное влияние на костный метаболизм в виде снижения минеральной плотности костной ткани (МПК) [14]. Наряду с этим, по данным некоторых исследователей, у больных с саркоидозом выявляется изначально более высокая частота снижения МПК, чем в общей популяции еще до старта стероидной терапии. По данным G. Rizzato et al. (1992) у пациентов с саркоидозом, которые не получали ГКС в 50% случаев выявлено снижение МПК [15].

Патогенез нарушения метаболизма кальция и костного метаболизма

Гомеостаз кальция представляет собой сложную взаимосвязь между всасыванием в желудочно-кишечном тракте, экскрецией почками, депонированием в костной ткани и связыванием с белками. Жесткая регуляция этой системы в первую очередь контролируется уровнями витамина D (25-(OH)-D), паратиреоидного гормона (ПТГ) и кальцитонина. Определенный вклад в регуляцию кальциевого метаболизма вносят гормоны щитовидной железы и половые стероиды.

Витамин D

Основная доля витамина D в организме представлена колекальциферолом (D3), остальная часть – это эргокальциферол (D2). Очень малое количество колекальциферола поступает из пищи, богатой витамином D (рыбий жир и молочные продукты), основное его количество синтезируется в коже под воздействием ультрафиолетового излучения, в то время как

D2 полностью поступает с едой [16–17]. Витамин D3 технически является гормоном, но перед этим ему необходимо пройти ряд метаболических процессов: изомерации в колекальциферол, 25-гидроксилирование в печени с последующим 1α-гидроксилированием в почках с образованием активной формы — кальцитриола (1,25-(OH)2-D) [16]. Гидроксилирование в печени не подвержено жестким регуляторным влияниям, тогда как 1α-гидроксилирование в почках контролируется ПТГ и кальцитриолом. Синтез ПТГ активируется метаболитами витамина D и низким уровнем кальция, образуя биорегуляторную петлю. После образования 1,25-(OH)2-D увеличивается всасывание кальция и фосфатов в желудке и кишечнике, наряду со стимуляции опосредованной остеокластами резорбции кости и образования новой кости остеобластами и остеокластами [18].

Метаболизм кальция

В обычных условиях активация 1,25-(OH)2-D происходит в почках [16]. Однако в конце XX в. были установлены и внепочечные источники кальцитриола. Фермент 1α-гидроксилаза находиться также и в макрофагах, но в отличие от почечной гидроксилазы не подлежит регуляторному влиянию ПТГ. Активность этого фермента находиться в зависимости от концентрации холекальциферола и стимулируется провоспалительными цитокинами: ИЛ-1 и ФНО-α и особенно ИФН-γ [19]. Лимфоциты фенотипа Th17.1 также могут секретировать ИФН-γ, и этот фенотип активации иммунитета связан с развитием саркоидоза.

В альвеолярных макрофагах на фоне активности процесса не происходит снижения активности 1α-гидроксилазы несмотря на повышение 1,25-(OH)2-D, таким образом, уровень кальцитриола значительно увеличивается, вызывая усиление всасывания кальция в кишечнике, повышение резорбции костной ткани и увеличение реабсорбции в почках, что в итоге приводит к гиперкальциемии и гиперкальциурии (рис. 1).

В клетках почечных канальцев высокая концентрация кальцитриола в норме приводит к снижению активности 1α-гидроксилазы и увеличению активности 25-(OH)-D3-24-гидроксилазы, которая превращает 25-(OH)-D3 в метаболически неактивную форму витамина D — (24,25-(OH)2-D3). В альвеолярных макрофагах отрицательные обратные связи отсутствуют и подавления 1α-гидроксилазы в ответ на высокие уровни кальцитриола не происходит [12].

Таким образом, повышение кальцитриола положительно коррелирует с активностью саркоидоза. Так, D. Kavathia et al. (2011) и др. исследовали 59 пациентов с саркоидозом доказали взаимосвязь повышения 1,25-(OH)2-D и необходимостью длительной терапии саркоидоза [23].

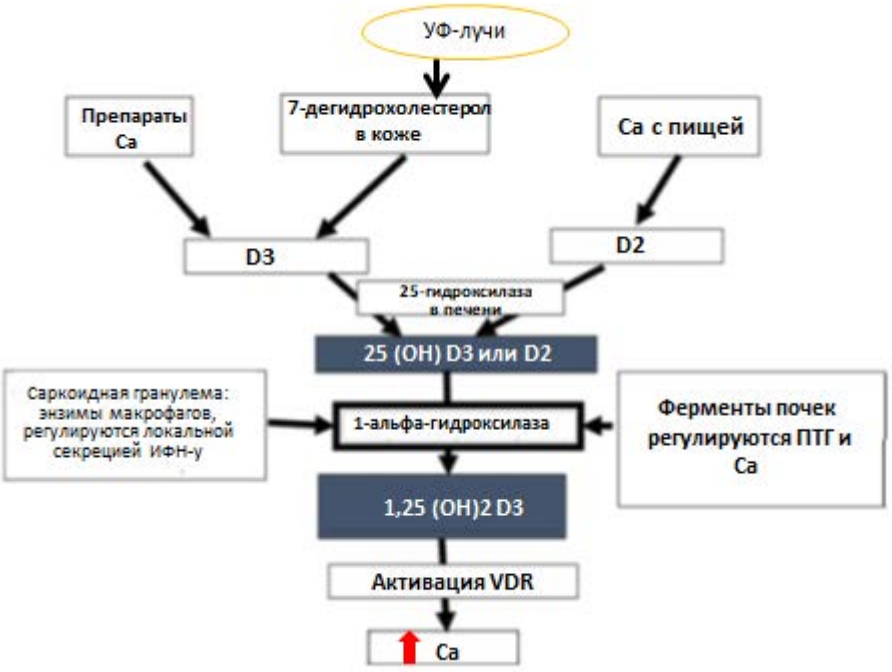

Рис. 1. Патогенез гиперкальциемии при саркоидозе. Адаптировано из [20]
Fig. 1. Pathogenesis of hypercalcemia in sarcoidosis. Adapted from [20]

Многие исследователи также полагают, что кальцитриол может быть биомаркером активности при саркоидозе [20, 22, 23]. Вместе с тем, у пациентов с саркоидозом отмечается дефицит кальциферола. Так, в исследовании 183 пациентов с саркоидозом, у 63% выявлено снижение 25-(OH)-D, и подтвердилась значительная отрицательная корреляция между 1,25-(OH)2-D и активностью данного заболевания [21].

Также имеются косвенные доказательства того, что сам по себе дефицит витамина D является фактором риска развития саркоидоза. Пик выявляемости заболевания чаще всего приходится на зимний сезон, когда уровень витамина D критически снижается [24–25]. Кроме того, распространенность саркоидоза увеличивается по мере удаления от экватора [24].

Наряду с этим иммунорегуляторные свойства 1,25-(OH)2-D при саркоидозе могут сыграть определенную положительную роль. На дендритных клетках, лимфоцитах и макрофагах, которые являются ключевыми иммунными клетками при развитии саркоидоза, обнаружены рецепторы к кальцитриолу. В результате активации рецепторов витамин D снижает активность и пролиферацию лимфоцитов, возможно, через ингибирование ИЛ-2 и ИФН-γ. Различные исследования показали, что ИЛ-2 и особенно ИФН-γ необходимы для иммунного ответа при саркоидозе [12]. Вследствие чего опосредованное ингибирование этих цитокинов является попыткой организма снизить активность воспалительной реакции в очагах воспаления.

Синтез ПТГ ингибируется повышением кальция и 1,25-(OH)2-D, таким образом, уровень ПТГ снижен при саркоидозе [12].

Однако в саркоидных гранулемах вырабатывается паратгормон-подобный пептид (ПТГпП) который играет определенную роль в метаболизме кальция. ПТГпП так же, как и ПТГ, стимулирует 1α-гидроксилирование колекальциферола в активную форму витамина D, усугубляя гиперкальциемию, гиперкальциурию и резорбцию костной ткани. В отличие от ПТГ, экспрессия гена ПТГпП регулируется не ионами кальция и витамином D, а ФНО-α и интерлейкином-6 (ИЛ-6), цитокинами, синтез которых увеличивается при саркоидозе [12].

Патогенез **гиперкальциурии** при саркоидозе не до конца исследован, возможно, повышенное выделение кальция с мочой обусловлено, главным образом, превышением порога канальцевой реабсорбции кальция [12]. Образование микролитов в почках у пациентов с саркоидозом можно ассоциировать с гиперакльциурией, например, в исследовании G. Capolongo et al. (2016) наличие камней в почках было связано с высоким выделением кальция с мочой, но не было обнаружено никакой связи между сывороточным витамином D и уровнем кальциурии (рис. 2), что позволяет предположить, что гиперкальциурия не зависит от концентрации 25-(OH)D и 1,25-(OH)D в сыворотке крови и может быть связана с нарушением реабсорбции кальция в почечных канальцах в результате поражения интерстициального отдела почечных канальцев саркоидозом.

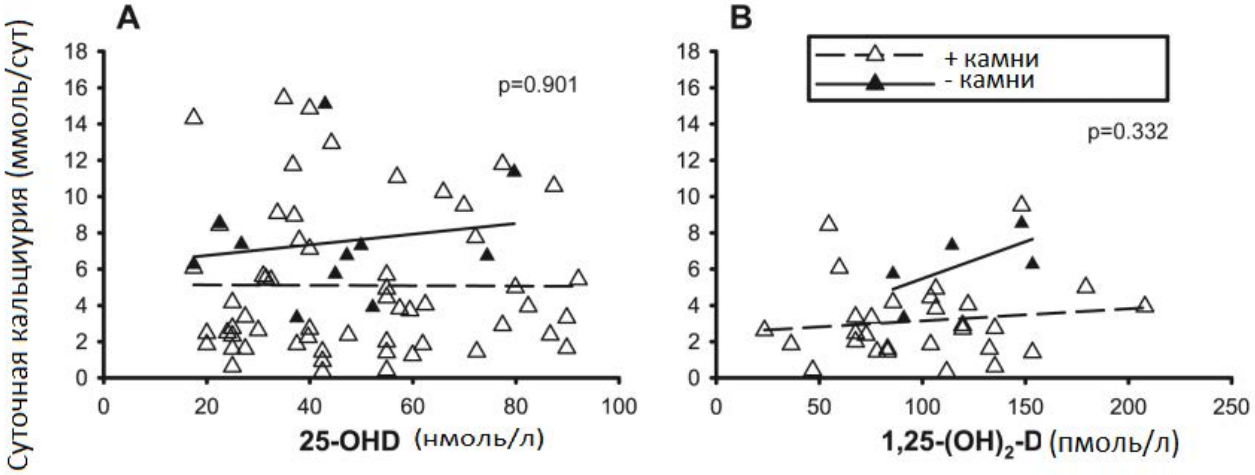

Рис. 2. Экскреция кальция с мочой у пациентов с саркоидозом, без конкрементов, в сравнении с пациентами с мочекаменной болезнью. Отсутствие значимой связи между 24-часовым уровнем кальция в моче и сывороточным 25-гидроксивитамином-D (25(OH)D) (левая панель) и 1,25-дигидроксивитамином-D (1,25-(OH)D) (правая панель) у пациентов с саркоидозом. Адаптировано из [26]

Fig. 2. Urinary calcium excretion in stone-free and stone-forming patients with sarcoidosis. No significant association between 24-hour urinary calcium and serum 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) (left panel) and 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25-(OH)D) (right panel) in patients with sarcoidosis. Adapted from [26]

Лечение гиперкальциемии

Гиперкальциемия, выявленная у больных с острым саркоидозом, как правило, не требует дальнейших диагностических мероприятий и купируется курсом ГКС [12]. В случае если имеется сочетание гиперкальциемии без гистологического подтверждения саркоидоза необходимо исключение других причин повышения кальция, включая лимфому.

Терапия гиперкальциемии при саркоидозе необходима при повышении скорректированного кальция более 3,0 ммоль/л и/или наличия поражения почек (рис. 3) [12].

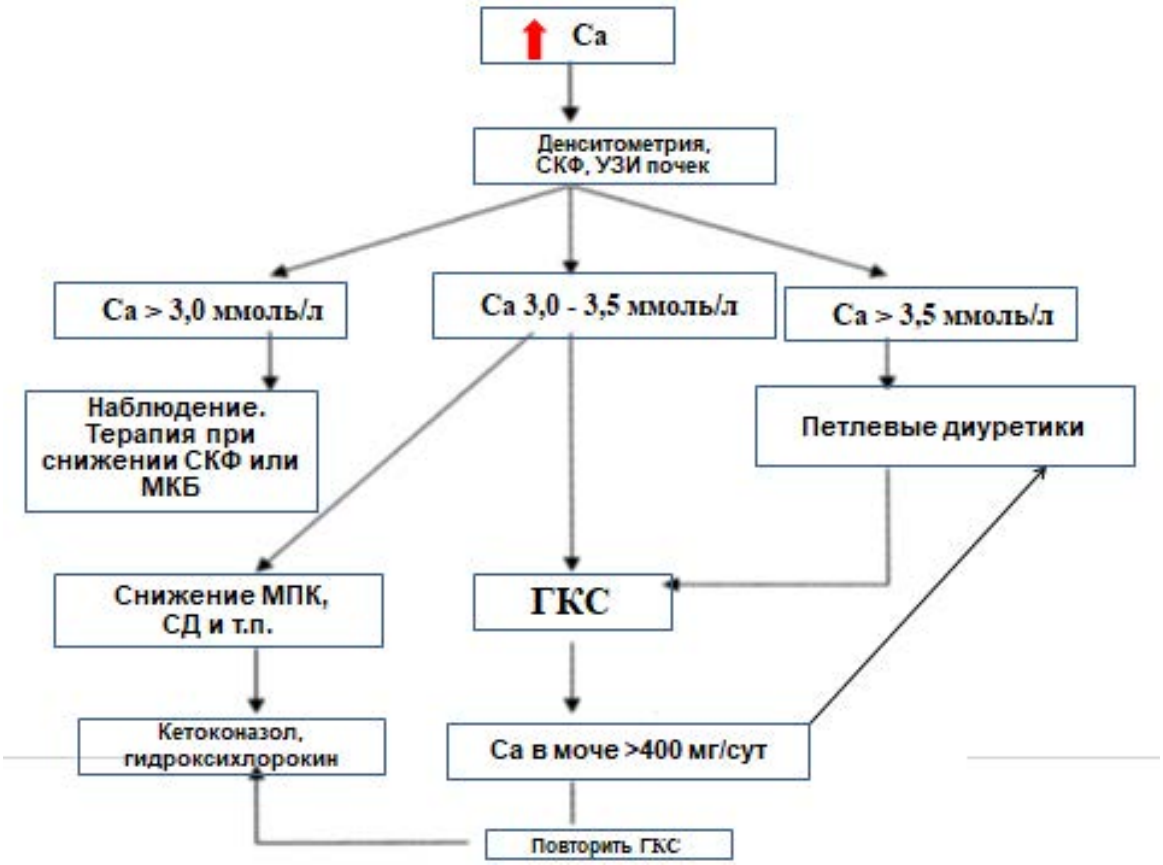

Рис. 3. Ведение гиперкальциемии при саркоидозе. Адаптировано из: [12]. Conron M., Young C., Beynon H.L.C. Calcium metabolism in sarcoidosis and its clinical implications. Rheumatology. 2000; 39(7): 707-713. https://doi.org/10.1093/rheumatology/39.7.707

Fig. 3. Management of hypercalcemia in sarcoidosis. Adapted from [12]. Conron M., Young C., Beynon H.L.C. Calcium metabolism in sarcoidosis and its clinical implications. Rheumatology. 2000; 39(7): 707-713. https://doi.org/10.1093/rheumatology/39.7.707

Средствами первой линии терапии гиперкальциемии при саркоидозе являются ГКС. Снижение всасывание кальция в кишечнике и снижение активности остеокластов на фоне применения ГКС уже само по себе оказывает благоприятное действие при гиперкальциемии любого генеза, но ингибирование 1α-гидроксилазы в альвеолярных макрофагах вызывает снижение синтеза кальцитриола, что приводит в итоге к нормокальциемии (рис. 4). Препараты ГКС также подавляют экспрессию ИЛ-2 и ИНФ-γ, что в результате уменьшается продукция ПТГпП макрофагами, что также снижает уровень кальция [12]. Считается, что у пациентов, которые не реагируют на лечение стероидами в течение 2 недель, есть другие причины гиперкальциемии [27].

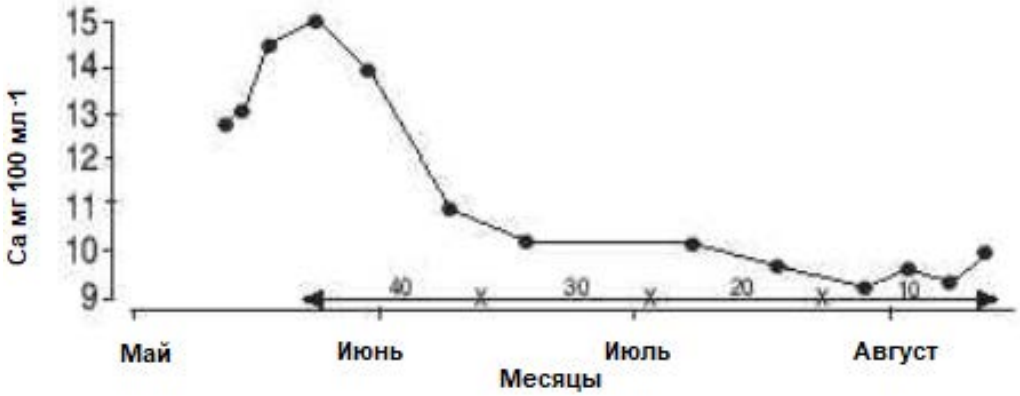

Рис. 4. Ответ гиперкальциемии на кортикостероидную терапию — серологическая концентрация кальция. Стрелки указывают на дозировку преднизолона (миллиграмм в день); ось X соответствует середине каждого месяца. Ответ обычно быстрый и происходит в пределах 1 недели. Адаптировано из [28]

Fig. 4. Response of hypercalcemia to corticosteroid therapy — serum calcium concentration. Arrows indicate prednisolone dosage (milligrams per day); x-axis represents the middle of each month. Response is usually rapid, occurring within 1 week. Adapted from [28]

В большинстве случаев возникает вопрос с коррекцией бессимптомной слабовыраженной гиперкальциемии с целью профилактики почечных и костных осложнений в долговременной перспективе. Рекомендации в данном случае сводятся к ограничению пребывания на солнце, отмене употребления рыбьего жира, и достаточному употреблению жидкости (более 2000 мл в сутки). Диета с ограничением продуктов, богатых кальцием, не обязательна, так как мало доказательств того, что она влияет на баланс кальция и может увеличить риск нефролитиаза [12].

Преднизолон в дозе 15–25 мг в сутки эффективно снижает повышенный кальций и является логичной терапией первой линии. Необходимо отметить, что ГКС сами по себе могут вызывать гиперкальциурию вследствие снижения реабсорбции кальция из почечных канальцев, что увеличивает почечную экскрецию кальция, ухудшая состояние пациента. В таких случаях рекомендуется повторное определение суточной кальциурии вскоре после начала терапии [12, 29].

Остается дискутабельным вопрос о назначении препаратов кальция и колекальциферола на фоне длительной терапии ГКС (ввиду риска снижения МПК на фоне этой терапии) при дефиците витамина D. В то время как некоторые предполагают, что эта терапия может привести к более высокому риску осложнений на фоне гиперкальциемии при саркоидозе, другие утверждают, что это предотвращает риск остеопороза [27]. В одном исследовании, проведенном A Sodhi et al. (2016), изучалось 196 пациентов с саркоидозом, и было обнаружено, что частота гиперкальциемии была выше в группе, получавшей витамин D (42,3%), по сравнению с группой, не получавшей добавки (18,3%) [30]. Однако в другом исследовании, проведенной L. S. Kamphuiset al. (2014), и соавторами, выявлено, что из 104 пациентов, получавших добавки кальция и витамина D, только у 5 была обнаружена гиперкальциемия [31]. Врачебному сообществ важно провести крупные когортные исследования относительно влияния добавки витамина D на пациентов с саркоидозом, чтобы повысить обобщаемость результатов.

Альтернативная терапия кетоконазолом может быть рассмотрена при отсутствии показаний к назначению ГКС в схеме лечения саркоидоза или при наличии противопоказаний к кортикостероидам. Кетоконазол является антифунгицидным препаратом, и ингибирует связанные с цитохромом p450 ферментные системы, участвующие в синтезе стероидов [12]. Фермент 1α-гидроксилаза является p450-зависимой и применение этого препарата используется при первичном гиперпаратиреозе с целью уменьшения синтеза кальцитриола [32, 33]. Исходя из этого, комбинация кетоконазола и преднизолона приводит к значительному снижению дозы ГКС или даже их отмене [12].

Гидроксихлорохин не только вызывает снижение активности 1α-гидроксилазы с торможением активации 1,25-(OH)2-D, но благодаря своим иммунодепрессивным и противовоспалительным свойствам оказывает положительное влияние на течение саркоидоза [33].

Метотрексат и азатиоприн часто используются в качестве адъювантной терапии у пациентов с саркоидозом. Хотя они не оказывают прямого влияния на метаболизм кальция, они могут помочь контролировать гиперкальциемию, уменьшая количество гранулем [12].

Необходимо отметить, что ни один из препаратов за исключением преднизолона, не имеет в своих показаниях ни саркоидоз как таковой, так и гиперкальциемию, хотя и перечислены в клинических рекомендациях. Поэтому назначения подобного рода требуется оформлять, обязательно сверяясь со всеми юридическими нормами.

Терапия гиперкальциурии включает в себя профилактику нефролитиаза. ГКС обычно уменьшают гиперкальциурию за счет ингибирования синтеза 1,25-(OH)2-D3, вместе с тем, неоднократно описано увеличение введения кальция с мочой при применении ГКС вследствие снижения реабсорбции кальция в почечных канальцах [12, 29].

При наличии изолированной гиперкальциурии в сочетании с МКБ, отсутствии показаний к ГКС рекомендуется назначение тиазидного диуретика. Тиазидные диуретики действуют на дистальные извитые канальцы, подавляя выделение кальция, и тем самым снижают риск рецидива нефролитиаза при идиопатической гиперкальциурии примерно на 50% [12].

Костные нарушения при саркоидозе

У пациентов с саркоидными гранулемами может наблюдаться снижение МПК еще и до инициации терапии ГКС, что подтверждается в исследовании, проводимом N. Saidenberg-Kermanac'h et al. (2014) [34]. Предполагаемый механизм этого процесса может быть связан со стимуляцией остеокластов повышенным уровнем 1,25-(OH)2-D. Кроме того, гранулематозное поражение кости при саркоидозе также может привести к остеопорозу и/или патологическому перелому [21]. Наряду с этим факторы воспаления (ИЛ, ФНО-α, рецептор-активатор лиганда ядерного фактора-кB (RANKL), а также гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор принимают участие в стимуляции резорбции кости [35].

В результате исследования оценки МПК с помощью количественной компьютерной томографии у пациентов с саркоидозом, не принимавших ГКС, L. Montemurro et al. (1991) обнаружили снижение уровней на 1,1 ± 0,3 SD, по сравнению с контрольной популяцией соответствующего возраста и пола [36].

Рис. 5. Ведение пациентов с саркоидозом и поражением костной ткани. Адаптировано из [21]
Fig. 5. Management of patients with sarcoidosis and bone lesions. Adapted from [21]

Применение ГКС, даже в низких дозах, как препаратов первой линии усугубляет снижение МПК и приводит к развитию остеопороза даже в молодой популяции [14].

Влияние ГКС на костный метаболизм состоит из нескольких факторов: торможение всасывания кальция в кишечнике, снижение активности остеобластов и повышение активности остеокластов, и ускорение экскреции кальция с мочой [14].

Ретроспективное когортное исследование 5722 пациентов с саркоидозом в Нидерландах подтвердило, что применение системных ГКС связано с повышенным риском перелома в 1,5 раза после поправки на возраст и пол, даже при дозах менее или равных 5 мг в сутки преднизолона. Вместе с тем, повышение дозы не приводило к дальнейшему увеличению риска перелома [21].

Обследование пациентов с повышенным риском развития остеопороза (рис. 5) включает в себя денситометрию, определение колекальциферола, кальцитриола, ПТГ, кальция, чтобы определить, следует ли предлагать препараты витамина D. Клинические рекомендации по лечению ГКС-индуцированного остеопороза предлагают добавление колекальциферола [14]. Однако для пациентов с саркоидозом, получающих глюкокортикоиды, это может вызвать появление или усугубление существующей гиперкальциемии, что делает лечение остеопороза у этой группы непростой проблемой.

В этих случаях целесообразно назначать препараты колекальциферола при саркоидозе после исключения гиперкальциемии и контролировать экскрецию кальция с мочой и содержание его в крови через 1 месяц после начала терапии [21].

Пациентам с нормальной МПК и отсутствием в анамнезе множественных переломов следует продолжать наблюдение в динамике (денситометрия через 2 года). При наличии остеопороза пероральные бисфосфонаты, такие как алендронат, являются обычной терапией первой линии у пациентов с саркоидозом [21]. Препаратами второй линии являются золедроновая кислота, деносумаб или терипаратид, как принято в общеклинической практике терапии остеопороза [37].

Заключение

За последние годы в изучении патогенеза саркоидоза был достигнут существенный прогресс, установлена важная роль различных факторов в развитии данной патологии: иммунологических, генетических и средовых. В настоящее время изучению данного вопроса уделяется большое внимание. Известно, что пациенты с саркоидозом могут иметь мочекаменную болезнь, остеопороз и гиперкальциемию, связанные с нарушением регуляции продукции кальцитриола. К сожалению, важность коррекции нарушений гомеостаза кальция в свете проблем поражения легких часто недооценивается. Тем не менее, более глубокое понимание факторов, влияющих на метаболизм кальция при саркоидозе, привело к применению кетоконазола и гидроксихлорохина при гиперкальциемии и тиазидных диуретиков при гиперкальциурии.

Хотя никаких специальных рекомендаций по саркоидозу и нарушениям кальциевого метаболизма в настоящий момент не принято, стратегия мониторинга основана на оценке риска. У пациентов с активным заболеванием или при длительной терапии ГКС плотность костной ткани следует оценивать каждые 1–2 года. Назначение безопасной и эффективной терапии для профилактики остеопороза целесообразно у молодых пациентов с саркоидозом, при длительном курсе ГКС, что уже сегодня подтверждается многочисленными исследованиями. Остается дискутабельным вопрос целесообразности терапии дефицита витамина D и препаратами кальция на фоне стабилизированной ги-

перкальциемии при саркоидозе у пациентов, получающих длительный курс ГКС, как средства профилактики остеопороза, что требует дальнейших проспективных исследований.

Список сокращений

1,25-(OH)2-D — кальцитриол
1,25-(OH)2-D3 — холекальциферол
ГКС — глюкокортикоиды
ИЛ — интерлейкин
ИФН-γ — гамма-интерферон
МПК — минеральная плотности костной ткани
ПТГпП — паратгормон-подобный пептид
ПТГ — паратиреоидный гормон
ФНО-α — фактор некроза опухоли-альфа
ХБП — хроническая болезнь почек
Th — Т-хелперы
Treg — регуляторные Т-клетки

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Contribution of authors

The authors contributed equally to this article.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Список источников

1. Леншин А. В., Ильин А. В., Игнатьева Е. А., Одиреев А. Н. Некоторые аспекты из истории изучения саркоидоза // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Т. 87. С. 138–152. https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-87-138-152.
2. Саркоидоз. Клинические рекомендации. МЗ РФ 2022 г. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/736_1?ysclid=m4goif012l3939 7336.8 (дата обращения: 09.12.2024).
3. Визель А. А., Визель И. Ю., Шакирова Г. Р. Оценка эффективности и безопасности применения метотрексата при прогрессирующем саркоидозе: ретроспективное наблюдательное исследование // Пульмонология. 2020. Т. 30, № 2. С. 213–218. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-213-218.
4. Визель А. А., Визель И. Ю. Саркоидоз: что мы знаем и что мы можем // Практическая пульмонология. 2018. Т. 1. С. 65–68. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/sarkoidoz-chto-my-znaem-i-chto-my-mozhem (дата обращения: 09.12.2024).
5. Практическая пульмонология / под ред. В. В. Салухова. 2017 г. 416 с.
6. Постникова Л. Б., Гудим А. Л., Болдина М. В., Кубышева Н. И. Клинические фенотипы больных саркоидозом в реальной клинической практике // Сибирское медицинское обозрение. 2022. Т. 3. С. 91–99. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskie-fenotipy-bolnyh-sarkoidozom-v-realnoy-klinicheskoy-praktike (дата обращения: 09.12.2024).
7. Bargagli E., Prasse A. Sarcoidosis: a review for the internist // Intern. Emerg. Med. 2018. Vol. 13, № 3. P. 325–331. https://doi.org/10.1007/s11739-017-1778-6.
8. Baughman R. P., Culver D. A., Judson M. A. A concise review of pulmonary sarcoidosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011. Vol. 183, № 5. P. 573–581. https://doi.org/10.1164/rccm.201006-0865CI.
9. Patterson K. C., Chen E. S. The pathogenesis of pulmonary sarcoidosis and implications for treatment // Chest. 2018. Vol. 153, № 6. P. 1432–1442. https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.11.030.
10. Harrel G., Fisher S. Blood chemical changes in Boeck's sarcoid with particular reference to protein, calcium and phosphatase levels // J. ClinInvest. 1939. Vol. 18. P. 687–93.
11. Muther R., McCarron D., Bennett W. Renal manifestations of sarcoidosis // Arch. Intern. Med. 1981. Vol. 141. P. 643–5. https://doi.org/10.1001/ARCHINTE.1981.00340050089019.
12. Conron M., Young C., Beynon H. L. C. Calcium metabolism in sarcoidosis and its clinical implications // Rheumatology. 2000. Vol. 39, № 7. P. 707–713. https://doi.org/10.1093/rheumatology/39.7.707.
13. Hoffmann A. L., Milman N., Byg K. E. Childhood sarcoidosis in Denmark 1979-1994: incidence, clinical features and laboratory results at presentation in 48 children // Acta paediatrica. 2004. Vol. 93, № 1. P. 30–36. https://doi.org/10.1080/08035250310007213.
14. Салухов В. В., Ковалевская Е. А. Глюкортикоид-индуцированный остеопороз: современное состояние проблемы // Медлайн. Клиническая медицина. Терапия. 2018. Т. 19. С. 832–60.
15. Rizzato G., Montemurro L., Fraioli P. Bone mineral contentin sarcoidosis // Semin. Respir. Med. 1992. Vol. 13. P. 411–23.
16. Салухов В. В., Ковалевская Е. А., Курбанова В. В. Костные и внекостные эффекты витамина D, а также возможности медикаментозной коррекции его дефицита // Медицинский совет. 2018. Т. 4. С. 86–89. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-4-90-99.
17. Ожирение и ассоциированные заболевания: консервативное и хирургическое лечение. Руководство для врачей / под ред. С. Ф. Багненко, Е. В. Крюкова. СПб. Спецлит. 2022. 4778 с.
18. Салухов В. В. Ковалевская Е. А. Взаимосвязь ожирения, дефицита витамина D и остеопороза, а также методы их коррекции // Фарматека. 2023. Т. 1–2. С. 232–239. https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2023.1-2.232-239.
19. Максимов М. Л., Звегинцева А. А., Исмаилова М. А., Кулагина Л. Ю. Применение витамина D в профилактике инфицирования и развития тяжелых форм новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Практическая медицина. 2021. Т. 19, № 4. С. 37–44. https://doi.org/10.32000/2072-1757-2021-4-37-44.
20. Baughman R. P., Papanikolaou I. Current concepts regarding calcium metabolism and bone health in sarcoidosis // Curr. Opin. Pulm. Med. 2017. Vol. 23. P. 000–000. https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000400.
21. Zhou Y., Lower E. E. Balancing altered calcium metabolism with bone health in sarcoidosis // Semin Respir Crit Care Med. 2020. Vol. 41. P. 618–625. https://doi.org/10.1055/s-0040-1713009.
22. Hamada K., Nagai S., Tsutsumi T., Izumi T. Ionized calcium and 1,25-dihydroxyvitamin D concentration in serum of patients with sarcoidosis // Eur Respir J. 1998. Vol. 11. P. 1015–1020.
23. Kavathia D., Buckley J. D., Rao D. et al. Elevated 1, 25-dihydroxyvitamin D levels are associated with protracted treatment in sarcoidosis // Respir Med. 2010. Vol. 104. P. 564–570. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2009.12.004.
24. Vucinic V., Skodric-Trifunovic V., Ignjatovic S. How to diagnose and manage difficult problems of calcium metabolism in sarcoidosis: an evidence-based review // Current Opinion in Pulmonary Medicine. 2011. Vol. 17. P. 297–302. https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e328348b3cb.
25. Newman L. S., Rose C. S., Maier L. A. Sarcoidosis // N. Engl. J. Med. 1997. Vol. 336. P. 1224–1235.
26. Capolongo G., Xu L. H. R., Accardo M. et al. Vitamin-D status and mineral metabolism in two ethnic populations with sarcoidosis // J Investig Med. 2016. Vol. 64, № 5. P. 1025–34. https://doi.org/10.1136/jim-2016-000101.
27. Mittal S., Pogorzelski K., Huxel C. et al. An Atypical Case of Extrapulmonary Sarcoidosis with Severe Hypercalcemia as Initial Presentation, Successfully Treated with Glucocorticoids // Clin. Pract. 2024. Vol. 14. P. 1264–1269. https://doi.org/10.3390/clinpract14040102.

28. Sharma O. P. Renal sarcoidosis and hypercalcaemia // Eur Respir Monograph 2005. № 10. P. 220–232.
29. Duzen O., Erkoc R., Begenik H. et al. The Course of Hypercalciuria and Related Markers of Bone Metabolism Parameters Associated with Corticosteroid Treatment // Renal Failure. 2012. Vol. 34, № 3. P. 338–342. https://doi.org/10.3109/0886022X.2011.648596.
30. Sodhi A., Aldrich T. Vitamin D Supplementation: Not So Simple in Sarcoidosis // Am. J. Med. Sci. 2016. Vol. 352. P. 252–257. https://doi.org/10.1016/j.amjms.2016.05.027.
31. Kamphuis L. S., Bonte-Mineur F., van Laar J. A. et al. Calcium and vitamin D in sarcoidosis. P. Issupplementation safe? // J. Bone Miner. Res. 2014. Vol. 29. P. 2498–2503. https://doi.org/10.1002/jbmr.2262.
32. Glass A. R., Eil C. Ketoconazole induced reduction in serum dihydroxyvitamin D and total serum calcium in hypercalcemic patients // J. Clin Endocrinol Metab. 1988. Vol. 66. P. 934–8.
33. Визель А. А., Визель И. Ю. Саркоидоз: международные согласительные документы и рекомендации // РМЖ. 2014. № 5. С. 356–360.
34. Saidenberg-Kermanac'h N., Semerano L., Nunes H. et al. Bone fragility in sarcoidosis and relationships with calcium metabolism disorders: a cross sectional study on 142 patients // Arthritis Res Ther. 2014. Vol. 16, № 02. P. R78. https://doi.org/10.1186/ar4519.
35. Tatsuno I., Suzuki S., Yoshida T. et al. Disease-related risk of vertebral fracture during glucocorticoid treatment of collagen vascular diseases // J Rheumatol. 2011. Vol. 38. P. 2270–2272. https://doi.org/10.2169/internalmedicine.50.4443.
36. Montemurro L., Fraioli P., Rizzato G. Bone loss in untreated longstanding sarcoidosis // Sarcoidosis. 1991. Vol. 8, № 01. P. 29–34.
37. Лобанова К. Г., Ушанова Ф. О. Диагностика и лечение остеопороза: смена парадигмы // FOCUS Эндокринология. 2024. Т. 1, № 5. С. 65–73. https://doi.org/10.62751/2713-0177-2024-5-1-09.

References

1. Lenshin A. V., Ilyin A. V., Ignatyeva E. A., Odireev A. N. Some aspects from the history of sarcoidosis study. *Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration*. 2023;87:138–152. https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-87-138-152. (In Russ.).
2. Clinical guidelines Sarcoidosis. Ministry of Health of the Russian Federation 2022 URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/736_1?ysclid=m4goif012l39397336.8 (date accessed: 09.12.2024). (In Russ.).
3. Vizel A. A., Vizel I. Yu., Shakirova G. R. Evaluation of the efficacy and safety of methotrexate in progressive sarcoidosis: a retrospective observational study. *Pulmonology*. 2020;30(2):213–218. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-213-218. (In Russ.).
4. Vizel A. A., Vizel I. Yu. Sarcoidosis: what we know and what we can. *Practical Pulmonology*. 2018;1:65–68. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/sarkoidoz-chto-my-znaem-i-chto-my-mozhem (date of access: 09.12.2024). (In Russ.).
5. Practical Pulmonology / eds by V. V. Salukhov. 2017. 416 p. (In Russ.).
6. Postnikova L. B., Gudim A. L., Boldina M. V., Kubysheva N. I. Clinical phenotypes of patients with sarcoidosis in real clinical practice. *Siberian Medical Review*. 2022;3:91–99. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskie-fenotipy-bolnyh-sarkoidozom-v-realnoy-klinicheskoy-praktike (date of access: 09.12.2024). (In Russ.).
7. Bargagli E., Prasse A. Sarcoidosis: a review for the internist. *Intern. Emerg. Med.* 2018;13(3):325–331. https://doi.org/10.1007/s11739-017-1778-6.
8. Baughman R. P., Culver D. A., Judson M. A. A concise review of pulmonary sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011;183(5):573–581. https://doi.org/10.1164/rccm.201006-0865CI.
9. Patterson K. C., Chen E. S. The pathogenesis of pulmonary sarcoidosis and implications for treatment. *Chest.* 2018;153(6):1432–1442. https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.11.030.
10. Harrel G., Fisher S. Blood chemical changes in Boeck's sarcoid with particular reference to protein, calcium and phosphatase levels. *J. ClinInvest.* 1939;18:687–93.
11. Muther R., McCarron D., Bennett W. Renal manifestations of sarcoidosis. *Arch. Intern. Med.* 1981;141:643–5. https://doi.org/10.1001/ARCHINTE.1981.00340050089019.
12. Conron M., Young C., Beynon H. L. C. Calcium metabolism in sarcoidosis and its clinical implications. *Rheumatology*. 2000;39(7):707–713. https://doi.org/10.1093/rheumatology/39.7.707.
13. Hoffmann A. L., Milman N., Byg K. E. Childhood sarcoidosis in Denmark 1979-1994: incidence, clinical features and laboratory results at presentation in 48 children. *Acta paediatrica*. 2004;93(1):30–36. https://doi.org/10.1080/08035250310007213.
14. Salukhov V. V., Kovalevskaya E. A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: current state of the problem. *Medline. Clinical medicine. Therapy*. 2018;19:832–60. (In Russ.).
15. Rizzato G., Montemurro L., Fraioli P. Bone mineral contentin sarcoidosis. *Semin. Respir. Med*. 1992;13:411–23.
16. Salukhov V. V., Kovalevskaya E. A., Kurbanova V. V. Bone and extraosseous effects of vitamin D, as well as the possibilities of drug correction of its deficiency. *Medical Council*. 2018; 4:86–89. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-4-90-99. (In Russ.).
17. Obesity and associated diseases: conservative and surgical treatment. Manual for doctors / eds by S. F. Bagnenko, E. V. Kryukov. St. Petersburg. Special literature. 2022. 4778 p. (In Russ.).
18. Salukhov V. V., Kovalevskaya E. A. The relationship between obesity, vitamin D deficiency and osteoporosis, as well as methods of their correction. *Pharmateka*. 2023;1–2:232–239. https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2023.1-2.232-239. (In Russ.).
19. Maksimov M. L., Zvegintseva A. A., Ismailova M. A., Kulagina L. Yu. Use of vitamin D in the prevention of infection and development of severe forms of the new coronavirus infection COVID-19. *Practical Medicine.* 2021;19(4):37–44. https://doi.org/10.32000/2072-1757-2021-4-37-44. (In Russ.).
20. Baughman R. P., Papanikolaou I. Current concepts regarding calcium metabolism and bone health in sarcoidosis. *Curr. Opin. Pulm. Med*. 2017;23:000–000. https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000400.
21. Zhou Y., Lower E. E. Balancing altered calcium metabolism with bone health in sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020;41:618–625. https://doi.org/10.1055/s-0040-1713009.
22. Hamada K., Nagai S., Tsutsumi T., Izumi T. Ionized calcium and 1,25-dihydroxyvitamin D concentration in serum of patients with sarcoidosis. *Eur Respir J.* 1998;11:1015–1020.
23. Kavathia D., Buckley J. D., Rao D. et al. Elevated 1, 25-dihydroxyvitamin D levels are associated with protracted treatment in sarcoidosis. *Respir Med*. 2010;104:564–570. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2009.12.004.
24. Vucinic V., Skodric-Trifunovic V., Ignjatovic S. How to diagnose and manage difficult problems of calcium metabolism in sarcoidosis: an evidence-based review. *Current Opinion in Pulmonary Medicine.* 2011;17:297–302. https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e328348b3cb.
25. Newman L. S., Rose C. S., Maier L. A. Sarcoidosis. *N. Engl. J. Med*. 1997;336:1224–1235.
26. Capolongo G., Xu L. H. R., Accardo M. et al. Vitamin-D status and mineral metabolism in two ethnic populations with sarcoidosis. *J Investig Med*. 2016;64(5):1025–34. https://doi.org/10.1136/jim-2016-000101.
27. Mittal S., Pogorzelski K., Huxel C. et al. An Atypical Case of Extrapulmonary Sarcoidosis with Severe Hypercalcemia as Initial Presentation, Successfully Treated with Glucocorticoids. *Clin. Pract*. 2024;14:1264–1269. https://doi.org/10.3390/clinpract14040102.
28. Sharma O):Renal sarcoidosis and hypercalcaemia. *Eur Respir Monograph.* 2005;(10):220–232.
29. Duzen O., Erkoc R., Begenik H. et al. The Course of Hypercalciuria and Related Markers of Bone Metabolism Parameters Associated with Corticosteroid Treatment**.** *Renal Failure*. 2012;34(3):338–342. https://doi.org/10.3109/0886022X.2011.648596.
30. Sodhi A., Aldrich T. Vitamin D Supplementation: Not So Simple in Sarcoidosis. *Am. J. Med. Sci.* 2016;352:252–257. https://doi.org/10.1016/j.amjms.2016.05.027.
31. Kamphuis L. S., Bonte-Mineur F., van Laar J. A. et al. Calcium and vitamin D in sarcoidosis):Issupplementation safe? *J. Bone Miner. Res*. 2014;29:2498–2503. https://doi.org/10.1002/jbmr.2262.

32. Glass A. R., Eil C. Ketoconazole induced reduction in serum dihydroxyvitamin D and total serum calcium in hypercalcemic patients. *J. Clin Endocrinol Metab*. 1988;66:934–8.
33. Vizel A. A., Vizel I. Yu. Sarcoidosis: international consensus documents and recommendations. *RMJ*. 2014;(5):356–360. (In Russ.).
34. Saidenberg-Kermanac'h N., Semerano L., Nunes H. et al. Bone fragility in sarcoidosis and relationships with calcium metabolism disorders: a cross sectional study on 142 patients. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(02):R78. https://doi.org/10.1186/ar4519.
35. Tatsuno I., Suzuki S., Yoshida T. et al. Disease-related risk of vertebral fracture during glucocorticoid treatment of collagen vascular diseases. *J Rheumatol*. 2011;38:2270–2272. https://doi.org/10.2169/internalmedicine.50.4443.
36. Montemurro L., Fraioli P., Rizzato G. Bone loss in untreated longstanding sarcoidosis. *Sarcoidosis*. 1991;8(01):29–34.
37. Lobanova K. G., Ushanova F. O. Diagnostics and treatment of osteoporosis: a paradigm shift. *FOCUS Endocrinology*. 2024;1(5):65–73. https://doi.org/10.62751/2713-0177-2024-5-1-09. (In Russ.).

Информация об авторах

Владимир Владимирович Салухов, доктор медицинских наук, профессор, начальник 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация, vlasaluk@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-1851-094; **Елена Александровна Ковалевская**, кандидат медицинских наук, старший преподаватель 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация, fili-elena@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-3784-8473; **Буркова Юлия Сергеевна**, кандидат медицинских наук, преподаватель 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация, sjs81@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-0276-9863.

Information about authors

Vladimir V. Salukhov, Dr. of Sci. (Med.), professor, head of the 1st department (advanced therapy for doctors), S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation, vlasaluk@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-1851-094; **Elena A. Kovalevskaya**, Cand. of Sci. (Med.), Senior lecturer of the 1st department (advanced therapy for doctors), S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation, fili-elena@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0002-3784-8473; **Julia S. Burkova**, Cand. of Sci. (Med.), Senior lecturer of the 1st department (advanced therapy for doctors), S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation, sjs81@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-0276-9863.

Научная статья
УДК 616.61 : 57.034.019.941
https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-54-58

ЦИРКАДНЫЕ РИТМЫ ПРИ НЕКОТОРЫХ НЕФРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

В. Н. МИНЕЕВ, Д. И. МАМЕДОВА

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 06.02.2025; одобрена после рецензирования 26.02.2025; принята к публикации19.03.2025

Резюме

К настоящему времени хорошо известно, что циркадные часы — это эволюционно сохранившийся механизм, который адаптирует физиологические процессы организма к циркадным циклам. Циркадные ритмы функций почек являются неотъемлемой частью физиологии почек.

Кратко рассмотрены наиболее известные общие данные о механизме работы циркадных часов, а также особенности течения некоторых нефрологических заболеваний с точки зрения циркадных ритмов.

Приходится констатировать, что исследований о влиянии циркадных ритмов на течение заболеваний почек крайне мало, особенно клинических исследований.

Ключевые слова: *циркадные ритмы, заболевания почек*

Для цитирования: Минеев В. Н., Мамедова Д. И. Циркадные ритмы при некоторых нефрологических заболевания. Оригинальные исследования. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2025;104(1):54–58. https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-54-58.

* **Автор для переписки:** Валерий Николаевич Минеев, Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И. П. Павлова, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. E-mail: vnmineev@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-0352-8137.

Research article

CIRCADIAN RHYTHMS IN SOME NEPHROLOGICAL DISEASES

VALERIY N. MINEEV, JAMILYA I. MAMEDOVA

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

The article was submitted 06.02.2025; approved after reviewing 26.02.2025; accepted for publication 19.03.2025

Summary

By now, it is well known that the circadian clock is an evolutionarily preserved mechanism that adapts the physiological processes of the body to circadian cycles. Circadian rhythms of kidney function are an integral part of kidney physiology.

The most well-known general data on the mechanism of the circadian clock, as well as the features of the course of some nephrological diseases in terms of circadian rhythms, are briefly considered.

It has to be stated that there are very few studies on the effect of circadian rhythms on the course of kidney disease, especially clinical studies.

Keywords: *circadian rhythms, kidney diseases*

For citation: Mineev V. N., Mamedova D. I. Circadian rhythms in some nephrological diseases. Original research. *New St. Petersburg Medical Records*. 2025;104(1):54–58. https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-54-58.

* **Corresponding author:** Valeriy N. Mineev, Pavlov University, 6–8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: vnmineev@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-0352-8137.

"TIME IS OUT OF JOINT"

(«Время вышло из-под контроля…») [1]

(«Распалась связь времен») [2]

К настоящему времени хорошо известно, что циркадные часы — это эволюционно сохраненный механизм, который адаптирует физиологические процессы организма к суточным циклам продолжительностью около 24 часов, влияя на широкий спектр процессов, таких как переход от сна к бодрствованию, режим питания и голодания, температуру тела и гормональную регуляцию. Как генетические, так и экологические нарушения циркадного ритма могут быть связаны с различными заболеваниями, начиная от нарушения сна и заканчивая нарушениями обмена веществ и развитием рака [3].

Циркадные ритмы функции почек являются неотъемлемой частью физиологии почек, однако считается, что эта область циркадной физиологии почек требует дополнительных обширных исследований [4], особенно исследований при нарушениях этих биологических ритмов в па

© CC В. Н. Минеев, Д. И. Мамедова, 2025

К настоящему времени хорошо известно, что циркадные часы — это эволюционно сохраненный механизм, который адаптирует физиологические процессы организма к суточным циклам продолжительностью около 24 часов, влияя на широкий спектр процессов, таких как переход от сна к бодрствованию, режим питания и голодания, температуру тела и гормональную регуляцию. Как генетические, так и экологические нарушения циркадного ритма могут быть связаны с различными заболеваниями, начиная от нарушения сна и заканчивая нарушениями обмена веществ и развитием рака [3].

Циркадные ритмы функции почек являются неотъемлемой частью физиологии почек, однако считается, что эта область циркадной физиологии почек требует дополнительных обширных исследований [4], особенно исследований при нарушениях этих биологических ритмов в патологии, и изучения лечебного потенциала хронотерапии при почечных заболеваниях [5].

Наш интерес к циркадным ритмам в нефрологии возник неожиданно в связи с анализом методологии проведения пробы Зимницкого как «суточного нефромониторирования» [6], результаты которого, несомненно, отражают как центральные, так и локальные циркадные почечные ритмы.

Рассмотрим кратко известные наиболее общие данные о механизме работы циркадных часов.

Центральная регуляция работы циркадных часов. Предполагается, что главный водитель ритма расположен в супрахиазматическом ядре (SCN) гипоталамуса. Эти центральные часы управляются световыми сигналами, передаваемыми от сетчатки через ретиногипоталамический тракт. Циркадные часы представляют собой сеть взаимосвязанных контуров обратной связи, которые генерируют клеточно-автономные, самоподдерживающиеся циркадные колебания транскрипции.

Достаточно подробно механизмы регуляции циркадных ритмов, включая молекулярные и генетические, рассмотрены во множестве зарубежных статей, а также в отечественном обзоре, посвященном роли почки в регуляции суточных ритмов организма [7].

Так, в обзоре [7] при описании циклических изменений экспрессии генов отмечается, что у млекопитающих так называемая основная петля обратной связи активируется комплексом, включающим транскрипционные активаторы BMAL1 и CLOCK и регулирующим экспрессию генов путем связывания элементов ответа E-box в промоторной области генов-мишеней.

BMAL1 и CLOCK управляют транскрипцией генов семейств Period (PER1, 2 и 3) и Cryptochrome (CRY1 и 2), а также генов ядерных рецепторов - ROR и REV-ERBa. PER и CRY ингибируют активность BMAL1–CLOCK, образуя, таким образом, ингибирующую ветвь петли обратной связи. ROR и REV-ERBa контролируют транскрипцию BMAL1.

Посттрансляционная модификация (фосфорилирование, ацетилирование и убиквитилирование) контролирует стабильность и поступление в ядро циркадных белков, что способствует точному хронометражу часового механизма [8]. Считается, что центральные часы в SCN синхронизируют функции периферических часов, их взаимосвязь.

Первое научное описание циркадных ритмов в почках было опубликовано в середине XIX в. Эдвардом Смитом, британским врачом, который выявил ритмы выделения мочевины и воды с мочой путем анализа образцов мочи, которые ежечасно отбирались у заключенных лондонской тюрьмы Колдбат-Филдс [9].

К настоящему времени известно, что многочисленные процессы в почках проявляют циркадные ритмы, включая скорость клубочковой фильтрации (СКФ), почечный ток плазмы и почечную экскрецию воды и основных растворенных веществ с мочой. На уровне транскрипции экспрессия циркадных генов, включая Clock, Bmal1, Cry1, Cry2, Per1 и Per2, колеблется с приблизительно 24-часовым ритмом [10].

В настоящем обзоре рассмотрены некоторые известные аспекты возможного влияния циркадных ритмов на течение почечных заболеваний, а также, что представлялось нам наиболее интересным и важным, — это рассмотрение возможности использования данных о циркадных ритмах в лечебном процессе.

В свое время (в 80-е гг. XX в.) подобный подход был применен на кафедре госпитальной терапии им. ак. М. В. Черноруцкого Первого СПбГМУ им. ак. И. П. Павлова под руководством член-корреспондента РАН, профессора Г. Б. Федосеева, в отношении бронхиальной астмы [11].

К сожалению, исследований лечебного воздействия, основанного на циркадных ритмах у людей, крайне мало. В основном они только планируются в отношении хронической болезни почек, диабетической нефропатии, раке почки. По понятным причинам гораздо больше исследований, касающихся циркадного ритма артериального давления при различных заболеваниях почек, включая различные варианты хронического гломерулонефрита.

Рассмотрим некоторые примеры клинических исследований влияния циркадных ритмов на особенности течения и лечения заболевания.

В журнале «Нефрология» опубликованы две статьи, касающиеся суточных ритмов артериального давления у больных хроническим гломерулонефритом, а также у больных диабетической нефропатией [12, 13].

Так, целью исследования [12] явилось изучение ниркадного ритма АД у больных с хроническим гломерулонефритом с нормальным уровнем АД и артериальной гипертензией). Ночное снижение АД на 10–20% отмечается у 95% здоровых лиц. В данном исследовании [12] по типу суточных кривых для САД и ДАД выделяли группы: “dipper” с ночным снижением АД (10-22%), “non-dipper” (<10%), “night-peaker” с повышением АД в ночное время. Было отмечено, что суточный профиль АД типа “non-dipper” преобладал в обеих группах (по САД — 62,5% и 61,5%, по ДАД — 68,8% и 61,5%). Группа “night-peaker” несколько чаще встречалась у больных с хроническим гломерулонефритом с артериальной гипертензией (по САД — 37,5% и 30,7%, по ДАД — 18,7% и 7,7%), тогда как в группе “dipper” наблюдались обратные соотношения (по САД — 0 и 7,8%, по ДАД — 12,5% и 30,8%). Делается вывод [12] о том, у больных с хроническим гломерулонефритом как с артериальной гипертензией, так и с изолированным мочевым синдромом, выявляются нарушения циркадного ритма, причем суточная кривая в обеих группах чаще характеризуется недостаточным ночным снижением артериального давления.

Еще в одной работе [13] в качестве цели была оценка роли нарушений суточных ритмов артериального давления (АД) в прогрессировании хронической почечной недостаточности (ХПН) у пациентов с хроническим гломерулонефритом (ХГН) и диабетической нефропатией (ДН), их взаимосвязь с активностью ренинангиотензинальдостероновой системы (РААС). Было показано, что скорость прогрессирования ХПН у больных с ДН выше, чем при ХГН при нормальном суточном ритме или достигнутом целевом уровне АД. Больные ХГН и ДН с нарушенным суточным ритмом или недостигнутым целевым уровнем АД имели примерно одинаковую скорость прогрессирования ХПН [13].

Отметим, что суточные осцилляции артериального давления являются наиболее изученными, наряду с циркадными колебаниями температуры, частоты сердечных сокращений. Выдвинут ряд концепций, которые объясняют механизмы циркадного нарушения артериального давления [14, 15].

При этом подчеркивается, что отсутствие снижения артериального давления ночью может быть одним из механизмов, вызывающих сердечно-сосудистые осложнения при хронической болезни почек, а также известно, что состояние “non-dipper” ассоциировано с развитием метаболического синдрома [15].

Любопытно, что циркадный ритм артериального давления нормализуется после трансплантации почки [16, 17].

В связи с обсуждаемыми циркадными ритмами артериального давления представляет интерес экспериментальная работа [18] с использованием крыс со спонтанной гипертензией, склонных к инсульту, в которой животных подвергали длительному нарушению циркадных ритмов путем продления световой фазы на 6 часов каждые 7 дней в течение 6 недель. При этом ритмы диуреза и экскреции эндотелина-1 в течение 6-недельного исследования были подавлены, этот эффект был связан с повышением уровней маркеров повреждения почек нефрина и KIM-1 в моче.

Таким образом, нарушение циркадного ритма всего за 6 недель может ослабить циркадную функцию почек и вызвать повреждение почек.

Также представляет интерес недавнее исследование, в котором авторы впервые выявили ассоциацию циркадных ритмов и люпус-нефрита [19].

Так, было показано, что прогноз развития люпус-нефрита зависит от баланса таких генных маркеров циркадного ритма, как COL1A2/DOCK2, причем, по мнению авторов, разработка лечебного подхода, влияющего на этот дисбаланс, позволит улучшить прогноз этого осложнения системной красной волчанки [19].

Как было отмечено выше, гены семейства PER (Period) участвуют в регуляции циркадных ритмов. В обзоре [20] рассматриваются исследования роли семейства генов PER в качестве потенциальных биомаркеров риска и прогноза развития рака. При раке почки выявлено снижение экспрессии в почечной ткани циркадного гена PER2, что, как считают авторы [21], может определять начало и прогрессирование опухолевого процесса.

Что касается подхода к хронотерапии, этот метод основан на хронофармакологии, включающей фармакокинетику и фармакодинамику лекарств, распределение которых в организме подвержено циркадным изменениям. В целом хронотерапия применяет хронофармакологические исследования к клиническим методам лечения, определяя наилучшее биологическое время для введения препарата: когда положительный эффект максимален, а частота и/или интенсивность сопутствующих побочных эффектов и токсичности минимальны [22].

Большинство водорастворимых лекарств или их метаболитов выводится с мочой через почки. Скорость выведения лекарств с мочой зависит от нескольких внутренних переменных, связанных с функцией почек, включая почечный кровоток, скорость клубочковой фильтрации, способность почек реабсорбировать или секретировать лекарства, pH мочи, который влияет на степень подкисления мочи. Важно, что все эти параметры

имеют, как показано на различных моделях млекопитающих, [22] циркадные характеристики.

В обзоре [22] приведен ряд примеров, преимущественно на экспериментальных моделях, взаимосвязи между циркадными ритмами и фармакологическим эффектами различных групп препаратов: метотрексата, антагониста ангиотензина II, фуросемида, урикозурических диуретиков, антимикробных препаратов и микофенолата мофетила.

Еще один недавний (2025) обзор [23] заслуживает упоминания, в котором анализируется на основе экспериментальных данных терапевтический потенциал хронотерапии гломерулярной патологии, в частности, патологии подоцитов – этой «ахиллесовой пятой» клубочка [24]. Любопытно, что глюкокортикоиды, которые часто используются для лечения гломерулярных заболеваний, восстанавливают работу подоцитов и индуцируют ритмичную экспрессию генов, потенциально связанных с гломерулярными заболеваниями с нефротическим синдромом.

В целом, приходится констатировать, что, несмотря на очевидное участие циркадных ритмов в развитии как самих заболеваний почек, так и в циркадной деятельности почек по отношению к лекарственной терапии, исследований в этой области крайне мало, и прежде всего, мало клинических исследований.

Вклад авторов

Вклад каждого автора одинаков и заключается в обзоре публикаций по теме статьи и написании текста рукописи.

Authors' contribution

The contribution of each author is the same and consists in reviewing publications on the topic of the article and writing the text of the manuscript.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interests

There is no conflict of interest.

Финансирование

Спонсорской помощи не было.

Funding

There was no sponsorship.

Список источников

1. Agriesti F., Cela O., Capitanio N. “Time Is out of Joint” in Pluripotent Stem Cells: How and Why // Int. J. Mol. Sci. 2024. Vol. 25. P. 2063. https://doi.org/10.3390/ijms25042063.
2. Энциклопедический словарь крылатых слов и выражений. М.: Локид-Пресс. 2003. URL: https://dic.academic.ru/dic.nsf/dic_wingwords/2349/%D0%A0%D0%B0%D1%81%D0%BF%D0%B0%D0%BB%D0%B0%D1%81%D1%8C?ysclid=m6nnf9kw1218482757 (дата обращения: 20.02.25).
3. Dierickx P., Van Laake L. W., Geijsen N. Circadian clocks: from stem cells to tissue homeostasis and regeneration // EMBO Rep. 2018. Vol. 19, № 1. P. 18–28. https://doi.org/10.15252/embr.201745130.
4. Costello H. M., Johnston J. G., Juffre A. et al. Circadian clocks of the kidney: function, mechanism, and regulation // Physiol Rev. 2022. Vol. 102, № 4. P. 1669–1701. https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2021.
5. Preston R., Chrisp R., Dudek M. et al. The glomerular circadian clock temporally regulates basement membrane dynamics and the podocyte glucocorticoid response // Kidney Int. 2025. Vol. 107, № 1. P. 99–115. https://doi.org/10.1016/j.kint.2024.10.016.
6. Минеев В. Н. Проба Зимницкого – «суточное нефромониторирование» // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6, № 2. С. 46–50. https://doi.org/https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.29.99.005.
7. Брюханов В. М., Зверева А. Я. Роль почки в регуляции суточных ритмов организма // *Нефрология*. 2010. Т. 14, № 3. С. 17–31. https://doi.org/10.24884/1561-6274-2010-14-3-17-31.
8. Stow L. R, Gumz M. L. The circadian clock in the kidney // J Am Soc Nephrol. 2011. Vol. 22, № 4. P. 598–604. https://doi.org/ 10.1681/ASN.2010080803.
9. Firsov D., Bonny O. Circadian rhythms and the kidney // Nat Rev Nephrol. 2018. Vol. 14, № 10. P. 626–635. https://doi.org/ 10.1038/s41581-018-0048-9.
10. Solocinski K., Gumz M. L. The Circadian Clock in the Regulation of Renal Rhythms // J Biol Rhythms. 2015. Vol. 30, № 6. P. 470–486. https://doi.org/10.1177/0748730415610879.
11. Федосеев Г. Б., Агаджанян Н. А., Воронов И. Б. и др. Хронобиология легких / под ред. Г. Б. Федосеева, И. Б. Воронова. Ленинград : Наука : Ленинградское отделение, 1987. 102 с.
12. Шишкина И. В., Мовчан Е. А., Тов Н. Л. и др. Циркадный ритм артериального давления при разных клинических вариантах хронического гломерулонефрита // Нефрология. 2001. Т. 5, № 3. С. 160–161.
13. Мосина Н. В., Есаян А. М., Румянцев А. Ш. Суточные ритмы артериального давления у больных хроническим гломерулонефритом и диабетической нефропатией в стадии хронической почечной недостаточности // Нефрология. 2004. Т. 8, № 3. С. 62–66. https://doi.org/10.24884/1561-6274-2004-8-3-62-66.
14. Fukuda M., Goto N., Kimura G. Hypothesis on renal mechanism of non-dipper pattern of circadian blood pressure rhythm // Med Hypotheses. 2006. Vol. 67, № 4. P. 802–806. https://doi.org/10.1016/j.mehy.2006.04.024.
15. Agarwal R. Regulation of circadian blood pressure: from mice to astronauts // Curr Opin Nephrol Hypertens. 2010. Vol. 19, № 1. P. 51–58. https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e3283336ddb.
16. Buijsen J. G., van Acker B. A., Koomen G. C. et al. Circadian rhythm of glomerular filtration rate in patients after kidney transplantation // Nephrol Dial Transplant. 1994. Vol. 9, № 9. P. 1330–1333.
17. Gatzka C. D., Schobel H. P., Klingbeil A. U. et al. Normalization of circadian blood pressure profiles after renal transplantation // Transplantation. 1995. Vol. 59, № 9. P. 1270–1274.
18. Hill A. M., Crislip G. R., Stowie A. et al. Environmental circadian disruption suppresses rhythms in kidney function and accelerates excretion of renal injury markers in urine of male hypertensive rats // Am J Physiol Renal Physiol. 2021. Vol. 320. P. F224–F233. https://doi.org/10.1152/ajprenal.00421. 2020.
19. Jin M., Teng F., Cao B. et al. Integrative analysis of the association between circadian rhythm and lupus nephritis // Clin Kidney J. 2023. Vol. 16, № 9. P. 1489–1499. https://doi.org/10.1093/ckj/sfad092.
20. Chen K., Wang Y., Li D. et al. Biological clock regulation by the PER gene family: a new perspective on tumor development // Front Cell Dev Biol. 2024. Vol. 12. P. 1332506. https://doi.org/10.3389/fcell.2024.1332506.
21. Mazzoccoli G., Piepoli A., Carella M. et al. Altered expression of the clock gene machinery in kidney cancer patients // Biomed Pharmacother. 2012. Vol. 66, № 3. P. 175–9. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2011.11.007.

22. De Lavallaz L., Musso C.G. Chronobiology in nephrology: the influence of circadian rhythms on renal handling of drugs and renal disease treatment // Int Urol Nephrol. 2018. Vol. 50, № 12. P. 2221–2228. https://doi.org/10.1007/s11255-018-2001-z.
23. Preston R., Chrisp R., Dudek M. et al. The glomerular circadian clock temporally regulates basement membrane dynamics and the podocyte glucocorticoid response // Kidney Int. 2025. Vol. 107, № 1. P. 99–115. https://doi.org/ 10.1016/j.kint.2024.10.016.
24. Титова В. А. Роль подоцитов в развитии гломерулосклероза // Нефрология. 1999. Т. 3, № 2. С. 7–18. https://doi.org/10.24884/1561-6274-1999-3-2-7-18.

References

1. Agriesti F., Cela O., Capitanio N. “Time Is out of Joint” in Pluripotent Stem Cells: How and Why. *Int. J. Mol. Sci*. 2024;25:2063. https://doi.org/10.3390/ijms25042063.
2. Dictionary of winged words and expressions. Moscow, Lokid-Press, 2003. URL: https://dic.academic.ru/dic.nsf/dic_wingwords/2349/%D0%A0%D0%B0%D1%81%D0%BF%D0%B0%D0%BB%D0%B0%D1%81%D1%8C?ysclid=m6nnf9kw1218482757 (accessed: 20.02.25). (In Russ.).
3. Dierickx P., Van Laake L. W., Geijsen N. Circadian clocks: from stem cells to tissue homeostasis and regeneration. *EMBO Rep*. 2018;19(1):18–28. https://doi.org/10.15252/embr.201745130.
4. Costello H. M., Johnston J. G., Juffre A. et al. Circadian clocks of the kidney: function, mechanism, and regulation. *Physiol Rev*. 2022;102(4):1669–1701. https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2021.
5. Preston R., Chrisp R., Dudek M. et al. The glomerular circadian clock temporally regulates basement membrane dynamics and the podocyte glucocorticoid response. *Kidney Int.* 2025;107(1):99–115. https://doi.org/10.1016/j.kint.2024.10.016.
6. Mineev V. N. Zimnitskiy’s test – “circadian nephromonitoring”. *University Therapeutic Journal*. 2024;6(2):46–50. (In Russ.). https://doi.org/ https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.29.99.005.
7. Bryukhanov V. M., Zvereva A. J. The kidney role in regulation of circade rithms of the organism. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2010;14(3):17–31. (In Russ.). https://doi.org/10.24884/1561-6274-2010-14-3-17-31.
8. Stow L. R, Gumz M. L. The circadian clock in the kidney. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(4):598–604. https://doi.org/ 10.1681/ASN.2010080803.
9. Firsov D., Bonny O. Circadian rhythms and the kidney. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(10):626–635. https://doi.org/ 10.1038/s41581-018-0048-9.
10. Solocinski K., Gumz M. L. The Circadian Clock in the Regulation of Renal Rhythms. *J Biol Rhythms*. 2015;30(6):470–486. https://doi.org/10.1177/0748730415610879.
11. Fedoseev G. B., Aghajanyan N. A., Voronov I. B. et al. Chronobiology of the lungs / eds by G. B. Fedoseev, I. B. Voronov. Leningrad, Nauka, Leningrad department, 1987. 102 p. (In Russ.).
12. Shishkina I. V., Movchan E. A., Tov N. L. et al. Circadian rhythm of arterial pressure in different clinical variants of chronic glomerulonephritis. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2001;5(3):160–161. (In Russ.).
13. Mosina N. V., Essaian A. M., Rumyantsev A. Sh. Circadian rhythms of arterial pressure in patients with chronic glomerulonephritis and diabetic nephropathy in the stage of chronic renal failure. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2004;8(3):62–66. (In Russ.) https://doi.org/10.24884/1561-6274-2004-8-3-62-66.
14. Fukuda M., Goto N., Kimura G. Hypothesis on renal mechanism of non-dipper pattern of circadian blood pressure rhythm. *Med Hypotheses*. 2006;67(4):802–806. https://doi.org/10.1016/j.mehy.2006.04.024.
15. Agarwal R. Regulation of circadian blood pressure: from mice to astronauts. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2010;19(1):51–58. https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e3283336ddb.
16. Buijsen J. G., van Acker B. A., Koomen G. C. et al. Circadian rhythm of glomerular filtration rate in patients after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 1994;9(9):1330–1333.
17. Gatzka C. D., Schobel H. P., Klingbeil A. U. et al. Normalization of circadian blood pressure profiles after renal transplantation. *Transplantation*. 1995;59(9):1270–1274.
18. Hill A. M., Crislip G. R., Stowie A. et al. Environmental circadian disruption suppresses rhythms in kidney function and accelerates excretion of renal injury markers in urine of male hypertensive rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2021;320:F224–F233. https://doi.org/10.1152/ajprenal.00421. 2020.
19. Jin M., Teng F., Cao B. et al. Integrative analysis of the association between circadian rhythm and lupus nephritis. *Clin Kidney J.* 2023;16(9):1489–1499. https://doi.org/10.1093/ckj/sfad092.
20. Chen K., Wang Y., Li D. et al. Biological clock regulation by the PER gene family: a new perspective on tumor development. *Front Cell Dev Biol*. 2024;12:1332506. https://doi.org/10.3389/fcell.2024.1332506.
21. Mazzoccoli G., Piepoli A., Carella M. et al. Altered expression of the clock gene machinery in kidney cancer patients. *Biomed Pharmacother*. 2012;66(3):175–9. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2011.11.007.
22. De Lavallaz L., Musso C.G. Chronobiology in nephrology: the influence of circadian rhythms on renal handling of drugs and renal disease treatment. *Int Urol Nephrol.* 2018;50(12):2221–2228. https://doi.org/10.1007/s11255-018-2001-z.
23. Preston R., Chrisp R., Dudek M. et al. The glomerular circadian clock temporally regulates basement membrane dynamics and the podocyte glucocorticoid response. *Kidney Int*. 2025;107(1):99–115. https://doi.org/ 10.1016/j.kint.2024.10.016.
24. Titova V. A. The role of podocytes in the development of glomerular sclerosis. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 1999;3(2):7–18. (In Russ.). https://doi.org/10.24884/1561-6274-1999-3-2-7-18.

Информация об авторах

Минеев Валерий Николаевич, профессор кафедры госпитальной терапии им. акад. М. В. Черноруцкого, Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация, vnmineev@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-0352-8137; **Мамедова Джамиля Исмаиловна**, студентка 6 курса лечебного факультета, Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация, p.mamedov2001@yandex.ru.

Information about authors

Valeriy N. Mineev, Professor of the M. V. Chernorutskiy Department of Hospital Internal Medicine with Course in Allergology and Immunology, Pavlov University, St. Petersburg, Russian Federation, vnmineev@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-0352-8137; **Jamilya I. Mamedova**, 6th year student of the Faculty of Medicine, Pavlov University, St. Petersburg, Russian Federation, p.mamedov2001@yandex.ru.

Научная статья
УДК 616.36-001-003.826 : 616.379-008.64
https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-59-64

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ КАК ТРИГГЕР ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ И ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННОЙ СТЕАТОЗНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

О. П. ДУДАНОВА[1], А. А. ШИПОВСКАЯ[1], И. В. КУРБАТОВА[2], Н. А. ЛАРИНА[1]

[1]Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск Россия
[2]Институт биологии, Карельский научный центр РАН, Петрозаводск, Россия

Поступила в редакцию 03.02.2025; одобрена после рецензирования 05.03.2025; принята к публикации 19.03.2025

Резюме

Введение. МАСБП в настоящее время является значимой проблемой общественного здравоохранения, поражает более 30% мирового населения, и связана с преждевременной смертностью населения от многих причин. Инсулинорезистентность является одним из ведущих патогенетических звеньев МАСБП. По данным различных авторов, отмечается прямая связь между появлением лобулярного воспаления, баллонной дистрофии и уровнем ИР при НАЖБП у лиц с СД2, что обусловлено индуцирующим влиянием ИР на воспаление. У пациентов с МАСБП без СД2 влияние ИР на воспалительный процесс в печени остается мало изученным. *Целью исследования* явилась оценка связи степени ИР с показателями некротически-воспалительного процесса у пациентов МАСБП без сахарного диабета 2 типа (СД2). *Материалы и методы.* Обследовано 110 пациентов МАСБП: мужчин – 68 (61,8%), женщин – 42 (38,2%) в возрасте 50,5±10,8 года. Определялись традиционные печеночные тесты, а также цитокины ТНФ-α, ИЛ-1β, ИЛ-6 и ИЛ-8, фрагменты цитокератина-18 (ФЦК-18). Рассчитывался индекс HOMA-IR по формуле (натощаковая глюкоза, ммоль/л)х(натощаковый инсулин, мкМЕ/мл)/22,5. *Результаты.* Инсулинорезистентность согласно HOMA-IR ≥2,6 выявлялась у 55 (50,0%) пациентов и не было таковой также у 55 (50,0%) пациентов. При сравнении лабораторных показателей при МАСБП с нормальным и повышенным HOMA-IR выявлялись достоверно более высокие уровни ФЦК-18, АЛТ, АСТ, ИЛ-1β и ИЛ-6, - у пациентов с наличием ИР. Такая же закономерность отмечалась в отношении показателей углеводного и липидного обменов. HOMA-IR продемонстрировал достоверные корреляционные связи с ФЦК-18, АСТ, с числом лимфоцитов и моноцитов периферической крови. *Заключение.* У 50,0% пациентов МАСБП до формирования СД2 имелся высокий уровень HOMA-IR, подтверждавший инсулинорезистентность. Ее наличие сопровождалось достоверным ростом биомаркеров гепатоцеллюлярной гибели и воспаления, что прогнозировало более тяжелое течение МАСБП.

Ключевые слова: *метаболически ассоциированная стеатозная болезнь печени, инсулинорезистентность, HOMA-IR, фрагменты цитокератина-18, воспаление, ТНФ-α, ИЛ-1β, ИЛ-6*

Для цитирования: Дуданова О. П., Шиповская А. А., Курбатова И. В., Ларина Н. А. Инсулинорезистентность как триггер гепатоцеллюлярного повреждения и воспаления при метаболически ассоциированной стеатозной болезни печени. Оригинальные исследования. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2025;104(1):59-64. https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-59-64.

* **Автор для переписки:** Ольга Петровна Дуданова, Петрозаводский государственный университет, 185035, Россия, Респ. Карелия, Петрозаводск, пр. Ленина, д. 33. E-mail: odudanova@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-2613-5694.

Research article

INSULIN RESISTANCE AS A TRIGGER FOR HEPATOCELLULAR INJURY

AND INFLAMMATION IN METABOLIC DYSFUNCTION–ASSOCIATED STEATOTIC LIVER DISEASE

OLGA P. DUDANOVA[1], ANASTASIA A. SHIPOVSKAYA[1], IRINA V. KURBATOVA[2], NADEZHDA A. LARINA[1]

[1]Petrozavodsk State University (PetrSU), Petrozavodsk, Russia
[2]Institute of Biology of Karelian Research Centre of Russian Academy of Sciences, Petrozavodsk, Russia

The article was submitted 03.02.2025; approved after reviewing 05.03.2025; accepted for publication 19.03.2025

Summary

Introduction. MASLD is currently a significant public health problem, affecting more than 30% of the world's population, and is associated with premature mortality from many causes. Insulin resistance (IR) is one of the leading pathogenetic links in MASLD. According to various authors, there is a direct relationship between the occurrence of lobular inflammation, ballooning degeneration and the level of IR in MASLD in individuals with type 2 diabetes mellitus (DM2), which is due to the inducing effect of IR on unflammation. In patients with MASLD without DM2, the effect of IR on the inflammatory process in the liver still unclear. *The aim* of the study was to assess the relationship between the degree of IR and indicators of the necrotic-inflammatory process in patients with MASLD without DM2. *Materials and methods.* A total of 110 patients with MASBP were examined: 68 men (61.8%) and 42 women (38.2%), aged 50.5±10.8 years. Traditional liver tests and cytokines TNF-α, IL-1β, IL-6 and IL-8, and cytokeratin fragments-18 (CK-18) were determined. The HOMA-IR index was calculated using the formula (fasting glucose, mmol/l) x (fasting insulin, μIU/ml)/22.5. *Results.* Insulin resistance according to HOMA-IR ≥2.6 was detected in 55 (50.0%) patients and was not detected in 55 (50.0%) patients. When comparing laboratory parameters in MASLD with normal and elevated HOMA-IR, significantly higher levels of FCK-18, ALT, AST, IL-1β and IL-6 were detected in patients with IR. The same pattern was observed for carbohydrate and lipid metabolism parameters. HOMA-IR demonstrated reliable correlations with FCK-18, AST, and the number of lymphocytes and monocytes of peripheral blood. *Conclusion.* In 50.0% of patients with MASLD, prior to the development of overt clinical type 2 diabetes mellitus, there was a high level of HOMA-IR, confirming insulin resistance. Its presence was accompanied by a significant increase in biomarkers of hepatocellular death and inflammation, which predicted a more severe course of MASLD.

Keywords: *metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease, insulin resistance, HOMA-IR, fragments of cytokeratin-18, inflammation, TNF-α, IL-1β, IL-6*

For citation: Dudanova O. P., Shipovskaya A. A., Kurbatova I. V., Larina N. A. Insulin resistance as a trigger for hepatocellular injury and inflammation in metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease. Original research. *New St. Petersburg Medical Records*. 2025;104(1):59–64. https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-59-64.

* **Corresponding author:** Olga P. Dudanova, Petrozavodsk State University, 33, Lenin str., Petrozavodsk, 185035, Russia. E-mail: odudanova@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-2613-5694.

© CC Коллектив авторов, 2025

Введение

Под метаболически ассоциированной стеатозной болезнью печени (МАСБП) понимают патологическое состояние, при котором более 5% гепатоцитов находится в состоянии жировой дистрофии при отсутствии влияния на печень токсических доз алкоголя. МАСБП в настоящее время является значимой проблемой общественного здравоохранения, так как поражает более 30% мирового населения, имеет тенденцию к росту распространения параллельно с увеличением ожирения и СД2, связана с преждевременной смертностью населения от внепеченочных, прежде всего сердечно-сосудистых, и печеночных причин [1].

До сих пор не существует эффективных медицинских вмешательств, которые излечили бы заболевание, кроме изменения образа жизни, диеты и бариатрической хирургии. В то же время, имеется важное патогенетическое звено, на которое можно воздействовать немедикаментозными средствами и лекарственными препаратами с доказанной эффективностью – инсулинорезистентность (ИР).

Инсулинорезистентность формируется в результате нарушения функции инсулиновых рецепторов печени, скелетных мышц и белых адипоцитов при избыточном накоплении в них триглицеридов и липотоксичных продуктов метаболизма, в частности диацилглицерина и церамидов. Избыточное содержание липидов характерно для разных форм МАСБП, начиная от стеатоза, который характеризуется благоприятным течением, заканчивая циррозом и раком печени, но прогностически неблагоприятный сценарий течения заболевания начинается с развития лобулярного воспаления и баллонной дистрофии гепатоцитов, то есть с формирования стеатогепатита (СГ).

По данным исследования различных авторов, отмечается прямая связь между появлением лобулярного воспаления, баллонной дистрофии и уровнем ИР при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у лиц с сахарным диабетом 2 типа (СД2), что обусловлено индуцирующим влиянием ИР на дисфункцию митохондрий, окислительный стресс и активацию сигнальных воспалительных путей в клетке [2]. Меньше информации в литературе о взаимозависимости ИР и гистологических признаков СГ у лиц НАЖБП без СД2. Ряд авторов отмечает зависимость ИР от выраженности баллонной дистрофии гепатоцитов у лиц с морбидным ожирением и НАЖБП, подвергшихся бариатрической хирургии [3, 4].

Сывороточным маркером баллонной дистрофии могут выступать аминотрансферазы, хотя роль их в оценке гепатоцеллюлярной дистрофии, гибели и воспаления оспаривается рядом авторов [5, 6]. Другие исследователи подтверждают диагностическую роль повышенных аминотрансфераз при неалкогольном стеатогепатите [7, 8].

Учитывая слабую выраженность воспаления при МАСБП, традиционные лабораторные показатели плохо верифицируют данный процесс, а прижизненное гистологическое исследование печени нереально выполнить всем пациентам в условиях учреждений практического здравоохранения по множеству причин: из-за высокого распространения МАСБП, из-за инвазивности и стоимости процедуры, из-за вариабельности выборки вследствие неравномерного распределения гистологических изменений в печени и вариабельности их интерпретации специалистами. В связи с этим актуальным является поиск неинвазивных маркеров, прогнозирующих гепатоцеллюлярное воспаление и связанные с ним неблагоприятные клинические исходы при МАСБП. Одним из таких суррогатных методов выявления прогрессирования МАСБП может быть определение степени ИР.

Целью исследования явилась оценка связи степени ИР с показателями некротически-воспалительного процесса у пациентов МАСБП без СД2.

Материалы и методы исследования. Обследовано 110 пациентов МАСБП: мужчин – 68 (61,8%), женщин – 42 (38,2%) в возрасте 50,5±10,8 года. Диагноз МАСБП верифицирован на основании антропометрических, лабораторных и инструментальных визуализирующих методов исследования согласно рекомендациям НОГР и РГА [9, 10]. Для диагностики воспалительного процесса наряду с традиционными показателями методом ИФА определялись высокочувствительные маркеры воспаления: провоспалительные цитокины – ТНФ-α («Cloud-clone corp», США), ИЛ-1β, ИЛ-6 («Вектор-Бест», Россия) и ИЛ-8 («Cloud-clone corp», США); для оценки печеночно-клеточного повреждения — печеночные ферменты – АЛТ, АСТ и маркеры апоптоза гепатоцитов – фрагменты цитокератина-18 (ФЦК-18) (ИФА тест-система «TPS ELISA», «Biotech», Швеция). Уровень инсулина определялся методом ИФА («Insulin TEST System», США). Результаты ИФА регистрировали на планшетном мультимодальном ридере SuPerMax 3100 («Flash Spectrum», Китай). Рассчитывался HOMA-IR по формуле: глюкоза натощак (ммоль/л) х инсулин (МкЕд/мл)/22,5. Инсулинорезистентность верифицировалась при повышении HOMA-IR ≥2,6.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью программы Statgraphics v7. Непрерывные переменные представлялись как средние значения ± SD, категориальные — в процентах (%). Разница показателей между группами оценивалась с применением теста Вилкоксона-Манна-Уитни. Корреляционные связи определялись методом Спирмена. Значения $p<0,05$ принимались за статистически значимые.

Результаты

Инсулинорезистентность согласно повышенному HOMA-IR ≥2,6 выявлялась у 55 (50,0%) пациентов и не было таковой также у 55 (50,0%) па-

циентов. При сравнении лабораторных показателей при МАСБП с нормальным и повышенным HOMA-IR выявлялись достоверно более высокие уровни маркеров гепатоцеллюлярного повреждения и воспаления: АЛТ, АСТ, ФЦК-18, ИЛ-1β и ИЛ-6, — у пациентов с наличием ИР (табл. 1). Такая же закономерность отмечалась в отношении показателей углеводного и липидного обменов – глюкозы, инсулина, триглицеридов (табл. 1).

При анализе связей HOMA-IR с показателями гепатоцеллюлярного повреждения и воспаления были обнаружены достоверные корреляционные связи с ФЦК-18, АСТ, с числом лимфоцитов и моноцитов периферической крови (табл. 2).

Таблица 1

Лабораторные показатели у пациентов МАСБП с отсутствием и наличием инсулинорезистентности по данным HOMA-IR (M±m)

Table 1

Laboratory tests of MASLD patients with absence and presence of insulin resistance according to HOMA-IR (M±m)

Показатели	Пациенты МАСБП с нормальным HOMA-IR, n=55	Пациенты МАСБП с повышенным HOMA-IR, n=55
АЛТ, Ед/л	35,5 ± 7,8	48,6 ± 11,4*
АСТ, Ед/л	28,4 ± 5,2	37,9 ± 5,9*
Холестерин, ммоль/л	5,7 ± 1,1	6,1 ± 1,2
ЛПВП, ммоль/л	1,4 ± 0,5	1,3 ± 0,6
ЛПНП, ммоль/л	3,6 ± 1,3	3,7 ± 1,0
Триглицериды, ммоль/л	2,0 ± 0,7	2,5 ± 0,6*
Лимфоциты, nx109/л	2,0 ± 0,16	2,2 ± 0,18*
Моноциты, nx109/л	0,38 ± 0,16	0,43 ± 0,2
СРП, мг/л	2,5 ± 0,8	2,8 ± 0,6
СОЭ, мм/час	10,3 ± 4,3	12,2 ± 5,0
ФЦК-18, Ед/л	165,4 ± 52,7	259,2 ± 52,4*
ТНФ-а, пг/мл	5,8 ± 2,3	7,0 ± 2,1
ИЛ-1β, пг/мл	1,9 ± 0,9	5,6 ± 1,8*
ИЛ-6, пг/мл	6,1 ± 2,8	11,5 ± 5,3*
ИЛ-8, пг/мл	15,8 ± 4,3	17,9 ± 3,6
Инсулин, мкЕд/л	7,5 ± 2,1	24,6 ± 8,4*
Глюкоза, ммоль/л	5,2 ± 0,3	5,8 ± 0,1*
HOMA-IR	1,76 ± 0,8	6,54 ± 2,3*

Примечание: разница достоверна, p <0,05.

Таблица 2

Корреляционные связи HOMA-IR с лабораторными показателями при МАСБП

Table 2

Correlations of HOMA-IR with laboratory tests in MASLD

Показатели	r	p
ФЦК-18	0,42	0,02
АСТ	0,22	0,03
Лимфоциты	0,29	0,01

Обсуждение полученных данных

Оценка инсулинорезистентности у обследованных пациентов МАСБП проводилась по уровню HOMA-IR. Появление ИР сопровождалось увеличением маркеров повреждения паренхиматозных клеток печени – ФЦК-18, АЛТ и АСТ. Данный факт подтверждал негативное влияние ИР на структурное состояние гепатоцитов. Известно, что при ухудшении функции инсулиновых рецепторов и росте ИР активируется липогенез de novo, прогрессирует жировая дистрофия гепатоцитов, усиливается дисфункция митохондрий и окислительный стресс, стресс эндоплазматического ретикулума, реакция несвернутых белков [11]. Данные патологические процессы инициируют клеточную гибель, и, как показали наши исследования, клеточная гибель происходит в большей степени за счет апоптоза, о чем свидетельствовал более значительный рост маркеров апоптоза – фрагментов цитокератина-18, и меньший рост уровня аминотрансфераз. Выявленная прямая связь HOMA-IR с уровнем ФЦК-18 и АСТ также подтверждали взаимное влияние ИР и печеночно-клеточного повреждения при МАСБП. Хотя золотым стандартом диагностики стеатогепатита в отличие от стеатоза печени являются такие гистологические признаки, как баллонная дистрофия гепатоцитов и лобулярное воспаление, многие исследователи в качестве сывороточных маркеров баллонной дистрофии гепатоцитов при МАСБП рассматривают повышенные уровни аминотрансфераз. Так, коллектив американских исследователей убедительно показал на большом числе (более 1500) биопсий печени пациентов неалкогольным стеатогепатитом четкий параллелизм между ростом количества баллонированных гепатоцитов и ростом уровня аминотрансфераз [7]. Гепатоцеллюлярное баллонирование характеризуется отеком, повышением проницаемости клеточных мембран, деформацией гепатоцитов вследствие расширения цистерн эндоплазматического ретикулума и перестройки цитоскелета клетки, поврежденной свободными радикалами, образующимися при метаболической дисфункции. Кроме того, баллонирование гепатоцитов является предшественником апоптоза гепатоцитов. Сывороточным маркером апоптоза выступают фрагменты цитокератина-18, которые освобождаются и попадают в кровь при разрушении цитоскелета печеночных клеток. Многие исследователи признают диагностическую роль ФЦК-18 в оценке тяжести и прогрессирования НАЖБП [12, 13]. В единичных источниках имеются доказательства о связи ФЦК-18 с гипергликемической средой у пациентов НАЖБП [14], но в отечественной литературе информации о роли ИР в развитии апоптоза практически нет. Достоверный рост ФЦК-18 у обследованных нами пациентов с МАСБП с высоким HOMA-IR подтверждал более интенсивно происходящий апоптоз печеночных клеток при развитии ИР.

Врожденный и адаптивный иммунитет играют ключевую роль в прогрессировании МАСБП [15]. Инсулинорезистентный статус и воспаление при МАСБП имеют двунаправленные взаимные связи. С одной стороны, хроническое воспаление с гиперцитокинемией ТНФ-α, ИЛ-6 ухудшает работу инсулинового каскада в клетках, а с другой стороны, инсулинорезистентность и глюкозная депривация вызывает гибель клеток, активацию иммуноцитов и развитие стерильного воспаления. Нами выявлен достоверный рост провоспалительных цитокинов – ИЛ-1β, ИЛ-6 у пациентов с высоким уровнем HOMA-IR и прямая связь HOMA-IR с числом лимфоцитов периферической крови. Традиционные маркеры воспаления – СРП, СОЭ — не зависели от состояния гликемического контроля пациентов МАСБП, видимо, в связи с их низкой чувствительностью и низкоуровневым характером хронического воспаления при МАСБП.

Заключение

Таким образом, у 50,0% пациентов МАСБП до формирования явного клинического сахарного диабета 2 типа имелся высокий уровень HOMA-IR, подтверждавший наличие инсулинорезистентности. Инсулинорезистентное состояние сопровождалось достоверным ростом биомаркеров гепатоцеллюлярной гибели и воспаления, что прогнозировало более тяжелое течение МАСБП.

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ИЛ – интерлейкин
ИМТ – индекс массы тела
ИР – инсулинорезистентность
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
МАСБП – метаболически ассоциированная стеатозная болезнь печени
СД2 – сахарный диабет 2 типа
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
ТНФ-α – фактор некроза опухоли α
ФЦК-18 – фрагментированный цитокератин-18
СРП – С-реактивный протеин
HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) – индекс инсулинорезистентности

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest

The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution

The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источники финансирования

Работа выполнена в рамках госзадания по теме №FMEN-2022-0009 (гос. регистрация №122031100064-4) на оборудовании Центра коллективного пользования Федерального исследовательского центра «Карельский научный центр» Российской академии наук. Статья подготовлена на основе исследования, проведенного в рамках реализации Программы поддержки НИОКР студентов и аспирантов ПетрГУ, финансируемой Правительством Республики Карелия (соглашение №КГРК-24/35).

Funding source

The work was carried out within the framework of state assignments on topic №FMEN-2022-0009 (state registration №122031100064-4) on the equipment of the Core Facility of the Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences. The research described in this publication was made possible in part by R&D Support Program for undergraduate and graduate students and postdoctoral researcher of PetrSU, funded by the Government of the Republic of Karelia. (Agreement No. KGRC-24/35).

Информированное согласие на публикацию

Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication

Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список источников

1. Tacke F., Horn P., Wai-Sun Wong V. et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the Management of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) // Journal of Hepatology. 2024. Vol. 81, № 3. P. 492–542. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.04.031.
2. Nogueira J. P., Cusi K. Role of insulin resistance in the development of nonalcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: from bench to patient care // Diabetes Spectrum. 2024. Vol. 37, № 1. P. 20–28. https://doi.org/10.2337/dsi23-0013.
3. Kakisaka K., Sasaki A., Umemura A. et al. High frequency and long persistency of ballooning hepatocyte were associated with glucose intolerance in patients with severe obesity // Scientific Reports. 2021. Vol. 11, № 1. P. 15392. https://doi.org/10/1038/s41598-021-94937-4.
4. Beals J. W., Smith G. I., Shankaran M. et al. Increased adipose tissue fibrogenesis, not impaired expandability, is associated with nonalcoholic fatty liver disease // Hepatology. 2021. Vol. 74, № 3. P. 1287–1299. https://doi.org/10.1002/hep.31822.
5. Gawrieh S., Wilson L. A., Cummings O. W. et al. Histologic findings of advanced fibrosis and cirrhosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease who have normal aminotransferase levels // Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG. 2019. Vol. 114, № 10. P. 1626–1635. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000388.
6. Kolawole O. J., Oje M. M., Betiku O. A. et al. Correlation of alanine aminotransferase levels and a histological diagnosis of steatohepatitis with ultrasound-diagnosed metabolic-associated fatty liver disease in patients from a centre in Nigeria // BMC gastroenterology. 2024. Vol. 24, № 1. P. 147. https://doi.org/10.1186/s12876-024-03237-4.
7. Gill R. M., Allende D., Belt P. H. et al. The nonalcoholic steatohepatitis extended hepatocyte ballooning score: histologic classification and clinical significance // Hepatology communications. 2023. Vol. 7, № 2. P. e0033. https://doi.org/10.1097/HC9.0000000000000033.
8. Cao W., Zhao C., Shen C., Wang Y. Cytokeratin 18, alanine aminotransferase, platelets and triglycerides predict the presence of nonalcoholic steatohepatitis // PloS one. 2013. Vol. 8, № 12. P. e82092. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082092.
9. Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Жаркова М. С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по иагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022. Т. 32, № 4. С. 104–40. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140.
10. Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Туркина С. В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021. Т. 185, № 1. С. 4–52. https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52.
11. Myint M., Oppedisano F., De Giorgi V. et al. Inflammatory signaling in NASH driven by hepatocyte mitochondrial dysfunctions // J Transl Med. 2023. Vol. 21. P. 757. https://doi.org/10.1186/s12967-023-04627-0.
12. He L., Deng L., Zhang Q. et al. Diagnostic value of CK-18, FGF-21, and related biomarker panel in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis // BioMed research international. 2017. Vol. 2017, № 1. P. 9729107. https://doi.org/10.1155/2017/9729107.
13. Gîlcă-Blanariu G. E., Budur D. S., Mitrică D. E. et al. Advances in noninvasive biomarkers for nonalcoholic fatty liver disease // Metabolites. 2023. Vol. 13, № 11. P. 1115. https://doi.org/10.3390/metabo13111115.
14. Chang Y. H., Lin H. C., Hwu D. W. et al. Elevated serum cytokeratin-18 concentration in patients with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease // Annals of clinical biochemistry. 2019. Vol. 56, № 1. P. 141–147. https://doi.org/10.1177/0004563218796259.
15. Carranza-Trejo A. M., Vetvicka V., Vistejnova L. et al. Hepatocyte and immune cell crosstalk in non-alcoholic fatty liver disease // Expert Review of Gastroenterology & Hepatology. 2021. Vol. 15, № 7. P. 783–796. https://doi.org/10.1080/17474124.2021.1887730.

References

1. Tacke F., Horn P., Wai-Sun Wong V. et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the Management of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD). *Journal of Hepatology*. 2024;81(3):492–542. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.04.031.
2. Nogueira J. P., Cusi K. Role of insulin resistance in the development of nonalcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: from bench to patient care. *Diabetes Spectrum*. 2024;37(1):20–28. https://doi.org/10.2337/dsi23-0013.
3. Kakisaka K., Sasaki A., Umemura A. et al. High frequency and long persistency of ballooning hepatocyte were associated with glucose intolerance in patients with severe obesity. *Scientific Reports*. 2021;11(1):15392. https://doi.org/ 10/1038/s41598-021-94937-4.

4. Beals J. W., Smith G. I., Shankaran M. et al. Increased adipose tissue fibrogenesis, not impaired expandability, is associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2021;74(3):1287–1299. https://doi.org/10.1002/hep.31822.
5. Gawrieh S., Wilson L. A., Cummings O. W. et al. Histologic findings of advanced fibrosis and cirrhosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease who have normal aminotransferase levels. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG.* 2019;114(10):1626–1635. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000388.
6. Kolawole O. J., Oje M. M., Betiku O. A. et al. Correlation of alanine aminotransferase levels and a histological diagnosis of steatohepatitis with ultrasound-diagnosed metabolic-associated fatty liver disease in patients from a centre in Nigeria. *BMC gastroenterology*. 2024;24(1):147. https://doi.org/10.1186/s12876-024-03237-4.
7. Gill R. M., Allende D., Belt P. H. et al. The nonalcoholic steatohepatitis extended hepatocyte ballooning score: histologic classification and clinical significance. *Hepatology communications.* 2023;7(2):e0033. https://doi.org/10.1097/HC9.0000000000000033.
8. Cao W., Zhao C., Shen C., Wang Y. Cytokeratin 18, alanine aminotransferase, platelets and triglycerides predict the presence of nonalcoholic steatohepatitis. *PloS one.* 2013;8(12):e82092. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082092.
9. Ivashkin V. T., Maevskaya M. V., Zharkova M. S. et al. Clinical Practice Guidelines of the Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive Cardiology on Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Liver Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2022;32(4):104–40. (In Russ.). https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140.
10. Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Turkina S. V. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;185(1):4–52. (In Russ.). https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52.
11. Myint M., Oppedisano F., De Giorgi V. et al. Inflammatory signaling in NASH driven by hepatocyte mitochondrial dysfunctions. *J Transl Med.* 2023;21:757. https://doi.org/10.1186/s12967-023-04627-0.
12. He L., Deng L., Zhang Q. et al. Diagnostic value of CK-18, FGF-21, and related biomarker panel in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *BioMed research international.* 2017;2017(1):9729107. https://doi.org/10.1155/2017/9729107.
13. Gîlcă-Blanariu G. E., Budur D. S., Mitrică D. E. et al. Advances in noninvasive biomarkers for nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolites*. 2023;13(11):1115. https://doi.org/10.3390/metabo13111115.
14. Chang Y. H., Lin H. C., Hwu D. W. et al. Elevated serum cytokeratin-18 concentration in patients with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease. *Annals of clinical biochemistry*. 2019;56(1):141–147. https://doi.org/10.1177/0004563218796259.
15. Carranza-Trejo A. M., Vetvicka V., Vistejnova L. et al. Hepatocyte and immune cell crosstalk in non-alcoholic fatty liver disease. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology.* 2021;15(7):783–796. https://doi.org/10.1080/17474124.2021.1887730.

Информация об авторах

Дуданова Ольга Петровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гигиены, Медицинский институт им. проф. А. П. Зильбера, Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Российская Федерация, odudanova@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-2613-5694; **Шиповская Анастасия Андреевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гигиены, Медицинский институт им. проф. А. П. Зильбера, Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Российская Федерация, nostrick@inbox.ru, https://orcid.org/0000-0003-3830-6446; **Курбатова Ирина Валерьевна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории генетики, Институт биологии Карельского научного центра Российской академии наук (ИБ КарНЦ РАН), Петрозаводск, Российская Федерация, irina7m@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-7620-7065; **Ларина Надежда Алексеевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гигиены, Медицинский институт им. проф. А. П. Зильбера, Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Российская Федерация, Nalarina@inbox.ru, https://orcid.org/0000-0002-0255-4053.

Information about authors

Olga P. Dudanova, Dr. of Sci. (Med.), professor, Head Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Hygiene, Institute of Medicine named after prof. Anatoly P. Zilber, Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russian Federation, odudanova@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-2613-5694; **Anastasia A. Shipovskaya**, Cand. of Sci. (Med.), assistant professor in Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Hygiene, Institute of Medicine named after prof. Anatoly P. Zilber, Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russian Federation, nostrick@inbox.ru, https://orcid.org/0000-0003-3830-6446; **Irina V. Kurbatova**, Cand. of Sci. (Biology), Senior Research Associate in the Laboratory for Genetics of IB KarRC RAS, Petrozavodsk, Russian Federation, irina7m@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-7620-7065; **Nadezhda A. Larina**, Cand. of Sci. (Med.), assistant professor in Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Hygiene, Petrozavodsk State University, Institute of Medicine named after prof. Anatoly P. Zilber, Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russian Federation, Nalarina@inbox.ru, https://orcid.org/0000-0002-0255-4053.

Клинические случаи
УДК 616.717.11 : 616.71-002.27
https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-65-71

РЕДКИЙ ВАРИАНТ ИЗОЛИРОВАННОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛОПАТОЧНОЙ КОСТИ ПРИ БОЛЕЗНИ ПЕДЖЕТА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

В. В. ИВАНОВА[1,2], О. В. ИНАМОВА[2,3], О. А. СМУЛЬСКАЯ[1,2], И. В. ОКТЯБРЬСКАЯ[2]

[1]Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия
[2]Клиническая ревматологическая больница №25 имени В. А. Насоновой, Санкт-Петербург, Россия
[3]Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова , Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 17.12.2024; одобрена после рецензирования 04.03.2025; принята к публикации 19.03.2025

Резюме

Болезнь костей Педжета (деформирующий остеит) — заболевание скелета, при котором в одной или нескольких костях возникают очаги разрушения костной структуры с последующим избыточным и неполноценным ее замещением. Представлен клинический случай с редким вариантом этого заболевания в виде вовлечения в патологический процесс лопаточной кости.

Ключевые слова: *нарушения костного ремоделирования, болезнь Педжета, деформирующий остеит, редкие варианты заболевания*

Для цитирования: Иванова В. В., Инамова О. В., Смульская О. А., Октябрьская И. В. Холангиокарцинома у пациента с тяжелой сердечно-сосудистой патологией. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2025;104(1):65–71. https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-65-71.

* **Автор для переписки:** Виктория Владимировна Иванова, Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И. П. Павлова, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. E-mail: victiv@yandex.ru, https://orcid.org/0009-0005-9632-3844.

Clinical cases

A RARE VARIANT OF AN ISOLATED LESION OF THE SCAPULA IN PAGET'S DISEASE (CLINICAL CASE)

VICTORIA V. IVANOVA[1,2], OKSANA V. INAMOVA[2,3], OLGA A. SMULSKAJA[1,2], IRINA V. OKTIABRSKAIA[2]

[1]Pavlov University, Saint Petersburg, Russia
[2]Clinical Rheumatology Hospital 25, Saint Petersburg, Russia
[3]North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

The article was submitted 17.12.2024; approved after reviewing 04.03.2025; accepted for publication 19.03.2025

Summary

Paget's disease of bone (osteitis deformans) is a skeletal disease in which foci of destruction of the bone structure occur in one or more bones, followed by its excessive and inadequate replacement. A clinical case is presented with a rare variant of this disease in the form of involvement of the scapula in the pathological process.

Keywords: *bone remodeling disorders, Paget's disease, deforming osteitis, rare variants of the disease*

For citation: Ivanova V. V., Inamova O. V., Smulskaja O. A., Oktiabrskaia I. V. A rare variant of an isolated lesion of the scapula in Paget's diseases (clinical case). *New St. Petersburg Medical Records*. 2025;104(1):65–71. https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-65-71.

* **Corresponding author:** Victoria V. Ivanova, Pavlov University, 6–8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: victiv@yandex.ru, https://orcid.org/0009-0005-9632-3844.

Введение

Болезнь костей Педжета (БКП), другие названия: «деформирующий остоз», «деформирующий остеит» или «деформирующая остеодистрофия» – хроническое локализованное заболевание скелета, относящееся к группе метаболических остеопатий, характеризующееся нарушением костного ремоделирования с формированием очагов повышенной резорбции с последующим замещением чрезмерным количеством неполноценной, менее прочной кости, подверженной деформациям и патологическим переломам, а иногда и озлокачествлению зоны поражения [1, 2]. Выделяют монооссальную форму (перестройка возникает в одной из костей скелета) и полиоссальную форму (поражаются несколько костей скелета) заболевания. Пораженные участки скелета, как правило, асимметричны и чаще всего включают таз, позвоночник, череп, бедренную и большеберцовую кости (один или несколько из этих участков скелета поражаются в 90% случаев). Другие локализации, в том числе лопаточная кость, вовлекаются в патологический процесс значительно реже [3].

В нашей работе представлен клинический случай болезни Педжета с редкой локализацией поражения.

Пациент Р., 60 лет, обратился на прием в СПб ГБУЗ «КРБ 25» в 2022 г. с жалобами на боли в области левой лопатки, которые появились за год до обращения к врачу. Боли возникали эпизодически только на фоне движений, характер болей во времени не изменился. Одновременно с болями стал отмечать повышенную потливость. Других жалоб активно не предъявлял.

В 2022 г. после перенесенной новой коронавирусной инфекции пациенту была выполнена

© СС Коллектив авторов, 2025

компьтерная томография (КТ) с контрастированием органов грудной клетки, при которой выявлены участки локального утолщения плевры обоих легких, вероятно, фиброзного характера; единичные кальцинаты легких; участки пневмофиброза с обеих сторон, и в качестве «случайной находки» было обнаружено повышение диффузной плотности левой лопатки с множественными кистовидными включениями до 9 мм без периостальной реакции. Также были обнаружены округлое образование правой почки (ангиолипома? киста?) и узелковое образование левой доли щитовидной железы, и изменения, соответствующие состоянию после стернотомии (в возрасте 39 лет пациенту производилось аорто-коронарное шунтирование).

Для уточнения диагноза 12.04.2022 г. была выполнена статическая полипозиционная остеосцинтиграфия, при которой в проекции левой лопатки тотально, остистых отростках L4-5, и протяженно в правой бедренной кости умеренно, определялись очаги патологической фиксации радиофармпрепарата (РФП) Tc99m-фосфотех, обусловленные активным процессом остеогенеза, с максимальным градиентом накопления РФП 1/24 в левой лопатке по сравнению с симметричной или близлежащей интактной областью. Гиперфиксация РФП в области бокового отростка С3 позвонка слева и правого тазобедренного сустава была характерна для дегенеративно-дистрофических изменений — рекомендована рентгенологическая верификация (рис. 1).

Заподозрена болезнь костей Педжета и проведено дообследование. Выполнено исследование уровня щелочной фосфатазы (ЩФ), который составил около 2-х верхних границ нормы (258 Ед/л, норма 40-130 Ед/л), что характерно для болезни костей Педжета и свидетельствовало в пользу повышенного костеобразования.

Одновременно проводился дифференциальный диагноз с туберкулезным поражением и онкологической патологией — исключались туберкулезное поражение костей лопатки, а также возможные злокачественные образования, в том числе метастазы, в почке и щитовидной железе.

При обследовании у фтизиатра туберкулезное поражение лопатки было исключено, указано на вероятность болезни Педжета.

В связи с необходимостью исключения злокачественного образования щитовидной железы выполнена ее пункция — данных за злокачественный рост не получено.

Для исключения злокачественного поражения почки и уточнения генеза изменений правого тазобедренного сустава, выявленных при остеосцинтиграфии, была выполнена КТ таза, по

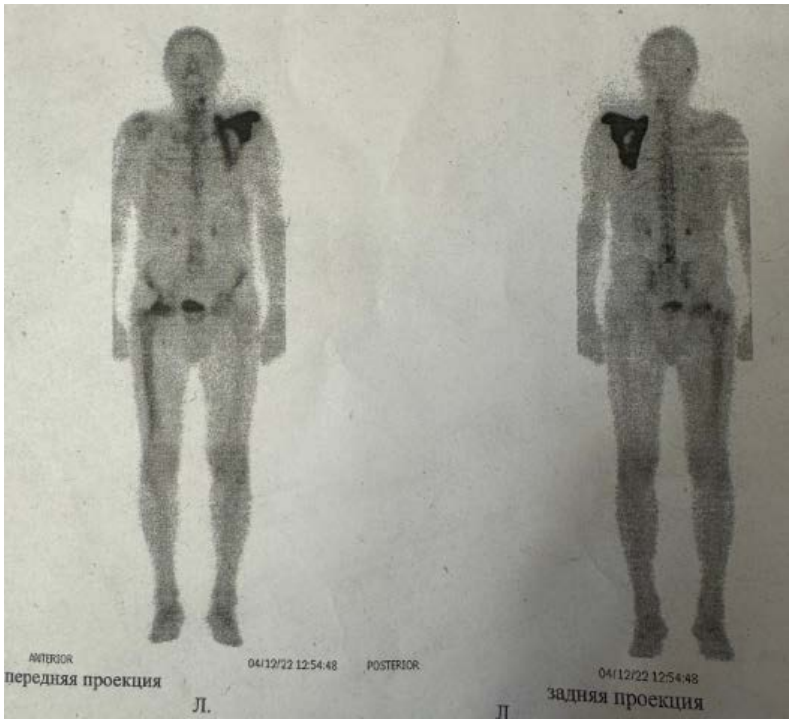

Рис. 1. Пациент Р., 60 лет. Болезнь костей Педжета
Данные статической полипозиционной остеосцинтиграфии от 12.04.2022 г.
Определяются очаги патологической фиксации радиофармпрепарата
(Tc99m-фосфотех) в области левой лопатки и правом бедре
Fig. 1. Data of static polypositional osteoscintigraphy of patient R
Static polyposition osteoscintigraphy data from 12.04.2022.
Foci of pathologic fixation of the radiopharmaceutical are determined
(Tc99m-phosphotech) in the area of the left scapula and right thigh.

результатам которой тазобедренные суставы и кости таза имели признаки двухстороннего коксартроза, слева – 1 степени, справа — 2 степени, что исключало поражение в рамках болезни Педжета костей таза и тазобедренных суставов. Данных за новообразование в почках не получено, выявлены мочекаменная болезнь, двусторонний нефролитиаз, парапельвикальная киста левой почки, диффузная гиперплазия предстательной железы.

При лабораторном обследовании кроме повышения уровня щелочной фосфатазы других отклонений от нормы не выявлено. Кальций общ. 2,45 ммоль/л, кальций ионизированный 1,16ммоль/л; фосфор неорганический 0,92 ммоль/л, паратгормон 6,78 нг/л; кальцитонин менее 2,0 пг/л, а также СРБ 0,7 мг/л., клинический анализ крови, анализ мочи, печеночные пробы, креатинин, гормоны щитовидной железы — Т4 свободный 13,81 Пмоль/л; ТТГ 0,41 мЕд/л норма 0,4 до 5 мМЕ/л соответствовали норме.

В рамках активности БКП возможно повышение значений СРБ, паратгормона, повышение уровня кальция в сыворотке крови и в моче, уровня оксипролина в моче. Гормоны щитовидной железы оценивались с целью исключения ее патологии.

На основании полученных данных сформулирован диагноз.

Клинический диагноз: болезнь Педжета (поражение левой лопатки и правого бедра). (М 88.8).

Сопутствующий диагноз: гипертоническая болезнь III стадии. Артериальная гипертензия контролируемая. Целевой уровень АД достигнут. Риск ССО IV очень высокий. ИБС. Стенокардия напряжения 2 фк в анамнезе. АКШ 2001 г. Фибрилляция-трепетание предсердий, постоянная форма. EHRA 3, риск по CHA2DS2-VASC >2, риск по HAS-BLED >2. РЧА от 22.03.2022 г. ХСН 1ФК по NYHA. Диффузно-узловой зоб. Эутиреоз. МКБ: двусторонний нефролитиаз. Парапельвикальная киста левой почки. Диффузная гиперплазия предстательной железы. ДДЗП, осложненное грыжеобразованием. Генерализованный остеоартрит. Поствоспалительные изменения в легких.

Поскольку туберкулез и онкологические заболевания были исключены, а диагноз болезни Педжета уже не представлял сомнений, было назначено лечение бисфосфонатами, в частности препаратом золедроновой кислоты (Акласта). Противопоказаний к ее введению выявлено не было. 23.05.2022 г. — внутривенно проведено введение 5 мг золедроновой кислоты. Отмечалась незначительная температурная реакция (типичное нежелательное явление, переносится легко). Уровень щелочной фосфатазы нормализовался через 3 месяца, снизившись до 73 Ед/л.

На контрольном приеме через год 26.05.2023 отмечена положительная динамика — исчезновение болей, снижение уровня щелочной фосфатазы до 49 Ед/л, остальные биохимические показатели (АЛТ — 18 Ед/л, АСТ — 18 Ед/л, креатинин — 100,7 мкмоль/л, кальций общий 2,38 ммоль/л, фосфор неорганический — 1,15 ммоль/л), клинический анализ крови и общий анализ мочи – без отклонений от нормы.

С учетом отсутствия противопоказаний было выполнено повторное внутривенное введение 5 мг золедроновой кислоты. Отмечалась незначительная температурная реакция.

При динамическом наблюдении в последующем сохранялась ремиссия заболевания, достигнутая на фоне лечения золедроновой кислотой (внутривенное введение 1 раз в год).

Контрольное обследование методом статической полипозиционной остеосцинтиграфии проведено 23.01.2025 г., по данным которой отмечена отчетливая положительная динамика: очаги патологической фиксации радиофармпрепарата (Tc99m-фосфотех) полностью исчезли в области правого бедра, а в области левой лопатки площадь патологической фиксации радиофармпрепарата существенно уменьшилась (рис. 2).

Пациент продолжает наблюдаться ревматологом, планируется контрольный осмотр перед очередным введением золедроновой кислоты.

Обсуждение

Впервые данное заболевание было описано в 1877 году английским хирургом Педжетом (Paget J.), который представил пять клинических наблюдений с развитием заболевания в динамике [4].

Болезнь крайне редко встречается у пациентов моложе 40 лет, наиболее часто — у пациентов старше 50 лет, у женщин втрое реже, чем у мужчин. Распространенность болезни костей Педжета изучена недостаточно и значительно колеблется в зависимости от географического региона. Так, в Германии среди населения старше 50 лет частота встречаемости не превышает 0,5%, в то время как в Великобритании может достигать и 8%, в нашей стране серьезные эпидемиологические исследования этого заболевания не проводились [2, 4, 5, 6].

БКП — это сложное заболевание, на которое влияют как генетические, так и экологические факторы. Точная природа экологических триггеров и то, как они взаимодействуют с генетическими детерминантами, остаются плохо изученными, но исследователи считают, что триггерные факторы окружающей среды (вирусы, загрязнение воздуха, курение и др.) могут играть роль в патофизиологии БКП [6].

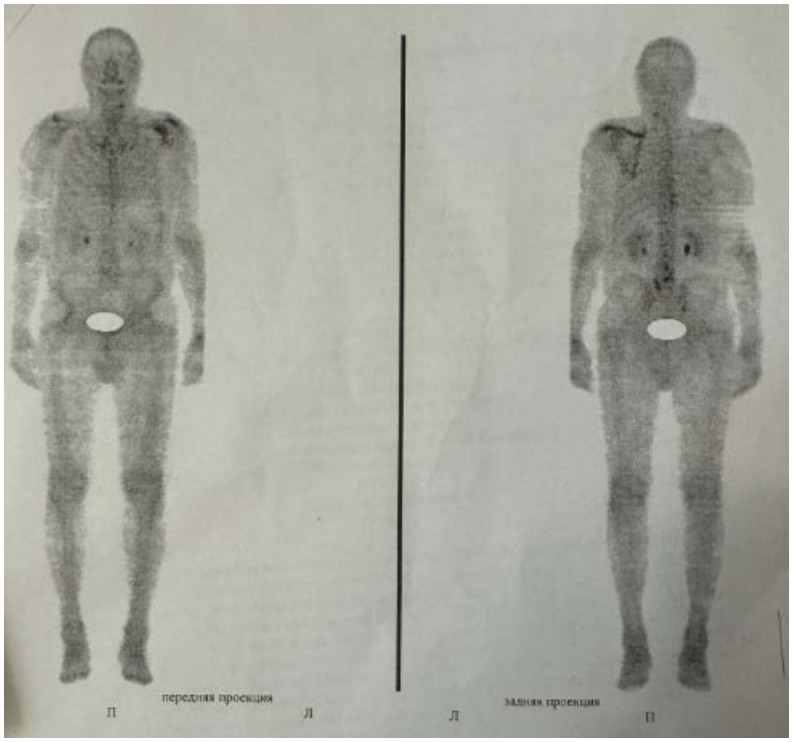

Рис. 2. Пациент Р., 60 лет. Болезнь костей Педжета
Данные статической полипозиционной остеосцинтиграфии от 23.01.2025 г.
В сравнении с 12.04.2022 г. пределяется положительная динамика: очаги
патологической фиксации радиофармпрепарата (Tc99m-фосфотех) в области
правого бедра исчезли, а в области левой лопатки их площадь существенно уменьшилась
Fig. 2. Patient R., 60 years old. Paget's bone disease
Static polyposition osteoscintigraphy data from 23.01.2025.
In comparison with 12.04.2022, positive dynamics is determined: foci of
pathologic fixation of the radiopharmaceutical (Tc99m-phosphotech) in the region of the right femur disappeared.
right thigh have disappeared, and in the area of the left scapula their area significantly decreased

Считается, что при БКП возникает аномальная активация остеокластов, приводящая к неправильной резорбции кости и компенсаторному остеогенному склерозу. Это вызывает увеличение ремоделирования и массы кости, при этом остеокласты становятся больше по размеру, количеству и содержат большее количество ядер по сравнению с нормальными клетками [7, 8]. Эта повышенная метаболическая остеолитическая активность приводит к разрушению кости, но нормальные остеобласты продолжают производить новую кость. Результатом являются структурно аномальные и ослабленные кости, которые склонны к переломам и деформациям [8]. Причина активации остеокластов при БКП еще не полностью изучена.

Многочисленные данные свидетельствуют о том, что наследственные факторы играют важную роль в патогенезе БКП, которая часто встречается в семьях и может передаваться вертикально по аутосомно-доминантному типу. Генетическая основа БКП сложна и включает в себя несколько генов. Одним из наиболее часто вовлеченных генов является SQSTM1, который кодирует многофункциональный белок p62, регулирующий функцию остеокластов [9]. Белок p62 играет решающую роль в аутофагии, процессе, связанном с удалением поврежденных клеточных компонентов. Когда эта функция нарушается, происходит накопление поврежденных белков в клетках костной ткани. Хотя мутации SQSTM1, как правило, гетерозиготны, также сообщалось о редких случаях гомозиготности [10].

Мутации, затрагивающие домен UBA SQSTM1, были обнаружены как в семейных, так и в спорадических случаях БКП, и эти мутации часто связаны с тяжелым клиническим проявлением [11]. Мутации зародышевой линии в других генах, таких как TNFRSF11A, ZNF687 и PFN1, также связаны с развитием заболевания [12]. Исследования генетических ассоциаций выявили несколько генов риска, предрасполагающих к БКП, которые способствуют возникновению и тяжести заболевания. Эпигенетические модификации генов, участвующих в ремоделировании и регуляции костей, включая RANKL, OPG, HDAC2, DNMT1 и SQSTM1 [13], вовлечены в развитие и прогрессирование болезни костей Педжета, что дает представление о молекулярной основе заболевания и потенциальных мишенях для терапевтического вмешательства.

Клиническая картина БКП весьма разнообразна по проявлениям — боли в костях, в том числе в покое, деформации костей, вторичный остеоартроз суставов, прилежащих к патологическому очагу, пе-

реломы костей. Поражаются как одна, так и большее количество костей (обычно до трех), наиболее часто кости таза, бедренные, большеберцовые (особенно их головки), позвонки и череп. Это может проявляться болями в костях и суставах, множественными деформациями трубчатых костей и позвоночника: выраженным кифозом, варусной деформацией ног (с так называемой «обезьяньей» походкой), риском патологических переломов и иногда – озлокачествлением патологического очага с развитием остеосаркомы. Поражение черепа – особая форма, здесь клиника чаще представлена головными болями, неврологическими осложнениями и глухотой вследствие сдавления слухового нерва.

Поражение лопаточной кости встречается крайне редко, хотя тоже возможно. Особенностью такого поражения является довольно позднее появление симптоматики, которая зачастую имитирует картину плече-лопаточного периартрита и на начальных стадиях может вызвать значительные затруднения в диагностике [5, 14].

Данное клиническое наблюдение представляет интерес в связи с достаточно редкой локализацией очага болезни Педжета – поражением лопаточной кости в сочетании с частой локализацией – вовлечением бедренной кости. Несмотря на наличие признаков фиксации РФП в области тазобедренных суставов по данным сцинтиграфии, проведенные КТ обследования исключили эту версию,

Симптомы заболевания зависят от стадии, объема поражения, локализации очагов, биохимической активности процесса, наличия осложнений [15].

Выделяют мышечно-скелетные симптомы: боль в костях, деформации костей, остеоартрит смежных суставов, протрузии вертлужной впадины, переломы;

Неврологические симптомы: потеря слуха, шум в ушах, поражение черепно-мозговых нервов (редко), повышение внутричерепного давления, сужение спинномозгового канала, параплегия, синдром сосудистого обкрадывания;

Сердечно-сосудистые симптомы: застойная сердечная недостаточность, увеличение сердечного выброса, аортальный стеноз, распространенный атеросклероз, внутрисердечные кальцинаты;

Метаболические нарушения: иммобилизационная гиперкальциурия, гиперкальциемия, гиперурикемия, нефролитиаз.

По имеющимся данным, при болезни Педжета могут встречаться ранние и выраженные формы атеросклероза сосудов, в том числе коронарных. В связи с этим, обращает на себя внимание тот факт, что у нашего пациента в анамнезе в возрасте 39 лет проводилось аорто-коронарное шунтирование. К сожалению, мы не располагаем подробной информацией по этому вопросу и доказать причастность болезни Педжета к поражению коронарных сосудов не можем, однако совпадение возможно, не случайное [16].

Для болезни Педжета в ранней стадии патогномонично повышение активности щелочной фосфатазы, возможно изменение и других лабораторных показателей — повышение в крови паратгормона и маркеров костного обмена: остеокальцина, N-концевого пропептида проколлагена 1-го типа (P1NP); высокий уровень в суточной моче 4-гидроксипролина, пиридинолина и дезоксипиридинолина [17, 18].

В нашем наблюдении, кроме значительного повышения уровня щелочной фосфатазы, других биохимических изменений не было.

Отечественных клинических рекомендаций по диагностике и лечению болезни костей Педжета в настоящее время нет. Существуют рекомендации, разработанные различными международными организациями, которые занимаются проблемой болезни Педжета. В 2019 г. было опубликовано научно обоснованное клиническое руководство по диагностике и лечению болезни костей Педжета под руководством Ассоциации Педжета (Великобритания) [17], в 2024 г. Итальянское общество остеопороза, минерального обмена и заболеваний скелета совместно с членами Итальянской ассоциации болезни костей Педжета предложили свою версию рекомендаций по диагностике и лечению этого заболевания [18].

При подозрении на болезнь Педжета диагностическая оценка должна включать тщательный сбор анамнеза, включая семейный анамнез заболевания и историю симптомов, а также целенаправленное физическое обследование. Клиническое подозрение на БКП обычно возникает из-за наличия локализованной боли в костях, особенно если она связана с обнаружением деформаций костей в одном или нескольких участках скелета или другими симптомами, такими как глухота. При таких обстоятельствах подтверждающий диагноз основывается на целевых рентгенологических исследованиях предполагаемых участков скелета и обнаружении увеличения маркеров костного метаболизма [17, 18].

Основные положения рекомендаций однотипны и включают в себя следующие положения.

1. При подозрении на болезнь костей Педжета рекомендуется выполнить рентгенологическое исследование той части скелета, которая привела к подозрению на БКП.

Основные рентгенологические признаки БКП характеризуются:

- областями остеолиза (с прогрессирующим клином резорбции),
- утолщением кортикальной кости,
- огрублением трабекулярного рисунка вдоль линий напряжения,
- потерей различия между кортикальной костью и костным мозгом,
- остеосклерозом,
- расширением контуров кости,
  деформацией кости.

1а. Оценить активность щелочной фосфатазы. Ее уровень обычно повышен при БКП и отражает активность костеобразования.

2. Пациентам с рентгенологическими признаками БКП рекомендуется выполнить сцинтиграфию скелета с радиофармпрепаратом, обычно с использованием технеция 99Тс. Исследование позволяет выявить очаги повышенной метаболической активности скелета и распространенность заболевания.

2а. Оценить маркеры костного метаболизма.

3. У пациентов с повышением хотя бы одного маркера костного метаболизма необходимо выполнить рутинные исследования (кальций, фосфор в плазме и моче), оценить протеинограмму, функцию почек, печени, паратгормон, витД. Если показатели позволяют заподозрить БКП, необходимо продолжить сканирование костей или рентгенологическое их исследование, расширенное до наиболее часто поражаемых участков (череп, позвоночник, таз, большеберцовая кость), если сканирование не проводится.

4. Рекомендуется проводить дифференциальный диагноз БКП со следующими заболеваниями: метастазы в костях, хронический небактеральный остеомиелит, фиброзная дисплазия, внутренний лобный гиперостоз, болезнь Эртгейма-Честера.

5. Если традиологическое исследование (рентгенография, КТ и /или МРТ) не дают однозначных патогномоничных результатов, рекомендуется проведение прицельной биопсии (если нет противопоказаний).

6. Для лечения БКП применяются бисфосфонаты, препартом выбора является золедроновая кослота в виде внутривенной инфузии 1 раз в год.

Согласно современным подходам, основной терапией костной болезни Педжета считаются бисфосфонаты, наиболее эффективными из которых являются препараты золедроновой кислоты, и первым из них в клиническую практику вошла «Акласта», применяющаяся с 2005 г. На фоне внутривенного введения всего один раз в год препарат частично блокирует или замедляет процессы резорбции костной ткани, и позволяет не только эффективно контролировать течение заболевания, но и предотвращать или отдалять развитие таких осложнений, как озлокачествление очагов [1, 17, 18].

Нашему пациенту было проведено трехкратное внутривенное введение 5 мг золедроновой кислоты с интервалом в год, с хорошим клиническим эффектом, нормализацией биохимических показателей (щелочной фосфатазы) и положительной динамикой по данным остеосцинтиграфии костей скелета через три года от начала терапии (очаги патологической фиксации радиофармпрепарата в области правой бедренной кости исчезли, а в области левой лопатки площадь их существенно уменьшилась).

Наблюдение за пациентом продолжается, планируется продолжить лечение золедроновой кислотой.

Таким образом, приведенный клинический случай поражения лопаточной кости при болезни Педжета, может оказаться полезным для коллег при встрече с подобной достаточно редкой и малосимптомной локализацией.

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Contribution of authors

The authors contributed equally to this article.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interests.

Список источников

1. Клуни Г., Уилкинсон Н. Ревматология. Оксфордский справочник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 1088 с. https://doi.org/10.33029/9704-6848-7-OSR-2022-1-1088.
2. Рожинская Л. Я. Болезнь Педжета // Остеопороз и остеопатии. 2007. № 2. С. 29–31. https://doi.org/10.14341/osteo2007229-31.
3. Gennari L., Rendina D., Merlotti D. et al. Update on the pathogenesis and genetics of Paget's disease of bone // Front Cell Dev Biol. 2022. Vol. 10. P. 932065. https://doi.org/10.3389/fcell.2022.932065.
4. Paget J. On a form of chronic inflammation of bone (osteitis deformance) // Med Chir Trans. 1877. Vol. 60. P. 37–64. https://doi.org/10.1177/095952877706000105.
5. Башкова И. Б., Николаев Н. С., Безлюдная Н. В., Кичигин В. А. Диагностические аспекты костной болезни Педжета в клинической практике // Научно-практическая ревматология. 2017. № 6. С. 690–697. https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-690-697.
6. Banaganapalli B., Fallatah I., Alsubhi F. et al. Paget's disease: a review of the epidemiology, etiology, genetics, and treatment // Genet. 2023. Vol. 14. P. 1131182. https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1131182. eCollection 2023. PMID: 37180975.
7. Albagha O. M. Genetics of Paget's disease of bone // Bonekey Rep. 2015. Vol. 4. P. 756. https://doi.org/10.1038/bonekey.2015.125.
8. Gennari L., Rendina D., Falchetti A., Merlotti D. Paget's disease of bone // Calcif. Tissue Int. 2019. Vol. 104. P. 483–500. https://doi.org/10.1007/s00223-019-00522-3.
9. Shaik N. A., Nasser K. K., Alruwaili M. M. et al. Molecular modelling and dynamic simulations of sequestosome 1 (SQSTM1) missense mutations linked to Paget disease of bone // J. Biomol. Struct. Dyn. 2021. Vol. 39. P. 2873–2884. https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1758212.
10. Rea S. L., Walsh J. P., Ward L. et al. Sequestosome 1 mutations in paget's disease of bone in Australia. P. Prevalence, genotype/phenotype correlation, and a novel non-UBA domain mutation (P364S) associated with increased NF-kappaB signaling without loss of ubiquitin binding // J. Bone Mineral Res. 2009. Vol. 24. P. 1216–1223. https://doi.org/10.1359/jbmr.090214.
11. Appelman-Dijkstra N. M., Papapoulos S. E. Paget›s disease of bone // Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2018. Vol. 32. P. 657–668. https://doi.org/ 10.1016/j.beem.2018.05.005.
12. Scotto Di Carlo F., Whyte M. P., Gianfrancesco F. The two faces of giant cell tumor of bone // Cancer Lett. 2020. Vol. 489. P. 1–8. https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.05.031.
13. Hughes A. E., Ralston S. H., Marken J. et al. Mutations in TNFRSF11A, affecting the signal peptide of RANK, cause familial expansile osteolysis // Nat. Genet. 2020. Vol. 24. P. 45–48. https://doi.org/10.1038/71667.

14. Корсакова Ю. Л. Болезнь Педжета: современные методы лечения // Современная ревматология. 2010. Т. 4, № 2. С. 11–17. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2010-596.
15. Singer F. R., Bone H. G., Hosking D. J. et al. Paget's disease of bone: an endocrine society clinical practice guideline // J Clin Endocrinol Metab. 2014. Vol. 99, № 12. P. 4408–22. https://doi.org/10.1210/jc.2014-2910.
16. Charles J. F. Paget Disease of Bone. MSD Manual. 2023. https://doi.org/10.1002/9781119266594.ch92.
17. Ralston S. H., Corral-Gudino L., Cooper C. et al. Diagnosis and Management of Paget's Disease of Bone in Adults. P. A Clinical Guideline // J Bone Miner Res. 2019. Vol. 34, № 4. P. 579–604. https://doi.org/10.1002/jbmr.3657.

References

1. Clooney G., Wilkinson N. Rheumatology. Oxford Handbook. GEOTAR-MEDIA. 2022;1088. (In Russ.). https://doi.org/10.33029/9704-6848-7-OSR-2022-1-1088.
2. Rozhinskaya L. Ya. Paget's disease. Osteoporosis and Bone Diseases. 2007;10(2):29–31. (In Russ.). https://doi.org/10.14341/osteo2007229-31.
3. Gennari L., Rendina D., Merlotti D. et al. Update on the pathogenesis and genetics of Paget's disease of bone. Front Cell Dev Biol. 2022;10:932065. https://doi.org/10.3389/fcell.2022.932065.
4. Paget J. On a form of chronic inflammation of bone (osteitis deformance). Med Chir Trans. 1877;60:37–64. https://doi.org/10.1177/095952877706000105.
5. Bashkova I. B., Nikolaev N. S., Bezlyudnaya N. V., Kichigin V. A. Diagnostic aspects of Paget's disease of bone in clinical practice. Rheumatology Science and Practice. 2017;55(6):690–697. (In Russ.). https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-690-697.
6. Banaganapalli B., Fallatah I., Alsubhi F. et al. Paget's disease: a review of the epidemiology, etiology, genetics, and treatment. Genet. 2023;14:1131182. https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1131182. eCollection 2023. PMID: 37180975.
7. Albagha O. M. Genetics of Paget's disease of bone. Bonekey Rep. 2015;4:756. https://doi.org/10.1038/bonekey.2015.125.
8. Gennari L., Rendina D., Falchetti A., Merlotti D. Paget's disease of bone. Calcif. Tissue Int. 2019;104:483–500. https://doi.org/10.1007/s00223-019-00522-3.
9. Shaik N. A., Nasser K. K., Alruwaili M. M. et al. Molecular modelling and dynamic simulations of sequestosome 1 (SQSTM1) missense mutations linked to Paget disease of bone. J. Biomol. Struct. Dyn. 2021;39:2873–2884. https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1758212.
10. Rea S. L., Walsh J. P., Ward L. et al. Sequestosome 1 mutations in paget's disease of bone in Australia: Prevalence, genotype/phenotype correlation, and a novel non-UBA domain mutation (P364S) associated with increased NF-kappaB signaling without loss of ubiquitin binding. J. Bone Mineral Res. 2009;24:1216–1223. https://doi.org/10.1359/jbmr.090214.
11. Appelman-Dijkstra N. M., Papapoulos S. E. Paget's disease of bone. Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2018;32:657–668. https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.05.005.
12. Scotto Di Carlo F., Whyte M. P., Gianfrancesco F. The two faces of giant cell tumor of bone. Cancer Lett. 2020;489:1–8. https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.05.031.
13. Hughes A. E., Ralston S. H., Marken J. et al. Mutations in TNFRSF11A, affecting the signal peptide of RANK, cause familial expansile osteolysis. Nat. Genet. 2020;24:45–48. https://doi.org/10.1038/71667.
14. Korsakova Y. L. Paget's disease: Current treatment modalities. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2010;4(2):11–17. (In Russ.). https://doi.org/10.14412/1996-7012-2010-596.
15. Singer F. R., Bone H. G., Hosking D. J. et al. Paget's disease of bone: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(12):4408–22. https://doi.org/10.1210/jc.2014-2910.
16. Charles J. F. Paget Disease of Bone. MSD Manual. 2023. https://doi.org/10.1002/9781119266594.ch92.
17. Ralston S. H., Corral-Gudino L., Cooper C. et al. Diagnosis and Management of Paget's Disease of Bone in Adults: A Clinical Guideline. J Bone Miner Res. 2019;34(4):579–604. https://doi.org/10.1002/jbmr.3657.

Информация об авторах

Иванова Виктория Владимировна, ассистент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. ак. М. В. Черноруцкого, Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация, врач-ревматолог, Клиническая ревматологическая больница № 25 имени В. А. Насоновой, Санкт-Петербург, Российская Федерация, victiv@yandex.ru, https://orcid.org/0009-0005-9632-3844; **Инамова Оксана Владимировна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи с курсом гематологии и трансфузиологии им. Э. Э. Эйхвальда, заместитель директора НИИ ревматологии по работе с клиническими базами, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация, главный врач, Клиническая ревматологическая больница № 25 имени В. А. Насоновой, Санкт-Петербург, Российская Федерация, Ovig74@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-9126-3639; **Смульская Ольга Александровна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры семейной медицины и общей врачебной практики, Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация, врач-ревматолог, Клиническая ревматологическая больница № 25 имени В. А. Насоновой, Санкт-Петербург, Российская Федерация, olgasmul@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-7615-2073; **Октябрьская Ирина Валентиновна**, врач-ревматолог, зав. отделением платных услуг, Клиническая ревматологическая больница № 25 имени В. А. Насоновой, Санкт-Петербург, Российская Федерация, oktirina@mail.ru, https://orcid.org/0009-0005-9632-3844.

Information about authors

Victoria V. Ivanova, assistant professor of the Department of Hospital Therapy with a Course of Allergology and Immunology, Pavlov University, St. Petersburg, Russian Federation, rheumatologist, Clinical Rheumatology Hospital 25, St. Petersburg, Russian Federation, victiv@yandex.ru, https://orcid.org/0009-0005-9632-3844; **Oksana V. Inamova**, associate Professor of the Eikhvald Clinic, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation, Chief physician of the clinic Clinical Rheumatology Hospital 25, St. Petersburg, Russian Federation, Ovig74@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-9126-3639; **Olga A. Smulskaja**, associate Professor of the department of General Medical practice, Pavlov University, St. Petersburg, Russian Federation, rheumatologist, Clinical Rheumatology Hospital 25, St. Petersburg, Russian Federation, olgasmul@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-7615-2073; **Irina V. Oktiabrskaia**, rheumatologist, head of paid services department, Clinical Rheumatology Hospital 25, St. Petersburg, Russian Federation, oktirina@mail.ru, https://orcid.org/0009-0005-9632-3844.

Клинические случаи
УДК 616.12-008.313.2 :616.831.31-009.24
https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-72-76

ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЙ ПРИСТУП КАК МАСКА ПАРОКСИЗМА ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

И. А. СТЕПАНЕНКО, П. С. ДЫНИН,
А. В. РУБАН, Н. А. МИРЗОЯН, М. Ю. ПРОКУДИН

Военно-медицинская академия
имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 29.01.2025; одобрена после рецензирования 03.03.2025; принята к публикации 19.03.2025

Резюме

Транзиторные потери сознания нередко встречаются в практике врачей разных специальностей. В основе этих состояний может находиться множество факторов, которые могут быть разделены на две большие группы — травматические и нетравматические. К потере сознания, не связанной с травмой, относят эпилептические приступы, а также синкопальные состояния. Среди последних важно выделить кардиогенные синкопе как наиболее значимые и часто встречающиеся. Они могут быть связаны с различными структурными патологиями сердца, а также нарушениям ритма и проводимости. Однако, сталкиваясь с кардиогенным синкопи у пациента с ранее установленным диагнозом эпилепсии, врач может попасть в трудную диагностическую ситуацию. Предшествующий диагноз, как правило, исходно наталкивает на мысль об очередном эпилептическом приступе. В статье проведены систематизация и анализ данных отечественной и зарубежной литературы по дифференциальной диагностике кардиогенных синкопе и эпилептических приступов. Представлено клиническое наблюдение пациента с эпилепсией в анамнезе и с транзиторной потерей сознания, возникшей ввиду пароксизма фибрилляции предсердий. Знание особенностей клинических проявлений данных состояний может помочь специалистам в постановке верного диагноза, а также в назначении необходимой терапии и профилактики осложнений фибрилляции предсердий.

Ключевые слова: *эпилептический статус, церебральный венозный тромбоз, нарушения ритма сердца, синкопальное состояние*

Для цитирования: Степаненко И. А., Дынин П. С., Рубан А. В., Мирзоян Н. А., Прокудин М. Ю., Шерматюк Е. И., Литвиненко И. В., Салухов В. В., Цыган Н. В., Одинак М. М. Эпилептический приступ как маска пароксизма фибрилляции предсердий. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2025;104(1):72–76. https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-72-76.

* **Автор для переписки:** Иван Александрович Степаненко, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. E-mail: dr.eone@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-6436-5656.

Clinical cases

EPILEPTIC SEIZURE AS A MASK OF PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION

IVAN A. STEPANENKO, PAVEL S. DYNIN, ARTEMV. RUBAN, NAREK A. MIRZOYAN, MIKHAIL YU. PROKUDIN, EVGENY I. SHERMATYUK, IGOR V. LITVINENKO, VLADIMIR V. SALUKHOV, NIKOLAY V. TSYGAN, MIROSLAV M. ODINAK

S. M. Kirov Military Medical Academy, St Petersburg, Russia

The article was submitted 29.01.2025; approved after reviewing 03.03.2025; accepted for publication 19.03.2025

Summary

Transient loss of consciousness is frequently encountered in the practice of physicians of various specialties. These conditions can be caused by multiple factors that can be divided into two major groups: traumatic and non-traumatic. Non-trauma-related loss of consciousness includes epileptic seizures and syncopal states. Among the latter, it is important to identify cardiogenic syncope as the most significant and common. They can be associated with various structural cardiac pathologies, as well as rhythm and conduction disorders. However, when encountering cardiogenic syncope in a patient with a previously established diagnosis of epilepsy, the physician may face a challenging diagnostic situation. The previous diagnosis typically initially leads to the assumption of another epileptic seizure. The article systematizes and analyzes data from domestic and foreign literature on the differential diagnosis of cardiogenic syncope and epileptic seizures. A clinical observation of a patient with a history of epilepsy and transient loss of consciousness due to paroxysmal atrial fibrillation is presented. Knowledge of the clinical manifestation features of these conditions can help specialists in making the correct diagnosis, as well as prescribing necessary therapy and preventing complications of atrial fibrillation.

Keywords: *epileptic status, cerebral venous thrombosis, cardiac arrhythmias, syncopal state*

For citation: Stepanenko I. A., Dynin P. S., Ruban A.V., Mirzoyan N. A., Prokudin M. Yu., Shermatyuk E. I., Litvinenko I.V., Salukhov V. V., Tsygan N. V., Odinak M. M. Epileptic seizure as a mask of paroxysmal atrial fibrillation. *New St. Petersburg Medical Records*. 2025;104(1):72–76. https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-72-76.

* **Corresponding author:** Ivan A. Stepanenko, S. M. Kirov Military Medical Academy, 6, Akademika Lebedeva, Saint Petersburg, 194044, Russia. E-mail: dr.eone@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-6436-5656.

© СС Коллектив авторов, 2025

ВВЕДЕНИЕ

Синкопе — транзиторная потеря сознания вследствие кратковременной гипоперфузии головного мозга, характеризующаяся острым началом и спонтанным полным восстановлением [1]. Возникновение неэпилептических пароксизмальных нарушений сознания может быть ассоциировано с различными этиологическими факторами, среди которых важно выделять ортостатические, рефлекторные и кардиогенные синкопе. Последние могут быть обусловлены нарушениями ритма и проводимости (синдром слабости синусового узла, нарушение атриовентрикулярной проводимости, тахиаритмии) структурными поражениями сердца, кардиопульмональными нарушениями и патологией сосудов [2]. Патогенез развития кардиогенных синкопальных состояний заключается в снижении сердечного выброса, что сопровождается снижением церебрального кровотока [1]. Триггером развития кардиогенного синкопе нередко становится физическая нагрузка, длительное пребывание в горизонтальном положении. Незадолго до кратковременной потери сознания пациенты часто отмечают возникновение жара, головокружение, тошноту, боль в груди, а также побледнение кожи лица [3]. Жалобы пациента на возникновение перебоев в работе сердца, вслед за которыми развивается утрата сознания, указывают на вероятно аритмический характер синкопального состояния и требуют обязательного исключения сердечной патологии [3]. К критериям, позволяющим диагностировать кардиальное синкопе в ходе сбора анамнеза, также можно отнести семейный анамнез внезапной сердечной смерти, кардиомиопатии, наличие других структурных изменений сердца [4]. При подозрении на потерю сознания, связанную с нарушениями ритма и проводимости, необходимо оценить пульс, уровень артериального давления, выполнить электрокардиографию, для исключения структурной патологии сердца — эхокардиографию, а в случае предположения о синкопе, возникшего в результате дебюта инфаркта миокарда или острого миокардита, необходимо оценить уровень тропонинов в крови [3].

Другой причиной нарушения сознания могут быть эпилептические приступы, симптомы которых возникают в связи с аномальной, чрезмерной или асинхронной нейрональной активностью в головном мозге [5]. Факторы риска развития эпилептических приступов включают семейный анамнез эпилепсии, злоупотребление алкоголем и наркотическими средствами, органическое поражение головного мозга различной этиологии, инфекционные заболевания, беременность, внезапную отмену седативных, противоэпилептических и наркотических препаратов, передозировку лекарственными средствами, метаболические нарушения [6]. Наиболее частыми проявлениями эпилепсии являются возникновение ауры, нарушение сознания, судорожные приступы, непроизвольное мочеиспускание, прикус языка [3]. Помимо этого, эпилептический приступ сопровождается тахикардией и нарушениями дыхания, а при развитии эпилептического статуса возможно развитие нарушений сердечного ритма, рабдомиолиза, острого почечного повреждения [5].

Дифференциальная диагностика синкопальных состояний и эпилептических приступов может вызвать значительные трудности у врачей различных специальностей, особенно в случае, когда клинические проявления приступа не были зафиксированы документально или подтверждены свидетелями случившегося [7]. В связи с чем важным шагом на пути к верному диагнозу является подробный сбор анамнеза пациента в сочетании с общением с лицами близкого окружения и очевидцами синкопе [8]. Длительность транзиторной потери сознания может находиться в диапазоне от нескольких секунд до нескольких минут [9]. Важно отметить, что синкопальное состояние может сопровождаться миоклониями и мышечными спазмами, что нередко может приводить к гипердиагностике эпилепсии у пациентов с возникшим синкопе. Непроизвольное мочеиспускание, прикусывания языка во время приступа, кратковременная спутанность сознания после него могут также сопровождать кардиогенные пароксизмальные нарушения сознания, однако чаще встречаются при генерализованных эпилептических приступах, которые помимо этого характеризуются возникновением постприступного сна [9]. Инструментальная диагностика эпилепсии включает проведение в межприступный период электроэнцефалограммы с провоцирующими пробами, видео-ЭЭГ-мониторинга, полисомнографии, магнитно-резонансной томографии, магнитно-резонансной венографии (МР-венографии) для исключения таких состояний, как церебральные венозные тромбозы, внутримозговые кровоизлияния, отек головного мозга, инфаркты мозга без кровоизлияния, тромбозы синусов [10, 11].

Таким образом, подробный сбор анамнеза, детальное изучение симптомов, предшествующих возникновению приступа, а также оценка постприступного состояния уже на этапе физикальной диагностики дают возможность постановки верного диагноза и начала необходимой медикаментозной терапии. Инструментальное обследование может значительно облегчить проведение дифференциальной диагностики,

однако зачастую в момент возникновения приступов потери сознания различной этиологии дополнительные методы применить не удается.

Клинический случай

Пациент К., 48 лет, поступил в многопрофильный стационар в связи с эпизодом потери сознания.

Анамнез: известно, что возник судорожный приступ. Пациент без сознания был обнаружен сопровождающим его лицом. Была вызвана бригада скорой медицинской помощи, пациент доставлен в многопрофильный стационар. На момент осмотра общая длительность приступа составляла около 40 мин. Диагностирован судорожный эпилептический статус. Введена вальпроевая кислота в дозе 25 мг/кг внутривенно со скоростью введения 5 мг/кг/мин, эпилептический статус купирован. Через 10 мин. сознание восстановилось, отмечалась постприступная спутанность сознания (дезориентация во времени, месте, собственной личности) в течение 40 мин. Общая продолжительной эпилептического статуса составила около 45 минут. Поддерживающее капельное введение вальпроевой кислоты в дозировке 1 мг/кг/ч продолжалось в течение 6 часов после восстановления сознания, с последующим переходом на пероральные формы препарата.

Результаты лабораторно-инструментального обследования: в общем анализе крови уровень СОЭ 35 мм/ч, в коауглограмме ® Д-димер 21670 нг/мл, фибриноген 3,1 г/л. В анализе ликвора определялся цитоз 1,6х106/л, нейтрофилы 85%, лимфоциты 15%. Пациенту была выполнена МР-венография головного мозга, по данным которой установлены МР-признаки снижения тока крови по левому поперечному синусу, наличие тромботических масс. На основании жалоб, данных анамнеза и результатов обследования установлен диагноз: «Тромбоз поперечного синуса без формирования инфаркта головного мозга. Острый симптоматический судорожный эпилептический статус, купирован».

Также пациенту было выполнено суточное мониторирование электрокардиограммы, определялся синусовый ритм с частотой сердечных сокращений от 64 до 101 (средняя 80) уд/мин в течение всего наблюдения, зарегистрировано 4804 одиночных полиморфных желудочковых экстрасистол (3212 – днем, 1602 – ночью), ишемические изменения электрокардиограммы не обнаружены. Помимо этого, была выполнена трансторакальная эхокардиография, по результатам которой установлено, что стенки аорты, аортальные полулуния, створки митрального клапана уплотнены и утолщены, склерозированы, глыбчатый кальцинат в основании задней створки митрального клапана, уплотнение задней сосочковой мышцы в месте отхождения хорд, дилатация полости левого предсердия, локальных зон гипокинезии не выявлено, глобальная систолическая функция миокарда сохранена, диастолическая функция миокарда не нарушена, перикард без особенностей. В ходе триплексного сканирования брахиоцефальных сосудов гемодинамических изменений не выявлено. Впоследствии кардиологом установлен диагноз: «Атеросклероз аорты и коронарных артерий. Малосимптомная желудочковая экстрасистолия без хронической сердечной недостаточности».

По прошествии 8 месяцев пациент снова потерял сознание и упал. До поступления в многопрофильный стационар случившееся ввиду анамнестических данных об эпилепсии, было расценено как очередной эпилептический приступ. Однако при поступлении в многопрофильный стационар дежурным неврологом был исключен эпилептический приступ, а кардиологом было установлено наличие у пациента пароксизма фибрилляции предсердий на основании данных осмотра и выполненной электрокардиографии. На основании жалоб, данных анамнеза, неврологического и кардиологического осмотров, результатов лабораторных и инструментальных методов обследования пациенту был установлен диагноз: «Впервые выявленная фибрилляция предсердий. Атеросклероз аорты и коронарных артерий. Малосимптомная желудочковая экстрасистолия без хронической сердечной недостаточности».

Обсуждение

Представленный клинический случай рассматривает пациента с впервые возникшей фибрилляцией предсердий, пароксизм которой привел к возникновению синкопального состояния. Из анамнеза пациента известно о перенесенном ранее тромбозе поперечного синуса, ставшем причиной эпилептического статуса. Его купирование проводилось вальпроевой кислотой в дозе 25 мг/кг внутривенно со скоростью введения 5 мг/кг/мин, с последующим введением вальпроевой кислоты в дозировке 1 мг/кг/ч в течение 6 часов, с последующим переходом на пероральные формы препарата [12]. Частота возникновения эпилептического статуса при тромбозе синусов головного мозга, по данным F. Masuhr et al. (2009), достигает 12,8% [13]. При этом известно, что эпилептические приступы, а также эпилептический статус могут сопровождаться нарушениями ритма и проводимости. Частота возникновения синусовой тахикардии, по данным одного из исследований, достигает 54,5%, а таких нарушений, как

наджелудочковая экстрасистолия, фибрилляция предсердий, желудочковая экстрасистолия и асистолия — 25,3% [14]. Диагностирование кардиогенного синкопе у пациентов с эпилепсией в анамнезе может являться трудной задачей, как для врача невролога, так и для кардиолога, терапевта. Ощущение пациентом жара, слабости, выраженного сердцебиения, изменений сердечного ритма, болей в сердце в предприступном периоде с последующей кратковременной утратой сознания с большей вероятностью соответствует кардиогенному синкопе [3]. Наличие у пациента эпилептических приступов в анамнезе, длительной утраты сознания, непроизвольного мочеиспускания, а также возникновение постприступного сна более характерны для эпилептических приступов [6]. В представленном клиническом случае нарушение сознания могло быть расценено специалистами как очередной эпилептический приступ, однако точная оценка состояния пациента неврологом и кардиологом способствовала постановке верного диагноза, а также инициации рекомендованной фармакотерапии в целях предупреждения прогрессирования заболевания и профилактики осложнений.

Заключение

Кардиогенные синкопальные состояния, возникшие ввиду пароксизма фибрилляции предсердий, встречаются редко. При этом количество пациентов, имеющих в анамнезе как эпилепсию, так и пароксизмальную фибрилляцию предсердий, невелико. Оценка катамнеза и правильное диагностирование эпилептического приступа у пациента с синкопе способствуют своевременному подбору эффективной терапии. Синкопальные состояния могут сопровождаться двигательными симптомами, сходными с проявлениями эпилептического приступа. Необходимо вести подробный сбор анамнестических данных, учитывать течение предприступного и постприступного периодов, оценивать симптомы, указывающие на, возможно, неэпилептическую этиологию потери сознания, а также предполагать возможность наличия у пациента с ранее установленным диагнозом эпилепсии других причин транзиторной потери сознания, в том числе кардиогенного синкопе, связанного с фибрилляцией предсердий.

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Authors' contributions

The authors contributed equally to this article.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Финансирование

Финансирование отсутствовало.

Funding

Funding was not available.

Список источников

1. Brignole M., Moya A., de Lange F. J. et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope // Eur Heart J. 2018. Vol. 39, № 21. P. 1883–1948. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy037.
2. Leibetseder A., Eisermann M., LaFrance W. C. Jr et al. How to distinguish seizures from non-epileptic manifestations // Epileptic Disord. 2021. Vol. 23, № 1. P. 17–52. https://doi.org/10.1684/epd.2020.1234.
3. Fisher R. S., Acevedo C., Arzimanoglou A. et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy // Epilepsia. 2014. Vol. 55, № 4. P. 475–482. https://doi.org/10.1111/epi.12550.
4. Джиоева О. Н., Резник Е. В., Никитин И. Г. Дифференциальная диагностика синкопальных состояний // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019. Т. 18, № 2. С. 76–83. https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-2-76-83.
5. Прокудин М. Ю., Мартынов Б. В., Литвиненко И. В. и др. Остро возникшие симптоматические эпилептические приступы в послеоперационном периоде у пациентов с диффузными глиомами головного мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2024. Т. 124, № 1. С. 30–36. https://doi.org/10.17116/jnevro202412413058.
6. Короткевич А. А., Коков А. Н. Гибридные технологии лучевой диагностики ишемической болезни сердца: современные возможности и перспективы // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2015. № 1. С. 5–9. https://doi.org/10.17802/2306-1278-2015-1-5-9.
7. Одинак М. М., Литвиненко И. В., Вознюк И. А. и др. Эпилептический статус в раннем послеоперационном периоде у пациентов с диффузными глиомами головного мозга // Доктор.ру. 2018. № 9. С. 6–11. https://doi.org/10.31550/1727-2378-2018-152-9-6-11.
8. Masuhr F., Busch M., Amberger N. et al. Risk and predictors of early epileptic seizures in acute cerebral venous and sinus thrombosis // Eur J Neurol. 2006. Vol. 13, № 8. P. 852–856. https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01364.x.
9. Noachtar S., Güldiken B. Diagnosis of non-epileptic paroxysmal disorders and epileptic seizures // Nervenarzt. 2017. Vol. 88, № 10. P. 1109–1118. https://doi.org/10.1007/s00115-017-0397-9.
10. Feyissa A. M., Bower J. H. Evaluation of the Patient With Paroxysmal Spells Mimicking Epileptic Seizures // The Neurologist. 2023. Vol. 28, № 4. P. 207–217. https://doi.org/10.1097/NRL.0000000000000467.
11. Рублева Ю. В., Сердюк С. Е., Терян Р. А. и др. Нарушения ритма и проводимости сердца у больных эпилепсией в иктальном периоде: частота возникновения, предикторы развития // Российский кардиологический журнал. 2017. № 7. Р. 26–31. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-26-31.
12. Абдрахманова А. И., Амиров Н. Б., Цибулькин Н. А. и др. Кардиогенные синкопальные состояния в практике терапевта // Казанский медицинский журнал. 2016. Т. 97, № 6. С. 913–917. https://doi.org/10.17750/KMJ2016-913.
13. Benbadis S. The differential diagnosis of epilepsy: a critical review // Epilepsy Behav. 2009. Vol. 15, № 1. P. 15–21. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.02.024.
14. Campistol J. Epilepsy or functional neurological disorder. Diagnostic strategies // Medicina (Mex). 2024. Vol. 84, Suppl 3. P. 69–74. https://doi.org/10.1016/j.medici.2024.01.008.

References

1. Brignole M., Moya A., de Lange F. J. et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J.* 2018;39(21):1883–1948. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy037.
2. Leibetseder A., Eisermann M., LaFrance W. C. Jr et al. How to distinguish seizures from non-epileptic manifestations. *Epileptic Disord*. 2021;23(1):17–52. https://doi.org/10.1684/epd.2020.1234.
3. Fisher R. S., Acevedo C., Arzimanoglou A. et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475–482. https://doi.org/10.1111/epi.12550.
4. Dzhioeva O. N., Reznik E. V., Nikitin I. G. Differential diagnosis of syncope. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2019;18(2):76–83. (In Russ.). https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-2-76-83.
5. Prokudin M. Yu., Martynov B. V., Litvinenko I. V. et al. Acute symptomatic epileptic seizures in the postoperative period in patients with diffuse brain gliomas. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2024;124(1):30–36. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202412413058
6. Korotkevich A. A., Kokov A. N. Hybrid technology of beam diagnostics in the diagnosis of coronary heart disease: current opportunities and prospects. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2015;(1):5–9. (In Russ.). https://doi.org/10.17802/2306-1278-2015-1-5-9.
7. Odinak M. M., Litvinenko I. V., Voznyuk I. A. et al. Status epilepticus in early postoperative period in patients with diffuse brain gliomas. *Doctor.ru Journal.* 2018;(9):6–11. (In Russ.). https://doi.org/10.31550/1727-2378-2018-152-9-6-11.
8. Masuhr F., Busch M., Amberger N. et al. Risk and predictors of early epileptic seizures in acute cerebral venous and sinus thrombosis. *Eur J Neurol.* 2006;13(8):852–856. https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01364.x.
9. Noachtar S., Güldiken B. Diagnosis of non-epileptic paroxysmal disorders and epileptic seizures. *Nervenarzt*. 2017;88(10):1109–1118. https://doi.org/10.1007/s00115-017-0397-9.
10. Feyissa A. M., Bower J. H. Evaluation of the Patient With Paroxysmal Spells Mimicking Epileptic Seizures. *The Neurologist*. 2023;28(4):207–217. https://doi.org/10.1097/NRL.0000000000000467.
11. Rubleva Y. V., Serdyuk S. E., Teryan R. A. et al. Heart rhythm and conduction disorders in epilepsy patients during the ictal period: incidence and predictors. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;(7):26–31. (In Russ.). https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-26-31.
12. Abdrakhmanova A. I., Amirov N. B., Tsibulkin N. A. et al. Cardiogenic syncope in therapeutic practice. *Kazan Med J.* 2016;97(6):913–917. (In Russ.). https://doi.org/10.17750/KMJ2016-913.
13. Benbadis S. The differential diagnosis of epilepsy: a critical review. *Epilepsy Behav.* 2009;15(1):15–21. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.02.024.
14. Campistol J. Epilepsy or functional neurological disorder. Diagnostic strategies. *Medicina (Mex).* 2024;84(Suppl 3):69–74. https://doi.org/10.1016/j.medici.2024.01.008.

Информация об авторах

Степаненко Иван Александрович, кандидат медицинских наук, преподаватель 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация, dr.eone@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-6436-5656; Дынин Павел Сергеевич, кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры нервных болезней, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация, pavdynin@yandex.ru, https://orcid.org/ 0000-0001-5006-8394; **Рубан Артем Валерьевич**, курсант 6 курса 2 факультета, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация,tem13072002@gmail.com, https://orcid.org/0009-0007-6806-8115; **Мирзоян Нарек Анатолиевич**, курсант 6 курса 2 факультета, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация, mirzoyanritm@mail.ru, https://orcid.org/0009-0004-4705-9189; **Прокудин Михаил Юрьевич**, кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры нервных болезней, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация,prmihail@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-1545-8877; **Шерматюк Евгений Игоревич**, кандидат медицинских наук, врач-невролог клиники нервных болезней, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация, e-mail: sherma1@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-4163-1701; **Литвиненко Игорь Вячеславович**, доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры нервных болезней, главный невролог МО РФ, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация, litvinenkoiv@rambler.ru, https://orcid.org/0000-0001-8988-301; **Владимир Владимирович Салухов**, доктор медицинских наук, профессор, начальник 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей), главный эндокринолог МО РФ, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация, vlasaluk@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-1851-0941; **Цыган Николай Васильевич**, доктор медицинских наук, профессор, заместитель начальника кафедры нервных болезней, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 1860n@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-5881-2242; **Одинак Мирослав Михайлович**, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нервных болезней, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация, odinak@rambler.ru, https://orcid.org/0000-0002-7314-7711.

Information about authors

Ivan A. Stepanenko, Cand. of Sci. (Med.), Lecturer at the First Department (Therapy of Advanced Medical Training), Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation, dr.eone@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-6436-5656; **Pavel S. Dynin**, Cand. of Sci. (Med.), Lecturer at the Department of Nervous Diseases, Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation, pavdynin@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-5006-8394; **Artem V. Ruban**, 6th year cadet of the 2nd Faculty, Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation, tem13072002@gmail.com, https://orcid.org/0009-0007-6806-8115; **Narek A. Mirzoyan**, 6th year cadet of the 2nd Faculty, Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation, mirzoyanritm@mail.ru, https://orcid.org/0009-0004-4705-9189; **Mikhail Y. Prokudin**, Cand. of Sci. (Med.), Lecturer at the Department of Nervous Diseases, Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation, prmihail@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-1545-8877; **Evgeny I. Shermatyuk**, senior resident of the Neurological Department of the Department and Clinic of Nervous Diseases, Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation, sherma1@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-4163-1701; **Igor V. Litvinenko**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Nervous Diseases, Chief Neurologist of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation, litvinenkoiv@rambler.ru, https://orcid.org/0000-0001-8988-301; **Vladimir V. Salukhov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the First Department (Therapy of Advanced Medical Training), Chief Endocrinologist of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation, vlasaluk@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-1851-0941; **Nikolay V. Tsygan**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Head of the Department of Nervous Diseases, Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation, 1860n@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-5881-2242; **Miroslav M. Odinak**, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Department of Nervous Diseases, Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation, odinak@rambler.ru, https://orcid.org/0000-0002-7314-7711.

Клинические случаи
УДК [616.831 +616.832]-001-036.882-08 : 612.216.2
https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-77-78

ОПТИМИЗАЦИЯ ПАРАМЕТРОВ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЯ НЕЙРОРЕАНИМАЦИИ

М. М. БОБОЕВ,
Б. Ю. МАМАТОВ, Х. М. ЭРГАШЕВ

Андижанский государственный медицинский институт, Андижан,Узбекистан

Поступила в редакцию 24.12.2024; принята к публикации 19.03.2025

Резюме

Исследование посвящено оптимизации параметров искусственной вентиляции легких (ИВЛ) у пациентов нейрореанимации с дыхательной недостаточностью. Индивидуальная настройка параметров, таких как дыхательный объем (VT), частота дыхания, концентрация кислорода (FiO_2) и положительное давление в конце выдоха (PEEP), улучшила оксигенацию и минимизировала риск повреждения легочной ткани.

Основные результаты включают улучшение газообмена, предотвращение коллапса альвеол с помощью PEEP и эффективную оксигенацию при минимальных уровнях FiO_2. Исследование подчеркивает важность персонализированных настроек ИВЛ и применения современных технологий мониторинга для улучшения результатов лечения критически больных пациентов.

Ключевые слова: *интубация, искусственная вентиляция легких, газообмен, кислородная терапия*

Для цитирования: Бобоев М. М., Маматов Б. Ю., Эргашев Х. М. Оптимизация параметров искусственной вентиляции легких у пациентов отделения нейрореанимации. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2025;104(1):77–78. https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-77-78.

* **Автор для переписки:** Мухаммадаюбхон Муродхон угли Бобоев, Андижанский государственный медицинский институт, R86H+JGP, Узбекистан, Андижан, ул. Отабекова, 1. E-mail: Ayubshoh@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-0003-357X.

Clinical cases

OPTIMIZATION OF MECHANICAL VENTILATION PARAMETERS IN PATIENTS OF THE NEURORESANIMATION UNIT

MUKHAMMADAYUBKHON M. BOBOYEV,
BAKHTIYOR YU. MAMATOV,
KHURSHIDBEK M. ERGASHEV

Andijan State Medical Institute,
Andijan, Uzbekistan

The article was submitted 24.12.2024; accepted for publication 19.03.2025

Summary

Transient loss of consciousness is frequently encountered in the practice of physicians of various specialties. These conditions caThe study addresses the optimization of mechanical ventilation (MV) parameters in neuroresuscitation patients with respiratory failure. Individualized adjustments of tidal volume (VT), respiratory rate, oxygen concentration (FiO_2), and positive end-expiratory pressure (PEEP) improved oxygenation and minimized lung injury risks.

Key outcomes include enhanced gas exchange, prevention of alveolar collapse with PEEP, and effective oxygenation with minimal FiO_2. The research emphasizes the importance of personalized MV settings and advanced monitoring to improve treatment outcomes in critically ill patients.

Keywords: *intubation, mechanical ventilation, gas exchange, oxygen therapy*

For citation: Boboyev M. M., Mamatov B. Yu., Ergashev Kh. M. Optimization of mechanical ventilation parameters in patients of the neuroresanimation unit. *New St. Petersburg Medical Records*. 2025;104(1):77–78. https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-77-78.

* **Corresponding author:** Mukhammadayubkhon Murodkhon ugli Boboyev, Andijan State Medical Institute, 1, Otabekova str., Andijan, R86H+JGP, Uzbekistan, E-mail: ayubshoh@mail.ru, https://orcid.org/0000-0 002-0003-357X.

Введение

Отделение нейрореанимации специализируется на лечении пациентов в критическом состоянии, у которых часто наблюдается дыхательная недостаточность. Для таких пациентов правильный выбор параметров интубации трахеи и искусственной вентиляции легких (ИВЛ) имеет жизненно важное значение. Основной целью исследования является оптимизация параметров ИВЛ для улучшения оксигенации, уменьшения риска повреждения легочной ткани и ускорения восстановления после реанимации.

© СС М. М. Бобоев, Б. Ю. Маматов, Х. М. Эргашев, 2025

Материалы и методы исследования

В отделении нейрореанимации у интубированных пациентов индивидуально подбирались параметры ИВЛ, такие как дыхательный объем (VT), частота дыхания, концентрация кислорода (FiO_2) и положительное давление в конце выдоха (PEEP). Изменения состояния пациентов контролировались с помощью анализа газов артериальной крови, объемов дыхания и давления, что позволяло оценить эффективность настройки параметров ИВЛ.

Результаты

Индивидуальная настройка параметров ИВЛ у пациентов привела к следующим положительным результатам:

Дыхательный объем (VT): оптимальный выбор дыхательного объема, основанный на данных мониторинга вентиляции и анализе газов артериальной крови, позволил снизить риск баротравмы. Например, при коррекции VT с 6–7 мл/кг на более низкие значения (4–5 мл/кг) в 80% случаев снизился уровень повреждений легочной ткани, что подтверждается рентгенографией и показателями сатурации кислорода. Это обеспечило более безопасную вентиляцию в зависимости от состояния пациента и предотвращение осложнений.

Частота и глубина дыхания: Корректировка частоты и глубины дыхания, основанная на мониторинге динамики газообмена и показателей вентиляции, повысила эффективность кислородного обмена. У пациентов с тяжелыми состояниями увеличение частоты дыхания с 12 до 16–18 вдохов в мин. обеспечило адекватное насыщение артериальной крови кислородом, с ростом PaO_2 с 55 мм рт. ст. до 80 мм рт. ст. при сохранении низкого уровня углекислого газа (pCO_2 35–40 мм рт. ст.).

Концентрация кислорода (FiO_2): Применение минимально необходимого уровня FiO_2, определенного по данным мониторинга газов артериальной крови и динамике уровня PaO_2, предотвратило гипероксию и улучшило оксигенацию пациента. Например, использование FiO_2 в диапазоне 40–50% привело к повышению уровня PaO_2 с 60 до 85 мм рт. ст. в течение 24 часов, в то время как более высокие концентрации кислорода (60–100%) привели к ухудшению показателей из-за гипероксии.

Артериальное давление кислорода (PaO_2): результаты анализа газов артериальной крови показали увеличение уровня PaO_2 на 30% после корректировки параметров ИВЛ, что свидетельствует о существенном улучшении эффективности работы дыхательной системы. Например, в группе пациентов с изменениями PaO_2 в результате изменения дыхательных объемов и FiO_2 уровень PaO_2 увеличился с 50 мм рт. ст. до 70 мм рт. ст., что подтвердилось улучшением кислородной сатурации в тканях.

Положительное давление в конце выдоха (PEEP): поддержание положительного давления в конце выдоха (PEEP) на уровне 5–8 см вод. ст. способствовало стабильному раскрытию альвеол, предотвращая их коллапс. В результате в 90% случаев наблюдалось улучшение вентиляции, что подтверждалось улучшением показателей аускультации и газообмена, а также рентгенографическим восстановлением легочной ткани.

Заключение

Индивидуальная оптимизация параметров интубации трахеи и искусственной вентиляции легких у пациентов в отделении нейрореанимации способствовала снижению дыхательных нарушений и повышению эффективности лечения. Постоянный мониторинг и использование технологий искусственного интеллекта помогают выбирать параметры, соответствующие состоянию пациента. Данное исследование подчеркивает важность оптимизации параметров ИВЛ для улучшения клинических результатов у пациентов отделения нейрореанимации.

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Contribution of authors

The authors contributed equally to this article.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Информация об авторах

Мухаммадаюбхон Муродхон угли Бобоев, магистрант 1 курса по специальности «анестезиология и реаниматология», Андижанский государственный медицинский институт, Андижан, Узбекистан, Ayubshoh@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-0003-357X; **Маматов Бахтиер Юсупович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной медицинский помощи, Андижанский государственный медицинский институт, Андижан, Узбекистан; **Эргашев Хуршидбек Машраббаевич**, старший преподаватель кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной медицинский помощи, Андижанский государственный медицинский институт, Андижан, Узбекистан.

Information about authors

Mukhammadayubkhon M. ugli Boboyev, Andijan State Medical Institute, 1, Otabekova str., Andijan, R86H+JGP, Uzbekistan, ayubshoh@mail.ru, https://orcid.org/0000-0 002-0003-357X; **Bakhtiyor Yu. Mamatov**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Anesthesiology, Resuscitation, and Emergency Medical Care, Andijan State Medical Institute, Andijan, Uzbekistan; **Khurshidbek M. Ergashev**, Senior Lecturer of the Department of Anesthesiology, Resuscitation, and Emergency Medical Care, Andijan State Medical Institute, Andijan, Uzbekistan.

Клинические случаи
УДК 616.2-022.7-02 : 579.821
https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-79-81

ПРЕДИКТИВНАЯ ДИАГНОСТИКА ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК С ПРИМЕНЕНИЕМ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ БИОМАРКЕРОВ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Е. А. ВОРОБЬЕВ, А. Г. КУЧЕР, О. В. ГАЛКИНА, И. М. ЗУБИНА, Е. О. БОГДАНОВА, Е. Н. ЛЕВЫКИНА

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 24.12.2024; принята к публикации 19.03.2025

Ключевые слова: *острое повреждение почек, острый коронарный синдром, биомаркеры, предиктивная диагностика*

Для цитирования: Воробьев Е. А., Кучер А. Г., Галкина О. В., Зубина И. М., Богданова Е. О., Левыкин Е. Н. Предиктивная диагностика острого повреждения почек с применением определения уровня биомаркеров у пациентов с острым коронарным синдромом. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2025;104(1):79–81. https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-79-81.

* **Автор для переписки:** Евгений Александрович Воробьев, Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И. П. Павлова, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. E-mail: vorobyeveval@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-4528-9373.

Clinical cases

PREDICTIVE DIAGNOSTICS FOR ACUTE KIDNEY INJURY IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME THROUGH BIOMARKER LEVEL MEASUREMENT

EVGENY A. VOROBYEV, ANATOLY G. KUCHER, OLGA. V. GALKINA, IRINA M. ZUBINA, EVDOKIYA O. BOGDANOVA, ELENA N. LEVYKINA

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

The article was submitted 24.12.2024; accepted for publication 19.03.2025

Keywords: *acute kidney injury, acute coronary syndrome, biomarkers, predictive diagnostics.*

For citation: Vorobyev E. A., Kucher A. G., Galkina O. V., Zubina I. M., Bogdanova E. O., Levykina E. N. Predictive diagnostics for acute kidney injury in patients with acute coronary syndrome through biomarker level measurement. *New St. Petersburg Medical Records*. 2025;104(1):79–81. https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-79-81.

* **Corresponding author:** Evgeny A. Vorobyev, Pavlov University, 6–8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: vorobyeveval@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-4528-9373.

Введение

Острый коронарный синдром (ОКС) остается крайне распространенной патологией, а острое повреждение почек (ОПП) при ОКС — одним из самых частых осложнений, достигающим по различным данным частоты от 10 до 30%. Факт перенесенного ОПП резко увеличивает риск развития как ранних, так и поздних осложнений ОКС, вероятность летального исхода и сердечно-сосудистых осложнений не только в текущую госпитализацию, но и в отдаленном периоде. Лечение ОПП в основном является симптоматическим или направленным на устранение факторов, усугубляющих его течение. Данные факты определяют необходимость предиктивной диагностики ОПП. Перспективным подходом к предиктивной диагностике ОПП является применение биомаркеров, в частности применение маркера повреждения тубулярного эпителия мочевого липокалина-2 (uNGAL) и маркера миокардиального повреждения и сердечной недостаточности растворимого супрессора тумурогенности 2 (sST2).

Цель исследования

Целью работы является разработка новых методов предиктивной диагностики ОПП у пациентов с ОКС.

Дизайн

Исследование обсервационное проспективное. В исследование включены 182 пациента, экстренно го-

© СС Коллектив авторов, 2025

спитализированные с диагнозом ОКС в ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. У пациентов, которым был подтвержден кардиологом диагноз ОКС, проводилось динамическое наблюдение в течение 48 часов с оценкой клинических показателей, стандартная диагностика ОПП и оценка уровней биомаркеров.

Методы и материалы

Концентрацию креатинина в крови определяли с помощью модифицированного метода Яффе. Диагностику и стратификацию тяжести ОПП осуществляли в соответствии с рекомендациями KDIGO 2012. Исследование уровня биомаркеров проводилось в разовой моче и сыворотке крови. Концентрацию uNGAL определяли методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах, sST2 – определяли методом иммуноферментного анализа. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программной среды R, дистрибутив получен на сайте The Comprehensive R Archive Network, https://cran.r-project.org, с использованием свободно распространяемой интегрированной среды разработчика RStudio IDE.

Результаты

У 41 пациента из 133 с установленным диагнозом ОКС имело место развитие ОПП. При поступлении выявлено значимое повышение уровня сывороточного ST2 (69,8 против 18,6 нг/мл, p<0,001) и NGAL в моче (98,5 против 9,8 нг/мл) в подгруппе с ОПП. Установлено, что относительный риск развития ОПП значимо увеличивается при повышении концентрации sST2 и uNGAL (табл. 1) при поступлении, получена модель логистической регрессии (AUC 0,926, p<0,001). Для построения предсказательной модели для максимального уровня нарастания креатина в течение 48 часов от поступления применен анализ в рамках построения обобщенных аддитивных моделей (табл. 2). Для удобства использования логистической и обобщенной аддитивной моделей разработаны приложения на языке R с использованием библиотеки Shiny. Приложения доступны для использования по ссылкам – https://z7ytpa-0-0.shinyapps.io/AKI_in_ACS/, https://z7ytpa-0-0.shinyapps.io/GAM_AKI_WEB/.

Таблица 1

Результаты логистического регрессионного анализа факторов, ассоциированных с риском развития ОПП (итоговая модель, пошаговое исключение переменных)

Table 1

Results of logistic regression analysis of factors associated with the risk of developing AKI (final model, stepwise exclusion of variables)

Переменные	B	Стандартная ошибка	Статистика Вальда	P-значение	Exp(beta) (95% ДИ)
Креатинин, мкмоль/л	0,0199	0,0819	2,432234432	P=0,015	1,22 (1,04-1,45)
иАПФ/БРА (факт приема до поступления)	0,1438	0,0289	4,975778547	P=0,006	1,15 (0,89-1,41)
Сахарный диабет (факт наличия)	0,1325	0,0339	3,908554572	P<0,001	1,14 (1,09-1,19)
Сывороточный ST2, нг/мл	0,0958	0,0156	6,141025641	P<0,001	1,10 (1,07-1,14)
Среднее АД, мм рт. ст.	-0,0173	0,0202	-5,311881188	P<0,001	0,90 (0,86-0,93)
Рентгеноконтрастное вещество, мл	0,0067	0,0501	1,768463074	P<0,001	1,01 (0,94-1,012)
Возраст, 10 лет	0,0686	0,0201	3,412935323	P=0,001	1,07 (1,03-1,12)
Мочевой NGAL, нг/мл	0,1542	0,0119	4,621848739	P<0,001	1,16 (1,02-1,36)

Примечание: иАПФ — ингибиторы АПФ, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, сывороточный ST2 — растворимый супрессор туморогенности 2, мочевой NGAL – молекула повреждения почек 1, определенная в моче.

Таблица 2

Связь биомаркеров и некоторых клинических показателей с максимальным нарастанием уровня креатинина (результаты построения обобщенной аддитивной модели)

Table 2

Link of biomarkers and some clinical indicators with the maximum increase in creatinine levels (results of generalized additive model)

Переменная	Эффективное число степеней свободы	F-значение	P для «сглаженных» компонентов
Креатинин, ммоль/л	2,049	8,45	0,0021
Объем контрастного препарата, 100 мл	1,145	4,96	0,0078
Среднее АД, мм рт. ст.	1,128	4,25	0,0086
Гемоглобин, г/л	1,184	5,21	0,0044
Сывороточный ST2, нг/мл	4,516	11,24	0,00000
R2 скорректированный = 0,676. Доля объясненного отклонения = 69,3%			

Примечание: сывороточный ST2 – растворимый супрессор туморогенности 2.

Заключение

Определение уровней uNGAL и sST2, а также применение математических моделей, основанных на определении концентрации биомаркеров, в совокупности с другими клинико-анамнестическими данными, представляется перспективным методом предиктивной диагностики ОПП при ОКС.

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Contribution of authors

The authors contributed equally to this article.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания, тема НИР: «Разработка подходов к предиктивной диагностике острого кардиоренального синдрома – развития острого повреждения почек у пациентов с острыми коронарными синдромами».

Funding

The work was performed within the framework of the state assignment, the topic of the research work: “Development of approaches to predictive diagnostics of acute cardiorenal syndrome - development of acute kidney injury in patients with acute coronary syndromes”.

Информация об авторах

Воробьев Евгений Александрович, ассистент кафедры пропедевтики внутренних заболеваний с клиникой имени академика М. Д. Тушинского, врач-нефролог 1 нефрологического отделения НИИ нефрологии НКИЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация, vorobyeveval@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-4528-9373; **Кучер Анатолий Григорьевич**, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних заболеваний с клиникой имени академика М. Д. Тушинского, заместитель директора НИИ нефрологии НКИЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация, prof.kucher@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-4801-3746; **Галкина Ольга Владимировна**, кандидат биологических наук, зав. лабораторией биохимического гомеостаза, НИИ нефрологии НКИЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация, ovgalkina@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-7265-7392; **Зубина Ирина Михайловна**, кандидат биологических наук, лаборатория биохимического гомеостаза, НИИ нефрологии НКИЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация, zubina@list.ru, https://orcid.org/0000-0001-8491-7016; **Богданова Евдокия Олеговна,** кандидат биологических наук, лаборатория биохимического гомеостаза, НИИ нефрологии НКИЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация, evdokia.bogdanova@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-1969-1959; **Левыкина Елена Николаевна**, кандидат биологических наук, лаборатория биохимического гомеостаза, НИИ нефрологии НКИЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация, levykinalena@mail.ru, +78123386901, https://orcid.org/0000-0001-8024-2904.

Information about authors

Evgeny A. Vorobyev, assistant of the Tushinsky Department of Propaedeutics of Internal Diseases with the Clinic, nephrologist of the 1st Nephrological Department of the Research Institute of Nephrology, Pavlov University, St. Petersburg, Russian Federation, vorobyeveval@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-4528-9373; **Anatoly G. Kucher**, Dr. of Sci. (Med.), professor of the Tushinsky Department of Propaedeutics of Internal Diseases with the Clinic, deputy director of the Research Institute of Nephrology, Pavlov University, St. Petersburg, Russian Federation, prof.kucher@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-4801-3746; **Olga V. Galkina**, Cand. of Sci. (Bio.), Head of Laboratory of Biochemical Homeostasis, Research Institute of Nephrology, Pavlov University, St. Petersburg, Russian Federation, ovgalkina@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-7265-7392; **Irina M. Zubina**, Dr. of Sci. (Med.), Laboratory of Biochemical Homeostasis, Research Institute of Nephrology, Pavlov University, St. Petersburg, Russian Federation, zubina@list.ru, https://orcid.org/0000-0001-8491-7016; **Evdokiya O. Bogdanova**, Dr. of Sci. (Med.), Laboratory of Biochemical Homeostasis, Research Institute of Nephrology, Pavlov University, St. Petersburg, Russian Federation, evdokia.bogdanova@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-1969-1959; **Elena N. Levykina**, Dr. of Sci. (Med.), Laboratory of Biochemical Homeostasis, Research Institute of Nephrology Pavlov University, St. Petersburg, Russian Federation, levykinalena@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-8024-2904.

Клинические случаи
УДК 616.2-022.7-02 : 579.821
https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-82-85

МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ АКСИАЛЬНЫМ СПОНДИЛОАРТРИТОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С БОЛЕЗНЬЮ КРОНА

Д. А. ДАВЫДОВ, В. Н. МАРЧЕНКО, О. Б. ЩУКИНА, Т. Д. ВЛАСОВ

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 24.12.2024; принята к публикации 19.03.2025

Ключевые слова: *аксиальный спондилоартрит, болезнь Крона, гликокаликс, проницаемость*

Для цитирования: Давыдов Д. А., Марченко В. Н., Щукина О. Б., Власов Т. Д. Микроциркуляторные нарушения у больных аксиальным спондилоартритом, ассоциированным с болезнью Крона. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2025;104(1):82–85. https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-82-85.

* **Автор для переписки:** Тимур Дмитриевич Власов, Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И. П. Павлова, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. E-mail: tvlasov@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-6951-7599.

Clinical cases

MICROCIRCULATORY IMPAIRMENTS IN PATIENTS WITH AXIAL SPONDYLOARTHRITIS, ASSOCIATED WITH CROHN'S DISEASE

DENIS. A. DAVYDOV, VALERY. N. MARCHENKO, OKSANA. B. SHCHUKINA, TIMUR. D. VLASOV

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

The article was submitted 24.12.2024; accepted for publication 19.03.2025

Keywords: *axial spondyloarthritis, Crohn's disease, glycocalyx, permeability*

For citation: D. A. Davydov, V. N. Marchenko, O. B. Shchukina, Vlasov T. D. Microcirculatory impairments in patients with axial spondyloarthritis, associated with Crohn's disease. *New St. Petersburg Medical Records*. 2025;104(1):82–85. https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-82-85.

* **Corresponding author:** Timur D. Vlasov, Pavlov University, 6–8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: tvlasov@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-6951-7599.

Введение

Синдром повышенной эпителиальной проницаемости (СПЭП) представляется общим ключевым фактором патогенеза аксиального спондилоартрита (АксСпА) и болезни Крона (БК) [1]. Кишечно-сосудистый барьер регулируется как межэпителиальными контактами, например, путем секреции зонулина, так и целостностью эндотелиального гликокаликса (ЭГк), включающего синдекан-1 и гиалуронан [2]. Изучение клинических последствий повреждения кишечно-сосудистого барьера открывает перспективы в диагностике и оценке активности БК-ассоциированного АксСпА.

Цель работы

Установить факторы нарушения кишечно-сосудистого барьера и их клиническое значение при БК-ассоциированном АксСпА.

Дизайн

Кросс-секционное обсервационное исследование.

Материалы и методы

В исследование включено 22 пациента с сочетанием БК и АксСпА. Концентрации кальпротек-

© СС Коллектив авторов, 2025

тина (ФК), эозинофильного нейротоксина (ЭоН), зонулина (ФЗ) в кале, гиалуронана и синдекана-1 в крови оценивались иммуноферментным анализом, остаточная осмолярность стула (OsmGap) – на анализаторе электролитов 9180. Исследовалась концентрация С-реактивного белка (СРБ) в крови. Методом темнопольной микроскопии в сублингвальной области определялось количество функционирующих капилляров (RBC filling, %), область пограничной перфузии (PBR) сосудов диаметром 5–9 мкм, 10–19 мкм и 5–25 мкм. Качество жизни оценивалось опросником Short Form 36 (SF-36).

Результаты

Проведен факторный анализ методом главных компонент с косоугольной ротацией факторов. Выделено три латентных фактора, объясняющих в совокупности 69,66% общей дисперсии. В табл. 1 представлены факторные нагрузки для всех параметров; значение модуля факторной нагрузки ≥0,4 послужило критерием отбора параметра в фактор.

Фактор 1 («микрососудистые расстройства») включает показатели микроциркуляции и толщины ЭГк (RBC filling, PBR5-9, PBR10-19, PBR5-25) и СРБ. Фактор 2 («кишечное воспаление») включает маркеры состояния ЭГк в сыворотке (гиалуронан, синдекан-1) и кишечного воспаления (ЭоН), а также PBR5-9. Фактор 3 («проницаемость кишечника») отражает состояние кишечной проницаемости: увеличение ФЗ сопровождается уменьшением OsmGap, приводя к секреторной диарее.

Таблица 1

Результаты факторного анализа у больных аксиальным спондилоартритом, ассоциированным с болезнью Крона

Table 1

The results of the factor analysis in patients with axial spondyloarthritis, associated with Crohn's disease

Компонент	Факторные нагрузки		
	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3
PBR10-19, мкм	0,950	-0,180	0,030
RBC Filling, %	-0,935	0,055	-0,024
PBR5-25, мкм	0,924	-0,172	0,155
PBR5-9, мкм	0,696	0,403	0,281
С-реактивный белок, мг/л	0,586	-0,308	-0,180
Гиалуронан, нг/мл	0,132	0,910	0,052
Синдекан-1, нг/мл	0,066	0,675	-0,093
Эозинофильный нейротоксин, мкг/г	-0,068	-0,652	-0,230
Остаточная осмолярность стула, мОсмоль/кг	-0,170	-0,222	0,799
Фекальный зонулин, нг/мл	0,246	0,138	-0,671

Примечание: PBR – область пограничной перфузии.

«Микрососудистое повреждение» прямо коррелировал с ASDAS ($\rho = 0,789$; $p < 0,001$), BASFI ($\rho = 0,451$; $p = 0,046$), BASMI ($\rho = 0,476$; $p = 0,034$) и MASES ($\rho = 0,493$; $p = 0,027$). Концентрация ФК обладала заметной корреляцией с «микрососудистым повреждением» ($\rho = 0,589$; $p = 0,021$) и «кишечным воспалением» ($\rho = 0,571$; $p = 0,026$). Корреляции этих факторов с показателями шкалы SF-36 представлены на рис. 1.

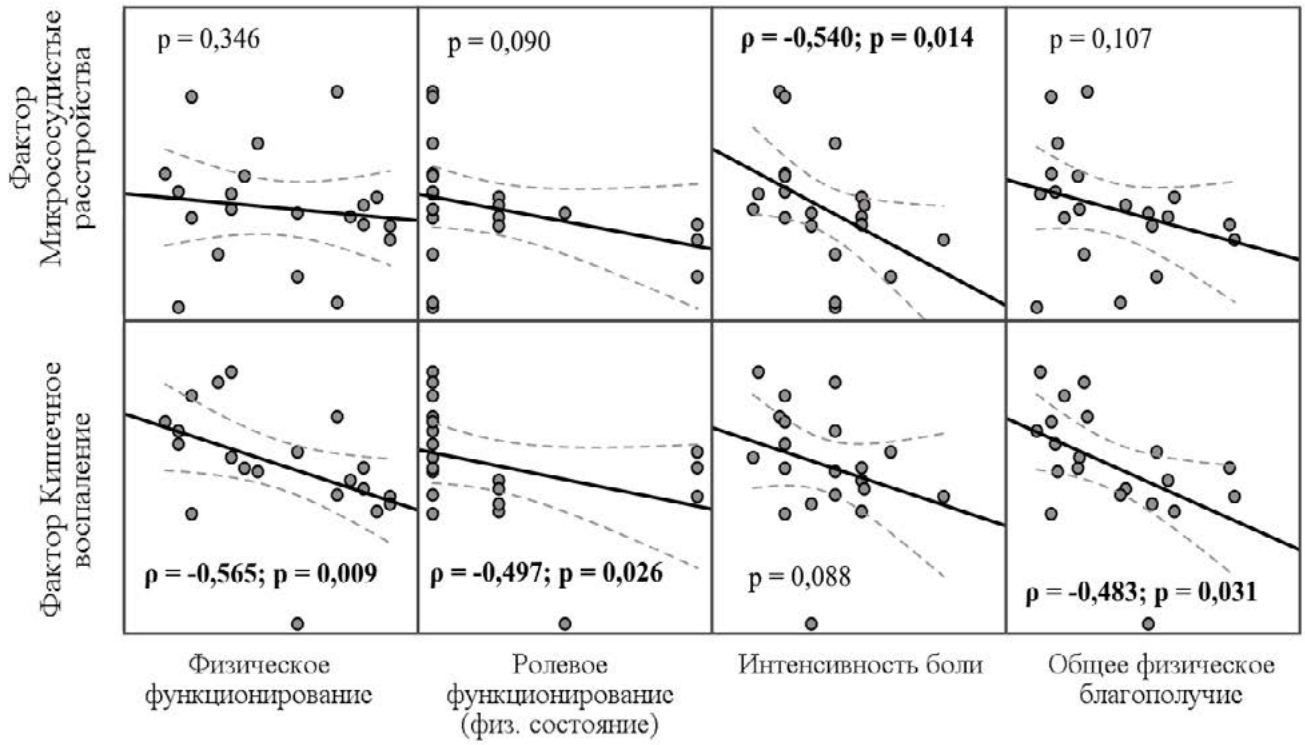

Рис. 1. Графики рассеяния взаимосвязи выделенных латентных факторов и параметрами физического компонента качества жизни по опроснику SF-36.

Fig. 1. Scatter plots of the relationship between the identified latent factors and the parameters of the physical component of the quality of life according to the SF-36 questionnaire.

Заключение

В комплексном повреждении кишечно-сосудистого барьера при БК-ассоциированном АксСпА выделены три латентных фактора, отражающих микрососудистое повреждение, кишечное воспаление и СПЭП, причем первые два фактора взаимосвязаны с активностью заболевания и сопряжены с нарушениями качества жизни.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Вклад авторов

Первым автором разработаны идея и дизайн исследования, произведены сбор и последующая обработка материала, статистическая обработка, подготовка работы к публикации.

Contribution of authors

The first author developed the idea and design of the study, collected and further processed the material, performed statistical processing, and prepared the work for publication.

Источник финансирования

Исследование не имело финансовой поддержки.

Funding

The study had no financial support.

Список источников

1. Luchetti M. M., Ciccia F., Avellini C. et al. Gut epithelial impairment, microbial translocation and immune system activation in inflammatory bowel disease–associated spondyloarthritis // Rheumatology. 2021. Vol. 60, № 1. P. 92–102. https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa164.
2. Dull R. O., Hahn R. G. The glycocalyx as a permeability barrier: basic science and clinical evidence // Crit Care. 2022. Vol. 26, № 1. P. 273. https://doi.org/10.1186/s13054-022-04154-2.

References

1. Luchetti M. M., Ciccia F., Avellini C. et al. Gut epithelial impairment, microbial translocation and immune system activation in inflammatory bowel disease–associated spondyloarthritis. *Rheumatology*. 2021;60(1):92–102. https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa164.
2. Dull R. O., Hahn R. G. The glycocalyx as a permeability barrier: basic science and clinical evidence *Crit Care*. 2022;26(1):273. https://doi.org/10.1186/s13054-022-04154-2.

Информация об авторах

Давыдов Денис Андреевич, врач-ревматолог кардиологического отделения № 2, кафедра госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. М. В. Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация, davydov.rheum@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-5524-1616; **Валерий Николаевич Марченко**, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. М. В. Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация, marchvn@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-2440-7222; **Оксана Борисовна Щукина**, доктор медицинских наук, профессор кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), заведующая кабинетом ВЗК поликлиники с КДЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация, burmao@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-8402-0743; **Тимур Дмитриевич Власов**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация, tvlasov@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-6951-7599.

Information about authors

Denis A. Davydov, Rheumatologist of the Cardiology department № 2, Hospital Therapy Department, Pavlov University, St. Petersburg, Russian Federation, davydov.rheum@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-5524-1616; **Valeriy N. Marchenko**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Hospital Therapy Department, Pavlov University, St. Petersburg, Russian Federation, marchvn@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-2440-7222; **Oksana B. Shchukina**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of General Medical Practice, Head of the office of the IBD, Pavlov University, St. Petersburg, Russian Federation, burmao@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-8402-0743; **Timur D. Vlasov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathophysiology with the course of Clinical Pathophysiology, Pavlov University, St. Petersburg, Russian Federation, tvlasov@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-6951-7599.

Клинические случаи
УДК 616.2-022.7-02 : 579.821
https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-86-88

ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПЕРЕНЕСШИХ КОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ

Д. А. КОЛОДИНА[1], О. Д. БЕЛЯЕВА[1], О. А. БЕРКОВИЧ[1], В. Е. ЛАРИОНОВА[2]

[1]Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия
[2]Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева, Москва, Россия

Поступила в редакцию 24.12.2024; принята к публикации 19.03.2025

Ключевые слова: *белок, связывающий жирные кислоты 4 (FABP4), микроРНК-21, ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование, гиперурикемия*

Для цитирования: Колодина Д. А., Беляева О. Д., Беркович О. А., Ларионова В. Е. Предикторы неблагоприятного прогноза у больных ишемической болезнью сердца, перенесших коронарное шунтирование. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2025;104(1):86–88. https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-86-88.

* **Автор для переписки:** Диана Александровна Колодина, Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И. П. Павлова, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. E-mail: diana.kolodina@gmail.com, http://orcid.org/0000-0003-2889-0706.

Clinical cases

PREDICTORS OF UNFAVORABLE PROGNOSIS IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE UNDERGOING CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

DIANA A. KOLODINA [1], OLGA D. BELYAEVA [1], OLGA A. BERKOVICH[1], VICTORIA E. LARIONOVA[2]

[1]Pavlov University, Saint Petersburg, Russia
[2]A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiosurgery, Moscow, Russia

The article was submitted 24.12.2024; accepted for publication 19.03.2025

Keywords: *fatty acid binding protein 4 (FABP4), microRNA-21, coronary heart disease, coronary artery bypass grafting, hyperuricemia*

For citation: Kolodina D. A., Belyaeva O. D., Berkovich O. A., Larionova V. E. Predictors of unfavorable prognosis in patients with coronary artery disease. *New St. Petersburg Medical Records*. 2025;104(1):86–88. https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-86-88.

* **Corresponding author:** Diana A. Kolodina, Pavlov University, 6–8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: diana.kolodina@gmail.com, http://orcid.org/0000-0003-2889-0706.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания и в частности ишемическая болезнь сердца (ИБС) являются одной из основных причин смертности во всем мире. Несмотря на многолетний опыт и несомненные успехи, достигнутые в применении хирургических методов лечения, у части больных ИБС, перенесших коронарное шунтирование (КШ), наблюдаются неблагоприятные исходы после оперативного лечения.

Цель

Выявить предикторы неблагоприятного прогноза у больных ИБС, перенесших КШ.

© СС Коллектив авторов, 2025

Дизайн

Проспективное наблюдение.

Методы и материалы

В исследование продолжительностью 24 месяца было включено 98 больных ИБС, перенесших КШ. Медиана возраста больных – 63,0 (56,0; 68,0) года. Всем пациентам определяли концентрацию белка, связывающего жирные кислоты 4 (FABP4), в сыворотке крови, уровень экспрессии микроРНК-21 в плазме крови и миокарде, относительный уровень мРНК гена белка, связывающего жирные кислоты 4 (FABP4), в эпикардиальной и подкожной жировой ткани.

Результаты

В течение 24 месяцев у 15 (15,3%) больных (11 мужчин (73,3%) и 4 (26,7%) женщин) ИБС, перенесших КШ, наступила комбинированная конечная точка (ККТ). Медиана времени наблюдения до возникновения ККТ составила 11,1 (10,5;11,9) месяцев. Среди всех конечных точек у 7 пациентов зафиксирован летальный исход (ЛИ), у 3 — тромбоз шунта, у 4 выявлен гемодинамически значимый стеноз артерии, ранее не подвергшейся шунтированию/стентированию, выполнено чрескожное коронарное вмешательство, у 1 — острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу.

Для анализа времени наступления ККТ были построены кривые Каплана-Мейера и проведено их сравнение с помощью лог-рангового теста. У пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа, с зонами нарушения локальной сократимости (ЗНЛС) миокарда, ККТ наступала раньше, чем у больных без СД 2 типа (p=0,021, критерий лог-ранг) или без ЗНЛС миокарда (p=0,005, критерий лог-ранг). Более того, у больных с СД 2 типа, ожирением, диагностированным по индексу массы тела (ИМТ), гиперурикемией, с дебютом ИБС с инфаркта миокарда (ИМ), с зонами нарушения локальной сократимости миокарда «жесткая» конечная точка (ЛИ) наступала раньше, чем у пациентов без этих факторов (p=0,035, p=0,002, p=0,038, p=0,015, p=0,005 соответственно, критерий лог-ранг). Прогнозирование возникновения ЛИ проводилось с помощью регрессионной модели Кокса с исключением. Установлено, что повышенный уровень FABP4 в сыворотке крови у больных ИБС, перенесших КШ, ассоциирован с более низкой выживаемостью, при этом риск наступления ЛИ повышается на 8% при повышении концентрации FABP4 в сыворотке крови на 10 нг/мл (95%ДИ: 1,002 – 1,015, p=0,01).

Заключение

У больных ИБС, перенесших КШ, наиболее значимыми факторами, определяющими наступление ККТ в течение первых 24 месяцев, являются СД 2 типа и наличие ЗНЛС миокарда, которые наряду с такими факторами как ожирение, гиперурикемия, указание в анамнезе на дебют ИБС с ИМ и повышение уровня FABP4 в сыворотке крови ассоциируются с увеличением риска наступления ЛИ.

Финансовая поддержка

Представленные результаты получены в рамках государственного задания «Ожирение, метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания: молекулярно-генетические предикторы неблагоприятного течения и оптимизация выбора персонифицированной терапии», № 1022040900079–2.

Financial support

Presented results were obtained within the state assignment "Obesity, metabolic syndrome and cardiovascular diseases: molecular genetic predictors of adverse course and optimization of the choice of personalized therapy", no. 1022040900079-2.

Вклад авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов:

Колодина Д. А. — разработка дизайна исследования, отбор, обследование и лечение пациентов, статистическая обработка, анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Беляева О. Д. — разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, утверждение рукописи для публикации; Беркович О. А. —проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Ларионова В. Е. – статистическая обработка данных

Contribution of authors

All authors made significant contributions to the preparation of the article and read and approved the final version before publication. Contribution of each author:

Kolodina D. A. — development of study design, selection, examination and treatment of patients, statistical processing, analysis and interpretation of data, review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript; Belyaeva O. D. — development of the study design, writing the text of the manuscript, approval of the manuscript for publication; Berkovich O. A. —checking critical content, approving the manuscript for publication; Larionova V. E. – statistical data processing.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Conflict of interest

The authors declare no potential conflicts of interest.

Информация об авторах

Диана Александровна Колодина, ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой имени академика Г. Ф. Ланга, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация, diana.kolodina@gmail.com, http://orcid.org/0000-0003-2889-0706; **Беляева Ольга Дмитриевна**, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой имени академика Г. Ф. Ланга Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация, olgad.bel@gmail.com, http://orcid.org/0000-0002-5349-2227; **Беркович Ольга Александровна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой имени академика Г. Ф. Ланга, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация, oberkovich@mail.ru, http://orcid.org/0000-0002-5358-5968; **Ларионова Виктория Евгеньевна**, врач-ординатор по специальности «кардиология», Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева, Москва, Российская Федерация, vikkylartq@gmail.com, https://orcid.org/0009-0006-5768-5575.

Information about authors

Diana A. Kolodina, Pavlov University, 6–8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: diana.kolodina@gmail.com, http://orcid.org/0000-0003-2889-0706; **Olga D. Belyaeva**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Faculty Therapy with a course of Endocrinology, Cardiology with the Clinic named after Academician G. F. Lang, Pavlov University, St. Petersburg, Russian Federation, olgad.bel@gmail.com, http://orcid.org/0000-0002-5349-2227; **Olga A. Berkovich**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Therapy with a course in Endocrinology, Cardiology with the Clinic named after Academician G. F. Lang, Pavlov University, St. Petersburg, Russian Federation, oberkovich@mail.ru, http://orcid.org/0000-0002-5358-5968; **Victoria E. Larionova**, resident doctor specializing in Cardiology, A. N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation, vikkylartq@gmail.com, https://orcid.org/0009-0006-5768-5575.

Клинические случаи
УДК 616.2-022.7-02 : 579.821
https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-70-78

ВЛИЯНИЕ СИНДРОМА ОБЛИТЕРИРУЮЩЕГО БРОНХИОЛИТА НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ РЕЦИПИЕНТОВ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Е. А. КУЛАГИН

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 24.12.2024; принята к публикации 19.03.2025

Ключевые слова: *синдром облитерирующего бронхиолита, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, общая выживаемость*

Для цитирования: Кулагин Е. А. Влияние синдрома облитерирующего бронхиолита на выживаемость реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2025;104(1):70–78. https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-70-78.

* **Автор для переписки:** Егор Александрович Кулагин, Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И. П. Павлова, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. E-mail: egor.kulagin.spb@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-4309-8186.

Clinical cases

THE EFFECT OF BRONCHIOLITIS OBLITERANS SYNDROME ON SURVIVAL OF ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION RECIPIENTS

EGOR A. KULAGIN

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

The article was submitted 24.12.2024; accepted for publication 19.03.2025

Keywords: *bronchiolitis obliterans syndrome, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, overall survival*

For citation: Kulagin E. A. The effect of bronchiolitis obliterans syndrome on survival of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients. *New St. Petersburg Medical Records*. 2025;104(1):79–82. https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-79-82.

* **Corresponding author:** Egor A. Kulagin, Pavlov University, 6–8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: egor.kulagin.spb@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-4309-8186.

Введение

Синдром облитерирующего бронхиолита (СОБ) является редким бронхолегочным осложнением иммунного характера у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), характеризующимся неуклонно прогрессирующим течением с формированием стойкого бронхобструктивного синдрома в результате фиброзной облитерации бронхиол и неблагоприятным прогнозом.

Цель

Оценить общую выживаемость (ОВ) пациентов с СОБ после алло-ТГСК.

© СС Е. А. Кулагин, 2025

Дизайн

Проспективное наблюдение.

Методы и материалы

В исследование включены 1199 реципиентов алло-ТГСК с различными заболеваниями системы крови, среди них в 52 случаях (4%) выявлен СОБ, диагноз установлен в соответствии с критериями Национальных институтов здравоохранение США (NIH). Контрольную группу составили реципиенты без СОБ. ОВ оценивалась от момента диагностики СОБ до даты смерти или последнего контакта, сравнение ОВ между группами проведено с помощью критерия log-rank.

Результаты

ОВ реципиентов с СОБ составила 58% и 55% в течение 3-х и 5-ти лет соответственно. Медиана ОВ составила 5,4 лет. Принимая во внимание поздний срок развития СОБ, проведена дополнительная оценка ОВ с ландмарком 1 год после алло-ТГСК у 700 реципиентов, из них 24 (3%) с СОБ, 676 (97%) – группа контроля без СОБ. Среди погибших 10 пациентов в группе СОБ (42%), лишь 1 случай (10%) связан с рецидивом основного заболевания. Вероятностная 3- и 5-летняя ОВ при СОБ составила 53% и 44%, в группе контроля – 85% и 79% соответственно. Кумулятивная частота рецидива и безрецидивной летальности (БРЛ) в течение 5 лет от момента диагноза СОБ составили 11% и 35% соответственно. 5-летняя кумулятивная частота рецидива основного заболевания системы крови, потенциально влияющего на ОВ, не отличалась в обеих группах (p=0,27). Оо При этом БРЛ в течение 5 лет оказалась в 4 раза выше в группе с СОБ — 50% по сравнению с контрольной группой после алло-ТГСК — 12%. Факторами, влияющими на ОВ пациентов с СОБ выступали возраст старше 34 лет (отношение рисков 3,49 (95% ДИ, 1,29-9,37), p=0,01), степень выраженности одышки по шкале NIH (отношение рисков 2,85 (95% ДИ, 1,34-6,09), p=0,007) и миелоаблативный режим кондиционирования при алло-ТГСК (отношение рисков 3,15 (95% ДИ, 1,2-8,3), p=0,02).

Заключение

Таким образом, СОБ является редким посттрансплантационным осложнением (4%) с неблагоприятным прогнозом, влияющим на ОВ реципиентов после алло-ТГСК (медиана 5,4 лет).

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов.

Disclosure of interest

The author declares that he has no competing interests.

Финансовая поддержка

Автор декларирует отсутствие финансовой поддержки.

Financial Support

The author declares that he has no financial support.

Вклад авторов

Идея и дизайн исследования: Кулагин Е. А. (100%)

Сбор материала: Кулагин Е. А. (100%)

Статистическая обработка: Кулагин Е. А. (100%)

Подготовка рукописи: Кулагин Е. А. (100%)

Authors Contribution

Research concept and design: Kulagin E. A. (100%)

Data collection: Kulagin E. A. (100%)

Statistical analysis: Kulagin E. A. (100%)

Writing the manuscript: Kulagin E. A. (100%)

Список литературы

1. Бронхиолиты. Монография / под ред. А. С. Белевского (Серия Российского респираторного общества). М. : Издательское предприятие «Атмосфера», 2023. 176 с. ISBN: 978-5-902123-90-3.
2. Jagasia M. H., Greinix H. T., Arora M. et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report // Biol Blood Marrow Transplant. 2015. Vol. 21, № 3. P. 389–401.e1. https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.12.001.
3. Кулагин Е. А., Волкова А. Г., Николаев И. Ю. и др. Частота, факторы риска и клиническая характеристика облитерирующего бронхиолита после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // Пульмонология. 2022. Т. 32, № 1. С. 77–88. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-1-77-88.

References

1. Bronchiolitis. The monograph / edsdited by A. S. Belevsky. Series of the Russian Respiratory Society. Moscow: Publishing Company Atmosphere, 2023. 176 p. (In Russ.). ISBN: 978-5-902123-90-3.
2. Jagasia M. H., Greinix H. T., Arora M. et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(3):389–401.e1. https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.12.001.
3. Kulagin E. A., Volkova A. G., Nikolaev I. Yu. et al. Incidence, risk factors and clinical characteristics of bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pulmonologiya*. 2022;32(1):77–88. (In Russ.). https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-1-77-88.

Информация об авторах

Кулагин Егор Александрович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. М. В. Черноруцкого с клиникой, врач-пульмонолог клиники НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация, egor.kulagin.spb@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-4309-8186.

Information about authors

Egor A. Kulagin, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of Department of Hospital Therapy with a Course of Allergology and Immunology named after ac. M. V. Chernorutsky with clinic, pulmonologist, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russian Federation, egor.kulagin.spb@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-4309-8186.

Клинические случаи
УДК 616.2-022.7-02 : 579.821
https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-92-95

КОМПЛАЕНС К ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ВЫСОКОГО И КРАЙНЕ ВЫСОКОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

К. В. ЛЕГОСТАЕВА, А. Н. КУЛИКОВ

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 24.12.2024; принята к публикации 19.03.2025

Ключевые слова: *дислипидемия, комплаенс, статины*

Для цитирования: ЛегостаеваК. В., Куликов А. Н. Комплаенс к гиполипидемической терапии у больных высокого и крайне высокого сердечно-сосудистого риска. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2025;104(1):92–95. https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-92-95.

* **Автор для переписки:** Кристина Владимировна Легостаева, Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И. П. Павлова, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. E-mail: marmazetka71@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-7006-0215.

Clinical cases

COMPLIANCE TO LIPID-LOWERING THERAPY IN PATIENTS WITH HIGH AND EXTREMELY HIGH CARDIOVASCULAR RISK

KRISTINA V. LEGOSTAEVA, ALEXANDR N. KULIKOV

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

The article was submitted 24.12.2024; accepted for publication 19.03.2025

For citation: Legostaeva K. V. , Kulikov A. N. Compliance to lipid-lowering therapy in patients with high and extremely high cardiovascular risk. *New St. Petersburg Medical Records*. 2025;104(1):92–95. https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-92-95.

Keywords: *dyslipidemia, compliance, statins*

* **Corresponding author:** Kristina V. Legostaeva, Pavlov University, 6–8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: marmazetka71@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-7006-0215.

Введение

Атеросклероз является главной причиной смертности от сердечно-сосудистых заболеваний во всем мире, в том числе высокая смертность от атеросклероза в РФ. Аномальные уровни липопротеинов увеличивают риск развития кардиоваскулярных заболеваний атеросклеротического генеза у около 50 % населения. Статины – первая линия терапии согласно клиническим рекомендациям по лечению дислипидемий от 2023 г. Результаты многочисленных клинических исследований свидетельствуют о том, что статины значительно снижают заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при первичной и вторичной профилактике во всех возрастных группах. В клинических исследованиях статины замедляли прогрессирование и даже вызывали регрессию атеросклеротической бляшки. Доступные данные позволяют предположить, что клинический эффект в значительной степени зависит от степени снижения холестерина липопротеина низкой плотности (ХС ЛНП), однако эффективность проводимых лечебных мероприятий в значительной мере определяется приверженностью больных назначенному лечению.

Цель: оценить приверженность пациентов высокого и крайне высокого сердечно-сосудистого риска к гиполипидемической терапии в ходе повторных визитов к врачу.

Методы и материалы

В исследование включены 110 больных с гиперлипидемией, относящихся к категории высокого и очень высокого риска, с нецелевыми значениями ХсЛПНП, из них 74 (67,3%) пациента были мужского пола и 36 (32,7%) — женского пола. Средний возраст больных составил 47±11 лет, индекс массы тела — 27,7±4,5 кг/м^2. Ни у кого из пациентов не зарегистрировано целевых значений уровня ХсЛПНП. Уровень холестерина общего составил 6,48±3,0, ХсЛПНП 4±2,4. Детальные клинические характеристики пациентов приведены в табл. 1.

© СС К. В. Легостаева, А. Н. Куликов, 2025

Таблица 1

Результаты факторного анализа у больных аксиальным спондилоартритом, ассоциированным с болезнью Крона

Table 1

The results of the factor analysis in patients with axial spondyloarthritis, associated with Crohn's disease

Характеристика пациента	Количество пациентов	%
Реваскуляризация, аорто-коронароное шунтирование (АКШ)	53	48,2
Сахарный диабет	10	9,1
Хроническая болезнь почек (ХБП)	21	19,1
Артериальная гипертензия	67	60,9
Инфаркт миокарда	36	32,7
ОНМК	10	9,1
Фибрилляция предсердий	8	7,3

После назначения/коррекции гиполипидемической терапии в ходе первичного визита, пациентов приглашали повторно посетить врача с данными липидограммы через 3 месяца. Приверженность лечению оценивали методом заполнения опросника Мориски–Грина (оценка приверженности от 0 до 4 баллов) при первичном визите, а также по факту прибытия на контрольный визит через 3 месяца и факту продолжения лекарственной терапии в межвизитный период, которое оценивали по значимому снижению уровня ХсЛПНП. В качестве значимого снижения рассматривали различие в уровне ХсЛПНП выше 0,29 ммоль/л [1].

Результаты исследования: при оценке заполнения опросника Мориски–Грина обнаружено, что высокую приверженность лечению отметили 19,1% больных (21 пациент), недостаточную приверженность – 26,4% (29 пациентов), неприверженность к лечению – 54,5% обследованных (60 пациентов). На повторный визит прибыли только 17 пациентов, что составило 17,9% обследованных при первичном осмотре, среди последних только у 4 пациентов (23,5%) была высокая приверженность по данным опросника Мориски–Грина, еще у 2 больных отмечена недостаточная приверженность (11,8%). Не было выявлено значимой связи между ответами на опросник Мориски–Грина и реальным поведением пациентов (R = -0,05 по Спирмену, p=0,614). По данным липидограммы в динамике у 16 из 17 пациентов отмечено значимое снижение уровня ХсЛПНП, при этом целевые значения удалось достичь лишь у 5 пациентов, принимавших гиполипидемическую терапию (31%). Оценка диагностической точности теста приведена в табл. 2.

Таблица 2

Оценка диагностической точности опросника Мориски–Грина по отношению к приверженности к гиполипидемической терапии

Table 2

Evaluation of the diagnostic accuracy of the Morisky–Green questionnaire in relation to adherence to lipid-lowering therapy

Статистика	Ценность	95% доверительный интервал
Чувствительность	25.00%	7,27% до 52,38%
Специфичность	79,75%	69,20% до 87,96%
Положительное отношение правдоподобия	1,23	0,48–3,21
Отрицательное отношение правдоподобия	0,94	0,69–1,27
Положительная прогностическая ценность	21,21%	9,39% до 41,15%
Отрицательная прогностическая ценность	82,98%	78,25%–86,86%
Общая точность теста	69,95%	59,68% до 78,93%

Заключение

наиболее доступным методом исследования и оценки приверженности пациентов к лечению принято рассматривать опросник Мориски–Грина [2], который показал достаточно высокую чувствительность (81%) и положительную предсказательную ценность (75%) для эффективного фармакологического контроля АД у больных артериальной гипертензией. Данных в отношении информативности этого инструмента по отношению к гиполипидемической терапии недостаточно. Результаты нашей работы свидетельствуют о низкой положительной прогностической ценности этого теста при достаточно высокой отрицательной прогностической. Однако отсутствие значимых корреляций между количеством баллов и приверженностью медикаментозному лечению делает проблематичной диагностическую пользу опросника у больных, которым назначена гиполипидемическая терапия. Одним из потенциальных факторов может выступать отсутствие «положительного» подкрепления, т. е. невозможности частого мониторинга состава липидов крови. Таким образом, опросник Мориски–Грина плохо предсказывает наличие приверженности к гиполипидемической терапии у больных высокого и крайне высокого сердечно-сосудистого риска.

Конфликт интересов

Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что были соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary.

Список источников

1. Sheng C. S., Miao Y., Ding L. et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, and maximum and minimum LDL cholesterol in diabetes mellitus // Lipids Health Dis. 2022. Vol. 21, № 1. P. 19. https://doi.org/10.1186/s12944-022-01628-8.
2. Morisky D. E., Green L. W., Levine D. M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence // Med Care. 1986. Vol. 24, № 1. P. 67–74. https://doi.org/10.1097/00005650-198601000-00007.

References

1. Sheng C. S., Miao Y., Ding L. et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, and maximum and minimum LDL cholesterol in diabetes mellitus. Lipids Health Dis. 2022;21(1):19. https://doi.org/10.1186/s12944-022-01628-8.
2. Morisky D. E., Green L. W., Levine D. M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Med Care. 1986;24(1):67–74. https://doi.org/10.1097/00005650-198601000-00007.

Информация об авторах

Кристина Владимировна Легостаева, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой имени академика М. Д. Тушинского, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация, marmazetka71@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-7006-0215; **Куликов Александр Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой имени академика М. Д. Тушинского Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация, ankulikov2005@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-4544-2967.

Information about authors

Kristina V. Legostaeva, Pavlov University, 6–8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: marmazetka71@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-7006-0215.; **Alexandr N. Kulikov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal diseases with the Clinic named after Academician M. D. Tushinsky, Pavlov University, St. Petersburg, Russian Federation, ankulikov2005@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-4544-2967.

Клинические случаи
УДК 616.2-022.7-02 : 579.821
https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-96-97

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ НА ФОНЕ ПРИЕМА АНТИЭСТРОГЕННОГО ПРЕПАРАТА

А. Ф. МОЛОСТВОВА, Л. М. САЛИМОВА

Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

Поступила в редакцию 24.12.2024; принята к публикации 19.03.2025

Ключевые слова: *тромбоцитопения, антиэстрогенный препарат, рак молочной железы*

Для цитирования: Молоствова А. Ф., Салимова Л. М. Клинический случай тромбоцитопении на фоне приема антиэстрогенного препарата. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2025;104(1):96–97. https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-96-97.

* **Автор для переписки:** Алсу Фердинантовна Молоствова, ассистент кафедры внутренних болезней, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация, alsuvesna@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-6996-9985

Clinical cases

A CLINICAL CASE OF THROMBOCYTOPENIA ASSOCIATED WITH TAKING AN ANTIESTROGEN DRUG

ALSU F. MOLOSTVOVA, LILIYA M. SALIMOVA

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

The article was submitted 24.12.2024; accepted for publication 19.03.2025

Keywords: *thrombocytopenia, antiestrogenic drug, breast cancer*

For citation: Molostova A. F., Salimova L. M. A clinical case of thrombocytopenia associated with taking an antiestrogen drug. *New St. Petersburg Medical Records*. 2025;104(1):96–97. https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-96-97.

* **Corresponding author:** Alsu F. Molostvova, assistant professor of the Department of internal medicine, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation, alsuvesna@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-6996-9985

Цель

Определить особенности развития тромбоцитопении при приеме антиэстрогенных препаратов с противоопухолевым эффектом.

Методы и материалы исследовани

Представлен клинический случай тромбоцитопении на фоне приема антиэстрогенного препарата у пациента, получающего лечение в связи с раком молочной железы.

Результаты

Под наблюдение врача терапевта попала пациентка 1964 г. р., которой в 2023 г. был диагностирован рак молочной железы. Проведена левосторонняя мастэктомия с последующим назначением тамоксифена по 10 мг в сутки. Через 4 месяца приема препарата пациентка отметила появление мелкоточечной сыпи на нижних конечностях. С данной жалобой пациентка обратилась к участковому врачу, который рекомендовал сдать общий анализ крови (ОАК). В ОАК уровень гемоглобина 124 г/л, эритроциты 3,94*1012 /л, лейкоциты 7,3*109 /л, тромбоциты 29*109 /л. В связи с тромбоцитопенией врачом было принято решение госпитализировать пациента в терапевтическое отделение по месту жительства, где проводились трансфузии тромбоконцентрата, пероральный прием преднизолона. При выписке кожные покровы чистые без геморрагической сыпи. В ОАК уровень гемоглобина 120 г/л, эритроциты 3,64*1012 /л, лейкоциты 9,6*109 /л, тромбоциты

© СС А. Ф. Молоствова, Л. М. Салимова, 2025

80*109/л. Пациентка выписана с улучшением, рекомендована постепенная отмена преднизолона в течение двух недель. После выписки анализы не контролировала В мае 2024 г. отмечается повторное появление геморрагической сыпи на теле. Пациентку повторно госпитализируют в терапевтическое отделение. В ОАК гемоглобин 117 г/л, эритроциты 3,64*1012 /л, лейкоциты 9,6*109 /л, тромбоциты 16*109 /л. Для дальнейшего лечения переводят в гематологическое отделение одного из стационаров города Казани, где уровень тромбоцитов падает до 1*109 /л. Проведено введение тромбоконцентрата, преднизолон перорально 85 мг в сутки. После консультации онколога рекомендована отмена тамоксифена. При выписке состояние с положительной динамикой В ОАК гемоглобин 127 г/л, эритроциты 3,58*1012/л, лейкоциты 13,3*109/л, тромбоциты 65*109 /л. В ходе дифференциально-диагностического обследования был выставлен диагноз: идиопатическая тромбоцитопения с выраженным геморрагическим синдромом. Рекомендовано наблюдение гематолога по месту жительства, постепенная отмена преднизолона. При последующем наблюдении уровень тромбоцитов не снижался.

Выводы

Учитывая анамнез заболевания (дебют через несколько месяцев после начала приема препарата, непродолжительный эффект от приема глюкокортикостероидов и введения тромбоконцентрата, а также улучшение состояния после отмены тамоксифена), мы пришли к выводу, что прием антиэстрогенного препарата с противоопухолевым эффектом стал причиной развития тяжелой тромбоцитопении. Для предупреждения развития жизнеугрожающих кровотечений необходим динамический контроль ОАК на фоне приема данной группы препаратов.

Информация об авторах

Молоствова Алсу Фердинантовна, ассистент кафедры внутренних болезней, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация, alsuvesna@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-6996-9985; **Салимова Лилия Михайловна**, ассистент кафедры внутренних болезней, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация, calimova.lili@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-4186-6049.

Information about authors

Alsu F. Molostvova, assistant professor of the Department of internal medicine, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation, alsuvesna@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-6996-9985; **Liliya M. Salimova**, assistant of professor of the Department of internal medicine, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation, calimova.lili@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-4186-6049.

Клинические случаи
УДК 616.2-022.7-02 : 579.821
https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-98-100

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ ОМСКОЙ ОБЛАСТИ НЕКОТОРЫМИ ФОРМАМИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ЗА 2017–2023 ГГ.

В. М. ПИСЬМЕННАЯ[1], А. В. САБАЕВ[2]

[1] Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1, Омск, Россия
[2] Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

Поступила в редакцию 24.12.2024; принята к публикации 19.03.2025

Ключевые слова: *заболеваемость, ишемическая болезнь сердца*

Для цитирования: Письменная В. М., Сабаев А. В. Заболеваемость населения омской области некоторыми формами ишемической болезни сердца за 2017–2023 гг. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2025;104(1):98–100. https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-98-100.

* **Автор для переписки:** Письменная Валерия Михайловна, врач-терапевт терапевтического отделения, Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1, Омск, Российская Федерация, lerok3755@yandex.ru, http://orcid.org/0009-0008-1004-1865;

Clinical cases

INCIDENCE OF SOME FORMS OF ISCHEMIC HEART DISEASE IN THE POPULATION OF THE OMSK REGION FOR 2017–2023

VALERIA M. PISMENNAYA[1], ALEXANDER V. SABAEV, [2]

[1] City Clinical Hospital of Emergency Medical Care No. 1, Omsk, Russia
[2] Omsk State Medical University, Omsk, Russia

The article was submitted 24.12.2024; accepted for publication 19.03.2025

Keywords: *incidence, ischemic heart disease*

For citation: Pismennaya V. M., Sabaev A. V. Incidence of some forms of ischemic heart disease in the population of the omsk region for 2017–2023. *New St. Petersburg Medical Records*. 2025;104(1):98–100. https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-98-100.

* **Corresponding author:** Valeria M. Pismennaya, physician-therapist of the therapeutic department of the budgetary healthcare institution, City Clinical Hospital of Emergency Medical Care No. 1, Omsk, Russian Federation, lerok3755@yandex.ru, http://orcid.org/0009-0008-1004-1865.

Введение

Изучение общей заболеваемости является частью национальной программы совершенствования здравоохранения. Рост заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний является одним из важных факторов формирования неблагоприятной демографической ситуации в стране. В настоящее время для оценки общественного здоровья принято использовать типовые медико-статистические показатели: медико-демографические; показатели заболеваемости (общей и первичной); инвалидности и показатели физического развития населения.

Цель исследования

Изучить уровень и динамику заболеваемости населения Омской области некоторыми формами ишемической болезни сердца (ИБС) за 2017–2023 гг.

© СС В. М. Письменная, А. В. Сабаев, 2025

Дизайн

В исследовании использован альтернативный анализ данных о состоянии уровня и динамики заболеваемости населения Омской области основными формами ИБС, выявлены тенденции изменения коэффициентов за исследуемый период.

Методы и материалы

При статистической обработке материала использованы традиционные методы вычисления интенсивных показателей, анализ динамического ряда, средней ошибки показателя. Различия показателей заболеваемости населения существенны при $t \geq 2{,}0$; $p \leq 0{,}05$.

Таблица 1

Показатели заболеваемости населения Омской области формами ишемической болезни сердца за 2017–2023 гг. (на 100 тыс. населения) (P±m)

Table 1

Ischemic heart disease incidence in Omsk region in 2017–2023

								Темп роста/ убыли
	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	
ИБС	8533,6± 19,8	8676,9± 20,2	8329,2± 19,8	5406,9± 16,2	6565,1± 17,9	6479,5± 17,9	7323,1± 19,2	-14,1%*
Стенокардия	3161,7± 12,4	3197,2± 12,5	2925,7± 12,0	1931,9± 9,9	2269,7± 10,8	2244,8± 10,8	2381,5± 11,2	-24,6%*
Нестабильная стенокардия	387,3± 4,4	328,0± 4,0	307,5± 3,9	143,0± 2,7	177,9± 3,0	202,2± 3,2	237,6± 3,6	-38,6%*
Острый инфаркт миокарда	176,0± 2,9	193,7± 3,1	191,8± 3,1	138,7± 2,6	199,1± 3,2	181,5± 3,1	194,4± 3,2	+10,4%*
Повторный инфаркт миокарда	52,4± 1,6	58,4± 1,7	62,2± 1,7	47,1± 1,5	38,8± 1,4	29,4± 1,2	33,2± 1,3	-36,6%*
Другие формы острой ИБС	19,4± 0,1	14,9± 0,8	15,2± 0,9	10,1± 0,7	7,0± 0,6	5,6± 0,5	6,4± 0,6	-3,0 раза*
Хроническая ИБС	4760,2± 15,1	4611,8± 15,0	4586,3± 15,0	3278,9± 12,8	4050,5± 14,2	4018,2± 14,3	4707,6± 15,6	-1,1%*
Постинфарктный кардиосклероз	1134,4± 7,5	1062,5± 7,3	1007,5± 7,1	633,7± 5,7	779,5± 6,3	722,5± 6,1	798,0± 6,5	-29,6%*
* p<0,05								

Заключение

За период исследования в Омской области регистрируется снижение уровня заболеваемости населения ишемической болезнью сердца на 14,1%. Самый высокий уровень заболеваемости населения отмечен при хронической ИБС (снижение заболеваемости при данной форме на 1,1%). Снижение заболеваемости отмечается при стенокардии (на 24,6%), нестабильной стенокардии (на 38,6%), повторном инфаркте миокарда (на 36,6%), постинфарктном кардиосклерозе (на 29,6%), других острых формах ИБС (в 3,0 раза). Рост коэффициента заболеваемости регистрируется при остром инфаркте миокарда (на 10,4%).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

No sponsorship support was received.

Информация об авторах

Письменная Валерия Михайловна, врач-терапевт терапевтического отделения, Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1, Омск, Российская Федерация, lerok3755@yandex.ru, http://orcid.org/0009-0008-1004-1865; **Сабаев Александр Владимирович**, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения, Омский государственный медицинский университет, Омск, Российская Федерация, alesabaev@yandex.ru, http://orcid.org/0000-0003-3979-9895.

Information about authors

Valeria M. Pismennaya, physician-therapist of the therapeutic department of the budgetary healthcare institution, City Clinical Hospital of Emergency Medical Care No. 1, Omsk, Russian Federation, lerok3755@yandex.ru, http://orcid.org/0009-0008-1004-1865; **Alexander V. Sabaev**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Public Health and Healthcare, Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation, alesabaev@yandex.ru, http://orcid.org/0000-0003-3979-9895.

Клинические случаи
УДК 616.2-022.7-02 : 579.821
https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-101-102

ИММУНОФЕНОТИПИРОВАНИЕ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ЛЕГОЧНОГО САРКОИДОЗА И ТУБЕРКУЛЕЗА

А. А. РУБИНШТЕЙН [1,2], А. Я. КУЛЬПИНА [3,4]

[1] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия
[2] Лаборатория клеточной иммунологии, Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия
[3] Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
[4] Санкт-Петербургское отделение Математического института им. В. А. Стеклова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 24.12.2024; принята к публикации 19.03.2025

Ключевые слова: *саркоидоз, туберкулез, лимфоциты, математическая модель, компьютерное обучение*

Для цитирования: Рубинштейн А. А., Кульпина А. Я. Иммунофенотипирование клеток периферической крови в дифференциальной диагностике легочного саркоидоза и туберкулеза. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2025;104(1):101–102. https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-101-102.

* **Автор для переписки:** Артем Аркадьевич Рубинштейн, Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И. П. Павлова, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. E-mail: arrubin6@mail.ru, http://orcid.org/0000-0002-8493-5211.

Review article

IMMUNOPHENOTYPING OF PERIPHERAL BLOOD CELLS IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PULMONARY SARCOIDOSIS AND TUBERCULOSIS

ARTEM A. RUBINSTEIN [1,2],
ANASTASIA YA. KULPINA [3,4]

[1] Pavlov University, Saint Petersburg, Russia
[2] Institution of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia
[3] Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia
[4] St. Petersburg Department of Steklov Mathematical Institute of Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

The article was submitted 24.12.2024; accepted for publication 19.03.2025

Keywords: *sarcoidosis, tuberculosis, lymphocytes, mathematical model, computer learning*

For citation: Rubinstein A. A., Kulpina A. Ya. Immunophenotyping of peripheral blood cells in the differential diagnosis of pulmonary sarcoidosis and tuberculosi. *New St. Petersburg Medical Records*. 2025;104(1):101–102. https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-101-102.

* **Corresponding author:** Artem A. Rubinstein, Pavlov University, 6–8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: arrubin6@mail.ru, http://orcid.org/0000-0002-8493-5211.

Введение

Несмотря на достижения современной медицины, туберкулез остается одной из ведущих причин смертности во всем мире. Трудности дифференциальной диагностики интерстициальных заболеваний легких особенно актуальны при подозрении на легочный туберкулез. Наиболее схожая с легочным туберкулезом клиническая и рентгенологическая картина наблюдается при саркоидозе легких.

Цель работы

Целью нашего исследования является создание алгоритма дифференциальной диагностики легочного туберкулеза и саркоидоза на основе анализа фенотипических изменений клеток приобретенного иммунитета, циркулирующих в периферической крови.

© СС А. А. Рубинштейн, А. Я. Кульпина, 2025

Методы и материалы

Были исследованы образцы периферической крови пациентов с саркоидозом (n = 29), пациентов с туберкулезом легких (n = 32) и контрольной группы (n = 31), собранные в период с 2017 по 2022 гг. (средний возраст пациентов 43,4 ± 5,3 года). Циркулирующие «поляризованные» субпопуляции Т-хелперных клеток были проанализированы с помощью многоцветной проточной цитометрии. Для поиска общих математических соотношений между концентрациями клеток и диагнозом был использован метод символьной регрессии. Параметры выбранной модели были окончательно подобраны с помощью многокритериальной оптимизации, примененной к двум конфликтующим индексам: чувствительности к саркоидозу и чувствительности к туберкулезу.

Результаты

Было обнаружено, что разница в концентрациях В-клеток с фенотипами Bm2 (IgDdimCD38dim) и CD5−CD27 — более значима для дифференциальной диагностики саркоидоза и туберкулеза, чем любые отдельные концентрации: объединенный признак Bm2 − [CD5−CD27−] дифференцирует саркоидоз и туберкулез с $p<0{,}00001$ и AUC = 0,823. Хотя Bm2 и CD5−CD27− по отдельности являются двумя из немногих типов клеток, для которых концентрации существенно не различаются между группами ($p = 0{,}98$ для Bm2 и $p = 0{,}34$ для CD5−CD27−). Был разработан алгоритм для дифференциальной диагностики. Он основан на линейной модели с двумя переменными: первая переменная — это разница Bm2 − [CD5−CD27−], упомянутая выше, а вторая — концентрация наивных Т-регуляторных клеток. Алгоритм использует модель дважды и возвращает «сомнительный» результат в 26,7% случаев для пациентов с саркоидозом и в 16,1% случаев для пациентов с туберкулезом. Для остальных пациентов с одним из этих двух диагнозов его чувствительность к саркоидозу составляет 90,5%, а к туберкулезу — 88,5%.

Заключение

Был разработан простой алгоритм, который может различать по определенным иммунологическим признакам случаи, в которых с большой вероятностью присутствует саркоидоз вместо туберкулеза. Такие случаи могут быть дополнительно исследованы, чтобы окончательно исключить туберкулез. Математическая модель, лежащая в основе алгоритма, основана на анализе «наивных» Т-регуляторных клеток и «наивных» В-клеток. Это может быть многообещающим подходом для дифференциальной диагностики между легочным саркоидозом и легочным туберкулезом. Результаты могут быть полезны при отсутствии четких дифференциально-диагностических критериев между этими двумя патологиями.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

No sponsorship support was received.

Информация об авторах

Рубинштейн Артем Аркадьевич, ординатор 2-го года кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация, младший научный сотрудник лаборатории клеточной иммунологии, Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Российская Федерация, arrubin6@mail.ru, http://orcid.org/0000-0002-8493-5211; **Кульпина Анастасия Ярославовна**, клинический ординатор, лаборант-исследователь, НЦМУ «Центр персонализированной медицины», Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация, инженер-исследователь лаборатории «Вероятные методы в анализе», Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация, asya.starshinova@mail.ru.

Information about authors

Artem A. Rubinstein, 2nd year resident of the Department of General Medical Practice (Family Medicine), Pavlov University, St. Petersburg, Russian Federation, junior researcher of the Laboratory of Cellular Immunology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation, arrubin6@mail.ru, http://orcid.org/0000-0002-8493-5211; **Anastasia Ya. Kulpina**, resident of National Medical Research Center named after V. A. Almazov, laboratory assistant-researcher of the National Center of Medical Sciences World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation, research engineer of the laboratory “Probable Methods in Analysis”, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation, asya.starshinova@mail.ru.

Клинические случаи
УДК 616.2-022.7-02 : 579.821
https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-103-104

ПАЦИЕНТ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ И ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ: ВОЗМОЖНОСТИ РАЗВИТИЯ

Л. О. СМИРНОВА, А. А. КУДРЯВЦЕВА, М. Н. КОНДАКОВА

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 24.12.2024; принята к публикации 19.03.2025

Ключевые слова: *генно-инженерная биологическая терапия, латентная туберкулезная инфекция, ревматоидный артрит, туберкулез.*

Для цитирования: Смирнова Л. О., Кудрявцева А. А., Кондакова М. Н. Пациент с ревматоидным артритом и латентной туберкулезной инфекцией: возможности развития. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2025;104(1):103–104 https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-103-104.

* **Автор для переписки:** Любовь Олеговна Смирнова, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: melo.coton@vk.com, https://orcid.org/0009-0009-9094-6978.

Clinical cases

A PATIENT WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND LATENT TUBERCULOSIS INFECTION: DEVELOPMENT OPPORTUNITIES

LIUBOV O. SMIRNOVA,
ANASTASIA A. KUDRYAVTSEVA, MARINA N. KONDAKOVA

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

The article was submitted 24.12.2024; accepted for publication 19.03.2025

Keywords: *genetically engineered biological therapy, latent tuberculosis infection, rheumatoid arthritis, tuberculosis*

For citation: Smirnova L. O., Kudryavtseva A. A., Kondakova M. N. A patient with rheumatoid arthritis and latent tuberculosis infection: development opportunities. *New St. Petersburg Medical Records*. 2025;104(1):103–104. https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-103-104.

* **Corresponding author:** Liubov O. Smirnova, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, 41, Kirochnaya str., Saint Petersburg, 191015, Russia. E-mail: melo.coton@vk.com, https://orcid.org/0009-0009-9094-6978.

Введение

Генно-инженерная биологическая терапия (ГИБТ) тесно вошла в повседневную жизнь врачей. Ревматологи являются первооткрывателями в использовании ГИБТ, в том числе и при лечении ревматоидного артрита (РА). Использование ГИБТ может нести за собой опасность реактивации туберкулезных процессов, в том числе и латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ).

Цель работы

Выявить риск развития туберкулеза у пациентов, которые получают терапию с ГИБТ.

Методы и материалы

Проведен ретроспективный статистический анализ 76 консультативных заключений врача-фтизиатра с верифицированным РА, проходящим лечение ГИБТ и/или базисной терапии. Пациенты направлялись на консультацию перед назначением ГИБТ (Адалилумаб, Инфликсимаб и т.д.) или продолжением курса лечения данными препаратами. В комплекс обследования входили: рентгенологическое исследование и метод иммунодиагностики (Диаскинтест© или реакция Манту) и/или лабораторный тест с использованием Т-лимфоцитов. Среди обследуемых пациентов преобладали женщины. Средний возраст обследуемых составил 58,14 лет.

© СС Л. О. Смирнова, А. А. Кудрявцева, М. Н. Кондакова, 2025

Средняя продолжительность основного заболевания у пациентов составила — 9,91 лет.

Результаты

По результатам консультативных заключений у врача-фтизиатра: ЛТИ выявлена у 31 (40,79%) обследуемого, также у 2 пациентов (2,63% верифицирован активный туберкулез легких. Оба пациента получали ГИБТ. Диагноз выставлялся на основании отсутствии легочной симптоматики, рентгенологического исследования легких без патологии или исключительно с пневмофиброзом (расценивалось как осложнение предшествующего лечения метотрексатом (5,26%)). Была построена обобщенная линейная модель зависимости наличия туберкулеза от (1) длительности болезни РА, (2) наличия ГИБТ, (3) длительности ГИБТ и сочетанного воздействия (1), (2) и (3) с биномиальным откликом и логистической функцией связи. Значимых предикторов модель не содержала. Методом пошагового исключения незначимых предикторов было выявлено, что наилучшая возможная модель не включает в себя ни одного предиктора.

Заключение

ЛТИ выявлено у трети пациентов. Риск заболеть туберкулезом у больных РА был постоянен в первый 21 год болезни РА, вероятность этого находилась в интервале 0,0185— 0,2500 в год; средний уровень составлял 0,06118 в год. После 21 года болезни РА отмечена тенденция к росту вероятности заболеть туберкулезом: к 27 годам она достигает 0,25 в год.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

No sponsorship support was received.

Вклад авторов

Концепция статьи – Л. О. Смирнова, А. А. Кудрявцева.

Концепция и дизайн исследования – Л.О. Смирнова, А. А. Кудрявцева.

Написание текста – Л. О. Смирнова, А. А. Кудрявцева, М. Н. Кондакова.

Сбор и обработка материала – Л. О. Смирнова, А. А. Кудрявцева.

Анализ материала – Л. О. Смирнова, А. А. Кудрявцева.

Утверждение окончательного варианта статьи – М. Н. Кондакова.

Contribution of the authors

The concept of the article – L. O. Smirnova, A. A. Kudryvatseva.

The concept and design of the study – L. O. Smirnova, A. A. Kudryvatseva.

Writing the text – L. O. Smirnova, A. A. Kudryvatseva, M. N. Kondakova.

Collection and processing of the material – L. O. Smirnova, A. A. Kudryvatseva.

Analysis of the material – L. O. Smirnova, A. A. Kudryvatseva.

Approval of the final version of the article – M. N. Kondakova.

Информация об авторах

Смирнова Любовь Олеговна, студент, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация, melo.coton@vk.com, https://orcid.org/0009-0009-9094-6978; **Кудрявцева Анастасия Алексеевна**, студент, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация, anastkudravtseva@list.ru, https://orcid.org/0009-0009-5177-0164, **Кондакова Марина Николаевна**, профессор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии, Северо-Западный Государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация, marina.n.kondakova@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-0542-5377.

Information about authors

Liubov O. Smirnova, student, I. I. Mechnikov Northwestern State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation, melo.coton@vk.com , https://orcid.org/0009-0009-9094-6978; **Kudryavtseva A. Alekseevna**, student, I. I. Mechnikov Northwestern State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation, anastkudravtseva@list.ru, https://orcid.org/0009-0009-5177-0164; **Marina N. Kondakova**, Professor of the Department of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery, I. I. Mechnikov Northwestern State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation, marina.n.kondakova@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-0542-5377.

Персоналии
УДК 612 (092) Синицина
https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-105-108

К 80-ЛЕТИЮ ТАЛАНТЛИВОГО КЛИНИЦИСТА ВАДИМА ИВАНОВИЧА МАЗУРОВА

Е. А. ТРОФИМОВ

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Дорогому учителю
и большому другу посвящается

Поступила в редакцию 21.01.2025; одобрена после рецензирования 21.02.2025; принята к публикации 19.03.2025

Резюме

Вадим Иванович Мазуров — выдающийся российский клиницист, терапевт, ревматолог. Является признанным научным авторитетом, внесшим крупный вклад в развитие науки и подготовку научно-педагогических кадров, став для многих врачей Учителем. Он является широко известным в нашей стране и за рубежом ученым-клиницистом, внесшим огромный вклад в развитие отечественной терапии и ревматологии. Инициатор проведения в Санкт-Петербурге ежегодных конференций ревматологов Северо-Запада, а также председатель и сопредседатель оргкомитетов целого ряда крупных терапевтических и ревматологических конгрессов. Вадим Иванович Мазуров — человек широкой души и огромного обаяния, имеющий непререкаемый авторитет среди медицинской общественности Санкт-Петербурга и России.

Ключевые слова: *выдающийся клиницист, Учитель, академик, ревматолог, Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова, Ассоциация ревматологов России, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова*

Для цитирования: Трофимов Е. А. К 80-летию талантливого клинициста Вадима Ивановича Мазурова. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2025;104(1):105–108. https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-105-108.

* **Автор для переписки:** Евгений Александрович Трофимов, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 191015, Россия, Санкт-Петербург, Кирочная ул. Д. 41. E-mail: evgeniy.trofimov@szgmu.ru, http://orcid.org/0000-0003-3236-4485.

Personalities

ON THE OCCASION OF THE 80TH BIRTHDAY OF VADIM IVANOVICH MAZUROV

EVGENIY A.TROFIMOV

North-West State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russian

The article was submitted 21.01.2025; approved after reviewing 21.02.2025; accepted for publication 19.03.2025

Summary

Vadim Ivanovich Mazurov is an outstanding Russian clinician, therapist, and rheumatologist. He is a recognized scientific authority who has made a major contribution to the development of science and training of scientific and pedagogical personnel, becoming a Teacher for many doctors. He is widely known in Russia and abroad as a clinical scientist who made a huge contribution to the development of domestic therapy and rheumatology. He is the initiator of annual conferences of rheumatologists of the North-West in St. Petersburg, as well as the chairman and co-chairman of the organizing committees of a number of major therapeutic and rheumatology congresses. Vadim Ivanovich Mazurov is a man of broad soul and great charm, who has authority among the medical community of St. Petersburg and Russia.

Keywords: *eminent clinician, Teacher, academician, rheumatologist, S.M.Kirov Military medical academy, Association of Rheumatologists of Russia, North-West State Medical University named after I. I. Mechnikov*

For citation: Trofimov E. A. On the occasion of the 80th birthday of Vadim Ivanovich Mazurov. *New St. Petersburg Medical Records*. 2025;104(1):105–108. https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-105-108.

* **Corresponding author:** Evgeniy A. Trofimov, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, 41, Kirochnaya str., Saint Petersburg, 191015, Russia. E-mail: evgeniy.trofimov@szgmu.ru, http://orcid.org/0000-0003-3236-4485.

В феврале 2025 г. исполняется 80 лет главному научному консультанту, директору НИИ ревматологии, заведующему кафедрой терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи с курсом гематологии и трансфузиологии им. Э. Э. Эйхвальда Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова, заслуженному деятелю науки Российской Федерации, академику РАН доктору медицинских наук, профессору Вадиму Ивановичу Мазурову.

Вадим Иванович Мазуров — выдающийся российский клиницист, терапевт, ревматолог. Заслуженный деятель науки РФ (1994 г.), доктор медицинских наук (1984 г.), профессор (1989 г.), академик РАН (2012 г.), главный научный консультант, заведующий кафедрой терапии, ревматологии,

© CC Е. А. Трофимов, 2025

экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э. Э. Эйхвальда, директор НИИ ревматологии СЗГМУ им. И. И. Мечникова, первый вице-Президент Ассоциации ревматологов России, главный ревматолог Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа, почетный доктор ВМедА им. С. М. Кирова (2015 г.), почетный доктор СЗГМУ им. И. И. Мечникова (2016 г.), почетный доктор Петрозаводского государственного университета (2020 г.), почетный профессор Казахского Национального Медицинского Университета имени С. Д. Асфендиярова (2021 г.), член совета старейшин РНМОТ (2020 г.), член президиума Российского научного медицинского общества терапевтов, член правления Санкт-Петербургского общества терапевтов им. С. П. Боткина.

За выдающиеся достижения в области здравоохранения и охране здоровья граждан В. И. Мазуров награжден орденом Почета, медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени, орденом Александра Невского, золотой медалью имени С. П. Боткина, медалью В. А. Шервинского, медалью имени академика Г. Ф. Ланга, почетным знаком имени академика В. И. Иоффе, является лауреатом Премии Правительства Санкт-Петербурга им. И. П. Павлова в области физиологии и медицины.

В. И. Мазуров является признанным научным авторитетом, внесшим крупный вклад в развитие науки и подготовку научно-педагогических кадров. Им создана известная в России и за рубежом научная школа, подготовлено 17 докторов и 51 кандидат медицинских наук, он автор более 900 научных публикаций, 27 монографий, 8 руководств, 4 учебников. Индекс Хирша (РИНЦ) – 31.

В. И. Мазуров является широко известным в нашей стране и за рубежом ученым-клиницистом, внесшим огромный вклад в развитие отечественной терапии и ревматологии. Основные научные направления работы В. И. Мазурова посвящены изучению иммунопатологических процессов, развивающихся при ревматических заболеваниях у коморбидных пациентов, а также разработке методов их диагностики, лечения и профилактики. Им сформулирована оригинальная концепция о закономерностях нарушения цитокиновой регуляции при ревматических заболеваниях, уточнены патогенетические механизмы иммунного воспаления, обусловленные дисрегуляцией провоспалительных цитокинов, доказана диагностическая значимость ряда аутоантител, хемокинов и их рецепторов на ранних стадиях ревматоидного артрита, установлены клинико-иммунологические взаимосвязи и особенности поражения различных органов и систем при системных некротизирующих васкулитах, изучены механизмы действия биологической терапии на цитокиновую регуляцию при аутоиммунных заболеваниях.

М. И.Мазуров
V. I.Mazurov

Профессором В. И. Мазуровым были проведены исследования, посвященные особенностям течения ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, миокардитов при системных аутоиммунных заболеваниях, исследованы морфофункциональные нарушения при поражении почек, легких, печени, желудочно-кишечного тракта у ревматологических больных, разработаны подходы к трансплантации костного мозга при системных аутоиммунных заболеваниях, изучены иммунологические аспекты коронарного атеросклероза, особенности инфекционного эндокардита у наркозависимых и ВИЧ-инфицированных лиц. Результатом собственных многолетних исследований явилось создание и апробация консенсуса для врачей по ведению пациентов с бессимптомной гиперурикемией в общетерапевтической практике.

Большой вклад В. И. Мазуров внес в лечение обменно-дистрофических заболеваний суставов: оптимизацию экстракорпоральных методов детоксикации при подагрической нефропатии, лечения остеоартрита с использованием как SYSADOA, так и ортобиологических технологий.

С 2019 г. и по настоящее время является организатором и директором НИИ ревматологии СЗГМУ им. И. И. Мечникова. Основными направлениями в работе НИИ ревматологии явились определение и разработка приоритетных научных направлений в области ревматологии, а также исследование роли коморбидности на течение и принципы лечения ревматических заболеваний; координация научных исследований в области ревматологии в Санкт-Петербурге и субъектах СЗФО.

В 2023–2024 гг. под руководством В. И. Мазурова разработаны и обоснованы принципы интенсификации лечения системных аутоиммунных заболеваний с помощью сочетанного применения базисных и генно-инженерных биологических препаратов, а также курсов полихимиотерапии цитостатическими и глюкокортикоидными препаратами, позволяющие получить стойкий и продолжительный лечебный эффект. Результаты данных исследований позволили включить разработанные методы лечения в стандарты ведения больных ревматическими заболеваниями.

Исследованы морфофункциональные нарушения при поражении почек, легких, печени, желудочно-кишечного тракта у ревматологических больных (люпус-нефриты, подагрическая нефропатия, аутоиммунные гепатиты, легочные васкулиты, НПВП-гастропатии и др.), а также изучены этиопатогенетические механизмы и разработаны принципы лечения инфекционного эндокардита у наркозависимых и ВИЧ-инфицированных лиц.

Под руководством В. И. Мазурова созданы регистры больных социально-значимыми ревматическими заболеваниями: подагрический артрит\гиперурикемия, спондилоартриты, генно-инженерная биологическая и таргетная терапия ревматических заболеваний, COVID-19 и ревматические заболевания. В 2025 г. в регистре состоят более 3800 пациентов с системными аутоиммунными заболеваниями. Разработана профилактика оппортунистических инфекций, особенно туберкулеза, на фоне применения генно-инженерных биологических препаратов.

Наиболее крупными научными трудами В. И. Мазурова за последние годы являются следующие монографии: «Ревматология. Фармакотерапия без ошибок» (2017), «Внутренняя медицина, основанная на доказательствах. Польский институт доказательной медицины» (2018), «Общая врачебная практика. Национальное руководство: в 2 томах» (2020), «Клиническая ревматология. 3-е издание, переработанное и дополненное. Руководство для врачей» (2021), «Тактика врача-ревматолога. Практическое руководство» (2022).

В. И. Мазуров — инициатор проведения в Санкт-Петербурге ежегодных конференций ревматологов Северо-Запада, а также председатель и сопредседатель оргкомитетов целого ряда крупных терапевтических и ревматологических конгрессов. Ежегодно эти конгрессы посещают более 10 000 врачей-специалистов.

За последние 5 лет в должности директора НИИ ревматологии СЗГМУ им. И. И. Мечникова В. И. Мазуров проконсультировал более 1000 пациентов с различными диагностически сложными ревматологическими заболеваниями. Как главный внештатный специалист ревматолог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга провел более 50 консультаций-экспертиз по заданию Комитета по здравоохранению в связи с обращениями граждан по вопросам качества медицинской помощи. Постоянная консультативная помощь оказывается следующим ЛПУ Санкт-Петербурга: СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25», СПб ГБУЗ «Введенская городская клиническая больница», СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия», СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 38», СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 39» и др.

Вадим Иванович Мазуров – человек широкой души и огромного обаяния, имеющий непререкаемый авторитет среди медицинской общественности Санкт-Петербурга и России. Свое 80-летие он встречает полным сил и энергии, в активной творческой деятельности. Редакция журнала «Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости» сердечно поздравляет Вадима Ивановича Мазурова с юбилеем и желает ему крепкого здоровья, новых научных достижений и творческих успехов!

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Ethical compliance

The authors confirm that the rights of the human subjects who participated in the study have been respected, including obtaining informed consent where it is required and the rules for the treatment of animals when they are used in the work. Detailed information can be found in the Rules for Authors.

Информация об авторах

Трофимов Евгений Александрович, доктор медицинских наук, заместитель директора по науке, профессор кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи с курсом гематологии и трансфузиологии им Э. Э. Эйхвальда, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация, evgeniy.trofimov@szgmu.ru, https://orcid.org/0000-0003-3236-4485.

Information about authors

Evgeniy A. Trofimov, Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director for Science, professor of the department of therapy, rheumatology, temporary disability examination and quality of medical care with a course in hematology and transfusiology named after E. E. Eichwald, North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation, evgeniy.trofimov@szgmu.ru, https://orcid.org/0000-0003-3236-4485.

ТРЕБОВАНИЯ К ПОДАЧЕ РУКОПИСЕЙ

для журнала «Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости»

Для представления статьи авторы должны подтвердить нижеследующие пункты.

Рукопись может быть возвращена авторам, если она им не соответствует.

Рукопись

Направляется в редакцию в электронном варианте через online-форму. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение *.rtf, так как в нем исключается конфликт между различными версиями программы MS Word).

Объем полного текста рукописи должен составлять примерно 0,5 авторского листа (20 000 знаков).

Формат текста рукописи. Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,0 pt. Отступы с каждой стороны страницы – 2 см. Выделения в тексте можно проводить ТОЛЬКО курсивом или полужирным начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис MS Word «Найти и заменить»).

Файл с текстом статьи, загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы).

Структура рукописи должна соответствовать следующему шаблону:

До основного текста статьи приводят на языке текста статьи и затем повторяют на английском языке следующие элементы издательского оформления: ее заглавие и подзаголовочные данные, основные сведения об авторе (авторах), аннотацию, ключевые слова, благодарности, библиографическую запись для цитирования.

После основного текста статьи приводят на языке текста статьи и затем повторяют на английском языке следующие элементы издательского оформления: дополнительные сведения об авторе (авторах), сведения о вкладе каждого автора, указание об отсутствии или наличии конфликта интересов и детализация такого конфликта в случае его наличия.

Русскоязычная аннотация

- *Авторы статьи*. При написании авторов статьи фамилию следует указывать после инициалов имени и отчества (П. С. Иванов, С. И. Петров, И. П. Сидоров).
- *Название статьи*.
- *Название учреждения*. Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и ФИО авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.
- Резюме статьи должно быть (если работа оригинальная) структурированным: введение, цель, материалы и методы, результаты, заключение. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме должен быть в пределах 200–250 слов.

Аббревиатуры и сокращения в аннотации необходимо раскрыть.

В аннотации не должно быть общих слов. Рекомендуем обратиться к руководствам по написанию аннотаций, например:

http://authorservices.taylorandfrancis.com/abstracts-and-titles/ (анг.) или: http://www.scieditor.ru/jour/article/view/19 (рус.)

- *Ключевые слова*. Необходимо указать ключевые слова – от 4 до 10, способствующие индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языках.

Англоязычная аннотация

- *Author names*. ФИО необходимо писать в соответствие с заграничным паспортом или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях, корректный формат: Evgeniy A. Ivanov, Yuriy V. Petrov, Anatoliy Yu. Sidorov. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN.
- *Article title*. Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.
- *Affiliation*. Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. В англоязычной аффилиации не рекомендуется писать

приставки, определяющие статус организации, например: «Федеральное государственное бюджетное научное учреждение» («Federal State Budgetary Institution of Science»), «Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования», или аббревиатуру этой части названия («FGBNU», «FGBOU VPO».

Наиболее полный список названий российских учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ: eLibrary.ru.

• *Abstract*. Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.

• *Keywords*. Необходимо указать ключевые слова – от 4 до 10 (должны соответствовать русскоязычной версии). Для выбора ключевых слов на английском языке следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США – Medical Subject Headings (MeSH).

Основной текст статьи (на русском и/или английском языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать формату IMRAD (Introduction, Methods, Results and Discussion). Рекомендуется соблюдать следующую структуру: введение, цель, материалы и методы, результаты, обсуждение, заключение.

• *Таблицы* (должны быть выполнены в программе MS Word) следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны. Названия таблиц необходимо перевести на английский язык.

• Рисунки (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации, рисованные средствами MS Office) должны быть помещены в текст и сопровождаться нумерованной подрисуночной подписью, которую необходимо перевести на английский язык. Кроме того, каждый рисунок следует дополнительно загрузить на сайт (в специальной форме для подачи статьи) отдельным файлом того программного обеспечения, в котором рисунок был выполнен (*.rtf, *.xls, и т. п.). Ссылки на рисунки в тексте обязательны.

• *Фотографии и другие нерисованные иллюстрации* должны быть помещены в текст и сопровождаться нумерованной подрисуночной подписью, которую необходимо перевести на английский язык. Кроме того, каждую фотографию следует дополнительно загрузить на сайт (в специальную форму для подачи статьи) отдельным файлом в формате *.tif (*.doc и *.docx – только в том случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть ≥300 dpi.

Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисуночную подпись, которая должна соответствовать названию изображения, помещаемого в текст (пример: Рис. 1. Сеченов Иван Михайлович).

Дополнительная информация (на русском и английском языках)

- После ключевых слов приводят слова благодарности организациям (учреждениям), научным руководителям и другим лицам, оказавшим помощь в подготовке статьи, сведения о грантах, финансировании подготовки и публикации статьи, проектах, научно-исследовательских работах, в рамках или по результатам которых опубликована статья.

Эти сведения приводят с предшествующим словом «Благодарности:». На английском языке слова благодарности приводят после ключевых слов на английском языке с предшествующим словом “Acknowledgments:”...

Сведения о финансировании исследования, подготовке и публикации статьи могут быть приведены отдельно с предшествующим словом «Финансирование:» (“Funding:” или “Financial Support:”).

- Информация о конфликте интересов (перевод этой информации также должен быть сделан). Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных или изменить их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов не является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.

Список источников

Оформление списка источников осуществляется в соответствии с требованиями «Ванкуверского стиля» с указанием в конце источника индекса DOI (digital object identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Поиск DOI на сайте http://search.crossref.org. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке.

Правила оформления списка источников

Нумерация в списке источников осуществляется по мере цитирования, а не в алфавитном порядке. В тексте статьи библиографические ссылки даются цифрами в квадратных скобках: [1, 2, 3, 4, 5].

ВНИМАНИЕ!

Не цитируются:

тезисы, если они не обнаруживаются поисковыми системами;

учебники, учебные пособия;

статистические сборники (указываются в постраничных сносках);

диссертации;

авторефераты диссертаций.

Источниками в списке литературы могут быть печатные (опубликованные, изданные полиграфическим способом) и электронные издания (книги, имеющие ISBN, или статьи из периодических журналов, имеющие ISSN).

Все имена авторов русскоязычных источников дополнительно необходимо указать на транслите в системе «BSI». Название русскоязычных журналов на английском языке должно быть взято у издателя (как правило, на сайте журнала есть английская версия). Названия иностранных журналов и книги следует ставить в оригинале.

При транслитерации следует использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names/ Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press как «British Standard». Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой http://www.translit.ru. Автор несет полную ответственность за точность и достоверность данных, приведенных в рукописи статьи, присылаемой в редакцию журнала.

Примеры оформления ссылок:

Статья в журнале на английском языке:

Kim J. Y., Lim B. J., Sohn H. J., Shin D., Oh S. H. Increased expression of cathelicidin by direct activation of protease activated receptor 2: possible implications on the pathogenesis of rosacea. *Yonsei Med J*. 2014;55(6):1648-1655. Doi:10.3349/ymj.2014.55.6.1648.

Статья в журнале на русском языке:

Короткевич А. А., Коков А. Н. Гибридные технологии лучевой диагностики ишемической болезни сердца: современные возможности и перспективы // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2015. – № 1. – С. 5–9. [Korotkevich A. A., Kokov A. N. Hybrid technology of beam diagnostics in the diagnosis of coronary heart disease: current opportunities and prospects. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2015;(1):5-9. (In Russ.)]. Doi: 10.17802/2306-1278-2015-1-5-9.

ВНИМАНИЕ! В списке источников следует приводить всех авторов публикации!

Сведения об авторах

Основные сведения об авторе содержат:

- имя, отчество, фамилию автора (полностью);
- ученая степень, ученое звание, должность;
- наименование организации (учреждения), ее подразделения, где работает или учится автор (без обозначения организационно-правовой формы юридического лица: ФГБУН, ФГБОУ ВО, ПАО, АО и т. п.);
- электронный адрес автора (e-mail);
- открытый идентификатор ученого (Open Researcher and Contributor ID – ORCID) (при наличии).

Сведения об авторе (авторах) повторяют на английском языке после заглавия статьи на английском языке. Имя и фамилию автора (авторов) приводят в транслитерированной форме на латинице полностью, отчество сокращают до одной буквы (в отдельных случаях, обусловленных особенностями транслитерации, – до двух букв).

Отдельно указать автора для переписки с контактным номером телефона!

Сведения о вкладе каждого автора, если статья имеет несколько авторов, приводят в конце статьи после «Информации об авторах». Этим сведениям предшествуют слова «Вклад авторов» (“Contribution of the authors:”). После фамилии и инициалов автора в краткой форме описывается его личный вклад в написание статьи (идея, сбор материала, обработка материала, написание статьи, научное редактирование текста и т. д.).

Пример –

Вклад авторов

Артемьева С. С. – научное руководство; концепция исследования; развитие методологии; участие в разработке учебных программ и их реализации; написание исходного текста; итоговые выводы. Митрохин В. В. – участие в разработке учебных программ и их реализации; доработка текста; итоговые выводы.

Contribution of the authors:

Artemyeva S. S. – scientific management; research concept; methodology development; participation in development of curricula and their implementation; writing the draft; final conclusions.

Mitrokhin V. V. – participation in development of curricula and their implementation; follow-on revision of the text; final conclusions.

Соответствие нормам этики. Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, что все пациенты и добровольцы, участвовавшие в научном и клиническом исследовании, дали на это письменное добровольное информированное согласие, которое должны хранить авторы статьи, а исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.). В случае проведения исследований с участием животных – соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета).

Сопроводительные документы. При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате *.pdf).

К сопроводительным документам относятся:

1) письмо-направление от учреждения (на официальном бланке). **Временно не требуется**.

Письмо предоставляется с места работы автора, заверяется печатью и подписью руководителя организации. Для каждой указанной в рукописи организации необходимо предоставить отдельное сопроводительное письмо. Документ должен содержать сведения, что данный материал не был опубликован в других изданиях и не принят к печати другим издательством/издающей организацией, конфликт интересов отсутствует. В статье отсутствуют сведения, не подлежащие опубликованию.

2) Письмо-согласие, подписанное каждым автором (ФИО + подпись) по следующей форме:

«Авторы статьи «название статьи...» подтверждают, что:

а) данный материал не был опубликован в других изданиях и не был принят к печати другим издательством / издающей организацией;

б) конфликт интересов отсутствует;

в) в статье отсутствует сведения, не подлежащие опубликованию;

г) права на публикацию статьи авторы передают журналу «Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости».

Авторы:

ФИО _____ подпись

ФИО_____ подпись»

……

Дата: