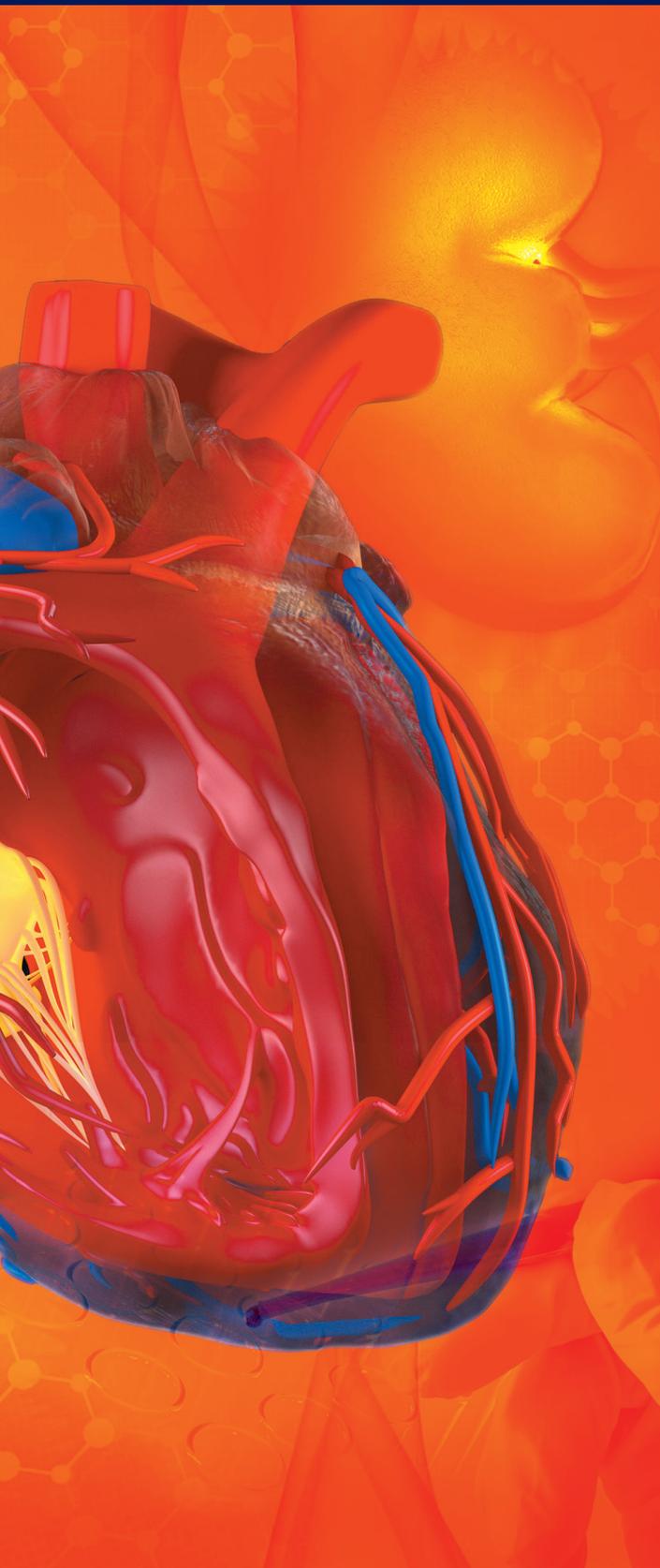


CONSILIUM MEDICUM

Том 26, №1, 2024

VOL. 26, No. 1, 2024

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



КАРДИОЛОГИЯ НЕФРОЛОГИЯ CARDIOLOGY NEPHROLOGY

Дифференциальная диагностика
амиодарон-индуцированного
тиреотоксикоза

■ Неинвазивная диагностика
сердечно-сосудистых заболеваний,
ассоциированных с атеросклерозом

■ Фактор роста фибробластов 21:
диагностические, прогностические
и терапевтические аспекты
при сердечной недостаточности

■ Клинический случай рабдомиолиза,
осложнившегося острым
повреждением почек

■ Коррекция ноктурии у больных
с доброкачественной гиперплазией
предстательной железы

CONSILIUM MEDICUM

ISSN 2075-1753 (PRINT)
ISSN 2542-2170 (ONLINE)

ТОМ 26, №1, 2024

consilium.orscience.ru

Рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения.

Год основания журнала – 1999.

В журнале публикуются национальные и зарубежные рекомендации, оригинальные работы, обзоры, а также лекции, материалы конференций, конгрессов, форумов, клинические случаи по наиболее актуальным научно-практическим проблемам современной медицины. Журнал включен в перечень журналов Высшей аттестационной комиссии (ВАК), международную справочную систему «Ulrich's International Periodicals Directory», электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ), CrossRef, WorldCat, Ядро РИНЦ, RSCI на платформе Web of Science. Журнал индексируется в РИНЦ (Российский индекс научного цитирования) на elibrary.ru.

Главный редактор журнала:

Фомин Виктор Викторович,

чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор,
Первый Московский государственный
медицинский университет
им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет),
Москва, Россия

Редакционная коллегия, Consilium Medicum 2024, том 26, №1

Аронов Давид Меерович,

д.м.н., профессор, Национальный
медицинский исследовательский центр
терапии и профилактической медицины,
Москва, Россия

Бойцов Сергей Анатольевич,

академик РАН, д.м.н., профессор,
Национальный медицинский
исследовательский центр кардиологии
им. акад. Е.И. Чазова,
Москва, Россия

Мартынов Анатолий Иванович,

академик РАН, д.м.н., профессор,
Российский университет медицины,
Москва, Россия

Остроумова Ольга Дмитриевна,

д.м.н., профессор, Российская
медицинская академия непрерывного
профессионального образования,
Первый Московский государственный
медицинский университет
им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет),
Москва, Россия

Терещенко Сергей Николаевич,

д.м.н., профессор, Национальный
медицинский исследовательский
центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова,
Москва, Россия

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63969.

Периодичность: 12 раз в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 26 000 экз.

Каталог «Пресса России» 29571.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором: consilium.orscience.ru

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

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

Все права защищены. 2024 г.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 125252, Россия, Москва,
ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

Сайт: omnidocctor.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidocctor.ru

Алина Антонова
+7 (495) 098-03-59 (доб. 313)
a.antonova@omnidocctor.ru

Работа с подписчиками:

subscribe@omnidocctor.ru

РЕДАКЦИЯ

Адрес: 125252, Россия, Москва,
ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@omnidocctor.ru

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Научный редактор:

Наталья Созданова

Литературный редактор-корректор:

Алена Зуева

Дизайн и верстка:

Сергей Сиротин, Мария Васильева

Типография: ООО «Радугапринт»

117105, Москва, Варшавское ш., д. 28А



CONSILIUM
MEDICUM

OmniDoctor.ru

CONSILIUM MEDICUM

ISSN 2075-1753 (PRINT)
ISSN 2542-2170 (ONLINE)

VOL. 26, NO. 1, 2024

consilium.orscience.ru

Peer-reviewed scientific and practical periodical for healthcare professionals.

The journal was founded in 1999.

The journal publishes national and foreign guidelines, original studies, reviews, lectures, proceedings of conferences, congresses, forums, and clinical cases on the most relevant research and practical topics of modern healthcare.

The journal is included in the Higher Attestation Commission (HAC) list, Ulrich's International Periodicals Directory international reference system, CyberLeninka electronic library, Directory of Open Access Journals (DOAJ) platform, CrossRef, WorldCat, the core RSCI, and RSCI on the Web of Science platform. The journal is indexed in the RSCI (Russian Science Citation Index) at elibrary.ru.

Editor-in-Chief:

Victor V. Fomin,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Editorial Board, Consilium Medicum, 2024, Volume 26, No. 1

David M. Aronov,

M.D., Ph.D., Professor, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Sergey A. Boytsov,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Anatoliy I. Martynov,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Olga D. Ostroumova,

M.D., Ph.D., Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Sergey N. Tereshchenko,

M.D., Ph.D., Professor, Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media.

Registration number: ПИ №ФС77-63969.

Publication frequency: 12 times per year.

FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

Circulation: 26 000 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 29571.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement before submitting an article:

consilium.orscience.ru

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint. The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution of this practical edition are allowed without content rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited without the prior written consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2024.

PUBLISHER: CONSILIUM MEDICUM

Address: 13k1 Alabiana st.,
Moscow, Russia

Website: omnidocctor.ru

Sales Department

E-mail: sales@omnidocctor.ru

Alina Antonova
+7 (495) 098-03-59 (ext. 313)
a.antonova@omnidocctor.ru

Subscription:
subscribe@omnidocctor.ru

EDITORIAL OFFICE

Address: 13k1 Alabiana st.,
Moscow, Russia

Phone: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@omnidocctor.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House:
Boris Filimonov

Science Editor:
Natalia Sozdanova

Literary editor-proofreader:
Alena Zueva

Design and Layout:
Sergey Sirotin, Maria Vasilieva

Printing House: Radugaprint
28A Varshavskoe hw, Moscow, Russia



CONSILIUM
MEDICUM

OmniDoctor.ru

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Макацария А.Д., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Подзолкова Н.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Прилепская В.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ

Борзова Е.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Карпищенко С.А., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Косьяков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)
Крюков А.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Морозова С.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Рязанцев С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Свиштушкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)
Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Драпкина О.М., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Козловская Н.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Леонова М.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Сычѳв Д.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск)
Ушкалова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ДИЕТОЛОГИЯ

Андреев Д.Н., к.м.н. (Москва)
Бордин Д.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ливзан М.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Омск)
Маев И.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Минушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)
Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Пиманов С.И., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
Погожева А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Щербатов П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)

ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРИАТРИЯ

Конев Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Ткачева О.Н., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

Адашкевич В.П., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
Гаджигорова А.Г., д.м.н. (Москва)
Жучков М.В., к.м.н. (Рязань)
Корсунская И.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Олисова О.Ю., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Тамразова О.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Халдин А.А., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Руднов В.А., профессор, д.м.н. (Екатеринбург)
Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНФЕКЦИИ И АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Сидоренко С.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)

КАРДИОЛОГИЯ

Аронов Д.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Барбараш О.Л., академик РАН, профессор, д.м.н. (Кемерово)
Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Бойцов С.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Мартынов А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Никифоров В.С., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Чазова И.Е., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Шляхто Е.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Синицын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Трофимова Т.Н., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Тюрин И.Е., профессор, д.м.н. (Москва)

НЕВРОЛОГИЯ

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Гринь А.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Демина Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
Крылов В.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

НЕФРОЛОГИЯ

Котенко О.Н., к.м.н. (Москва)
Лысенко Л.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Моисеев С.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Чеботарева Н.В., профессор, д.м.н. (Москва)

ОНКОЛОГИЯ, ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Артамонова Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Каприн А.Д., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Колядина И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Огнерубов Н.А., профессор, д.м.н. (Тамбов)
Поддубная И.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Секачева М.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Семиглазова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

ПЕДИАТРИЯ

Гепле Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Горелов А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Гусева Н.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Жолобова Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Морозов Д.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Яцки С.П., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Авдеев С.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)
Зайцев А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Илькович М.М., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)
Курбачева О.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Синопальников А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва)
Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

РЕВМАТОЛОГИЯ

Алексеева Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Насонов Е.Л., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)

РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ХИРУРГИЯ

Ерошкин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Семитко С.П., профессор, д.м.н. (Москва)

УРОЛОГИЯ И АНДРОЛОГИЯ

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Забилов К.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Коган М.И., профессор, д.м.н. (Ростов-на-Дону)
Кривобородов Г.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
Лоран О.Б., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Пушкарь Д.Ю., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ФТИЗИАТРИЯ

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)

ХИРУРГИЯ

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Кошкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Покровский А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Дедов И.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Демидова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Петунина Н.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Трошина Е.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Фадеев В.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Шестакова М.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia M. Podzolkova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vera N. Prilepskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY

Elena Y. Borzova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia I. Ilina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

OTORHINOLARYNGOLOGY

Sergey A. Karpishchenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Svetlana V. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey V. Ryazancev, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Valery M. Svistushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTERNAL MEDICINE

Sergei A. Babanov, prof., MD, PhD (Samara, Russia)
 Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid I. Dvoretzky, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oksana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia L. Kozlovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina V. Leonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii A. Sychev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)
 Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GASTROENTEROLOGY

Alla V. Pogozheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii N. Andreev, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii S. Bordin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Maria A. Livzan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)
 Igor V. Maev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Maria Yu. Nadinskaia, PhD (Moscow, Russia)
 Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
 Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GERONTOLOGY AND GERIATRICS

Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga N. Tkacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

DERMATOVENEROLOGY

Vladimir P. Adaskevich, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
 Aida G. Gadzhigiroeva, MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mikhail V. Zhuchkov, PhD (Ryazan, Russia)
 Irina M. Korsunskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga Iu. Olisova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga B. Tamrazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksei A. Khaldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTENSIVE THERAPY

Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)
 Leonid E. Tsypin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INFECTION AND ANTIMICROBIAL THERAPY

Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

CARDIOLOGY

David M. Aronov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga L. Barbarash, prof., MD, PhD (Kemerovo, Russia)
 Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey A. Boytsov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Victor S. Nikiforov, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina E. Chazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

DIAGNOSTIC RADIOLOGY

Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valentin E. Sinityn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana N. Trofimova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Igor E. Tyurin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEUROLOGY

Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei A. Grin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana L. Demina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid B. Likhterman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEPHROLOGY

Oleg N. Kotenko, PhD (Moscow, Russia)
 Lidia V. Lysenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey V. Moiseev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia V. Chebotareva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ONCOLOGY

Elena V. Artamonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrey D. Kaprin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina V. Kolyadina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nikolai A. Ognerubov, prof., MD, PhD (Tambov, Russia)
 Irina V. Poddubnaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina I. Sekemglazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana Iu. Semiglazova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

PEDIATRICS

Natalia A. Geppe, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr V. Gorelov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia B. Guseva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Elena S. Zholobova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii A. Morozov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei P. Yatsyk, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PULMONOLOGY

Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr A. Vazel, prof., MD, PhD (Kazan, Russia)
 Andrei A. Zaitsev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)
 Oksana M. Kurbacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

RHEUMATOLOGY

Ludmila I. Alekseeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ENDOVASCULAR SURGERY

Ivan A. Eroshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey P. Semitko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

UROLOGY AND ANDROLOGY

Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Konstantin I. Zabirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mihail I. Kogan, prof., MD, PhD (Rostov-on-Don, Russia)
 Grigori G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii Yu. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PHTHISIOLOGY

Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

SURGERY

Vadim Yu. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ENDOCRINOLOGY

Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nina A. Petunina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina V. Shestakova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Содержание

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Дифференциальная диагностика амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза у пациентки с фибрилляцией предсердий и агранулоцитозом на фоне тиреостатической терапии

К.Ю. Жеребчикова, Д.С. Бубнов, А.С. Ермолаева, М.О. Солтаханова, Ю.П. Сыч, М.В. Ежов, В.В. Фадеев

7

ОБЗОР

Ультразвук-ассистированная внутрисосудистая терапия: история вопроса и перспективы развития

А.И. Аналеев, С.П. Семитко, И.Е. Чернышева, Н.В. Беликов, И.В. Хайдукова, А.С. Борде, Д.Г. Иоселиани, П.С. Тимашев, В.В. Фомин

12

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Возможности неинвазивной диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом

Л.И. Саламова, К.И. Павленко, А.А. Хромова, В.Э. Олейников

20

ОБЗОР

Гиперурикемия и острая декомпенсация сердечной недостаточности: есть ли причинно-следственные взаимосвязи?

Л.Х. Сариева, С.Н. Насонова, И.В. Жиров, И.А. Жирова, С.Н. Терещенко

26

ОБЗОР

Атеросклероз и воспаление: современные терапевтические стратегии

М.Ю. Зубарева, И.В. Сергиенко

31

ОБЗОР

Фактор роста фибробластов 21 (FGF21): диагностические, прогностические и терапевтические аспекты при сердечной недостаточности

А.М. Алиева, Н.В. Теплова, Е.В. Резник, И.Е. Байкова, Н.Х. Хаджиева, К.В. Воронкова, И.В. Ковтюх, Р.К. Валиев, И.А. Котикова, И.Г. Никитин

40

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Клинический случай рабдомиолиза механической и немеханической природы, осложнившегося острым повреждением почек

Е.Н. Иевлев, Д.Р. Бехтерева, З.Р. Хузина, Э.К. Чалгубаев, И.Н. Чекмарева

45

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Коррекция ноктурии у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Мини-обзор и анализ клинических наблюдений

И.А. Тюзиков

48

ОБЗОР

Кардиоваскулярный риск при длительном применении ингибиторов протонной помпы: миф или реальность

Д.И. Трухан, С.Н. Филимонов 

55

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Коррекция гиперфосфатемии у пациента с терминальной стадией хронической болезни почек и сложным случаем анемии. Клинический случай

В.В. Фомин

62

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Случай экстралобарной легочной секвестрации у взрослого мужчины с пороком развития сердца

А.М. Макаревич, А.А. Зайцев, Е.М. Макаревич, Г.А. Ахмедханов 

68

НЕКРОЛОГ

Леонид Иванович Дворецкий (19.06.1940–07.02.2024)

74

Contents

CASE REPORT

Differential diagnosis of amiodarone-induced thyrotoxicosis in a patient with atrial fibrillation and agranulocytosis on the background of thyrostatic therapy

Kristina Yu. Zhrebchikova, Dmitry S. Bubnov, Alexandra S. Ermolaeva, Madina O. Soltakhanova, Yulia P. Sych, Marat V. Ezhov, Valentin V. Fadeev

7

REVIEW

Ultrasound-assisted intravascular therapy: history and future perspectives of development

Anton I. Analeev, Sergey P. Semitko, Irina E. Chernysheva, Nikita V. Belikov, Irina V. Khaydukova, Anna S. Borde, David G. Ioseliani, Peter S. Timashev, Victor V. Fomin

12

ORIGINAL ARTICLE

Possibilities of noninvasive diagnostics of cardiovascular diseases associated with atherosclerosis

Ludmila I. Salyamova, Ksenia I. Pavlenko, Angelina A. Khromova, Valentin E. Oleynikov

20

REVIEW

Hyperuricemia and acute decompensation of heart failure: is there a causative link?

Laura H. Sarieva, Svetlana N. Nasonova, Igor V. Zhiron, Irina A. Zhiron, Sergey N. Tereshchenko

26

REVIEW

Atherosclerosis and inflammation: Current therapeutic strategies

Marina Yu. Zubareva, Igor V. Sergienko

31

REVIEW

Fibroblast growth factor 21 (FGF21): diagnostic, prognostic and therapeutic aspects in heart failure

Amina M. Alieva, Natalia V. Teplova, Elena V. Reznik, Irina E. Baykova, Nyurzhan Kh. Khadzheva, Kira V. Voronkova, Irina V. Kovtiukh, Ramiz K. Valiev, Irina A. Kotikova, Igor G. Nikitin

40

CASE REPORT

Clinical case of mechanical and non-mechanical rhabdomyolysis complicated by acute kidney injury

Evgeniy N. Ievlev, Daria R. Bekhtereva, Zuhra R. Khuzina, Edgar K. Chalgubaev, Irina N. Chekmareva

45

ORIGINAL ARTICLE

Correction of nocturia in patients with benign prostatic hyperplasia. Mini-review and analysis of clinical observations

Igor A. Tyuzikov

48

REVIEW

Cardiovascular risk with long-term use of proton pump inhibitors: myth or reality

Dmitry I. Trukhan, Sergej N. Filimonov 

55

CASE REPORT

Correction of hyperphosphatemia in a patient with end-stage chronic kidney disease and a complex case of anemia. A clinical case

Victor V. Fomin

62

CASE REPORT

Extralobar pulmonary sequestration in an adult male with a heart defect

Andrey M. Makarevich, Andrey A. Zaytsev, Elena M. Makarevich, Hasan A. Akhmedkhanov 

68

OBITUARY

Leonid I. Dvoretzky (19.06.1940–07.02.2024)

74

Дифференциальная диагностика амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза у пациентки с фибрилляцией предсердий и агранулоцитозом на фоне тиреостатической терапии

К.Ю. Жеребчикова^{✉1}, Д.С. Бубнов², А.С. Ермолаева¹, М.О. Солтаханова¹, Ю.П. Сыч¹, М.В. Ежов², В.В. Фадеев¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Фибрилляция предсердий является самым частым нарушением ритма сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Одним из наиболее эффективных антиаритмических препаратов для лечения и профилактики широкого спектра наджелудочковых и желудочковых тахикардий является амиодарон. В группе пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и низкой фракцией выброса левого желудочка он является препаратом выбора при проведении стратегии «контроля ритма». У пациентов, получающих амиодарон, нередко развивается экстракардиальное нежелательное явление – амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз, усугубляющий течение сердечно-сосудистой патологии. В статье представляем клинический случай амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза у пациентки 30 лет с дилатационной кардиомиопатией и агранулоцитозом, развившимися на фоне тиреостатической терапии.

Ключевые слова: амиодарон, амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз, глюкокортикоиды, щитовидная железа, тиреостатики, агранулоцитоз, фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность

Для цитирования: Жеребчикова К.Ю., Бубнов Д.С., Ермолаева А.С., Солтаханова М.О., Сыч Ю.П., Ежов М.В., Фадеев В.В. Дифференциальная диагностика амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза у пациентки с фибрилляцией предсердий и агранулоцитозом на фоне тиреостатической терапии. *Consilium Medicum*. 2024;26(1):7–11. DOI: 10.26442/20751753.2024.1.202665

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

CASE REPORT

Differential diagnosis of amiodarone-induced thyrotoxicosis in a patient with atrial fibrillation and agranulocytosis on the background of thyrostatic therapy. Case report

Kristina Yu. Zherebchikova^{✉1}, Dmitry S. Bubnov², Alexandra S. Ermolaeva¹, Madina O. Soltakhanova¹, Yulia P. Sych¹, Marat V. Ezhov², Valentin V. Fadeev¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Atrial fibrillation is the most common heart rhythm disorder in patients with chronic heart failure. One of the most effective antiarrhythmic drugs for the treatment and prevention of a wide range of supraventricular and ventricular tachyarrhythmia is amiodarone. In the group of patients with paroxysmal atrial fibrillation and low left ventricular ejection fraction, it is the drug of choice when conducting a „rhythm control” strategy. Patients receiving amiodarone often develop an adverse event – amiodarone-induced thyrotoxicosis, which exacerbates the course of cardiovascular pathology. In this article, we consider a clinical case of amiodarone-induced thyrotoxicosis in a 30-year-old patient with dilated cardiomyopathy and agranulocytosis that developed against the background of thyrostatic therapy.

Keywords: amiodarone, amiodarone-induced thyrotoxicosis, glucocorticoids, thyroid gland, thyrostatics, agranulocytosis, atrial fibrillation, chronic heart failure

For citation: Zherebchikova KYu, Bubnov DS, Ermolaeva AS, Soltakhanova MO, Sych YuP, Ezhov MV, Fadeev VV. Differential diagnosis of amiodarone-induced thyrotoxicosis in a patient with atrial fibrillation and agranulocytosis on the background of thyrostatic therapy. Case report. *Consilium Medicum*. 2024;26(1):7–11. DOI: 10.26442/20751753.2024.1.202665

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Жеребчикова Кристина Юрьевна** – ассистент каф. эндокринологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: k.y.zhrebchikova@gmail.com

Бубнов Дмитрий Сергеевич – мл. науч. сотр. лаб. рентген-эндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Ермолаева Александра Сергеевна – врач-эндокринолог эндокринологического терапевтического отд-ния №2 Университетской клинической больницы №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

[✉]**Kristina Yu. Zherebchikova** – Assistant, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: k.y.zhrebchikova@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0292-5907

Dmitry S. Bubnov – Res. Assist., Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Chazov National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0003-1538-2761

Alexandra S. Ermolaeva – endocrinologist, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-6471-8252

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее частым нарушением ритма сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Сочетаясь друг с другом, эти два состояния ухудшают прогноз за счет увеличения риска общей смертности и усугубляют симптомы заболевания, в том числе увеличивая риск госпитализаций по причине декомпенсации ХСН [1]. Распространенность ФП увеличивается с повышением функционального класса ХСН, достигая 50% и более у пациентов с IV функциональным классом [2]. Кроме того, возникновение ФП у пациентов, имевших синусовый ритм на момент имплантации кардиоресинхронизатора, является нередкой причиной утраты эффективности лечения и развития декомпенсации ХСН, что требует соблюдения стратегии «контроля ритма». Пациенты с низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) имеют существенные ограничения в возможности назначения антиаритмических средств. При этом, несмотря на наличие клинических рекомендаций, остаются дискуссионными подходы к лечению лиц данной категории, а тактика индивидуальна в каждом конкретном случае. Коморбидность в такой ситуации будет определять тяжесть состояния и требовать междисциплинарной вовлеченности при выборе тактики лечения. Одним из наиболее часто назначаемых для лечения и профилактики широкого спектра наджелудочковых и желудочковых тахикардий является амиодарон – антиаритмический препарат, относящийся к III классу [3–7]. В группе пациентов с пароксизмальной формой ФП и низкой ФВ ЛЖ амиодарон является препаратом выбора при проведении стратегии «контроля ритма» [8]. Препарат также используется при лечении пациентов с имплантированными ресинхронизаторами, кардиовертерами-дефибрилляторами. Положительное влияние амиодарона продемонстрировано и при лечении прогрессирующей сердечной недостаточности благодаря минимальному отрицательному инотропному действию и относительно незначительному проаритмогенному эффекту [9]. Однако необходимо учитывать возможность возникновения внесердечных побочных эффектов, вероятность которых возрастает по мере увеличения длительности его применения [10].

У пациентов, получающих амиодарон, нередко развивается такое нежелательное явление, как амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз (АМИТ). Его распространенность может достигать 10–20,5%. АМИТ часто неотличим от спонтанного тиреотоксикоза, однако клинические признаки проявляются не у всех пациентов и могут быть нивелированы проявлениями заболевания сердца. Он может развиваться как в раннем периоде, так и через несколько месяцев от начала терапии и даже спустя несколько месяцев после отмены терапии, поскольку амиодарон и его метаболиты имеют большой объем распределения и длительный период полувыведения из-за накопления в некоторых тканях, в частности в жировой. Существует два варианта АМИТ,

проведение четкой дифференциальной диагностики между ними важно, поскольку используются разные методы лечения. Зачастую верификация типа АМИТ является крайне сложной задачей для клинициста. АМИТ 1-го типа (АМИТ1) обусловлен повышенной выработкой гормонов щитовидной железы (ЩЖ), в то время как АМИТ2 связан с высвобождением синтезированных и накопленных гормонов из тиреоцитов вследствие их деструкции. АМИТ1 часто развивается на фоне предшествующей патологии ЩЖ (многоузловой зоба, латентного течения болезни Грейвса), тогда как АМИТ2 чаще встречается среди пациентов с интактной ЩЖ. Медиана манифестации АМИТ1 составляет 3,5 мес от начала терапии, АМИТ2 может дебютировать значительно позже, медиана манифестации – 30 мес [11].

Клиническими проявлениями АМИТ могут быть жалобы на общую слабость, снижение веса, повышенное потоотделение, тремор рук. Однако благодаря антиадренэргической активности амиодарона и его ингибирующему влиянию на конверсию тироксина (Т4) в трийодтиронин (Т3), описанные симптомы могут быть сглажены или полностью отсутствовать. Доминирующими становятся сердечно-сосудистые проявления: ухудшение течения предшествующих нарушений ритма сердца, учащение приступов стенокардии, появление или усиление признаков ХСН.

Диагностика АМИТ базируется на определении уровня тиреоидных гормонов: отмечается снижение тиреотропного гормона (ТТГ) и повышение свободного Т3 и свободного Т4, антитела к рецептору ТТГ (АТ рТТГ), как правило, повышены у пациентов с АМИТ1. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) ЩЖ у пациентов с АМИТ1 отмечается усиление кровотока, может наблюдаться увеличение объема ЩЖ, наличие узловых образований, в то время как при АМИТ2 васкуляризация железы ослаблена. Сцинтиграфия с использованием натрия пертехнетата ^{99m}Tc для оценки поглощательной способности ЩЖ и определения ее функциональной активности не всегда информативна, поскольку железа полностью насыщена йодом. Сканирование с ^{99m}Tc-sestaMIBI более предпочтительно при проведении дифференциальной диагностики вариантов АМИТ [12].

Ввиду того, что АМИТ может привести к увеличению частоты госпитализаций и смертности пациентов, достижение эутиреоза будет являться первостепенной задачей клинициста. При АМИТ1 целесообразно использование блокаторов синтеза тиреоидных гормонов – тиамазола или пропилтиоурацила. Однако применение данных препаратов сопряжено с развитием таких побочных эффектов, как лейкопения и агранулоцитоз. В качестве 1-й линии терапии АМИТ2 используют препараты из группы глюкокортикоидов, в частности преднизолон, так как он обладает мембраностабилизирующим и противовоспалительным действием, подавляет цитолитические эффекты амиодарона, а также снижает конверсию Т4 в более активную форму Т3 посредством ингибирования дейодиназы 1-го типа [13].

Солтаханова Мадина Омаровна – студентка VI курса Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Сыч Юлия Петровна – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Ежов Марат Владиславович – д-р мед. наук, гл. науч. сотр., рук. лаб. нарушений липидного обмена НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

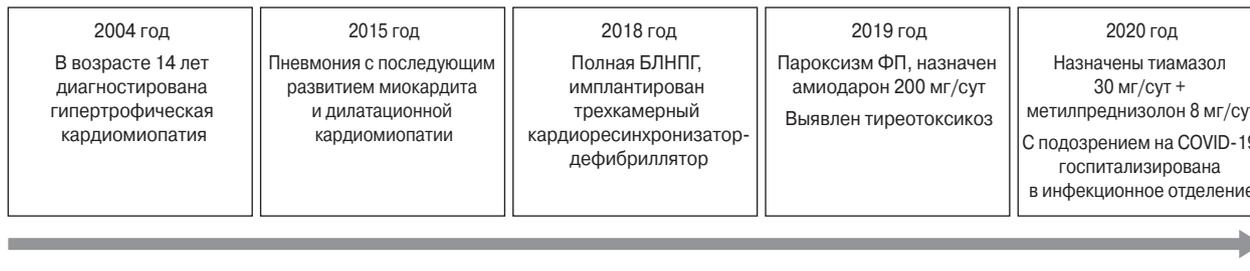
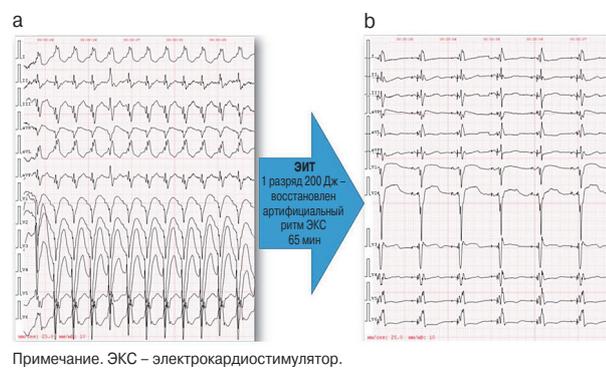
Фадеев Валентин Викторович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Madina O. Soltakhanova – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0009-0004-2816-0943

Yulia P. Sych – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-7000-0095

Marat V. Ezhov – D. Sci. (Med.), Department Head, Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Chazov National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0002-1518-6552

Valentin V. Fadeev – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Department Head, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-2504-7468

Рис. 1. История заболевания.**Рис. 2. УЗИ ЩЖ. Объем ЩЖ не увеличен, отмечается сниженная эхогенность паренхимы.****Рис. 3. Электрокардиограммы до (а) и после (б) проведения пациентке ЭИТ: а – ТП с частотой сокращения предсердий 271 в минуту и проведением на желудочки 2:1, частота сокращения желудочков 144 в минуту, полная БЛНПГ; б – искусственный ритм предсердно-желудочковой стимуляции, частота сердечных сокращений 65 в минуту.**

Клиническое наблюдение

Пациентка Н. 30 лет поступила в инфекционное отделение с подозрением на COVID-19 в мае 2020 г. с жалобами на одышку, чувство нехватки воздуха, учащенное сердцебиение, головокружение, повышение температуры до 38,5°C в течение 4 дней. Из анамнеза известно (рис. 1),

что в 2004 г. в возрасте 14 лет диагностирована гипертрофическая кардиомиопатия. В 2015 г. перенесла пневмонию, осложнившуюся развитием миокардита. В последующем стала отмечать периодическое появление отеков нижних конечностей, одышку при физической нагрузке. По данным эхокардиографии выявлено снижение ФВ ЛЖ до 30%, диагностирована дилатационная кардиомиопатия. С 2018 г. регистрируется полная блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ), по поводу чего имплантирован трехкамерный кардиоресинхронизатор-дефибриллятор. В 2019 г. развился пароксизм тахисистолической ФП, медикаментозно купированный введением амиодарона. Препарат назначен на регулярной основе для контроля синусового ритма. В течение последнего года наблюдались неоднократные пароксизмы ФП, купированные электрической кардиоверсией.

В декабре 2019 г. на фоне терапии амиодароном развился тиреотоксикоз. В марте 2020 г. назначены тиамазол 30 мг/сут и метилпреднизолон 8 мг/сут с последующим снижением дозы до 2 мг/сут, которые пациентка продолжала принимать на момент госпитализации.

На электрокардиографии выявили трепетание предсердий (ТП) с частотой сердечных сокращений 140–150 уд/мин, полную БЛНПГ. По данным эхокардиографии выявлены дилатация и глобальная систолическая дисфункция всех камер сердца и диффузное снижение глобальной сократимости миокарда ЛЖ: конечно-диастолический размер ЛЖ 64 мм, ФВ ЛЖ ~20–25% (по Симпсону), левое предсердие – 80 мм, TAPSE – 9 мм, фракция изменения площади правого желудочка – 25%. Эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ. Признаки высокого центрального венозного давления. В общем анализе крови отмечалось снижение уровней лейкоцитов до $2,3 \times 10^9$ (4,8–10,8), нейтрофилов до $0,3 \times 10^9$ (1,9–8,0). Лабораторно подтвержден тиреотоксикоз: ТТГ < 0,01 мМЕ/л (0,27–4,2), Т4 свободный – 73,35 пмоль/л (12–22), Т3 свободный – 6,22 пмоль/л (3,1–6,8), АТ рТТГ – 6,3 мЕд/л (0,3–1,75). По данным УЗИ ЩЖ общий объем в пределах нормы, отмечалось снижение эхогенности паренхимы, васкуляризация не усилена (рис. 2).

При поступлении по данным компьютерной томографии органов грудной клетки признаков пневмонии не выявлено. Дважды получен отрицательный результат теста методом полимеразной цепной реакции на SARS-CoV-2 (COVID-19). В течение первых суток пребывания в стационаре на фоне тахисистолического ТП и выраженного снижения глобальной сократительной функции ЛЖ наблюдалось прогрессирующее ухудшение состояния с быстрым развитием декомпенсации сердечной недостаточности. Потребовалось проведение электроимпульсной терапии (ЭИТ) с восстановлением искусственного ритма с предсердно-желудочковой стимуляцией 68 в минуту, что способствовало быстрой стабилизации состояния пациентки (рис. 3). В последующем на фоне антиаритмической терапии соталолом 320 мг/сут нарушения ритма не рецидивировали. Согласно действующим клиническим рекомендациям применялась базисная терапия для пациентов с ХСН, включающая ингибиторы ангиотензинпре-

вращающего фермента, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, петлевые диуретики [14]. На фоне проводимой терапии достигнута компенсация сердечной недостаточности.

У пациентки с подозрением на вирусную пневмонию выявлен агранулоцитоз, в связи с чем терапию тиамазолом прекратили по жизненным показаниям, назначили преднизолон в дозе 30 мг/сут. При контрольном исследовании общего анализа крови через 3 дня отмечена положительная динамика: повышение уровней лейкоцитов и нейтрофилов, ввиду чего принято решение воздержаться от назначения стимуляторов гемопоэза.

В последующем при динамическом контроле отмечалась нормализация уровней тиреоидных гормонов. В 2020 г. в ФГБУ «НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» проведены ортотопическая трансплантация сердца по бикавальной методике в условиях искусственного кровообращения и эксплантация электрокардиостимулятора. После проведенной операции пациентка получала стандартную сердечно-сосудистую терапию, а также терапию иммуносупрессорами, проводили динамическое наблюдение за общим состоянием. К декабрю 2023 г. состояние пациентки было стабильным, функция трансплантата оставалась удовлетворительной, отмечали достижение ожидаемого клинического эффекта: увеличилась толерантность к физическим нагрузкам, значительно улучшилось общее состояние, сохранялся эутиреоз.

Обсуждение

При постановке диагноза АмИТ чрезвычайно важно определить тип этого состояния, что является решающим фактором в выборе терапии. С этой целью обычно используют радиоизотопное сканирование (сцинтиграфию ЩЖ). Однако не всегда удается достоверно определить характер процесса в ткани ЩЖ. Принимая во внимание недостаточную эффективность тиреостатической терапии (сохраняющийся повышенный уровень свободного Т4 на фоне терапии тиамазолом в дозе 30 мг в течение 2 мес, сниженную эхогенность паренхимы ЩЖ, а также отсутствие усиления васкуляризации по данным УЗИ, несмотря на повышенный уровень АТ рТТГ), состояние пациентки расценено как АмИТ2 (деструктивный тиреоидит). Отсутствие положительной динамики на фоне терапии глюкокортикостероидами в начале лечения, вероятнее всего, связано с назначением недостаточной дозы препарата и ранней инициацией его отмены.

Возможными причинами развития агранулоцитоза могли послужить миелотоксическое действие тиамазола, применение которого при болезни Грейвса приводит к развитию агранулоцитоза в 0,2–0,5% случаев [15], и сопутствующая вирусная инфекция. Выявление АТ рТТГ у пациентов с АмИТ не обязательно свидетельствует о гиперфункции ЩЖ и может наблюдаться у пациентов с деструктивным вариантом АмИТ [16].

Отсутствие признаков пневмонии по данным компьютерной томографии, а также дважды отрицательный результат теста методом полимеразной цепной реакции на SARS-CoV-2 (COVID-19) дополнительно подтвердили концепцию о том, что развившиеся у пациентки клинические симптомы обусловлены нарастанием сердечной недостаточности, а не вирусной пневмонией. После успешной кардиоверсии у пациентки удалось эффективно удерживать синусовый ритм на фоне терапии соталолом. Тактика «контроля ритма» позволила стабилизировать гемодинамические показатели и достичь компенсации ХСН. Учитывая критическое снижение систолической функции сердца на фоне максимальной переносимой медикаментозной терапии, крайне высокий риск развития фатальных событий, приняли решение о проведении трансплантации сердца.

Выбор данной тактики обусловлен тем, что, несмотря на современные возможности медикаментозной терапии, единственным радикальным методом лечения терминальной стадии ХСН остается ортотопическая трансплантация сердца, т.е. трансплантация донорского сердца в грудную клетку реципиента после удаления пораженного сердца.

В случае нашей пациентки выбран бикавальный метод, как имеющий ряд преимуществ, влияющих на общую выживаемость. В частности, данный метод обеспечивает лучшее сохранение морфологии и функции правого предсердия, тем самым снижая частоту дилатации предсердий, необходимости электростимуляции, возникновения наджелудочковых аритмий и трикуспидальной регургитации [17].

Заключение

В клинической практике сочетание ФП и ХСН всегда является крайне неблагоприятным, особенно у коморбидных пациентов. В свою очередь, АмИТ представляет собой сложную диагностическую и терапевтическую задачу, особенно у пациентов с сопутствующей патологией. Для лечения недиагностированных форм АмИТ нередко используют комбинированную терапию глюкокортикостероидами и тиреостатиками, что может быть сопряжено с развитием такого осложнения, как агранулоцитоз. Данный клинический случай ярко демонстрирует трудности верификации типа тиреотоксикоза и выбора дальнейшей стратегии ведения пациентов с тяжелой сопутствующей патологией.

Привлечение междисциплинарной команды позволило своевременно определить оптимальный метод лечения и достигнуть желаемого клинического эффекта.

Коллектив авторов выражает благодарность Лейле Омаровне Солтахановой, врачу-неврологу неврологического отделения №9 ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина».

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

Disclosure 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.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

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

Литература/References

1. Verma A, Kalman JM, Callans DJ. Treatment of Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circulation*. 2017;135(16):1547-63. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026054

2. Осмоловская Ю.Ф., Романова Н.В., Жиров И.В., Терещенко С.Н. Эпидемиология и особенности терапии хронической сердечной недостаточности в сочетании с фибрилляцией предсердий. *Медицинский Совет*. 2016;(10):93-7 [Osmolovskaya YF, Romanova NV, Zhirov IV, Tereschenko SN. Epidemiology and management of heart failure patients with atrial fibrillation. *Medical Council*. 2016;(10):93-7 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2016-10-93-97
3. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612
4. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4594 [Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4594 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4594
5. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al.; Society for Immunotherapy of Cancer Toxicity Management Working Group. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer*. 2017;5(1):95. DOI:10.1186/s40425-017-0300-z
6. Connolly SJ. Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety. *Circulation*. 1999;100(19):2025-34. DOI:10.1161/01.cir.100.19.2025
7. Dan GA, Martinez-Rubio A, Agewall S, et al; ESC Scientific Document Group. Antiarrhythmic drugs-clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP). *Europace*. 2018;20(5):731-2an. DOI:10.1093/europace/eux373
8. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, et al. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. *Circulation*. 1998;98(23):2574-9. DOI:10.1161/01.cir.98.23.2574.
9. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev*. 2001;22(2):240-54. DOI:10.1210/edrv.22.2.0427
10. Ruzieh M, Moroi MK, Aboujamou NM, et al. Meta-Analysis Comparing the Relative Risk of Adverse Events for Amiodarone Versus Placebo. *Am J Cardiol*. 2019;124(12):1889-93. DOI:10.1016/j.amjcard.2019.09.008
11. Tomisti L, Rossi G, Bartalena L, et al. The onset time of amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT) depends on AIT type. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(3):363-8. DOI:10.1530/EJE-14-0267
12. Pattison DA, Westcott J, Lichtenstein M, et al. Quantitative assessment of thyroid-to-background ratio improves the interobserver reliability of technetium-99m sestamibi thyroid scintigraphy for investigation of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Nucl Med Commun*. 2015;36(4):356-62. DOI:10.1097/MNM.0000000000000260
13. Tauveron I, Batisse-Lignier M, Maqdasy S. Enjeux liés à l'hyperthyroïdie induite par l'amiodarone [Challenges in the management of amiodarone-induced thyrotoxicosis]. *Presse Med*. 2018;47(9):746-56 [Article in French]. DOI:10.1016/j.lpm.2018.09.001.
14. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(Suppl. 6):8-158 [Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologija*. 2018;58(Suppl. 6):8-158 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2475
15. Vicente N, Cardoso L, Barros L, Carrilho F. Antithyroid Drug-Induced Agranulocytosis: State of the Art on Diagnosis and Management. *Drugs R D*. 2017;17(1):91-6. DOI:10.1007/s40268-017-0172-1
16. Cappellani D, De Marco G, Ferrarini E, et al. Identification of Two Different Phenotypes of Patients with Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis and Positive Thyrotropin Receptor Antibody Tests. *Thyroid*. 2021;31(10):1463-71. DOI:10.1089/thy.2021.0118
17. Toscano G, Bottio T, Gambino A, et al. Orthotopic heart transplantation: the bicaval technique. *Multimed Man Cardiothorac Surg*. 2015;2015:mmv035. DOI:10.1093/mmcts/mmv035

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.02.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.03.2024



OMNIDOCTOR.RU

Ультразвук-ассистированная внутрисосудистая терапия: история вопроса и перспективы развития

А.И. Аналеев, С.П. Семитко[✉], И.Е. Чернышева, Н.В. Беликов, И.В. Хайдукова, А.С. Борде, Д.Г. Иоселиани, П.С. Тимашев, В.В. Фомин

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Первое применение ультразвука в лечении сосудистой патологии относится к 1976 г. За прошедшее время опубликовано большое количество оригинальных работ, предлагающих различные концепции его использования. Разработан и с разным успехом использовался ряд технических решений, некоторые из которых получили развитие в современной медицине. В статье рассмотрены вопросы развития ультразвуковых терапевтических технологий в лечении сосудистой патологии. Освещена история методик, представлены доступные данные по перспективным направлениям дальнейшего развития, дана информация по существующим методикам и устройствам.

Ключевые слова: тромболитизис, микропузырьки, литотрипсия, катетер

Для цитирования: Аналеев А.И., Семитко С.П., Чернышева И.Е., Беликов Н.В., Хайдукова И.В., Борде А.С., Иоселиани Д.Г., Тимашев П.С., Фомин В.В. Ультразвук-ассистированная внутрисосудистая терапия: история вопроса и перспективы развития. Consilium Medicum. 2024;26(1):12–19. DOI: 10.26442/20751753.2024.1.202586

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Ultrasound-assisted intravascular therapy: history and future perspectives of development. A review

Anton I. Analeev, Sergey P. Semitko[✉], Irina E. Chernysheva, Nikita V. Belikov, Irina V. Khaydukova, Anna S. Borde, David G. Ioseliani, Peter S. Timashev, Victor V. Fomin

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

The first use of ultrasound in treating vascular disorders dates back to 1976. Since then, numerous original studies have been published, offering various concepts of its use. Many technical solutions have been developed and used with variable success, some of which have been developed in modern medicine. This article discusses the development of ultrasound therapeutic technologies in treating vascular disorders. The history of methods is described, available data on promising future areas are presented, and information on existing methods and devices is given.

Keywords: thrombolysis, microbubbles, lithotripsy, catheter

For citation: Analeev AI, Semitko SP, Chernysheva IE, Belikov NV, Khaydukova IV, Borde AS, Ioseliani DG, Timashev PS, Fomin VV. Ultrasound-assisted intravascular therapy: history and future perspectives of development. A review. Consilium Medicum. 2024;26(1):12–19. DOI: 10.26442/20751753.2024.1.202586

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Семитко Сергей Петрович** – д-р мед. наук, проф. каф. интервенционной кардиоангиологии Института профессионального образования, дир. Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: semitko_s_p@staff.sechenov.ru

Аналеев Антон Игоревич – мл. науч. сотр. лаб. технических инноваций в кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: analeev_a_i@staff.sechenov.ru

Чернышева Ирина Евгеньевна – канд. мед. наук, зам. дир. по лечебной работе Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: chernysheva_i_e@staff.sechenov.ru

Беликов Никита Владимирович – канд. техн. наук, ст. науч. сотр. лаб. технических инноваций в кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: belikov_n_v@staff.sechenov.ru

Хайдукова Ирина Витальевна – канд. техн. наук, мл. науч. сотр. лаб. технических инноваций в кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: khaydukova_i_v@staff.sechenov.ru

Борде Анна Сергеевна – канд. техн. наук, ст. науч. сотр. лаб. технических инноваций в кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: borde_a_s@staff.sechenov.ru

[✉]**Sergey P. Semitko** – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: semitko_s_p@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-1268-5145

Anton I. Analeev – Res. Assist., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: analeev_a_i@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-8500-5569

Irina E. Chernysheva – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: chernysheva_i_e@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-9707-0691

Nikita V. Belikov – Cand. Sci. (Techn.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: belikov_n_v@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0001-6564-6441

Irina V. Khaydukova – Cand. Sci. (Techn.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: khaydukova_i_v@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0003-4591-5506

Anna S. Borde – Cand. Sci. (Techn.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: borde_a_s@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0001-8359-1819

История вопроса

Медицина традиционно считалась консервативной специальностью. До последнего времени многие научные открытия медленно прокладывали себе путь к практическому применению в диагностике и лечении больных. Судьба диагностического и лечебного ультразвука (УЗ) не исключение.

Открытие братьями Пьером и Жаком Кюри (Pierre, Paul-Jacques Curie) пьезоэлектрического эффекта в 1880 г. положило начало практическому использованию ультразвуковых волн [1]. Прошло несколько десятков лет, и после трагедии «Титаника» в 1912 г. первый ультразвуковой сонар [2] применили для предотвращения столкновения судов с айсбергами, хотя сам термин «сонар» вошел в обиход намного позже [2]. На театре Первой мировой войны к подобным устройствам прибегали для обнаружения подводных лодок [2]. Позже советский ученый Сергей Яковлевич Соколов предложил способ использования УЗ для поиска дефектов в металле на производстве [3].

История диагностического УЗ в медицине началась в 1940-х годах с попыток сканировать головной мозг австрийским неврологом Карлом Теодором Дюссигом (Karl Theodore Dussick) [4]. К сожалению, полученные им изображения не имели серьезной диагностической ценности. Кроме того, энтузиазм авантюристов и захватившая всех мода на использование механических свойств УЗ привели к его безудержному использованию в физиотерапии, далеко за рамками академической медицины, что серьезно подорвало доверие к методу. Прошло еще более десяти лет, прежде чем в 1952–1956 гг. рядом исследователей (в первую очередь Дугласом Хоури, Douglass Howry) получены первые изображения (сомаграммы), пригодные для использования в клинической медицине [4]. По иронии судьбы это произошло практически одновременно с началом применения диагностического УЗ в ветеринарии. Первая публикация на эту тему датирована 1956 г. Авторы использовали «Somascor», разработанный Д. Хоури, для оценки упитанности коров [5]. Спустя несколько лет, в 1962 г. появился первый коммерчески доступный диагностический ультразвуковой аппарат [4].

Хорошо известное на тот момент свойство УЗ разрыхлять и разрушать ткани привело к идее использовать УЗ для разрушения тромба. В 1976 г. G. Trubestein и соавт. описали успешное применение внутрисосудистого волновода в тромбированной бедренной артерии собаки [6]. Публикация не получила широкой известности, но, возможно, все могло бы пойти по-другому, если бы об этом узнал Чарльз Доттер (Charles T. Dotter), который в это же время экспериментировал с внутрисосудистым тромболитизисом [7].

Серьезный толчок к исследованию терапевтического внутрисосудистого УЗ дали разработка и накопление опыта использования тромболитической фармакотерапии. Тромболитизис, впервые описанный для лечения ишемического инсульта (ИИ) Бернардом Сассманом (Bernard

Sussman) и Томасом Фитчем (Thomas Fitch) в 1958 г. [8], быстро проложил свой путь к внутрисосудистому селективному использованию. Пионерские работы Евгения Ивановича Чазова (1976 г.) продемонстрировали эффективность интракоронарного тромболитизиса при остром инфаркте миокарда (ИМ) [8], как и работы Ч. Доттера (1974 г.), незадолго до этого применившего селективный тромболитизис для лечения тромбозов периферических артерий [7].

Быстрое накопление опыта по использованию системной и селективной регионарной тромболитической терапии и стремительное развитие ангиографических технологий привели к появлению первых исследований совместного применения УЗ и фибринолитика – S. Olsson и соавт., A. Hong и соавт., H. Luo и соавт., C. Lauer и соавт. [6].

Так, S. Olsson и соавт. [9] продемонстрировали *in vitro*, что усиление эффекта стрептокиназы УЗ с частотой 1 МГц приводит к двукратному (на 49%) укорочению времени реперфузии, измеренному как время от начала введения тромболитика до полной резорбции тромба в проточной экспериментальной модели. Использование частоты 170 кГц уменьшало время полного растворения тромба на 65%! Сходные данные получили D. Nagraz и соавт. [10], работавшие с источником ультразвуковых волн частотой 0,5 МГц. Ускорение естественного лизиса тромба (без использования тромболитика) при воздействии низкочастотного УЗ с частотой 20 кГц продемонстрировано в работах U. Rosenschein и соавт., M. Ariani и соавт. [11, 12].

В 1997 г. С. Hamm и соавт. [13] опубликовали сообщение о первом успешном опыте использования внутрисосудистого ультразвукового датчика для тромболитизиса при остром ИМ. В том же году U. Rosenschein и соавт. опубликовали результаты исследования ACUTE (Analysis of Coronary Ultrasound Thrombolysis Endpoints), основанные на серии клинических наблюдений пациентов, для лечения которых использовалось экспериментальное устройство ACULYSIS System, Angiosonics [14]. Результаты, опубликованные авторами, были многообещающими, однако не превосходили по эффективности общепринятые на тот момент методики эндоваскулярного лечения.

В то же время предприняты первые попытки внешнего неинвазивного использования УЗ для усиления эффекта системной тромболитической терапии. Так, H. Luo и соавт. в 1993 г. продемонстрировали *in vitro* ускорение действия тромболитизиса при неинвазивном использовании УЗ частотой 1 МГц [15]. В 1996 г. появилось новое исследование, в котором авторы указывали на усиление тромболитического эффекта при ультразвуковом воздействии более низкого частотного диапазона около 25 кГц [16]. В том же году коллектив авторов под руководством H. Luo публикует исследование на животных, демонстрирующее не только возможность усиления тромболитического эффекта методом чрескожного воздействия УЗ на животных моделях, но и отсутствие значимого повреждения тканей при используемых режимах [17].

Иоселиани Давид Георгиевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., почетный дир. Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: davidgi@mail.ru

Тимашев Петр Сергеевич – д-р хим. наук, проф., науч. рук. Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: timashev_p_s@staff.sechenov.ru

Фомин Виктор Викторович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по инновационной и клинической деятельности, зав. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), гл. внештатный специалист общей врачебной практики Департамента здравоохранения г. Москвы. E-mail: fomin_v_v_1@staff.sechenov.ru

David G. Ioseliani – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: davidgi@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6425-7428

Peter S. Timashev – D. Sci. (Chem.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: timashev_p_s@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0001-7773-2435

Victor V. Fomin – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: fomin_v_v_1@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-2682-4417

В 2000 г. А. Alexandrov и соавт. публикуют наблюдение, которое задало тон попыткам практического использования УЗ для улучшения результатов тромболитической терапии при ИИ [18]. В опубликованной статье они приводят данные, полученные при лечении 40 пациентов с острым ИИ, которым на фоне выполнения системной тромболитической терапии непрерывно проводили транскраниальную доплерографию. Продемонстрировано, что в группе воздействия УЗ частота полного восстановления либо улучшения не менее чем на 10 баллов (по шкале NIHSS) через 1 сут вдвое превосходила таковую при традиционном подходе (40% против 27% по данным исследования NINDS rt-PA). Частота улучшения не менее чем на 4 балла в приведенном исследовании также значительно выше: 62,5% против 47%. Авторы отметили, что средняя тяжесть поражения по шкале NIHSS в основной группе была достоверно ниже, чем в группе сравнения: 14 баллов против 19 баллов. В небольшом исследовании J. Eggers и соавт. [19] также доказан благоприятный эффект ультразвуковой ассистенции при системной тромболитической терапии острого ИИ, хотя и отмечено увеличение частоты геморрагической трансформации в очаге ишемического поражения.

К сожалению, в последующем большом многоцентровом исследовании CLOTBUST, опубликованном в 2007 г., не удалось достичь сравнимых по эффективности результатов [20]. При этом авторы подчеркивали высокую зависимость метода от опыта оператора, что было лимитирующим фактором данной корпоративной работы. В целом отсутствие акустического окна в проекции средней мозговой артерии для волн мегагерцовой частоты по данным соответствующего времени встречается достаточно часто, особенно у женщин – до 27% [21], что накладывает свои ограничения на объективный анализ эффективности данной методики. Позднее попытки разработки метода, свободного от этого ограничения, в проекте CLOTBUST Hands Free, несмотря на предложение использовать оригинальное многообещающее устройство, также не были столь успешными, как пионерские работы [22]. Другое направление развития методики ультразвуковой ассистенции с использованием ультразвукового контрастного препарата (см. далее), рассмотренное в исследовании TUCSON (2009 г.), продемонстрировало определенный тренд в сторону улучшения исходов, но не сумело продемонстрировать значительного превосходства над общепринятой методикой [23].

Следует отметить, что во многих исследованиях с непонятной для нас настойчивостью использовался исключительно мегагерцовый диапазон ультразвукового воздействия, несмотря на результаты целого ряда работ, продемонстрировавших *in vitro* достоверное превосходство более низких частот. Возможно, использование низких частот ограничивалось результатами ряда первых исследований, в которых отмечена связь низкочастотного воздействия с развитием ряда побочных эффектов. Так, попытка использования частот менее 40 кГц в исследовании TRUMBI (Transcranial Low-Frequency Ultrasound-Mediated Thrombolysis in Brain Ischemia, 2005 г.) была прекращена из-за непереносимого шума в ушах испытуемых (тиннитуса), а частота 300 мГц оказалась ассоциирована с высокой (до 36%) частотой развития внутричерепных кровоизлияний. При этом авторы не только описывали развитие геморрагий в зоне эпицентра инфаркта мозга, но и отмечали наличие субарахноидальных, внутрижелудочковых кровоизлияний и кровоизлияний в паренхиме мозгового вещества, не связанного с бассейном ишемического повреждения [24].

Параллельно с разработкой темы ультразвуковой ассистенции тромболитической терапии велась работа в направлении тромболитической терапии при остром коронарном синдроме. Так, в пилотном исследовании М. Cohen и соавт. (2003 г.) на 25 пациентах продемонстрирована эффективность транс-

торакального низкочастотного УЗ для усиления эффективности системной тромболитической терапии [25].

В 2010 г. опубликовано масштабное (396 пациентов) двойное слепое рандомизированное исследование PLUS (Perfusion by ThromboLytic and UltraSound) [26]. В исследовании использовали устройство, разработанное Timi3 Systems, закрепляющееся на груди пациента и обеспечивающее ультразвуковое воздействие с частотой 28,3 кГц на протяжении 60 мин. Контрольная группа в качестве плацебо получала то же лечение, но к генератору подключался неработающий sham-датчик. Ангиограммы и записи электрокардиографии больных направляли для анализа в единый референсный центр. Исследование не сумело продемонстрировать эффективность ультразвуковой ассистенции ни по клиническим показателям (летальность и частота повторных инфарктов), ни по данным ангиографии (суррогатная оценка качества кровотока по шкале TIMI, качество перфузии миокарда по шкале TIMI frame count и по шкале MBG). Единственным достоверно лучшим показателем стала более высокая частота резолуции сегмента ST на электрокардиографии через 90 мин в группе ультразвукового воздействия.

Механизмы усиления тромболитического действия препаратов при помощи УЗ

Непосредственное воздействие УЗ на ткани и тромб реализуется целым рядом эффектов. Наиболее очевидный из них – термический, который не проявил себя в значительной степени ни в исследованиях *in vitro*, ни *in vivo*. Гораздо большее значение имеют другие механизмы и эффекты:

- физическое смещение и фрагментация тромба;
- кавитация;
- акустический поток (acoustic streaming).

Физическое смещение фрагментов тромба, описанное в исследованиях С. Wright и соавт. (2012 г.) и V. Frenkel и соавт. (2006 г.) напрямую зависело от силы акустического излучения [27, 28]. Работа К. Bader и соавт. (2015 г.) продемонстрировала прямую зависимость скорости лизиса тромба от измеренной среднеквадратичной скорости смещения под воздействием излучения субмегагерцовой частоты [27].

Акустическое течение, или акустический поток (acoustic streaming), – эффект, наблюдаемый в виде формирования потоков жидкости, окружающей тромб, способствующих лучшему проникновению тромболитического препарата в толщу тромба. С. Francis и соавт. (1995 г.) описывают обусловленное этим эффектом ускорение проникновения в тромб частиц rt-PA, помеченных радиоактивным изотопом [29]. В исследовании D. Sakharov и соавт. (2000 г.) отмечается, что ускорение лизиса тромба при перемешивании раствора сопоставимо с воздействием на жидкость УЗ с частотой 1 мГц, что также объясняется эффектом формирования потоков жидкости, индуцированных ультразвуковым воздействием [30].

Эффект кавитации, возможно, имеет наибольшее значение в реализации механизма усиления эффективности тромболитической терапии под действием УЗ из всех перечисленных. Различают два вида кавитации – гидродинамический и акустический. При воздействии УЗ наблюдается именно акустическая кавитация. Важной особенностью акустической кавитации является наличие двух ее типов – инерционной и неинерционной, или стабильной. Оба типа можно наблюдать как отдельно, так и в совокупности. Механизмы их воздействия на тромб имеют различия. Инерционная кавитация представляет собой образование в жидкости парогазовых полостей вследствие растяжения жидкости во время отрицательного полупериода колебаний в акустической волне. После наступления полупериода сжатия эти полости схлопываются, или имплозируются, вызывая образование ударной волны, высвобождение световой

энергии (так называемый эффект сонолюминесценции, представляющий собой отдельный любопытный физический феномен) и образование свободных радикалов, по данным P. Riesz и соавт., 1992 г. [31]. При формировании и схлопывании кавитационного пузырька на границе жидкости и тромба формируется так называемый джет – струя жидкости, направленная в сторону тромба и достигающая скорости 1 км/с [32]. По данным H. Weiss и соавт. (2013 г.), эти струи, направленные в сторону тромба, не только способствуют распространению препарата в толщу тромба, но и приводят к его деформации и разрушению [33].

Формирование и разрушение пузырьков по механизму инерционной кавитации приводит к появлению широкополосного акустического сигнала. Y. Chuang и соавт. (2010 г.) продемонстрировали положительную корреляцию между появлением соответствующего сигнала и тромболитической активностью *in vitro* [34]. Тем не менее исследование J. Wu и соавт. (2014 г.) показало неоднозначные результаты, возможно, свидетельствующие об обратном ослаблении тромболитического эффекта при избыточном нарастании интенсивности кавитации [35].

Неинерционная, или стабильная, кавитация характеризуется возникновением длительно существующих стабильных пузырьков, по периферии которых за счет акустического течения возникают достаточно мощные потоки жидкости, значительно увеличивающие тромболитическую активность. Важным отличием неинерционной кавитации является возможность ее возникновения при воздействии УЗ достаточно низкой мощности [36].

Возникновение и формирование кавитации в значительной степени потенцируется наличием исходных неоднородностей среды, в качестве которых могут быть с успехом использованы ультразвуковые контрастные вещества – так называемые микропузырьки.

Микропузырьки

Микропузырьки (microbubbles) – принятый в англоязычной литературе термин для обозначения пузырьков с типичным размером 1–10 мкм, используемых в медицине, как правило, в качестве ультразвуковых контрастных препаратов. T. Porter и соавт. в 1996 г. продемонстрировали усиление тромболитического эффекта УЗ при введении в кровь ультразвукового контраста с 24 до 43% *in vitro* [37]. В опубликованной в 1997 г. подробной работе T. Nishioka и соавт. на серии экспериментов *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали, что чрескожное применение низкочастотного (20–24 кГц) УЗ в сочетании с введением ультразвукового контрастного препарата (EchoGen) значительно ускоряет процесс лизиса тромба даже без использования тромболитика [38]. Введение EchoGen в экспериментах на животных моделях (бедренная артерия кролика) с ангиографическим контролем значительно усиливала литическое действие УЗ. Авторы продемонстрировали, что применение одного только УЗ (24 кГц) привело к реканализации артерии через 60 мин (до уровня TIMI 2) лишь в 1 случае из 11, тогда как введение контраста обеспечило восстановление кровотока до уровня TIMI 3 в 7 случаях из 11 и до уровня TIMI 1–2 еще в 2 случаях, доведя суммарную эффективность воздействия до 9 случаев из 11. Следует отметить однако, что использованная мощность датчика была достаточно высокой и приводила к выраженной местной реакции в области применения и к развитию участков локального некроза сосудистой стенки по данным гистологического исследования материала [38].

В 2009 г. опубликовано первое значительное исследование TUCSON, изучавшее эффект совместного воздействия УЗ, ультразвукового контрастного препарата и тромболитика при ИИ. Авторы продемонстрировали безопасность подхода и заметный тренд на ускорение реперфузии и улучшение клинических исходов при использовании

комбинированного подхода [23]. Сходные результаты продемонстрировало опубликованное годом ранее небольшое исследование A. Alexandrov и соавт. [39].

Поскольку ультразвуковой контраст представляет собой микропузырьки, активно кавитирующие под воздействием УЗ, перспективной является идея селективного транспорта с их помощью тромболитического средства (алтеплазы или урокиназы), активирование высвобождения лекарства непосредственно в целевой области. G. Shaw и соавт. опубликовали в 2009 г. исследование *in vitro*, продемонстрировавшее способ нагрузки препаратом микропузырьков и значительное увеличение тромболитической активности при подобном подходе по сравнению с конвенционным использованием тромболитика либо с использованием микропузырьков с лекарственным препаратом без внешнего воздействия УЗ [40]. *In vivo*, на животной модели, этот вывод подтвердили работы S. Laing и соавт. в 2011 г. [41].

Еще одной перспективой развития стала возможность создания так называемых таргетированных микропузырьков с тропностью к различным рецепторам, например к гликопротеиновым рецепторам P_{IIb}/P_{IIIa}. Такие микропузырьки получили название *immunobubbles*. Принцип их создания и эффект *in vivo*, на животной модели, продемонстрировали X. Wang и соавт. в работах, опубликованных в 2016 г. [42].

Не менее перспективным представляется дальнейший вектор развития технологии таргетированных, или целенаправленных, микропузырьков, содержащих лекарственный препарат, например цитостатик или тромболитик. Эта идея исследована *in vitro* X. Hua и соавт. в 2010 г. [43]. В 2014 г. под его же руководством группа исследователей продемонстрировала работоспособность концепции микропузырьков как целенаправленных носителей лекарственных препаратов на животной модели. В работе показано, что, хотя эффективность подобной терапии не превосходит эффективность системного введения тромболитика с ультразвуковым усилением и использования ненагруженных нетаргетированных микропузырьков, необходимая доза тромболитика для достижения реперфузии была меньше на порядок – 0,06 мг/кг против 0,9 мг/кг [44]. В 2016 г. Y. Zhu и соавт. в подобных исследованиях успешно использовали урокиназу вместо алтеплазы [45]. X. Zhu и соавт. и упоминавшиеся ранее H. Luo и соавт. выполняли опыты с другими препаратами для нагрузки микросфер, например паклитакселом. X. Zhu и соавт. в 2016 г. продемонстрировали эффективность этого подхода в виде значительного снижения пролиферации неоинтимы на животной модели – подвздошной артерии кролика [46].

Следующим любопытным направлением развития идеи микропузырьков можно считать работы M. de Saint Victor и соавт. (2017 г.), продемонстрировавшие на потоковой модели (*in vitro*) принципиальную возможность создания и управления магнитными частицами [47]. Насколько нам известно, хотя подобная концепция и не нова, она еще не была испытана *in vivo*.

Рядом авторов в качестве относительного недостатка микропузырьков отмечается их сравнительно низкая стабильность и малое время полужизни, измеряемое минутами, и относительно большой размер частиц (1–10 мкм), что в совокупности снижает их эффективность и способность к проникновению в тромб. D. Rajek и соавт. в 2014 г. опубликовали исследование, демонстрирующее эффективность следующего поколения микропузырьков, названного микрокаплями (англ. – *phase-change nanodroplets*) перфлюорокарбона (перфлюоропентана и перфлюорогексана) [48]. Исследование S. Guo и соавт. в 2019 г. продемонстрировало высокую способность микрокапель к индукции кавитации и к уменьшению размеров фрагментов тромба, получаемых при реперфузии [49].

Необходимо учитывать совершенствующую практику оказания эндоваскулярной помощи больным с острыми сосудистыми тромбозами. В небольших (до 100 пациентов) рандомизированных исследованиях М. Aguiar и соавт. (2020 г.) и Н. Chiang (2023 г.) показали положительное влияние УЗ в сочетании с микропузырьками на динамику восстановления функции левого желудочка у больных, получивших первичное чрескожное вмешательство по поводу острого ИМ с подъемом сегмента ST [50, 51].

К сожалению, несмотря на накопленный массив многообещающих данных, их практическая реализация затруднена отсутствием доказательной базы. У скептического читателя может сложиться впечатление, что история УЗ-ассистированного тромболитика – это затянувшаяся серия неудачных экспериментов. И это был бы абсолютно неверный вывод. Зачастую определяющим является финансовая перспектива внедрения того или иного метода или устройства с учетом объема предполагаемого рынка. Тем не менее одно техническое решение все же дошло до практической медицины, где успешно себя зарекомендовало.

УЗ-ассистированный катетерный тромболитик. Система EKOS

Как сказано выше, внутрисосудистый ультразвуковой катетер для разрушения тромба впервые описан и применен на животной модели еще в 1976 г. (G. Trubestein и соавт.), с тех пор техническая мысль не останавливалась. К 1997 г. зарегистрирована ультразвуковая интракоронарная система ACULYSIS System (Angiosonics) и опубликованы первые исследования [14]. Стремительное развитие технологии изготовления стентов, баллонных и аспирационных техник отклонило вектор развития практического применения УЗ-ассистированных методик. В 2004 г. получила разрешение Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration) первая модель катетера EKOS – EKOS EndoWave [52]. Это трехкомпонентное устройство, состоящее из генератора, катетера с порами для доставки препарата (5,2 Fr, 106 см) и ультразвукового сердечника с тремя трансдюсерами (рис. 1).

Рабочая частота ультразвуковых датчиков составляет 2 мГц. Регулировка мощности осуществляется автоматически согласно данным, получаемым с размещенных на катетере термопар. С 2005 г. данное устройство применяют для лечения артериальных тромбозов нижних конечностей. Т. McNamara и соавт. (2005 г.) опубликовали исследование по результатам лечения 51 пациента с 54 окклюзированными сосудами [52]. Успех вмешательства с использованием системы EKOS EndoWave в виде полной резорбции тромба отмечался в 85,2% случаев, частичная резорбция тромба отмечалась в 7,4%. Среднее время введения тромболитика составило 17,3 ч, при этом сообщалось всего об одном случае развития клинически значимого геморрагического осложнения. В 2007 г. С. Wissgott и соавт. опубликовали результаты исследования PARES [53], в котором использовали систему EKOS Lysus для лечения 25 пациентов со 100% успехом вмешательства при среднем времени введения тромболитика 16,8 ч и средней дозе препарата (t-PA – рекомбинантный тканевой активатор плазминогена) 17 мг. В двух случаях дополнительно применяли тромбоаспирацию, отметили один эпизод кровотечения по причине непреднамеренного удаления интродьюсера.

В обоих исследованиях использование катетера EKOS значительно увеличивало эффективность лечения по сравнению с методикой прямого катетерного тромболитика. Так, в большом (246 пациентов) исследовании TOPAS (1998 г.) катетерный тромболитик (без ультразвуковой ассистенции) приводил к полной реканализации артерии лишь в 67,9% случаев, и частичной реканализации – в 11,8%. При этом среднее время введения препарата, которое требо-

Рис. 1. Первая модель катетера EKOS – EKOS EndoWave.

Приводится с разрешения С. Owens [52].



валось для достижения эффекта, составляло более 1 сут (24,4 ч) при частоте кровотечений 12,5% [54].

Успех применения УЗ-ассистированных методик в периферических артериях привел к распространению подхода на лечение венозных тромбозов. R. Raabe в 2006 г. опубликовал данные об успешном применении EKOS EndoWave у 45 пациентов, из которых в 71% случаев достигнута полная реперфузия и в 20% – частичная. Среднее время введения препарата составило 24,7 ч, частота геморрагических осложнений – 4,4% [52]. Эффективность использования УЗ-ассистированного тромболитика значительно превосходила эффективность прямого транскатетерного тромболитика: по данным National Venous Thrombosis Registry, при катетерном тромболитике полная реканализация отмечалась менее чем у 1/3 больных [52].

Следующим перспективным направлением, в котором использование EKOS достигло успеха, стала тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). В 2014 г. N. Kucher и соавт. опубликовали данные рандомизированного исследования ULTIMA, демонстрирующего превосходство EKOS над антикоагулянтной терапией у больных с ТЭЛА промежуточного риска [55]. EKOS показал значительное превосходство в отношении улучшения функции правого желудочка через 1 сут и через 90 дней при сопоставимом профиле безопасности. Успешное применение устройства у больных с ТЭЛА промежуточного риска дало возможность распространить методику на группу более тяжелых пациентов. Уже в 2015 г. G. Piazza и соавт. опубликовали результаты исследования SEATTLE II, полученные при лечении 150 пациентов с массивной (31 пациент) и субмассивной (119 пациентов) ТЭЛА [56]. Согласно авторам, использование катетера EKOS привело к значительному и достоверному улучшению функции правого желудочка (снижение соотношения диаметров правого и левого желудочков с 1,55 до 1,13), к снижению давления в легочной артерии (51,4 мм рт. ст. против 36,9 мм рт. ст.). Авторы сообщили о 10 геморрагических осложнениях, один случай оказался тяжелым (гематома области доступа). Во всех случаях использовали низкие (20–24 мг) дозы алтеплазы и длительное 12–24-часовое ультразвуковое воздействие.

В 2018 г. исследование OPTALYSE продемонстрировало возможность снижения дозы тромболитика и времени ультразвукового воздействия (до 4–12 мг и 2–6 ч соответственно) у 101 пациента с субмассивной ТЭЛА с сохранением высокой эффективности и безопасности такого под-

Рис. 2. Катетер EKOS+ (изображение от производителя устройства – Boston Scientific).

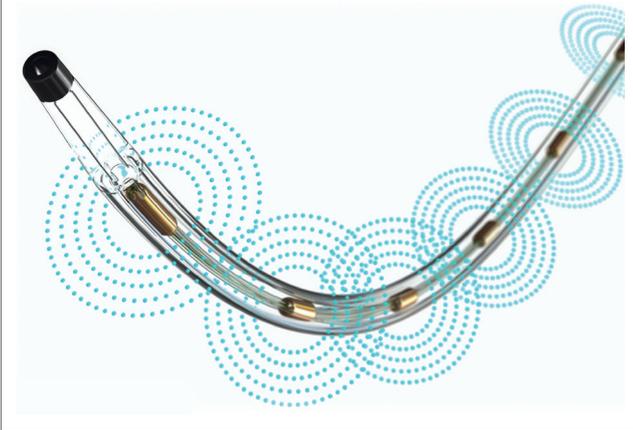


Рис. 3. Устройство Shockwave (изображение от производителя устройства Shockwave Medical).



хода [57]. Эти же выводы на базе почти 1,5 тыс. больных подтвердило исследование KNOCOUT, результаты которого опубликованы в 2021 г. [58].

В настоящее время проводится рандомизированное многоцентровое исследование НИ-РЕИТНО, которое нацелено на дальнейшее расширение доказательной базы метода инвазивного УЗ-ассистированного тромболитика у больных с субмассивной и массивной ТЭЛА [59].

В 2021 г. выпущен обновленный вариант катетера – EKOS+ (рис. 2), с увеличенной на 50% мощностью. J. Vock (2023 г.) сообщает, что за счет увеличения мощности реперфузия и клинический эффект наступают быстрее, что особенно важно в случаях тяжелой массивной тромбоэмболии [60].

Основными недостатками системы EKOS, к сожалению, являются как высокая стоимость, так и высокотехнологичная инвазивная методика, то есть необходимость установки катетера рентген-операционной бригадой опытных специалистов.

Внутрисосудистая литотрипсия. Система SHOCKWAVE

Головокружительная скорость развития техники коронарных вмешательств оставила внутрисосудистый ультразвуковой катетер для тромболитика, использованный в ряде исследований конца 1990-х годов, за пределами пристального внимания рынка. На данном этапе развития

более простые и дешевые инструменты обеспечивают высокоэффективную борьбу с коронарным тромбозом для восстановления антеградного кровотока в инфаркт-связанной артерии. Однако борьба за качество миокардиальной реперфузии не перестала быть актуальной, что гарантирует ренессанс интереса к дополнительным ультразвуковым методам повышения эффективности лечения на следующем витке развития.

Так, например, неожиданный новый толчок к развитию получил метод внутрисосудистой ультразвуковой литотрипсии в 2009 г., когда о себе заявила технология Shockwave, соединившая преимущества хорошо известной баллонной технологии внутрисосудистого ремоделирования с ультразвуковым воздействием – но не на тромб, а на атерокальциноз, представляющий собой серьезную проблему для эффективного восстановления нормального просвета как коронарных, так и периферических артерий.

Современное устройство Shockwave является трехкомпонентной системой, состоящей из генератора, устройства управления и полуконформного баллонного катетера длиной 12 мм и диаметром от 2,5 до 4 мм в коронарном исполнении и длиной 60 мм и диаметром от 3,5 до 8 мм в исполнении для периферических артерий (рис. 3). Внутри баллона расположены два ультразвуковых излучателя – трансдюсера.

Устройство предполагает раздувание баллона небольшим (до 4 атм) давлением в зоне ригидного циркулярного кальцинированного поражения артерии и проведения одного и более циклов ультразвукового воздействия, состоящих из серии 10 последовательных ультразвуковых импульсов с частотой 60–120 Гц (1 или 2 импульса в секунду).

Значительное число исследований (DISRUPT-CAD I-IV, DISRUPT-PAD I-III, DISRUPT-BTK I-II), проведенных производителем, продемонстрировали безопасность и эффективность устройства в коронарном и периферическом артериальном русле. Эффект использования устройства в виде контролируемой фрагментации циркулярно залегающего в стенке артерии кальция демонстрировали с помощью методов внутрисосудистой визуализации: оптической когерентной томографии (С. Salazar и соавт., J. Vainer и соавт., U. Carillo и соавт., 2019 г.) и внутрисосудистого УЗ в работе J. Yeoh и соавт., 2019 г. [61]. Единственным специфическим осложнением, отличным от осложнений стандартной баллонной ангиопластики, была выраженная эктопическая активность во время ультразвукового воздействия, описанная S. Wilson и соавт. [62]. Внятного патофизиологического объяснения этому феномену пока не получено, и его клиническая значимость остается неясной.

В 2021 г. E. Messas и соавт. опубликовали первое проведенное на людях (first-in-human) исследование эффекта транскаортального использования ультразвукового датчика Valvosoft® (Cardiawave) у больных с тяжелым аортальным стенозом, которых по различным причинам (коморбидность, отсутствие сосудистого доступа) не рассматривали в качестве кандидатов на хирургическое либо эндоваскулярное протезирование аортального клапана [63]. Исследование продемонстрировало статистически незначимое увеличение площади раскрытия аортального клапана и снижение трансаортального градиента давления. В конце 2023 г. исследователи дополнительно сообщили, что количество больных, получивших лечение устройством Valvosoft®, достигло 40 человек [64].

Направленное ультразвуковое воздействие имеет очевидные широкие научные и практические перспективы применения как с целью изменения характеристик, так и с целью разрушения патологических тканей и структур не только в области лечения сосудистой патологии, но и в нейрорепаративной, онкологии и многих других направлениях медицины. В заключение обзора счи-

таем необходимым подчеркнуть, что внутрисосудистые ультразвуковые терапевтические методики непрерывно развиваются, находя все новые области применения и ринкарнируя старые в условиях открывающихся технологических возможностей.

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

Disclosure 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.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Manbachi A, Cobbold RS. Development and application of piezoelectric materials for ultrasound generation and detection. *Ultrasound*. 2011;19(4):187-96. DOI:10.1258/ult.2011.011027
- Zimmerman D. Paul Langevin and the discovery of active sonar or asdic. *The Northern Mariner*. 2002;12(1):39-52. DOI:10.25071/2561-546572
- Соколов С.Я. Ультразвуковые колебания и их применение. *Заводская лаборатория*. 1935;(5):527-38 [Sokolov S. Ya. Ul'trazvukovye kolebaniia i ikh primenenie. *Zavodskaja laboratoria*. 1935;(5):527-38 (in Russian)].
- Kaproth-Joslin KA, Nicola R, Dogra VS. The History of US: From Bats and Boats to the Bedside and Beyond: RSNA Centennial Article. *Radiographics*. 2015;35(3):960-70. DOI:10.1148/rg.2015140300
- Stouffer JR. History of ultrasound in animal science. *J Ultrasound Med*. 2004;23(5):577-84. DOI:10.7863/jum.2004.23.5.577
- Siegel RJ, Luo H. Ultrasound thrombolysis. *Ultrasonics*. 2008;48(4):312-20. DOI:10.1016/j.ultras.2008.03.010
- Payne MM. Charles Theodore Dotter. The father of intervention. *Tex Heart Inst J*. 2001;28(1):28-38.
- Кесов П.Г., Рейтблат О.М., Сафуллина З.М., Шалаев С.В. Эволюция тромболитической терапии в лечении инфаркта миокарда. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014;10(5):554-8 [Kesov PG, Reytblat OM, Safullina ZM, Shalaev SV. Evolution of thrombolytic therapy in the treatment of myocardial infarction. *Ration Pharmacother Cardio*. 2014;10(5):554-8 (in Russian)].
- Olsson SB, Johansson B, Nilsson AM, et al. Enhancement of thrombolysis by ultrasound. *Ultrasound Med Biol*. 1994;20(4):375-82. DOI:10.1016/0301-5629(94)90006-x
- Harpaz D, Chen X, Francis CW, et al. Ultrasound enhancement of thrombolysis and reperfusion in vitro. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21(6):1507-11. DOI:10.1016/0735-1097(93)90331-t
- Ariani M, Fishbein MC, Chae JS, et al. Dissolution of peripheral arterial thrombi by ultrasound. *Circulation*. 1991;84(4):1680-8. DOI:10.1161/01.cir.84.4.1680
- Rosenschein U, Bernstein JJ, DiSegni E, et al. Experimental ultrasonic angioplasty: disruption of atherosclerotic plaques and thrombi in vitro and arterial recanalization in vivo. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(3):711-7. DOI:10.1016/0735-1097(90)90651-5
- Hamm CW, Steffen W, Terres W, et al. Intravascular therapeutic ultrasound thrombolysis in acute myocardial infarctions. *Am J Cardiol*. 1997;80(2):200-4. DOI:10.1016/s0002-9149(97)00318-4
- Rosenschein U, Roth A, Rassin T, et al. Analysis of coronary ultrasound thrombolysis endpoints in acute myocardial infarction (ACUTE trial). Results of the feasibility phase. *Circulation*. 1997;95(6):1411-6. DOI:10.1161/01.cir.95.6.1411
- Luo H, Steffen W, Cercsek B, et al. Enhancement of thrombolysis by external ultrasound. *Am Heart J*. 1993;125(6):1564-9. DOI:10.1016/0002-8703(93)90741-q
- Luo H, Nishioka T, Berglund H, et al. Effect of External Ultrasound Frequency on Thrombus Disruption in Vitro. *J Thromb Thrombolysis*. 1996;3(1):63-6. DOI:10.1007/BF00226413
- Luo H, Nishioka T, Fishbein MC, et al. Transcutaneous ultrasound augments lysis of arterial thrombi in vivo. *Circulation*. 1996;94(4):775-8. DOI:10.1161/01.cir.94.4.775
- Alexandrov AV, Demchuk AM, Felberg RA, et al. High rate of complete recanalization and dramatic clinical recovery during tPA infusion when continuously monitored with 2-MHz transcranial doppler monitoring. *Stroke*. 2000;31(3):610-4. DOI:10.1161/01.str.31.3.610
- Eggers J, Koch B, Meyer K, et al. Effect of ultrasound on thrombolysis of middle cerebral artery occlusion. *Ann Neurol*. 2003;53(6):797-800. DOI:10.1002/ana.10590
- Tsvigoulis G, Alexandrov AV. Ultrasound-enhanced thrombolysis in acute ischemic stroke: potential, failures, and safety. *Neurotherapeutics*. 2007;4(3):420-7. DOI:10.1016/j.nurt.2007.05.012
- Hoksbergen AW, Legemate DA, Ubbink DT, Jacobs MJ. Success rate of transcranial color-coded duplex ultrasonography in visualizing the basal cerebral arteries in vascular patients over 60 years of age. *Stroke*. 1999;30(7):1450-5. DOI:10.1161/01.str.30.7.1450
- Barreto AD, Alexandrov AV, Shen L, et al. CLOTBUST-Hands Free: pilot safety study of a novel operator-independent ultrasound device in patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2013;44(12):3376-81. DOI:10.1161/STROKEAHA.113.002713
- Molina CA, Barreto AD, Tsvigoulis G, et al. Transcranial ultrasound in clinical sonothrombolysis (TUCSON) trial. *Ann Neurol*. 2009;66(1):28-38. DOI:10.1002/ana.21723
- Daffertshofer M, Gass A, Ringleb P, et al. Transcranial low-frequency ultrasound-mediated thrombolysis in brain ischemia: increased risk of hemorrhage with combined ultrasound and tissue plasminogen activator: results of a phase II clinical trial. *Stroke*. 2005;36(7):1441-6. DOI:10.1161/01.STR.0000170707.86793.1a
- Cohen MG, Tuero E, Bluguermann J, et al. Transcutaneous ultrasound-facilitated coronary thrombolysis during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2003;92(4):454-7. DOI:10.1016/s0002-9149(03)00666-0
- Hudson M, Greenbaum A, Brenton L, et al. Adjunctive transcutaneous ultrasound with thrombolysis: results of the PLUS (Perfusion by Thrombolytic and UltraSound) trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3(3):352-9. DOI:10.1016/j.jcin.2009.11.020
- Goel L, Jiang X. Advances in Sonothrombolysis Techniques Using Piezoelectric Transducers. *Sensors (Basel)*. 2020;20(5):1288. DOI:10.3390/s20051288
- Frenkel V, Oberoi J, Stone MJ, et al. Pulsed high-intensity focused ultrasound enhances thrombolysis in an in vitro model. *Radiology*. 2006;239(1):86-93. DOI:10.1148/radiol.2391042181
- Francis CW, Blinc A, Lee S, Cox C. Ultrasound accelerates transport of recombinant tissue plasminogen activator into clots. *Ultrasound Med Biol*. 1995;21(3):419-24. DOI:10.1016/0301-5629(94)00119-x
- Sakharov DV, Hekkenberg RT, Rijken DC. Acceleration of fibrinolysis by high-frequency ultrasound: the contribution of acoustic streaming and temperature rise. *Thromb Res*. 2000;100(4):333-40. DOI:10.1016/s0049-3848(00)00319-4
- Riesz P, Kondo T. Free radical formation induced by ultrasound and its biological implications. *Free Radic Biol Med*. 1992;13(3):247-70. DOI:10.1016/0891-5849(92)90021-8
- Brujan EA, Ikeda T, Matsumoto Y. Jet formation and shock wave emission during collapse of ultrasound-induced cavitation bubbles and their role in the therapeutic applications of high-intensity focused ultrasound. *Phys Med Biol*. 2005;50(20):4797-809. DOI:10.1088/0031-9155/50/20/004
- Weiss HL, Selvaraj P, Okita K, et al. Mechanical clot damage from cavitation during sonothrombolysis. *J Acoust Soc Am*. 2013;133(5):3159-75. DOI:10.1121/1.4795774
- Chuang YH, Cheng PW, Chen SC, et al. Effects of ultrasound-induced inertial cavitation on enzymatic thrombolysis. *Ultrason Imaging*. 2010;32(2):81-90. DOI:10.1177/016173461003200202
- Wu J, Xie F, Kumar T, et al. Improved sonothrombolysis from a modified diagnostic transducer delivering impulses containing a longer pulse duration. *Ultrasound Med Biol*. 2014;40(7):1545-53. DOI:10.1016/j.ultrasmedbio.2014.01.015
- Bader KB, Holland CK. Gauging the likelihood of stable cavitation from ultrasound contrast agents. *Phys Med Biol*. 2013;58(1):127-44. DOI:10.1088/0031-9155/58/1/127
- Porter TR, Xie F, Li S, et al. Increased ultrasound contrast and decreased microbubble destruction rates with triggered ultrasound imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 1996;9(5):599-605. DOI:10.1016/s0894-7317(96)90054-1
- Nishioka T, Luo H, Fishbein MC, et al. Dissolution of thrombotic arterial occlusion by high intensity, low frequency ultrasound and dodecafluoropentane emulsion: an in vitro and in vivo study. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(2):561-8. DOI:10.1016/s0735-1097(97)00182-4
- Alexandrov AV, Mikulic R, Ribo M, et al. A pilot randomized clinical safety study of sonothrombolysis augmentation with ultrasound-activated perflutren-lipid microspheres for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2008;39(5):1464-9. DOI:10.1161/STROKEAHA.107.505727
- Shaw GJ, Meunier JM, Huang SL, et al. Ultrasound-enhanced thrombolysis with tPA-loaded echogenic liposomes. *Thromb Res*. 2009;124(3):306-10. DOI:10.1016/j.thromres.2009.01.008
- Laing ST, Moody M, Smulevitz B, et al. Ultrasound-enhanced thrombolytic effect of tissue plasminogen activator-loaded echogenic liposomes in an in vivo rabbit aorta thrombus model – brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(6):1357-9. DOI:10.1161/ATVBAHA.111.225938
- Wang X, Gkanatsas Y, Palasubramaniam J, et al. Thrombus-Targeted Theranostic Microbubbles: A New Technology towards Concurrent Rapid Ultrasound Diagnosis and Bleeding-free Fibrinolytic Treatment of Thrombosis. *Theranostics*. 2016;6(5):726-38. DOI:10.7150/thno.14514
- Hua X, Liu P, Gao YH, et al. Construction of thrombus-targeted microbubbles carrying tissue plasminogen activator and their in vitro thrombolysis efficacy: a primary research. *J Thromb Thrombolysis*. 2010;30(1):29-35. DOI:10.1007/s11239-010-0450-z

44. Hua X, Zhou L, Liu P, et al. In vivo thrombolysis with targeted microbubbles loading tissue plasminogen activator in a rabbit femoral artery thrombus model. *J Thromb Thrombolysis*. 2014;38(1):57-64. DOI:10.1007/s11239-014-1071-8
45. Zhu Y, Guan L, Mu Y. Combined Low-Frequency Ultrasound and Urokinase-Containing Microbubbles in Treatment of Femoral Artery Thrombosis in a Rabbit Model. *PLoS One*. 2016;11(12):e0168909. DOI:10.1371/journal.pone.0168909
46. Zhu X, Guo J, He C, et al. Ultrasound triggered image-guided drug delivery to inhibit vascular reconstruction via paclitaxel-loaded microbubbles. *Sci Rep*. 2016;6:21683. DOI:10.1038/srep21683
47. De Saint Victor M, Carugo D, Barnsley LC, et al. Magnetic targeting to enhance microbubble delivery in an occluded microarterial bifurcation. *Phys Med Biol*. 2017;62(18):7451-70. DOI:10.1088/1361-6560/aa858f
48. Pajek D, Burgess A, Huang Y, Hynynen K. High-intensity focused ultrasound sonothrombolysis: the use of perfluorocarbon droplets to achieve clot lysis at reduced acoustic power. *Ultrasound Med Biol*. 2014;40(9):2151-61. DOI:10.1016/j.ultrasmedbio.2014.03.026
49. Guo S, Guo X, Wang X, et al. Reduced clot debris size in sonothrombolysis assisted with phase-change nanodroplets. *Ultrason Sonochem*. 2019;54:183-91. DOI:10.1016/j.ultsonch.2019.02.001
50. Aguiar MOD, Tavares BG, Tsutsui JM, et al. Sonothrombolysis Improves Myocardial Dynamics and Microvascular Obstruction Preventing Left Ventricular Remodeling in Patients With ST Elevation Myocardial Infarction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2020;13(4):e009536. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.119.009536
51. Chiang HP, Aguiar MOD, Tavares BG, et al. The Impact of Sonothrombolysis on Left Ventricular Diastolic Function and Left Atrial Mechanics Preventing Left Atrial Remodeling in Patients With ST Elevation Acute Myocardial Infarction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2023;36(5):504-13. DOI:10.1016/j.echo.2022.12.010
52. Owens CA. Ultrasound-Enhanced Thrombolysis: EKOS EndoWave Infusion Catheter System. *Semin Intervent Radiol*. 2008;25(1):37-41. DOI:10.1055/s-2008-1052304
53. Wissgott C, Richter A, Kamusella P, Steinkamp HJ. Treatment of critical limb ischemia using ultrasound-enhanced thrombolysis (PARES Trial): final results. *J Endovasc Ther*. 2007;14(4):438-43. DOI:10.1177/152660280701400402
54. Ouriel K, Veith FJ, Sasahara AA. A comparison of recombinant urokinase with vascular surgery as initial treatment for acute arterial occlusion of the legs. Thrombolysis or Peripheral Arterial Surgery (TOPAS) Investigators. *N Engl J Med*. 1998;338(16):1105-11. DOI:10.1056/NEJM199804163381603
55. Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation*. 2014;129(4):479-86. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005544
56. Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, et al; SEATTLE II Investigators. A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Ultrasound-Facilitated, Catheter-Directed, Low-Dose Fibrinolysis for Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism: The SEATTLE II Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(10):1382-92. DOI:10.1016/j.jcin.2015.04.020
57. Tapson VF, Sterling K, Jones N, et al. A Randomized Trial of the Optimum Duration of Acoustic Pulse Thrombolysis Procedure in Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism: The OPTALYSE PE Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(14):1401-10. DOI:10.1016/j.jcin.2018.04.008
58. Goldhaber S, Konstantinides SV, Meneveau N, et al. International EkoSonic Registry of the Treatment and Clinical Outcomes of Patients with Pulmonary Embolism Prospective Cohort 3-month Data Release. Available at: <https://www.bostonscientific.com/content/dam/bostonscientific/pi/portfolio-group/vascular-surgery/ekos/campaign/clinical-evidence/ekos-knockout-data-summary.pdf.coredownload.pdf>. Accessed: 12.09.2023
59. Klok FA, Piazza G, Sharp ASP, et al. Ultrasound-facilitated, catheter-directed thrombolysis vs anticoagulation alone for acute intermediate-high-risk pulmonary embolism: Rationale and design of the HI-PEITHO study. *Am Heart J*. 2022;251:43-53. DOI:10.1016/j.ahj.2022.05.011
60. Bock J. Treating pulmonary embolism with EKOSTM Endovascular System: A clinician's perspective. *Digital Insert Endovascular Today*. 2023;22(9):1-3.
61. Forero MNT, Daemen J. The Coronary Intravascular Lithotripsy System. *Interv Cardiol*. 2019;14(3):174-81. DOI:10.15420/icr.2019.18.R1
62. Wilson SJ, Spratt JC, Hill J, et al. Incidence of „shocktopics“ and asynchronous cardiac pacing in patients undergoing coronary intravascular lithotripsy. *EuroIntervention*. 2020;15(16):1429-35. DOI:10.4244/EIJ-D-19-00484
63. Messas E, IJsselmuiden A, Goudot G, et al. Feasibility and Performance of Noninvasive Ultrasound Therapy in Patients With Severe Symptomatic Aortic Valve Stenosis: A First-in-Human Study. *Circulation*. 2021;143(9):968-70. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050672
64. Messas E, IJsselmuiden A, Trifunović-Zamaklar D, et al. Treatment of severe symptomatic aortic valve stenosis using non-invasive ultrasound therapy: A cohort study. *Lancet*. 2023;402(10419):2317-25. DOI:10.1016/S0140-6736(23)01518-0

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.01.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.03.2024



OMNIDOCTOR.RU

Возможности неинвазивной диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом

Л.И. Салаямова, К.И. Павленко, А.А. Хромова, В.Э. Олейников✉

ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза, Россия

Аннотация

Обоснование. Несмотря на общемировую тенденцию к снижению смертности от сердечно-сосудистой патологии атеросклеротического генеза, данная группа заболеваний продолжает занимать лидирующие позиции в структуре инвалидности и смертности среди населения многих стран.

Цель. Выявление неинвазивных маркеров поражения артериальной стенки, ассоциированных с наличием артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС), у лиц моложе 55 лет.

Материалы и методы. В исследование включен 81 человек. Из них выделены три группы: 1-я (n=31) – контрольная группа практически здоровых лиц, средний возраст – 43 (40; 48) года; 2-я группа (n=21) – больные с ИБС без анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), средний возраст – 45,5±6,1 года; 3-я группа (n=29) – пациенты с АГ без ИБС, средний возраст – 47 (35; 50) лет. Обследуемым определяли параметры биохимического анализа крови, проводили объемную сфигмографию и пробу с постокклюзионной реактивной гиперемией.

Результаты. В группах пациентов с ИБС и АГ зарегистрированы негативные изменения липидного профиля и более высокий уровень глюкозы по сравнению со здоровыми лицами. По результатам объемной сфигмографии скорость распространения пульсовой волны в артериях преимущественно эластического типа (R/L-PWV) в 1-й группе составила 10,1±1,7 м/с, во 2-й – 12,9±1,8 м/с, в 3-й – 13,1 (12; 14) м/с ($p_{1-2}=0,029$; $p_{1-3}<0,001$); сердечно-лодыжечный сосудистый индекс – 6,5±0,7, 7,7 (7; 8,7) и 7,8 (7,3; 8,4) соответственно ($p_{1-2}<0,001$; $p_{1-3}<0,001$). Согласно данным пробы с постокклюзионной реактивной гиперемией продемонстрирована сопоставимо высокая частота патологических значений потокозависимой вазодилатации (ПЗВД) и индекса реактивности у пациентов с ИБС и АГ ($p_{1-2}<0,05$; $p_{1-3}<0,05$). Разработана многофакторная модель неинвазивной диагностики ИБС у лиц без анамнеза ССЗ, включающая холестерин липопротеидов невысокой плотности, R/L-PWV, ПЗВД. Для больных АГ факторами риска наличия в анамнезе заболевания оказались глюкоза, показатели липидного обмена, R/L-PWV, скорость распространения пульсовой волны в артериях мышечного типа, индекс аугментации, биологический возраст, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, ПЗВД, индекс реактивности.

Заключение. Полученные результаты подтверждают важность комплексного подхода при скрининговой диагностике ССЗ.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, артериальная жесткость, эндотелиальная функция, липидный профиль

Для цитирования: Салаямова Л.И., Павленко К.И., Хромова А.А., Олейников В.Э. Возможности неинвазивной диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом. Consilium Medicum. 2024;26(1):20–25. DOI: 10.26442/20751753.2024.1.202601

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

Possibilities of noninvasive diagnostics of cardiovascular diseases associated with atherosclerosis

Ludmila I. Salyamova, Ksenia I. Pavlenko, Angelina A. Khromova, Valentin E. Oleynikov✉

Penza State University, Penza, Russia

Abstract

Background. Despite the global trend towards a decrease in mortality from cardiovascular pathology of atherosclerotic genesis, this group of diseases continues to occupy a leading position in the structure of disability and mortality among the population of many countries.

Aim. Identification of noninvasive markers of arterial wall lesions associated with the presence of arterial hypertension (AH) and coronary heart disease (CHD) in persons younger than 55 years.

Materials and methods. The study included 81 people. Three groups were distinguished from them: 1st (n=31) – a control group of practically healthy individuals, average age – 43 (40; 48) years; 2nd group (n=21) – patients with coronary heart disease without a history of cardiovascular diseases (CVD), average age – 45,5±6,1; group 3 (n=29) – patients with AH without CHD, average age – 47 (35; 50) years. The parameters of a biochemical blood test were determined, volumetric sphygmography and a sample with post-occlusive reactive hyperemia were performed.

Results. In groups of patients with CHD and AH, negative changes in the lipid profile and higher glucose levels were recorded compared to healthy individuals. According to the results of volumetric sphygmography, the pulse wave velocity in arteries of predominantly elastic type (R/L-PWV) in group 1 was 10.1±1.7 m/s, in group 2 – 12.9±1.8 m/s, in group 3 – 13.1 (12; 14) m/s ($p_{1-2}=0.029$; $p_{1-3}<0.001$); cardio-ankle vascular index (CAVI) – 6.5±0.7, 7.7 (7; 8.7) and 7.8 (7.3; 8.4), respectively ($p_{1-2}<0.001$; $p_{1-3}<0.001$). According to the data of the test with post-occlusive reactive hyperemia, a comparably high frequency of pathological values of flow-dependent vasodilation (FDV) and reactivity index (RI) was demonstrated in patients with CHD and AH ($p_{1-2}<0.05$; $p_{1-3}<0.05$). A multifactorial model of noninvasive diagnosis of CHD in individuals without a history of CVD, including non-high-density lipoprotein cholesterol, R/L-PWV, and FDV, has been developed. For patients with AH, glucose, lipid metabolism, R/L-PWV, pulse wave velocity in muscle-type arteries (B-PWV), augmentation index (AI), biological age, CAVI, FDV, RI were the risk factors for the presence of the disease in the anamnesis.

Conclusion. The results obtained confirm the importance of an integrated approach in the screening diagnosis of CVD.

Keywords: ischemic heart disease, arterial hypertension, arterial stiffness, endothelial function, lipid profile

For citation: Salyamova LI, Pavlenko KI, Khromova AA, Oleynikov VE. Possibilities of noninvasive diagnostics of cardiovascular diseases associated with atherosclerosis. Consilium Medicum. 2024;26(1):20–25. DOI: 10.26442/20751753.2024.1.202601

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Олейников Валентин Эливич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии ФГБОУ ВО ПГУ. E-mail: v.oleynikov@gmail.com

✉ Valentin E. Oleynikov – D. Sci. (Med.), Prof., Penza State University. E-mail: v.oleynikov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7463-9259

Введение

Несмотря на общемировую тенденцию к снижению смертности от сердечно-сосудистой патологии атеросклеротического генеза, данная группа заболеваний продолжает занимать лидирующие позиции в структуре инвалидности и смертности среди населения многих стран. В Российской Федерации показатель заболеваемости ишемической болезнью сердца (ИБС) в 2020 г. достиг 5113,3 на 100 тыс. человек, смертность составила 347,3 на 100 тыс. [1]. Причем 42% всех смертей от осложнений ИБС приходится на людей трудоспособного возраста [2], что крайне неблагоприятно отражается на социально-экономических показателях. В Европе ежегодно более 4 млн человек умирают от болезней системы кровообращения, из них 45% – от ИБС [3].

Еще одной распространенной сердечно-сосудистой патологией является артериальная гипертензия (АГ), выявляемая более чем у 30% лиц в возрасте 30–79 лет [1]. Часто эти заболевания сопутствуют друг другу. Так, по данным регистра REACH, около 80% больных с ИБС страдают АГ [4]. Нередко ИБС манифестирует в виде острого коронарного синдрома, так как в анамнезе отсутствуют симптомы ишемии миокарда [2]. В свою очередь более 20,3% больных АГ расценивают повышение артериального давления (АД) как транзиторное [5].

В рамках национального проекта «Здравоохранение» с 2019 г. реализуется федеральный проект «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями», направленный на снижение заболеваемости и смертности от кардиоваскулярной патологии, особенно среди людей трудоспособного возраста. В связи с этим активно внедряются диспансерное наблюдение и программы первичной и вторичной профилактики [6].

Важным субстратом развития и прогрессирования АГ и ИБС является эндотелиальная дисфункция (ЭД), предшествующая морфологическим изменениям сосудистой стенки [7]. Поэтому изучение структурно-функциональных характеристик артерий должно активно использоваться при диагностике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) атеросклеротического генеза.

Целью исследования явилось выявление неинвазивных маркеров поражения артериальной стенки, ассоциированных с наличием АГ и ИБС, у лиц моложе 55 лет.

Материалы и методы

Проведено одноцентровое открытое сравнительное исследование с участием 81 человека в возрасте от 30 до 55 лет. Протокол составлен в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, одобрен локальным этическим комитетом. Все обследуемые подписали информированное согласие.

В соответствии с дизайном исследования пациентов включали в 3 группы: 1-я (n=31) – контрольная группа практически здоровых лиц; 2-я группа (n=21) – больные с ИБС без анамнеза ССЗ; 3-я группа (n=29) – пациенты с АГ без ИБС.

Критерии включения в контрольную группу: отсутствие анамнестических, физикальных, лабораторных, инструментальных (электрокардиография) признаков ССЗ; уровни офисного АД менее 130 и 80 мм рт. ст.; отсутствие любой медикаментозной терапии.

Во 2-ю группу включали пациентов с манифестацией ИБС в виде острого коронарного синдрома. Из них – 13 (61,9%)

пациентов с острым инфарктом миокарда и 8 (38,1%) больных с нестабильной стенокардией. Критерии включения: характерные клинические проявления, электрокардиографические, лабораторные признаки, указывающие на острую ишемию или повреждение миокарда. Критерии исключения: наличие в анамнезе стабильной ИБС и АГ; повторный или рецидивирующий инфаркт миокарда; сахарный диабет 1 и 2-го типа, требующий медикаментозной коррекции инсулином; тяжелые сопутствующие заболевания. Обследование пациентов с ИБС проводили без отмывочного периода, с сохранением фармакотерапии согласно актуальным клиническим рекомендациям Минздрава России.

Критерии включения в 3-ю группу: уровень систолического АД в интервале 140–179 мм рт. ст. и/или диастолического АД 90–109 мм рт. ст., отсутствие антигипертензивной терапии в течение 10 дней до клинико-лабораторного обследования. Критерии исключения: симптоматическая АГ; документально подтвержденные ССЗ атеросклеротического генеза; хроническая болезнь почек 4–5-й стадии. Длительность АГ составила 6 (5; 10) лет.

В биохимическом анализе крови определяли глюкозу и липидный профиль: общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП). Рассчитывали холестерин липопротеидов низкой (ХС ЛНП) и невысокой плотности (ХС неЛВП), коэффициент атерогенности (КА).

Региональную жесткость сосудистой стенки оценивали методом объемной сфигмографии с помощью прибора VS-1000 (Fukuda Denshi, Япония) по следующим параметрам: скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) в артериях преимущественно эластического типа справа и слева (R/L-PWV), СРПВ в артериях мышечного типа (B-PWV), индекс аугментации (AI), биологический возраст, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа и слева (CAVI).

Для анализа эндотелиальной функции проводили пробу с постокклюзионной реактивной гиперемией по модифицированной методике D. Celermajer на ультразвуковом аппарате MyLab 90 (Esaote, Италия). Регистрировали исходные и максимальные после компрессии манжеты значения скорости и диаметра плечевой артерии с последующим расчетом индекса реактивности (ИРе), потокозависимой вазодилатации (ПЗВД).

Статистический анализ результатов проводили с помощью лицензионной версии программы Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США). Параметрические данные отражены в виде $M \pm SD$, непараметрические – Me (Q25%; Q75%). Критерий Стьюдента использовали при параметрическом характере распределения, при непараметрическом распределении – критерий Манна-Уитни. При сопоставлении качественных признаков применяли критерий χ^2 для несвязанных выборок. Логистический регрессионный анализ использовали для выявления факторов, связанных с развитием ССЗ. В качестве порога статистической значимости принимали значение $p < 0,05$.

Результаты

Некоторые антропометрические и анамнестические данные групп сравнения представлены в табл. 1.

При изучении факторов риска отмечено преобладание мужчин среди больных с ИБС по сравнению со здоровыми. Установлена высокая частота курения во 2 и 3-й груп-

Салямова Людмила Ивановна – канд. мед. наук, доц. каф. терапии ФГБОУ ВО ПГУ

Павленко Ксения Игоревна – ассистент каф. терапии ФГБОУ ВО ПГУ

Хромова Ангелина Анатольевна – канд. мед. наук, доц. каф. терапии ФГБОУ ВО ПГУ

Ludmila I. Salyamova – Cand. Sci. (Med.), Penza State University. ORCID: 0000-0001-7130-0316

Ksenia I. Pavlenko – Assistant, Penza State University. ORCID: 0009-0003-3002-5815

Angelina A. Khromova – Cand. Sci. (Med.), Penza State University. ORCID: 0000-0001-7239-6620

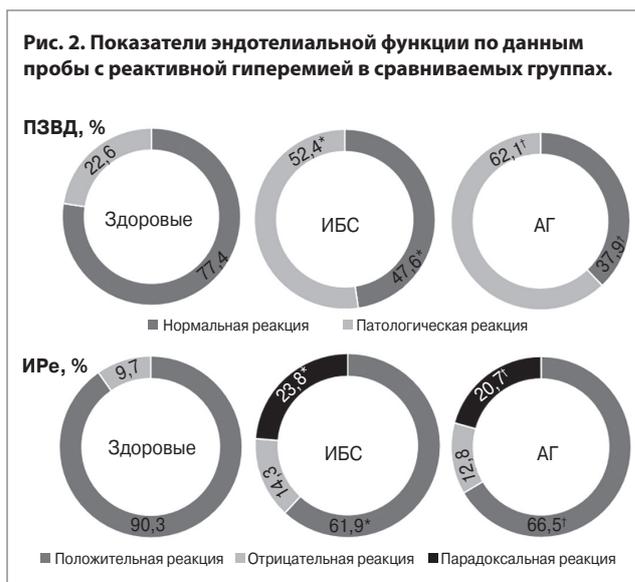
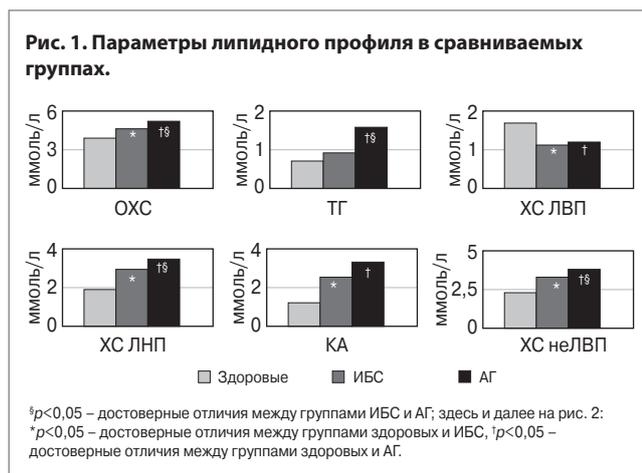
Таблица 1. Характеристика включенных в исследование пациентов

Показатель	Здоровые (n=31)	ИБС (n=21)	P ₁₋₂	АГ (n=29)	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	1-я группа	2-я группа		3-я группа		
Возраст, лет	43 (40; 48)	45,5±6,1	0,510	47 (35; 50)	0,572	0,439
Мужской пол, абс. (%)	15 (48,4)	19 (90,5)	0,005	21 (72,4)	0,103	0,224
Отягощенная наследственность, абс. (%)	12 (38,7)	9 (42,9)	0,992	8 (27,6)	0,523	0,411
Курение, абс. (%)	0 (0)	17 (81)	<0,001	7 (24,1)	0,013	0,001
Рост, см	170,1±10,5	173,3±7,2	0,216	173,6±9,6	0,366	0,909
Индекс массы тела, кг/м ²	23,9±2,9	25,4±3,2	0,092	29,3±3,1	<0,001	<0,001
Окружность талии, см	80,4±9,5	88,2±9,2	0,002	98,9±6,9	<0,001	<0,001
Систолическое АД, мм рт. ст.	110 (110; 120)	118 (112; 120)	0,714	148 (143; 160)	<0,001	<0,001
Диастолическое АД, мм рт. ст.	70 (70; 80)	72,9±7,1	0,656	97,6±4,9	<0,001	<0,001
ЧСС, уд/мин	72,1±6,3	66 (65; 68)	0,035	75,4±10,2	0,138	0,002

Примечание. ЧСС – частота сердечных сокращений; здесь и далее в табл. 2–4: p – достоверность.

Таблица 2. Показатели объемной сфигмографии в сравниваемых группах

Группы	Здоровые (n=31)	ИБС (n=21)	P ₁₋₂	АГ (n=29)	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	1	2		3		
R/L-PWV, м/с	10,1±1,7	12,9±1,8	0,029	13,1 (12; 14)	<0,001	0,437
B-PWV, м/с	6,5±1,02	6,8±1,5	0,333	7,3 (6,7; 8,2)	0,008	0,028
AI	0,88 (0,35; 1,01)	0,96 (1,91; 1,12)	0,007	1,05 (0,9; 1,4)	<0,001	0,379
Биологический возраст, годы	41,4±6,8	48±13,2	0,013	52 (47; 59,5)	<0,001	0,457
CAVI	6,5±0,7	7,7 (7; 8,7)	<0,001	7,8 (7,3; 8,4)	<0,001	0,662



пах по сравнению с 1-й, причем пациенты с ИБС страдали вредной привычкой в 3,4 раза чаще больных АГ. Наиболее высокие значения индекса массы тела зарегистрированы в группе АГ. Абдоминальное ожирение, диагностированное при окружности талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин [8], выявлено у 2 (6,5%) лиц 1-й группы, у 6 (28,6%) пациентов 2-й группы и 25 (86,2%) человек 3-й группы ($p_{1-2}=0,076$; $p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}<0,001$). Поскольку больных с ИБС обследовали на фоне медикаментозного лечения, то пациенты данной группы и здоровые имели сопоставимые значения АД. У больных АГ закономерно отмечены более высокие цифры давления (см. табл. 1).

В группе здоровых людей уровень глюкозы составил $5,2\pm 0,4$ ммоль/л. У пациентов с ИБС и АГ зарегистрированы более высокие значения показателя – 5,8 (5,3; 6,6) и 5,6 (5,4; 6,1) ммоль/л соответственно ($p_{1-2}=0,019$; $p_{1-3}=0,041$; $p_{2-3}=0,931$). При анализе показателей липидного профиля выявлены негативные изменения во 2 и 3-й группах. Значения ОХС, XС ЛНП и XС неЛВП оказались минимальными у здоровых людей, промежуточные – у больных с ИБС, максимальные – у пациентов с АГ. Уровень ТГ преобладал в 3-й группе, КА – во 2 и 3-й группах. В свою очередь XС ЛВП оказался наименьшим у больных с ИБС и АГ (рис. 1).

По данным объемной сфигмографии значения R/L-PWV, AI и CAVI оказались выше у лиц с АГ и ИБС, B-PWV – в группе АГ (табл. 2). У здоровых людей и пациентов с ИБС показатели биологического возраста соответствовали реальному возрасту ($p_1=0,155$; $p_2=0,439$). При этом в 3-й группе биологический возраст превышал паспортный в среднем на 5 лет ($p_3=0,012$).

Результаты пробы с постокклюзионной реактивной гиперемией продемонстрировали сопоставимо высокую частоту патологических значений ПЗВД у пациентов с ИБС и АГ. При анализе IPe отрицательная и парадоксальная реакции также преобладали во 2 и 3-й группах (рис. 2).

Поскольку выявлены различия между здоровыми лицами и пациентами с АГ, ИБС по большинству анализируемых лабораторных и инструментальных параметров, проведен однофакторный и многофакторный регрессионный анализ. По результатам однофакторного логистического регрессионного анализа выявлены следующие факторы риска наличия ИБС: глюкоза, ОХС, XС ЛНП, XС неЛВП,

Таблица 3. Факторы риска ИБС у больных моложе 55 лет

Показатель	β	SE	B	p
<i>Однофакторный регрессионный анализ</i>				
Глюкоза, ммоль/л	0,349	0,133	0,318	0,011
ОХС, ммоль/л	0,422	0,129	0,268	0,002
ХС ЛНП, ммоль/л	0,465	0,125	0,231	<0,001
ХС неЛВП, ммоль/л	0,500	0,124	0,265	<0,001
R/L-PWV, м/с	0,629	0,109	0,141	<0,001
AI	0,445	0,127	0,694	<0,001
CAVI	0,383	0,099	0,138	<0,001
ПЗВД, %	-0,428	0,128	-0,002	0,002
ИРе	-0,431	0,128	-0,023	0,001
<i>Многофакторный регрессионный анализ</i>				
Свободный член	-	-	-1,288	<0,001
ХС неЛВП, ммоль/л	0,436	0,084	0,231	<0,001
R/L-PWV, м/с	0,495	0,085	0,109	<0,001
ПЗВД, %	-0,355	0,084	-0,019	<0,001

Примечание. Здесь и далее в табл. 4: β – коэффициент регрессии, B – угловой коэффициент, характеризующий, на какую величину в среднем изменится признак при увеличении переменной на единицу своего измерения, SE – стандартная ошибка.

R/L-PWV, AI, CAVI, ПЗВД, ИРе. В дальнейшем с учетом корреляций между показателями создана многофакторная модель неинвазивной диагностики ИБС у лиц без сердечно-сосудистого анамнеза, включающая ХС неЛВП, R/L-PWV, ПЗВД (табл. 3).

Уровень R^2 составил 0,68; $F(3,47)=33,4$ ($p<0,001$).

Разработанная модель представлена формулой:

$$Y = -1,288 + 0,231X_1 + 0,109X_2 - 0,019X_3,$$

где X_1 – ХС неЛВП, ммоль/л; X_2 – R/L-PWV, м/с; X_3 – ПЗВД, %; Y – переменная отклика, при значении показателя близкому к 0 делается вывод о низком риске ИБС, 1 – о высоком риске наличия ИБС.

Для больных АГ факторами риска наличия в анамнезе этой патологии оказались глюкоза, ОХС, ХС ЛВП, ХС ЛНП, ТГ, ХС неЛВП, R/L-PWV, В-PWV, AI, биологический возраст, CAVI, ПЗВД, ИРе (табл. 4).

В связи с тесными корреляционными связями между выявленными предикторами не представлялось возможным построение многофакторной модели.

Обсуждение

Внедрение программ диспансеризации в России привело к увеличению впервые выявленных случаев АГ и ИБС, что с положительной стороны характеризует проводимые профилактические мероприятия [1]. При этом у большинства пациентов уже присутствуют большое число факторов риска и субклиническое поражение органов-мишеней [9]. Поэтому очевидной является необходимость повышения эффективности алгоритмов раннего выявления лиц с высоким сердечно-сосудистым риском.

Система первичной профилактики основана на использовании различных шкал, которые позволяют прогнозировать развитие ССЗ. Разработаны специальные методики определения сердечно-сосудистого риска среди относительно здоровых людей. К наиболее известным относятся Фремингемская шкала, SCORE, QRISK2. Существенным недостатком шкал является их вероятностный характер, не обеспечивающий абсолютной точности. Развитие сосудистых катастроф у лиц с низким относительным риском указывает на необходимость дальнейшего поиска неинвазивных лабораторных и инструментальных маркеров, доступных для использования в рутинной клинической практике [10].

Таблица 4. Факторы риска наличия в анамнезе АГ у больных моложе 55 лет

Показатель	β	SE	B	p
<i>Однофакторный регрессионный анализ</i>				
Глюкоза, ммоль/л	0,355	0,126	0,317	0,007
ОХС, ммоль/л	0,670	0,103	0,380	<0,001
ХС ЛВП, ммоль/л	-0,571	0,111	-0,683	<0,001
ХС ЛНП, ммоль/л	0,660	0,103	0,285	<0,001
ТГ, ммоль/л	0,482	0,120	0,239	<0,001
ХС неЛВП, ммоль/л	0,746	0,092	0,338	<0,001
R/L-PWV, м/с	0,494	0,093	0,120	<0,001
В-PWV, м/с	0,831	0,074	0,107	<0,001
AI	0,403	0,121	0,301	0,002
Биологический возраст, годы	0,419	0,122	0,018	0,001
CAVI	0,568	0,109	0,238	<0,001
ПЗВД, %	-0,544	0,111	-0,029	<0,001
ИРе	-0,314	0,126	-0,187	0,015

Оценка традиционных факторов риска является ключевым моментом прогнозирования ССЗ. В структуру большинства скрининговых моделей включен ОХС, что объясняется его высокой корреляцией с сердечно-сосудистой патологией. Доказано, что риск смерти пациентов с ИБС повышается при уровне ОХС более 5,3 ммоль/л [11]. В свою очередь снижение ХС ЛНП остается основным компонентом профилактики и лечения ССЗ. Однако остаточный риск может присутствовать даже после оптимизации данного лабораторного показателя [12]. В связи с этим в настоящее время предложено оценивать ХС неЛВП, включающий все атерогенные липопротеиды. Данный показатель добавлен в обновленную модель прогнозирования фатальных и нефатальных ССЗ в 10-летней перспективе SCORE2 и SCORE2-OP [11].

В настоящем исследовании развитие АГ и ИБС ассоциировалось с мужским полом, курением, абдоминальным ожирением, нарушенным липидным и углеводным обменом. Поскольку обследование пациентов с ИБС проводилось на фоне медикаментозного лечения, выявленная дислипидемия указывает на неадекватную гиполипидемическую терапию.

Разрабатываются новые методики прогнозирования ССЗ, основанные только на возрасте и лабораторных показателях. Так, предложена многофакторная модель риска 5-летней смертности, в которую включены такие параметры, как возраст, ОХС, N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида NT-proBNP, С-реактивный белок, глюкоза [10].

Использование визуализирующих методик оценки атеросклеротического поражения артериального русла имеет важное прогностическое значение, особенно у лиц с низким или умеренным риском сердечно-сосудистых заболеваний по традиционным шкалам. Так, по данным С.А. Бойцова и соавт., при обследовании относительно здоровых лиц у 59% выявлены признаки субклинического атеросклероза [13]. Поэтому представляет несомненный интерес оценка структурно-функциональных свойств артерий различного калибра, что нашло отражение в российских и европейских клинических рекомендациях [11, 14].

По современным представлениям, изменения сосудов при АГ и ИБС начинаются с ЭД с последующим развитием атеросклеротического процесса [15]. По этой причине оценка эндотелиальной функции имеет важное значение, поскольку позволяет выявлять доклинические изменения артерий. В настоящей работе отмечена сопоставимо высокая частота патологической реакции эндотелия в ответ на пробу с реактивной гиперемией у пациентов с ИБС и АГ.

Следует подчеркнуть, что отсутствует единое мнение о первичности АГ или ЭД. Отмечено, что нарушение эндотелиальной функции предшествует развитию гипертензии и является ее независимым предиктором [16]. В другом исследовании продемонстрирована вторичность ЭД по отношению к АГ [17].

Поражение артериального русла является системным процессом. При этом вовлечение артерий происходит неравномерно в зависимости от принадлежности к эластическому или мышечному типу. При АГ структурно-функциональные изменения в первую очередь претерпевают артерии мышечного типа [18]. Поэтому представляет интерес оценка вовлечения тех или иных сосудов в патологический процесс у больных с ИБС и АГ. С возрастом увеличивается СРПВ в артериях эластического типа, длительность заболевания и наличие сопутствующей патологии на данный показатель не влияют [19]. Показано, что повышение артериальной жесткости при АГ значительно опережает клинические проявления [19], что подтверждает важность неинвазивной оценки состояния сосудистого русла. В настоящем исследовании отмечено сопоставимое увеличение R/L-PWV как у больных с ИБС, так и АГ. При этом показатель В-PWV оказался значимо выше в группе пациентов с АГ.

Особый интерес представляет изучение показателя САVI, учитывая, что он характеризует состояние магистральных артерий (аорты, бедренной, большеберцовой). Кроме того, САVI зарекомендовал себя как надежный маркер сосудистой ригидности, не зависящий от АД [20]. В последнее время разрабатывают новые параметры артериальной жесткости. В частности, продемонстрирована высокая корреляция САVI с отечественным индексом жесткости START у здоровых и больных АГ, однако новый показатель не апробирован в группе пациентов с ИБС [20], поэтому актуальность использования САVI в настоящее время не вызывает сомнений. В данной работе выявлено достоверное увеличение этого показателя у пациентов с кардиоваскулярной патологией.

По данным регрессионного анализа определены следующие факторы риска наличия ИБС у пациентов без ССЗ в анамнезе: глюкоза, ОХС, ХС ЛНП, ХС неЛВП, R/L-PWV, AI, САVI, ПЗВД, ИР_e; у больных АГ дополнительно – ХС ЛВП, TG, В-PWV, биологический возраст.

Заключение

Согласно результатам проведенного исследования выявлено ухудшение показателей эндотелиальной функции и артериальной жесткости как в группе пациентов с ИБС, так и с АГ. Различия в лабораторных и инструментальных предикторах в двух группах по данным регрессионного анализа подтверждают важность комплексного подхода при скрининговой диагностике ССЗ. Нами предложена многофакторная модель прогнозирования ИБС у лиц моложе 55 лет, основанная на оценке ХС неЛВП, R/L-PWV, ПЗВД. Включение в многофакторную регрессионную модель структурно-функциональных характеристик артерий помимо лабораторного показателя значимо повышает ее прогностические возможности.

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

Disclosure 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.

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.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ПГУ (протокол №5 от 29 января 2021 г.). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Penza State University, protocol No. 5 of January 29, 2021. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Источник финансирования. Исследование выполнено за счет средств гранта Российского научного фонда, проект №22-75-00059.

Funding source. The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation, project № 22-75-00059.

Литература/References

1. Здравоохранение в России. 2021: Стат. сб. Росстат. М. 2021 [Zdravookhraneniye v Rossii. 2021: Stat. sb. Rosstat. Moscow. 2021 (in Russian)].
2. Российское кардиологическое общество (РКО). Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076 [Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076 (in Russian)]. DOI:10.15829/29/1560-4071-2020-4076
3. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139-e596. DOI:10.1161/CIR.0000000000000757
4. Ducrocq G, Bhatt DL, Labreuche J, et al. Geographic differences in outcomes in outpatients with established atherothrombotic disease: results from the REACH Registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21(12):1509-16. DOI:10.1177/2047487313501278
5. Rotar O, Konradi A, Taniecheva A, et al. May Measurement Month 2017 in Russia: hypertension treatment and control-Europe. *Eur Heart J Suppl*. 2019;21:D101-3. DOI:10.1093/eurheartj/suz068
6. Журавлева М.В., Терещенко С.Н., Жиров И.В., и др. Оценка влияния применения лекарственного препарата дапаглифлозин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на достижение целевого показателя федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» – снижение смертности от болезней системы кровообращения. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4800 [Zhuravleva MV, Tereshchenko SN, Zhirov IV, et al. Effect of dapagliflozin therapy on achieving cardiovascular mortality target indicators in patients with heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4800 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4800
7. Радайкина О.Г., Власов А.П., Мышкина Н.А. Роль эндотелиальной дисфункции в патологии сердечно-сосудистой системы. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2018;4:8-17 [Radaikina OG, Vlasov AP, Myshkina NA. The role of endothelial dysfunction in the pathology of the cardiovascular system. *Ulyanovsk Medical and Biological Journal*. 2018;4:8-17 (in Russian)]. DOI:10.23648/UMBJ.2018.32.22685
8. Мычка В.Б., Верткин А.Л., Вардаев Л.И., и др. Консенсус экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с метаболическим синдромом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013;12(6):41-82 [Mychka VB, Vertkin AL, Vardaev LI, et al. Experts consensus on the interdisciplinary approach towards the management, diagnostics, and treatment of patients with metabolic syndrome. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013;12(6):41-82 (in Russian)].
9. Небиеридзе Д.В., Камышова Т.В., Сарычева А.А., Сафарян А.С. Структура сердечно-сосудистого риска у пациентов с артериальной гипертензией впервые обратившихся к врачу. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(5):5-10 [Nebieridze DV, Kamysheva TV, Sarycheva AA, Safaryan AS. Cardiovascular risk profile in patients with arterial hypertension who first seek medical attention. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(5):5-10 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2018-5-5-10

10. Невзорова В.А., Плехова Н.Г., Присеко Л.Г., и др. Методы машинного обучения в прогнозировании исходов и рисков сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с артериальной гипертензией (по материалам ЭССЕ-РФ в Приморском крае). *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3751 [Nevzorova VA, Plekhova NG, Priseko LG, et al. Machine learning for predicting the outcomes and risks of cardiovascular diseases in patients with hypertension: results of ESSE-RF in the Primorsky Krai. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3751 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3751
11. 2021 Рекомендации ESC по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(7):5155 [2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5155 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-5155
12. Ganda OP, Bhatt DL, Mason RP, et al. Unmet Need for Adjunctive Dyslipidemia Therapy in Hypertriglyceridemia Management. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(3):330-43. DOI:10.1016/j.jacc.2018.04.061
13. Бойцов С.А., Кухарчук В.В., Карпов Ю.А., и др. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(3):82-6 [Boytsov SA, Kukharchuk VV, Karpov YuA, et al. Subclinical atherosclerosis as a risk factor of cardiovascular events. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(3):82-6 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2012-3-82-86
14. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Аншелес А.А., и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5452 [Boytsov SA, Pogossova NV, Ansheles AA, et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5452 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5452
15. Cortese F, Cecere A, Maria Cortese A, et al. Vascular, cardiac and renal target organ damage associated to arterial hypertension: which noninvasive tools for detection? *J Hum Hypertens*. 2020;34(6):420-31. DOI:10.1038/s41371-020-0307-7
16. Ватутин Н.Т., Складная Е.В. Дисфункция эндотелия сосудов как фактор риска развития артериальной гипертензии. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2017;32(4):23-7 [Vatutin NT, Sklyannaya EV. Endothelial dysfunction as a risk factor of arterial hypertension progression. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2017;32(4):23-7 (in Russian)]. DOI:10.29001/2073-8552-2017-32-4-23-27
17. Lytsy P, Lind L, Sundström J. Endothelial function and risk of hypertension and blood pressure progression: the prospective investigation of the vasculature in Uppsala seniors. *J Hypertens*. 2013;31(5):936-9. DOI:10.1097/HJH.0b013e32835ed5a0
18. Горшков А.Ю., Федорович А.А., Драпкина О.М. Дисфункция эндотелия при артериальной гипертензии: причина или следствие? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(6):62-8 [Gorshkov AYu, Fedorovich AA, Drapkina OM. Endothelial dysfunction in hypertension: cause or effect? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(6):62-8 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2019-6-62-68
19. Хаишева Л.А., Шлык С.В., Самакаев А.С., и др. Изучение жесткости сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от некоторых факторов риска и ассоциированных клинических состояний. *CardioSomatika*. 2019;10(1):6-11 [Khaisheva LA, Shlyk SV, Samakaev AS, et al. Study of vascular wall stiffness in patients with arterial hypertension depending on certain risk factors and associated clinical conditions. *Cardiosomatics*. 2019;10(1):6-11 (in Russian)]. DOI:10.26442/22217185.2019.1.190187
20. Королев А.И., Федорович А.А., Горшков А.Ю., и др. Факторы фотоплетизмографии, ассоциированные с наличием невыявленной артериальной гипертензии у мужчин с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(7):3649 [Korolev AI, Fedorovich AA, Gorshkov AYu, et al. Photoplethysmography factors associated with undiagnosed hypertension in men with low and moderate cardiovascular risk. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(7):3649 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2023-3649

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.11.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.03.2024



OMNIDOCTOR.RU

Гиперурикемия и острая декомпенсация сердечной недостаточности: есть ли причинно-следственные взаимосвязи?

Л.Х. Сариева^{✉1}, С.Н. Насонова¹, И.В. Жиров^{1,2}, И.А. Жирова³, С.Н. Терещенко¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия

Аннотация

Актуальность проблемы острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН) для системы здравоохранения не только в России, но и во всем мире обусловлена существенным ростом количества госпитализаций, связанных с этим увеличением финансовых затрат и крайне неблагоприятным прогнозом у приведенной группы пациентов. Статья посвящена вопросам патогенеза ОДСН и значению бессимптомной гиперурикемии (ГУ) в развитии данного состояния. ГУ рассмотрена как прогностический маркер неблагоприятного прогноза у пациентов как с сердечно-сосудистыми заболеваниями в целом, так и с ОДСН в частности. Акцентируется внимание на подходах к медикаментозной терапии, тактике применения ингибитора ксантиноксидазы – аллопуринола, анализируются дозы в аспекте эффективности, влияния на прогноз, обсуждаются способы достижения и контроля целевых значений ГУ.

Ключевые слова: острая декомпенсация сердечной недостаточности, мочевиная кислота, гиперурикемия

Для цитирования: Сариева Л.Х., Насонова С.Н., Жиров И.В., Жирова И.А., Терещенко С.Н. Гиперурикемия и острая декомпенсация сердечной недостаточности: есть ли причинно-следственные взаимосвязи? Consilium Medicum. 2024;26(1):26–30. DOI: 10.26442/20751753.2024.1.202591

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Hyperuricemia and acute decompensation of heart failure: is there a causative link? A review

Laura H. Sarieva^{✉1}, Svetlana N. Nasonova¹, Igor V. Zhironov^{1,2}, Irina A. Zhironova³, Sergey N. Tereshchenko¹

¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

³Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Abstract

The relevance and importance of the problem of acute decompensation of heart failure for the health care system not only in Russia, but also in the whole world is caused by a significant increase in the number of hospitalizations, associated increase in financial costs and extremely unfavorable prognosis in this group of patients. The article is devoted to the pathogenesis of acute decompensation of heart failure and the place of asymptomatic hyperuricemia in the development of this condition. Hyperuricemia is considered as a prognostic marker of unfavorable prognosis in patients with both cardiovascular diseases in general and acute decompensation of heart failure in particular. Special emphasis is made on approaches to drug therapy, tactics of xanthine oxidase inhibitor allopurinol use, doses are analyzed in terms of efficacy, influence on prognosis, methods of achieving and controlling target values of hyperuricemia are discussed.

Keywords: acute decompensation of heart failure, uric acid, hyperuricemia

For citation: Sarieva LH, Nasonova SN, Zhironov IV, Zhironova IA, Tereshchenko SN. Hyperuricemia and acute decompensation of heart failure: is there a causative link? A review. Consilium Medicum. 2024;26(1):26–30. DOI: 10.26442/20751753.2024.1.202591

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Сариева Лаура Хусеевна** – аспирант отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова». E-mail: laur.sarieva@yandex.ru

Насонова Светлана Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова». E-mail: dr.nasonova@mail.ru

Жиров Игорь Витальевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова», проф. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: izhironov@mail.ru

Жирова Ирина Алексеевна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: irinaili@mail.ru

Терещенко Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

✉**Laura H. Sarieva** – Graduate Student, Chazov National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: laur.sarieva@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5865-1680

Svetlana N. Nasonova – Cand. Sci. (Med.), Chazov National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: dr.nasonova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0920-7417

Igor V. Zhironov – D. Sci. (Med.), Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: izhironov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4066-2661

Irina A. Zhironova – Cand. Sci. (Med.), Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia. E-mail: irinaili@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6621-2052

Sergey N. Tereshchenko – D. Sci. (Med.), Prof., Chazov National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0001-9234-6129

Как известно, под сердечной недостаточностью (СН) понимают клинический синдром, характеризующийся наличием типичных симптомов (одышка, повышенная утомляемость, отеки, отечность голеней и стоп) и признаков (повышение давления в яремных венах, хрипы в легких, периферические отеки), вызванных нарушением структуры и/или функции сердца, что приводит к снижению сердечного выброса и/или повышению давления наполнения сердца в покое или при нагрузке. Острая декомпенсация СН (ОДСН) – это состояние, при котором симптомы появляются или развиваются очень быстро, а также связаны с потенциально фатальными изменениями органов-мишеней, что требует экстренной госпитализации. Частота госпитализаций увеличивается с нарастанием тяжести хронической СН (ХСН) [1].

Причинами ОДСН являются аутохтонное прогрессирование собственно ХСН, возникновение острых состояний (острый инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, острые клапанные поражения) у больных с ХСН, декомпенсация на фоне наличия и обострения сопутствующей патологии (нарушение функции почек, пневмония, другие инфекции, анемия, пароксизм фибрилляции предсердий, декомпенсация сахарного диабета и т.д.) [2]. Основными факторами, связанными с ОДСН и госпитализацией, являются параметры, отражающие не только тяжесть заболевания, а именно высокий функциональный класс, низкая фракция выброса (НФВ) левого желудочка (ЛЖ), инфаркт миокарда, но и сопутствующие состояния, такие как острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе, клапанная патология, почечная дисфункция и гиперурикемия (ГУ). Сниженная функция почек наблюдается у 79,3% пациентов с ОДСН против 55,3% без декомпенсации СН и является важным предиктором ухудшения состояния пациентов с ХСН. ГУ со средним уровнем мочевой кислоты (МК) 477 мкмоль/л выявляется у 71,3% больных с декомпенсацией ХСН по сравнению с 36,6% без ОДСН (средний уровень МК – 393 мкмоль/л) и оказывает неблагоприятное влияние на течение заболевания [3]. В ряде работ показано, что ГУ ассоциирована с повышением функционального класса ХСН по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (New-York Heart Association), уменьшением толерантности к физической нагрузке и прогрессирующим снижением функции миокарда [4, 5]. Известно о включении повышенного уровня МК сыворотки [$>7,2$ мг/дл (>428 мкмоль/л)] в шкалу оценки риска повторной госпитализации пациентов с острой СН (Preventing Re-hospitalization with TOLvaptan – Pretol). Согласно рекомендациям Европейской антиревматической лиги ГУ считается уровень МК в крови >360 мкмоль/л (6 мг/дл).

Метаболизм МК и влияние на сердечно-сосудистую систему

МК является продуктом метаболического распада пуриновых нуклеотидов. Примерно 60% МК биосинтезируется в организме и метаболизируется через почки. Следовательно, почки являются основным органом, участвующим в экскреции МК. Регуляция уровня МК в сыворотке происходит в основном за счет клубочковой фильтрации, секреции почечных канальцев и реабсорбции. Приблизительно 90% МК, отфильтрованной почками, реабсорбируется проксимальными канальцами посредством процесса, регулируемого специфическими транспортерами [6]. Несколько транспортеров участвуют в транспорте МК в проксимальных канальцах почек, включая транспортный белок глюкозы 9, транспортер органических анионов и переносчика уратных анионов 1 [7].

Большая часть энергии в организме человека хранится в виде аденозинтрифосфата. Данная структура сосредоточена на аденине, который проходит через множественные процессы преобразования с образованием гипоксантина, ксантина, а затем МК посредством активации ксантинок-

сидазы и образования активных форм кислорода во время метаболизма. Приведенные активные формы кислорода имеют тенденцию связываться с оксидом азота, сосудорасширяющим веществом, и ингибировать его функцию, что считается ключевым фактором в развитии серьезного сердечно-сосудистого повреждения. Во время метаболизма фруктозы потребляется большое количество аденозинтрифосфата, что приводит к повышенному количеству МК. Исследователи обнаружили, что при таких патологических состояниях, как СН, дефицит кислорода имеет тенденцию повышать уровень МК в сыворотке крови, что приводит к усугублению анаэробного метаболизма в тканях. В свою очередь, это усиливает реабсорбцию МК в почках и впоследствии увеличивает уровень МК в сыворотке. На уровне МК в сыворотке также влияет экскреция из почек и пищеварительного тракта. Таким образом, повышенный уровень МК в сыворотке из-за усиленной ее продукции может быть маркером системной недостаточности кровообращения [7].

Согласно некоторым данным чрезмерная секреция или реабсорбция МК также способствуют ГУ.

Патогенез

Механизмы повреждающего действия избытка МК и ее солей на почечную ткань связаны не только с их кристаллизацией в просвете почечных канальцев. ГУ способствует гипертрофии гладкомышечных клеток внутривисцеральных артериол, гломерулосклерозу и тубулоинтерстициальному фиброзу [8]. Перенасыщение уратами почечного тубулоинтерстиция способствует усиленной миграции и активации макрофагов, факторов фиброгенеза, активации экспрессии медиаторов воспаления и вазоконстрикции (ангиотензин II, эндотелин-1), что в итоге приводит к нарастающему тубулоинтерстициальному фиброзу. Потеря функционирующих субъединиц почки обуславливает снижение концентрационной и в дальнейшем фильтрационной функции почек. Нарушение функции почек и наличие выраженного натрийуреза увеличивают реабсорбцию МК в проксимальных канальцах нефрона, что рассматривается как один из механизмов ГУ при прогрессировании СН. В более ранних работах, посвященных механизмам повреждающего действия МК на тканевые структуры почки, изучена индуцированная ей эндотелиальная дисфункция (ЭД). ГУ способствует как генерализованной, так и локально-почечной ЭД. Предполагают, что ЭД, индуцированная ГУ, и сопряженная с ней эндотелиально-мезенхимальная трансдифференциация лежат в основе развития кардиоренального синдрома у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). Экспериментальные данные, результаты проспективных и плацебо-контролируемых исследований показали, что МК обладает способностью инициировать и поддерживать ЭД опосредованно через NO-синтазу, а также стимулировать пролиферацию гладких мышечных клеток как в системном сосудистом русле, так и в почечных сосудах [9]. Кроме того, даже при умеренной ГУ наблюдается персистирующая констрикция афферентной и эфферентной почечных артериол, приводящая к внутривисцеральной гипертензии, что дополнительно стимулируется гиперактивированной симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой системами у пациентов с ХСН и в большей степени с ОДСН. Следовательно, МК прямо и косвенно через нефросклероз и изменение внутривисцеральной гемодинамики приводит к дисфункции почек [8].

ГУ у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Связь между ГУ и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) установлена в начале 1900-х годов. У пациентов с высоким артериальным давлением (АД) и ССЗ, в том числе с ХСН, часто обнаруживают повышение уровня МК в сыворотке крови. Вместе с тем H. Deng и соавт. (2023 г.) проде-

монстрировали обратную достоверную линейную зависимость между содержанием в крови МК и толерантностью к дозированной физической нагрузке, а также значимую прямую связь урикемии с показателем диастолической дисфункции ЛЖ. Приведенные данные получены в исследовании, в которое включены 355 соматически здоровых добровольцев в возрасте 30–50 лет [10]. Соответственно, в последние десятилетия произошла переоценка взаимосвязи между повышенным уровнем МК в сыворотке крови и повышенным риском сердечно-сосудистых, почечных повреждений. Уровни МК в сыворотке в значительной степени зависят от пищевых привычек, образа жизни, пола и использования лекарств, в том числе мочегонных [11]. Однако МК в сыворотке можно рассматривать как прогностический биомаркер у пациентов с СН. Два метаанализа продемонстрировали, что более высокий уровень МК является сильным и независимым предиктором смертности от всех причин у пациентов с СН [12]. Данный вывод преимущественно основывался на сведениях о больных с ХСН, а сила прогностического значения МК у больных с ОДСН остается спорной и вариантной [13].

Зачастую у пациентов, госпитализированных по причине ОДСН, обнаруживают нарушенную функцию почек [14], которая, в свою очередь, является одним из наиболее важных прогностических переменных у пациентов с СН [15]. Возникновение ГУ чаще всего связывают с вынужденным приемом мочегонных средств и с почечной дисфункцией при ХСН. Гипонатриевая диета, лечение тиазидными диуретиками так же, как и инсулинорезистентность, увеличивают обратное всасывание МК, что подтверждает наличие ГУ при СН без сопутствующей дисфункции почек. При ХСН ГУ является и последствием нарушенной функции почек, которой страдают многие пациенты, особенно старшего возраста. Сывороточный уровень МК внесен в некоторые расчетные модели прогнозирования исходов при СН (SENIORS, MFH, Seattle Heart Failure Model). В отдельных исследованиях показано, что концентрация МК является более точным предиктором неблагоприятного исхода при СН, нежели N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида [8].

Эпидемиологические исследования показали, что более ранние стадии ХБП линейно связаны со смертностью от всех причин и от ССЗ [16, 17]. Их результаты позволяют предполагать взаимосвязь ХБП и асимптомной ГУ, при этом появляется все больше свидетельств того, что повышенный уровень МК является причиной повреждения почек.

В настоящее время большое внимание уделяют сочетанию ХСН с ГУ. По данным эпидемиологических исследований, распространенность ГУ при ХСН может достигать 60%.

В исследовании, проведенном F. Leуva и соавт., в котором участвовали 112 больных с ХСН, продемонстрировано, что уровень МК >565 мкмоль/л тесно связан с повышенной смертностью больных с ХСН и служит наиболее сильным предиктором выживаемости [4]. При повышении уровня МК >565 мкмоль/л риск смерти в течение года у больных с ХСН возрастал в 7 раз. ГУ, по некоторым данным, оказалась более значимым предиктором смертности, чем даже ФВ ЛЖ. Отчетливое влияние на прогноз пациентов продемонстрировано и в исследованиях с большим числом пациентов. Так, другие исследователи рассмотрели когорту больных с СН (n=1869). Из общего числа больных с ХСН ГУ выявлена у 56% (уровень МК ≥416 мкмоль/л). Пациенты с уровнем МК ≥440 мкмоль/л имели более высокие показатели сердечно-сосудистой смертности и повторных госпитализаций в связи с ухудшением ХСН. В одной из работ проанализировали 247 больных с ХСН старше 70 лет. МК являлась независимым предиктором сердечно-сосудистых событий у больных с ХСН. Высокий уровень МК был связан с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Измерение уровня МК у пожилых больных с СН мо-

жет добавить ценную информацию для прогнозирования сердечно-сосудистых событий.

В одном из исследований оценивали прогностическую роль МК в условиях амбулаторной практики. Исследуемая когорта состояла из 877 пациентов с СН в возрасте 63±12 лет. Несмотря на то, что в многофакторной модели анализа повышенный уровень МК не являлся независимым предиктором смертности у пациентов с СН, он заметно ухудшал результат при условии связи повышенного уровня МК с низким уровнем индекса массы тела (≤ 22 кг/м²) [8]. В ходе метаанализа с участием 1456 пациентов с ХСН при повышении уровня МК в сыворотке крови >7 мг/дл наблюдали повышение относительного риска смерти от всех причин (относительный риск 2,13) [18]. Важно отметить, что ГУ также влияет на риск смерти от всех причин и частоту повторных госпитализаций у пациентов с СН и НФВ. Уровень МК выступил независимой детерминантой риска комбинированной конечной точки и повторной госпитализации. Риск смерти от всех причин был значительно выше в группе с высокой ГУ.

Таким образом, повышение уровня МК в сыворотке крови привлекает внимание исследователей не только в случае развития у больных подагрическим артритом или уратной нефропатии, где ее роль уже давно изучена, но и у пациентов кардиологического профиля, где связь между повышенным уровнем МК и ССЗ достаточно противоречива. Подтверждением такого интереса к ГУ является включение ее в ряд факторов риска ССЗ наряду с возрастом, наследственностью, ожирением, гиперхолестеринемией, курением. В связи с этим всем кардиологическим больным необходимо не только определять уровень МК, но и рассчитывать скорость клубочковой фильтрации (СКФ).

Лечение

Немедикаментозным методом коррекции нарушенного обмена пуриновых оснований является модификация образа жизни, в первую очередь диетотерапия. Соблюдение диеты позволяет снизить продукцию МК, однако нужно помнить о том, что вследствие ограниченной эффективности диета с жестким ограничением пуринов более не рекомендуется. Кроме того, строгое ограничение потребления пуринов приводит к повышенному потреблению рафинированных углеводов и насыщенных жиров, что провоцирует развитие инсулинорезистентности, повышение уровня гликемии, триглицеридов и липопротеинов низкой плотности. Рекомендации по диете должны быть направлены в первую очередь на профилактику ССЗ. По данным небольшого исследования пациентов с бессимптомной ГУ, средиземноморская диета, обладающая антиоксидантными и противовоспалительными эффектами, ассоциируется с 20% снижением уровня МК. Кроме того, испанские коллеги установили, что среди пожилых пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском приверженность средиземноморской диете ассоциирована с более низким риском развития ГУ. Тем не менее важно помнить о том, что у пациентов с уже имеющейся подагрой сведений об эффективности диеты не получено. У данной группы пациентов изменение образа жизни имеет ограниченное значение в снижении уровня МК, однако влияет на общее состояние организма, принимая во внимание частоту сочетания ГУ и подагры с другими заболеваниями, значительно увеличивающими сердечно-сосудистый риск. Поддержание физической активности ведет к положительным эффектам, среди которых улучшение общего самочувствия, профилактика хронических заболеваний, снижение смертности и контроль уровня стресса.

Уратснижающая терапия (УСТ) ингибирует локальную ренин-ангиотензин-альдостероновую систему в почках, что приводит к снижению клубочковой гипертензии, которая, в свою очередь, способствует снижению повреждения канальцев, уменьшению протениурии и предотвращает снижение СКФ [19].

Для медикаментозного лечения ГУ используют ингибиторы ксантиноксидазы: аллопуринол и фебуксостат.

Имеющиеся оптимистичные данные об эффективности медикаментозной коррекции ГУ на разных стадиях ХБП обоснованы прежде всего длительным приемом ингибиторов ксантиноксидазы (аллопуринол, фебуксостат) и позволяют рассматривать УСТ как потенциально нефропротективную. В то же время для их подтверждения необходимы дальнейшие крупные рандомизированные контролируемые исследования.

В ряде исследований продемонстрировано благоприятное влияние аллопуринола на прогноз и сердечно-сосудистый риск пациентов с артериальной гипертензией. Соответственно, можно достоверно говорить о том, что аллопуринол в настоящее время является ключевым препаратом, назначаемым пациентам с ГУ и ССЗ. Важнейшим достоинством является профиль безопасности аллопуринола, так как препарат можно назначать даже пациентам, получающим заместительную почечную терапию [20].

Основываясь на очевидной патофизиологической роли ксантиноксидазы и МК в развитии СН, некоторые авторы протестировали терапевтический потенциал ингибиторы ксантиноксидазы и редукции МК. Являясь независимым предиктором смертности пациентов с ХСН, сопоставимым по значимости с возрастом, почечной дисфункцией, ФВ ЛЖ и уровнем мозгового натрийуретического пептида, ГУ стала рассматриваться как потенциальная терапевтическая цель. Подавление ксантиноксидазы оказало полезное влияние на такие составляющие СН, как энергетическая и механическая эффективность миокарда, ФВ ЛЖ, кардиальное ремоделирование, ЭД, перфузия периферических тканей, коронарный резерв кровотока, кахексия, натрийуретические пептиды. Урикозурические средства при данной патологии также изучены в нескольких исследованиях, однако их польза оказалась более скромной по сравнению с ингибиторами ксантиноксидазы [21].

Так, продемонстрировано, что использование аллопуринола ассоциировано со снижением сердечно-сосудистого риска у пациентов с ГУ в сочетании с безопасностью и хорошей переносимостью. В плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании EXAST-HF изучали эффект назначения 600 мг аллопуринола в небольшой группе пациентов с СН и ФВ ЛЖ ниже 40% в сочетании с уровнем МК выше 9,5 мг/дл. В группе аллопуринола выявлено, что значительное снижение уровня МК не коррелировало с улучшением клинической картины, смертности, результатов теста с 6-минутной ходьбой и показателями ФВ ЛЖ в обеих группах. Однако небольшой объем выборки не позволяет достоверно оценить полученные данные. Обращает на себя внимание и необходимость разработки более четких критериев включения пациентов с СН, изучаемых в подобных исследованиях. В российской популяции проспективные исследования, посвященные изучению возможности практического применения аллопуринола пациентами с ГУ и ОДСН, до настоящего времени вовсе не проводились. Данная работа является одним из немногих проспективных исследований, где одновременно будет проводиться и титрование дозы препарата до максимально возможной, и последовательная оценка достижения целевого уровня МК, исходя из существующих рекомендаций.

Кроме того, показано, что УСТ благотворно повлияла на риск смерти и частоту повторных госпитализаций у пациентов с СН и с НФВ [22].

Таким образом, согласно данным, которые представили эксперты, УСТ аллопуринолом у пациентов с ГУ позволяет достигнуть лучшего контроля АД [23], улучшить функциональные показатели сердца при ХСН [5].

Хотя аллопуринол используют для лечения ГУ и подагры на протяжении долгого времени, а также он признан препаратом 1-й линии УСТ, многие принимающие его пациен-

ты не достигают необходимого уровня МК сыворотки, что объясняется использованием низких доз, тогда как данные об эффективности высоких (>600 мг/сут) и средних (400–600 мг/сут) доз аллопуринола весьма ограничены [24–26]. Еще меньше сведений о практическом применении методики индивидуального подбора дозы аллопуринола путем постепенной ее эскалации, но и в этом случае используемая суточная доза, как правило, не превышает 600 мг/сут [27], тогда как инструкцией лимитировано назначение значительно большей дозы (>900 мг/сут) [28].

Кроме того, имеются данные о том, что ингибиторы натрий-глюкозного контранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) могут снижать уровень МК в сыворотке крови. К примеру, Y. Zhao и соавт., а также другие исследователи оценивали динамику сывороточного уровня МК при применении иНГЛТ-2. При анализе выявлено достоверное снижение уровня МК при применении любого препарата группы иНГЛТ-2 вне зависимости от изменения дозировки, что указывает на наличие класс-специфического уратснижающего эффекта [29, 30].

Заключение

При обсуждении проблемы ГУ у пациентов с СН следует помнить о том, что, с одной стороны, у пациентов с СН часто имеются фоновые и сопутствующие заболевания, такие как метаболический синдром, сахарный диабет, ожирение и повышенное АД, которые также могут способствовать развитию ГУ, а с другой – повышенное содержание МК в крови у них развивается ввиду снижения СКФ и повышения реабсорбции МК в почках. В свою очередь, повышенный уровень МК может способствовать развитию воспалительных процессов, оксидативного стресса и ЭД, что ведет к ухудшению функции как сердца, так и сосудов. Важно учитывать, что при СН наблюдается активация симпатической нервной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, что приводит к сужению артериол и ухудшению кровообращения в почках. Это не может не сказаться на прогрессивном снижении СКФ и замедлении выведения МК.

У пациентов с высоким риском развития СН уровень МК необходимо оценивать в рутинном порядке, учитывая его доступность даже в первичном звене системы здравоохранения. Следует учитывать линейную связь между экстремально высокой урикемией и сердечно-сосудистой смертностью, поскольку это может оказаться одним из аргументов в пользу выбора наиболее эффективных методов лечения СН у пациентов с такими нарушениями пуринового обмена. При острой декомпенсации СН комбинированная оценка содержания в крови МК может иметь значение для прогнозирования течения заболевания и его исходов (летальности, повторных госпитализаций по причине декомпенсации СН).

Лечение ГУ у пациентов с ОДСН может включать следующие меры: контроль почечной функции и лечение основной сердечно-сосудистой патологии с целью улучшения функции сердца и почек; ограничение потребления пуриновых продуктов питания, которые приводят к повышенной продукции МК в организме; применение медикаментозной терапии, включая аллопуринол. Необходимость снижения уровня МК у пациентов с ССЗ, в том числе с ОДСН, в настоящее время сомнений не вызывает. В группе пациентов с дополнительными факторами риска, такими как сахарный диабет, метаболический синдром и ХБП, УСТ улучшает и качество жизни, и прогноз. В настоящее время аллопуринол является препаратом выбора для лечения ГУ, принимая во внимание как эффективность, так и безопасность его назначения указанной группе пациентов.

Несмотря на определенные успехи, достигнутые в нескольких рандомизированных клинических исследованиях с применением уратснижающих препаратов у больных с ХСН, очевидно необходимость продолжения изучения их эффективности у пациентов с различными фенотипами СН. Польза подходов, направленных на альтернативные (кроме ксанти-

ноксидазы) компоненты пуринового обмена, требует проведения новых исследований в широком спектре кардиоваскулярной патологии, включая ОДСН.

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

Disclosure 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.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература / References

- Жиров И.В., Насонова С.Н., Халилова У.А., и др. Острая декомпенсация сердечной недостаточности. Что изменилось в клинических рекомендациях в 2021 году? *Consilium Medicum*. 2022;24(1):7-12 [Zhirov IV, Nasonova SN, Khalilova UA, et al. Acute decompensated heart failure. What has changed in the clinical guidelines in 2021? *Consilium Medicum*. 2022;24(1):7-12 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2022.1.201410
- Kashyap R, Sarvottam K, Wilson GA, et al. Derivation and validation of a computable phenotype for acute decompensated heart failure in hospitalized patients. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2020;20(1):85. DOI:10.1186/s12911-020-1092-5
- Смирнова Е.А., Седых Е.В., Якушин С.С., Субботин С.В. Распространенность и клиническое значение дефицита железа у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(8):5413 [Smirnova EA, Sedykh EV, Yakushin SS, Subbotin SV. Prevalence and clinical significance of iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(8):5413 (in Russian)]. DOI:10.23888/HMJ202192289-300
- Leyva F, Anker S, Swan JW, et al. Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 1997;18(5):858-65. DOI:10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015352
- Doehner W, Rauchhaus M, Florea VG, et al. Uric acid in cachectic and noncachectic patients with chronic heart failure: relationship to leg vascular resistance. *Am Heart J*. 2001;141(5):792-9. DOI:10.1067/mhj.2001.114367
- Pina AF, Borges DO, Meneses MJ, et al. Insulin: Trigger and Target of Renal Functions. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:519. DOI:10.3389/fcell.2020.00519
- Waheed Y, Yang F, Sun D. Role of asymptomatic hyperuricemia in the progression of chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Korean J Intern Med*. 2021;36(6):1281-93. DOI:10.3904/kjim.2020.340
- Ледяхова М.В., Насонова С.Н., Терещенко С.Н. Гиперурикемия как предиктор хронической сердечной недостаточности. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2015;11(4):355-8 [Ledyakhova MV, Nasonova SN, Tereshchenko SN. Hyperuricemia as a predictor of chronic heart failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(4):355-8 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2015-11-4-355-358
- Tamariz L, Harzand A, Palacio A, et al. Uric acid as a predictor of all-cause mortality in heart failure: a meta-analysis. *Congest Heart Fail*. 2011;17(1):25-30. DOI:10.1111/j.1751-7133.2011.00200.x
- Deng H, Zhang X, Cheng N, et al. Asymptomatic hyperuricemia associated with increased risk of nephrolithiasis: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2023;23(1):1525. DOI:10.1186/s12889-023-16469-y
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А., и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском: 2022. *Системные гипертензии*. 2022;19(1):5-22 [Chazova IE, Zernakova YuV, Kislyak OA, et al. Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment: 2022. *Systemic Hypertension*. 2022;19(1):5-22 (in Russian)]. DOI:10.38109/2075-082X-2022-1-5-22
- Vaduganathan M, Greene SJ, Ambrosy AP, et al. Relation of serum uric acid levels and outcomes among patients hospitalized for worsening heart failure with reduced ejection fraction (from the efficacy of vasopressin antagonism in heart failure outcome study with tolvaptan trial). *Am J Cardiol*. 2014;114(11):1713-21. DOI:10.1016/j.amjcard.2014.09.008
- Huang G, Qin J, Deng X, et al. Prognostic value of serum uric acid in patients with acute heart failure: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(8):e14525. DOI:10.1097/MD.00000000000014525
- Bielecka-Dabrowa A, Godoy B, Scheffold JC, et al. Decompensated Heart Failure and Renal Failure: What Is the Current Evidence? *Curr Heart Fail Rep*. 2018;15(4):224-38. DOI:10.1007/s11897-018-0397-5
- Lauger L, Espinosa B, Rafique Z, et al. Impact of worsening renal function detected at emergency department arrival on acute heart failure short-term outcomes. *Eur J Emerg Med*. 2023;30(2):91-101. DOI:10.1097/MEJ.0000000000001016
- Subbiah AK, Chhabra YK, Mahajan S. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: a neglected subgroup. *Heart Asia*. 2016;8(2):56-61. DOI:10.1136/heartasia-2016-010809
- Эбзеева Е.Ю., Де В.А., Ни Л.И., и др. Хроническая болезнь почек и артериальная гипертензия: как разорвать порочный круг? *PMЖ*. 2022;5:30-4 [Ebzeeva EYu, De VA, Ni LI, et al. Chronic kidney disease and hypertension: How to break the vicious circle? *Russian Medical Journal*. 2022;5:30-4 (in Russian)].
- Щербак А.В., Козловская Л.В., Бобкова И.Н., и др. Гиперурикемия и проблема хронической болезни почек. *Терапевтический архив*. 2013;85(6):100-4 [Shcherbak AV, Kozlovskaya LV, Bobkova IN, et al. Hyperuricemia and the problem of chronic kidney disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2013;85(6):100-4 (in Russian)].
- Feig DL. Uric acid and hypertension. *Semin Nephrol*. 2011;31(5):441-6. DOI:10.1016/j.semnephrol.2011.08.008
- Миронова О.Ю. Гиперурикемия: современные особенности терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2022;(2):72-8 [Mironova O.Yu. Hyperuricemia: contemporary treatment in patients with cardiovascular disease. *Eurasian Heart Journal*. 2022;(2):72-8 (in Russian)]. DOI:10.38109/2225-1685-2022-2-72-78
- Барсуков А.В., Борисова Е.В., Дыдышко В.Т., Наумкина П.И. Сердечная недостаточность и уратснижающая терапия: клинические аспекты. *Университетский терапевтический вестник*. 2022;4(4):16-28 [Barsukov AV, Borisova EV, Dydyshko VT, Naumkina PI. Heart failure and urate-lowering therapy: Clinical aspects. *University Therapeutic Journal*. 2022;4(4):16-28 (in Russian)]. DOI:10.56871/3999.2022.69.27.002
- Nishino M, Egami Y, Kawanami S, et al. Lowering Uric Acid May Improve Prognosis in Patients With Hyperuricemia and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(19):e026301. DOI:10.1161/JAHA.122.026301
- Beattie CJ, Fulton RL, Higgins P, et al. Allopurinol initiation and change in blood pressure in older adults with hypertension. *Hypertension*. 2014;64(5):1102-7. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03953
- Jennings CG, Mackenzie IS, Flynn R, et al. Up-titration of allopurinol in patients with gout. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(1):25-30. DOI:10.1016/j.semarthrit.2014.01.004
- Reinders MK, Haagsma C, Jansen TL, et al. A randomised controlled trial on the efficacy and tolerability with dose escalation of allopurinol 300-600 mg/day versus benzbromarone 100-200 mg/day in patients with gout. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):892-7. DOI:10.1136/ard.2008.091462
- Becker MA, Fitz-Patrick D, Choi HK, et al. An open-label, 6-month study of allopurinol safety in gout: The LASSO study. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(2):174-83. DOI:10.1016/j.semarthrit.2015.05.005
- Stamp LK, Chapman PT, Barclay M, et al. Allopurinol dose escalation to achieve serum urate below 6 mg/dL: an open-label extension study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(12):2065-70. DOI:10.1136/annrheumdis-2017-211873
- Ассоциация ревматологов России. Подагра: клинические рекомендации. 2018. Режим доступа: http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/251_1. Ссылка активна на 01.09.2022 [Assotsiatsiya revmatologov Rossii. Podagra: klinicheskie rekomendatsii. 2018. Available at: http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/251_1. Accessed: 01.09.2022 (in Russian)].
- Zhao Y, Xu L, Tian D, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(2):458-62. DOI:10.1111/dom.13101
- Паневин Т.С., Елисеев М.С., Шестакова М.В., Насонов Е.Л. Преимущества терапии ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с гиперурикемией и подагрой. *Терапевтический архив*. 2020;92(5):110-8 [Panevin TS, Eliseev MS, Shestakova MV, Nasonov EL. Advantages of therapy with sodium glucose cotransporter type 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus in combination with hyperuricemia and gout. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(5):110-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.05.000633

Статья поступила в редакцию /
The article received: 23.01.2023

Статья принята к печати /
The article approved for publication:
18.03.2024



OMNIDOCTOR.RU



Атеросклероз и воспаление: современные терапевтические стратегии

М.Ю. Зубарева, И.В. Сергиенко✉

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Атеросклероз – это хроническое заболевание, являющееся основной причиной сердечно-сосудистых патологий. Воспаление – один из ключевых факторов в патогенезе атеросклероза и его осложнений. В обзоре приведены современные представления об иммунологических механизмах атерогенеза и биомаркерах воспаления, представлены доступные методы лечения хронического воспаления низкой интенсивности, а также информация об изучаемых перспективных направлениях фармакологической противовоспалительной терапии при атеросклерозе.

Ключевые слова: атерогенез, биомаркеры воспаления, противовоспалительная терапия, статины

Для цитирования: Зубарева М.Ю., Сергиенко И.В. Атеросклероз и воспаление: современные терапевтические стратегии. Consilium Medicum. 2024;26(1):31–39. DOI: 10.26442/20751753.2024.1.202642

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Atherosclerosis and inflammation: Current therapeutic strategies. A review

Marina Yu. Zubareva, Igor V. Sergienko✉

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Atherosclerosis is a chronic condition that is the main underlying cause of cardiovascular disease. Inflammation is one of the key factors in the pathogenesis of atherosclerosis and its complications. This review explains an up-to-date understanding of the immunological mechanisms of atherogenesis and biomarkers of inflammation, as well as available treatments for low-intensity chronic inflammation. Information is provided on the perspective directions of anti-inflammatory therapy for atherosclerosis being studied.

Keywords: atherogenesis, inflammatory biomarkers, anti-inflammatory therapy, statins

For citation: Zubareva MYu, Sergienko IV. Atherosclerosis and inflammation: Current therapeutic strategies. A review. Consilium Medicum. 2024;26(1):31–39. DOI: 10.26442/20751753.2024.1.202642

Введение

Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ) остаются глобальной проблемой здравоохранения, являясь одной из ведущих причин смертности и утраты здоровья [1, 2]. Более 150 лет прошло со времени, как Рудольф Вирхов предложил «воспалительную» теорию атеросклероза, в соответствии с которой первопричиной заболевания считалось механическое повреждение интимы сосуда с развитием ее проницаемости для клеточных элементов крови и воспалением в стенке сосуда (триада Вирхова) [3]. В последующем с развитием новых областей науки и накоплением экспериментальных данных сформирована концепция многофакторного воздействия на стенку сосуда, и в настоящее время атеросклероз определяется как заболевание, в основе которого лежит сочетание нарушения липидного обмена, воздействия поражающих эндотелий факторов и включения иммунологических механизмов с клеточным и гуморальным ответом. Таким образом, воспаление играет ключевую роль в развитии атеросклероза и вносит свой вклад в структуру смертности от ССЗ [4, 5]. При этом специфические патогенетические механизмы

воспаления продолжают оставаться областью активных научных исследований. В последние десятилетия в крупных клинических, обсервационных и эпидемиологических исследованиях установлено, что системное воспаление увеличивает сердечно-сосудистый риск (ССР) как напрямую, так и опосредованно за счет усиления воздействия других факторов риска (ФР) [6]. К примеру, анализ базы данных, полученной на популяции в 2,3 млн человек, убедительно показал, что наличие ревматоидного артрита (РА) увеличивает ССР независимо от традиционных ФР [7].

Поскольку хроническое воспаление сосудов долгие годы не учитывалось в схемах лечения атеросклеротических заболеваний, основанных на контроле гиперхолестеринемии и повышенного артериального давления (АД), значимая часть пациентов подвержена неблагоприятным СС-событиям (ССС), несмотря на оптимизированный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и АД [8]. Однако в рекомендациях по профилактике и лечению атеросклероза остается неясным вопрос о клинической полезности оценки биомаркеров воспаления для определения остаточного воспалительного риска в повседневной

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Сергиенко Игорь Владимирович** – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр., рук. лаб. фенотипов атеросклероза ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова». E-mail: igorcardio@mail.ru

Зубарева Марина Юрьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. клинической липидологии отд. проблем атеросклероза, врач-кардиолог, липидолог ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

✉ **Igor V. Sergienko** – D. Sci. (Med.), Prof., Chazov National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: igorcardio@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1534-3965

Marina Yu. Zubareva – Cand. Sci. (Med.), Chazov National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0002-2980-9167

практике. Появляющиеся противовоспалительные методы лечения АССЗ показывают многообещающие результаты в снижении ишемических осложнений среди групп высокого риска [5]. В данном обзоре описываются современное представление о роли воспаления в механизмах развития атеросклероза, существующие противовоспалительные вмешательства для улучшения клинических исходов и качества жизни пациентов с АССЗ и обсуждаются новые перспективные направления в терапии системного воспаления.

Иммунные клетки, растворимые медиаторы и атеросклероз

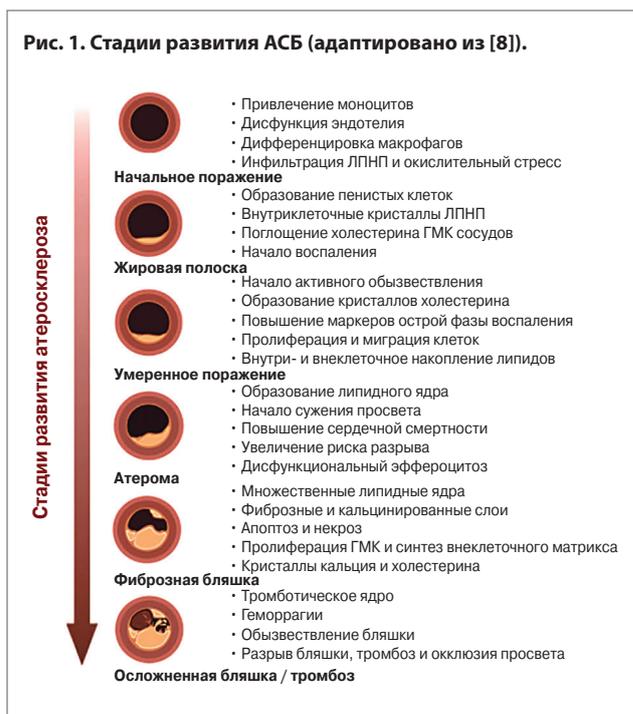
Воспаление играет ключевую роль в развитии атеросклероза, начиная с его начальных стадий (субклинический атеросклероз) и заканчивая его прогрессированием и в конечном счете возникновением осложнений (тромбоэмболических осложнений) [9] (рис. 1).

В последние десятилетия показано, что роль иммунной системы при развитии атеросклеротического поражения сосудов сложна и многогранна [10]. В процессе формирования атеросклеротического поражения стенки артерии между воспалительными иммунными, эндотелиальными (ЭК), гладкомышечными клетками (ГМК) сосудов и пенистыми клетками происходят сложные перекрестные взаимодействия.

Начало патологического процесса связано с поступлением липопротеинов в стенку артерии (интиму), их задержка и окислительная модификация вызывают повреждение эндотелия, запуская врожденные и адаптивные иммунные реакции [8]. Нейтрофилы, макрофаги, В-лимфоциты, Т-лимфоциты играют ключевую роль в иммунном ответе с помощью как проатерогенных, так и антиатерогенных сигнальных путей. Клетки врожденного иммунитета – это нейтрофилы и макрофаги, которые могут непосредственно фагоцитировать клетки при апоптозе, и их обломки. Они также играют роль в высвобождении цитокинов и других молекул, которые способствуют постоянной активации воспалительных каскадов и индуцируют ремоделирование сосудов [10]. При этом циркулирующие моноциты и макрофаги являются основными иммунными клетками, участвующими в атеросклеротическом процессе. Адаптивный иммунитет включает Т- и В-клетки – лимфоциты, которые могут распознавать специфические антигены и реагировать на них, формируя общий иммунный ответ на повреждение, а также тучные клетки. Т-лимфоциты регулируют выраженность воспалительного процесса в сформировавшейся атеросклеротической бляшке (АСБ) [10]. С одной стороны, регуляторные Т-клетки при взаимодействии с антигенпрезентирующими клетками (дендритными клетками и макрофагами) и продукцией противовоспалительных ингибирующих цитокинов (трансформирующего фактора роста β – ТФР- β , интерлейкинов – ИЛ-35, 10) замедляют развитие атеросклеротического поражения. С другой стороны, индукция проатерогенных Т-хелперов – Тх1 и Тх17, продуцирующих интерферон γ , фактор некроза опухоли (ФНО) и ИЛ-17, обостряет воспаление. В контексте атеросклероза этот воспалительный ответ может стать хроническим.

Активация иммунного каскада приводит к активации клеток (от моноцитов и лимфоцитов до пенистых клеток) и последующему высвобождению воспалительных цитокинов (медиаторов воспаления), таких как ФНО- α , ИЛ-6 и 1 β , а также образованию активных форм кислорода (АФК) [11]. Они усиливают воспалительную реакцию, способствуя эндотелиальной дисфункции, характеризующейся повышенной проницаемостью эндотелия, экспрессией молекул адгезии и снижением уровня оксида азота (NO) [8]. Эндотелиальная дисфункция способствует проникновению в интиму артерии циркулирующих моноцитов, а также Т-лимфоцитов, тромбоцитов и дендритных клеток. В стенке артерии моноциты плазмы дифферен-

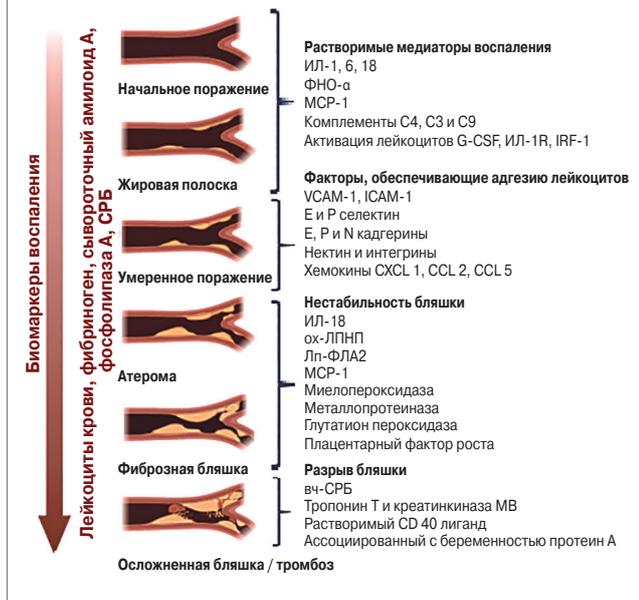
Рис. 1. Стадии развития АСБ (адаптировано из [8]).



цируются в макрофаги и, поглощая окисленные ЛПНП (оx-ЛПНП), начинают преобразовываться в пенистые клетки [12]. Эти клетки, в свою очередь, наряду с ГМК, продуцируют различные провоспалительные медиаторы, включая матриксные металлопротеиназы (ММП), ИЛ-6 и С-реактивный белок (СРБ), усиливая воспалительную реакцию. Проникновение гладких мышц в интиму в процессе формирования атеромы приводит к образованию фиброзной оболочки АСБ. Однако дефектный эффероцитоз апоптотических пенистых клеток и снижение оттока холестерина способствуют прогрессированию атеросклеротического поражения. Кристаллы холестерина и оx-ЛПНП вызывают образование в макрофагах NLRP3 инфламмосомы (криопирин), которая активирует мощные медиаторы воспаления – цитокины ИЛ-1 β и 18 [11]. Стимуляция толл-подобных рецепторов макрофагов модифицированными ЛПНП также способствует усугублению асептического воспаления бляшки, стимулируя выработку цитокинов, MCP-1 (моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1), белков острой фазы, запуская порочный круг миграции лейкоцитов, дифференцировки макрофагов и образования пенистых клеток [8]. Механизмы повреждения после активации толл-подобных рецепторов сводятся к повышенной выработке АФК, метаболитов арахидоновой кислоты и дегрануляции лейкоцитов с выходом в ткань эластазы и протеолитических ферментов, что служит пусковым фактором для апоптотического каскада. В итоге на последней стадии формирования АСБ происходит ослабление ее фиброзной оболочки с формированием тонкой, склонной к разрыву фиброзной покрывки с повышенным содержанием воспалительных клеток. Профиль маркеров воспаления (медиаторов и факторов адгезии) на различных стадиях развития атеросклеротического поражения представлен на рис. 2.

Определение циркулирующих воспалительных биомаркеров в процессе атерогенеза позволяет дополнить современные представления о механизмах его формирования. В последние десятилетия существенный вклад в прогнозировании ССР достигнут именно в области изучения биомаркеров системного воспаления [11]. При этом некоторые маркеры в настоящее время применяются в клинической практике, в то время как другие в основном используются в научных исследованиях [13] (табл. 1).

Рис. 2. Стадии развития атеросклероза и связанные с ними воспалительные биомаркеры (адаптировано из [8]).



Наиболее изученным среди растворимых биомаркеров воспалительной реакции при атеросклерозе является высокочувствительный СРБ (вч-СРБ), который признан дополнительным независимым прогностическим ФР ССЗ [5]. Пороговым значением для повышенного риска ССЗ является уровень вч-СРБ ≥ 2 мг/л. В метаанализе 54 длительных проспективных исследований с участием более чем 160 тыс. человек без ССЗ в анамнезе величина риска развития серьезных неблагоприятных ССЗ (МАСЕ), связанная с повышением уровня вч-СРБ в крови, была сопоставима с риском при

повышении уровня общего холестерина или АД [14]. В другом крупном метаанализе 60 исследований (n=227 715 участников) по оценке количественной связи между уровнем СРБ и риском СС-осложнений (ССО) установлено, что повышение уровня СРБ на 1 мг/л увеличивает риск развития ССО (ССЗ, инсульта, ишемической болезни сердца – ИБС) на 18% [15]. Более того, в целом ряде эпидемиологических и клинических исследований показана взаимосвязь повышенного уровня вч-СРБ с риском развития повторных ССС [16–21]. Так, в крупном когортном исследовании у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда – ИМ (n=17 464) повышенный уровень вч-СРБ ≥ 2 мг/л достоверно увеличивал риск МАСЕ (ИМ, ишемической инсульт – ИИ или СС-смерть) на 28% и смерти от всех причин на 42% [20]. В объединенном анализе исследований PROMINENT, REDUCE-IT и STRENGTH, включавшем более 31 тыс. пациентов, изучены уровни вч-СРБ и ХС-ЛПНП как предикторы основных неблагоприятных ССС, общей и СС-смертности [21]. Результаты исследования показали, что у пациентов, принимающих статины, уровень вч-СРБ может быть лучшим маркером в прогнозировании риска будущих ССО и смерти, чем уровень ХС-ЛПНП. При этом уровень вч-СРБ < 1 мг/л отражает низкий риск ССЗ, а уровень СРБ > 3 мг/л – высокий.

По данным клинических работ также установлено, что повышенный уровень другого оцениваемого на практике маркера воспаления – ИЛ-6 – взаимосвязан с развитием и тяжестью АССЗ (ИБС, нестабильной стенокардии – НС, сердечной недостаточности – СН), возможностью повторных ССО и увеличением общей и СС-смертности [22–25]. К примеру, у пациентов со стабильной ИБС повышение уровня ИЛ-6 на 1 пг/мл приводит к увеличению относительного риска ИМ или внезапной смерти на 70% [22]. Кроме того, ИЛ-6 был причинно связан с повышенным ССР в соответствии с менделевской рандомизацией [26].

С учетом того, что современные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике включают хроническое

Таблица 1. Биомаркеры воспаления в патогенезе атеросклероза

Название	Провоспалительные свойства
вч-СРБ	Рост и дестабилизация АСБ посредством привлечения и активации циркулирующих Мнц, усиления дисфункции ЭК, активации системы комплемента и ремоделирования внеклеточного матрикса
ИЛ-6	Координирует начало развития атеросклеротического поражения (в т.ч. пролиферацию и дифференцировку Лфц), активирует выработку хемокинов (МСР-1) и экспрессию ICAM-1, индуцирует синтез ОФБ в гепатоцитах, значительно повышает концентрацию ЦОГ-2, ИЛ-1β и пролиферацию ГМК
ФНО-α	Ключевой медиатор формирования и роста АСБ, запускает каскад провоспалительных сигналов, индуцирует образование молекул адгезии, способствует деградации коллагена и внеклеточного матрикса, значительно ослабляя структуру АСБ, индуцирует апоптоз в миоцитах и ЭК
ИЛ-1β	Мощный медиатор воспаления, активирует Нф и Лфц, стимулирует синтез ОФБ, активирует экспрессию молекул адгезии, повышает хемотаксис, выработку ФНО-α и ИЛ-6
МСР-1	Стимулирует миграцию и инфильтрацию Мнц и Т-Лфц в АСБ, увеличение концентрации в плазме крови свидетельствует о первых признаках патологических изменений сосудов
ММП-9	Маркер нестабильности и деструкции АСБ, способствует ослаблению фиброзной капсулы и дестабилизации АСБ
РАРР-А	Маркер нестабильности и деструкции АСБ из семейства ММП
Фракталкин (CX3CL1)	Регулирует миграцию и адгезию лейкоцитов, потенцирует пролиферацию и миграцию ГМК, неоангиогенез, прогностический маркер для пациентов со стабильной стенокардией и гемодинамически значимым стенозом КА
PIGF	Маркер нестабильности АСБ и неоангиогенеза, способствует притоку Мфг в АСБ
Неоптерин	Маркер активации макрофагально-моноцитарной системы, повышение уровня связано с прогрессированием атеросклероза и нестабильностью АСБ
Миелопероксидаза	Катализатор образования АФК, дестабилизирует АСБ, способствует формированию и росту АСБ
Растворимый лиганд CD-40	Активирует синтез молекул клеточной адгезии, продукцию цитокинов, хемокинов, ММП, что ведет к дестабилизации АСБ, маркер активации тромбоцитов, концентрация коррелирует с размерами липидного ядра АСБ
ИНФ-γ	Увеличивает экспрессию молекул клеточной адгезии и ММП, стимулирует накопление ЛПНП в макрофагах, триггер образования АФК, ингибирует синтез коллагена и эластина в ГМК стенок сосуда, что приводит к повреждению и дестабилизации АСБ
VCAM-1, ICAM-1	Маркер нестабильности АСБ, привлечение моноцитов и макрофагов в АСБ
Lp-PLA2	Маркер нестабильности АСБ, продуцирует лизофосфатидилхолин-хемоаттрактант для Мнц и Т-Лфц, стимулятор экспрессии молекул адгезии и цитокинов, индуктор миграции ГМК, фактор дисфункции эндотелия

Примечание. Мнц – моноциты, Мфг – макрофаги, Лфц – лимфоциты, Нф – нейтрофилы, ОФБ – острофазовые белки, КА – коронарные артерии, ЦОГ-2 – циклооксигеназа-2, ICAM-1 – молекула межклеточной адгезии 1-го типа, VCAM-1 – молекула адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа, РАРР-А – ассоциированный с беременностью плазменный белок А, PIGF – плацентарный фактор роста, Lp-PLA2 – липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2, ИНФ-γ – интерферон γ.

Таблица 2. Влияние статинов на медиаторы воспаления при атерогенезе (адаптировано из [28])

Стадии атеросклероза	Клетки-мишени	Эффекты	Медиаторы
Начальное поражение	Эндотелиоциты	↓адгезия	↓VCAM-1, ICAM-1, селектины, фВ
		↑вазореактивность	↓ЭТ-1, НАДФ-оксидаза, АФК ↑eNOS, СОД, TRX-1
	Моноциты	↓привлечение клеток воспаления	↓LFA-1, MAC-1, MCP-1
	Пенистые клетки	↓образование пенистых клеток	↓PPAR γ , ABCA1
Стабильная или осложненная АСБ	Эндотелиоциты	↓активация сосудов	↓АФК, молекулы адгезии
		↓тромбоз	↓фВ, CD39, экзоцитоз
	Тромбоциты	↓реактивность тромбоцитов	↓Лиганд CD40L, TXA2 ↑eNOS
	ГМК сосудов	↓ремоделирование матрикса	↓ММП, катепсины ↑TIMP-1
		↓миграция	↑каспазы, CDKN1B
	Моноциты-лимфоциты	↓взрыв воспаления	↓NF- κ B, ИЛ-1, 6, 8, ФНО- α , RANTES, sCD40L, ЦОГ-2, MMP ↑ИЛ-10, ТФР- β
	Моноциты	↓провоспалительная активация	↓M1, NF- κ B, ИЛ-1, ФНО- α ↓M2, ИЛ-10, ТФР- β
	Лимфоциты	↓активация лимфоцитов	↓Th1, Th17
↑T _{reg} , Th2, FOXP3			

Примечание. ЭТ-1 – эндотелин-1, НАДФ-оксидаза – никотинамидадениндинуклеотидфосфоксидаза, фВ – фактор Виллебранда, VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1) – молекула адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа, ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1) – молекулы межклеточной адгезии 1-го типа, СОД – супероксиддисмутаза, TRX-1 – тиоредоксин-1, LFA-1 (lymphocyte-function-associated antigen-1) – антиген, ассоциированный с функцией лимфоцитов 1, MAC-1 (macrophage receptor-1) – макрофагальный рецептор-1, PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma) – γ -рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом, ABCA1 (ATP-binding cassette transporte) – АТФ-связывающий кассетный транспортер, CD40L – лиганд CD40L, TXA2 (thromboxane A2) – тромбоксан А2, TIMP-1 (tissue inhibitor of metalloproteinases) – тканевой ингибитор металлопротеиназ-1, CDKN1B (Cyclin-dependent kinase inhibitor 1B) – ингибитор циклинзависимой киназы 1B, NF- κ B (nuclear factor kappa B) – нуклеарный фактор каппа-би, RANTES – Regulated upon Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted – цитокин А5, sCD40L – растворимая форма лиганда CD40, ЦОГ-2 – циклооксигеназа-2, М1 – макрофаги 1-го типа, М2 – макрофаги 2-го типа, Th – Т-хелперы, T_{reg} – регуляторные Т-клетки, FOXP3 (forkhead box P3) – фактор транскрипции FOXP3.

воспаление в качестве независимого ФР ССЗ, определение уровней биомаркеров воспаления может быть применено для выявления пациентов с остаточным воспалительным риском и разработки соответствующих терапевтических стратегий. Доступные методы медикаментозного лечения хронического воспаления низкой интенсивности и изучаемые перспективные направления представлены далее.

Фармакологическая противовоспалительная терапия при атеросклерозе

Гиполипидемические препараты

Статины или ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А (ГМГ-КоА) редуктазы – основная группа лекарственных препаратов, которая значимо снижает уровень ХС-ЛПНП, замедляет прогресс атеросклероза, эффективна в первичной и вторичной профилактике АССЗ и их осложнений, в том числе у больных старше 70 лет и при заболеваниях, сочетающихся с развитием атеросклероза (артериальной гипертензии, сахарном диабете и др.). По результатам крупномасштабных рандомизированных клинических исследований (РКИ) с применением статинов показано достоверное снижение СС и общей смертности независимо от пола, возраста и исходного уровня холестерина крови [5]. Кроме того, статины обладают целым рядом противовоспалительных свойств, в том числе прямо не связанных с их гиполипидемическим эффектом [27]. В ЭК статины модулируют различные внутриклеточные пути воспаления посредством своего влияния на метаболизм мевалоната или путем прямого воздействия на факторы транскрипции, в том числе стимулируя экспрессию eNOS (endothelial nitric oxide synthase – эндотелиальная синтаза оксида азота), фактора защиты эндотелия. Это приводит к повышению синтеза NO, снижению продукции провоспалительных цитокинов, хемокинов, протромботических медиаторов и металлопротеиназ. В целом терапия статинами ингибирует адгезию и проницаемость ЭК при одновременном снижении миграции лейкоцитов [27]. Статины также сохраняют эффективность эндогенной антиоксидантной

системы, противодействуя окислению ЛПНП и активации инфламмосомы NLRP3. Цитокины, высвобождаемые макрофагами и лимфоцитами, также способствуют пролиферации ГМК, деградации коллагена и тромбозу [13]. Статины ингибируют экспрессию и активности этих цитокинов. Результаты экспериментальных работ по оценке количества ГМК и коллагена в АСБ показали, что терапия аторвастатином эффективно снижает количество ГМК, одновременно стимулируя синтез коллагеновых волокон [13]. Таким образом, статины могут способствовать стабильности АСБ, ингибируя пролиферацию, миграцию и апоптоз ГМК и повышая секрецию коллагена. Более подробно механизм воздействия ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы на медиаторы воспаления и клетки при различных стадиях атеросклеротического поражения приведен в табл. 2.

В целом противовоспалительные плейотропные эффекты статинов при атеросклеротическом поражении документированы многочисленными экспериментальными и клиническими работами, свидетельствующими о том, что статины могут оказывать значимое противовоспалительное действие независимо от снижения уровня липидов и даже при отсутствии гиперхолестеринемии [5, 29, 30]. Более того, согласно современным терапевтическим рекомендациям, среди всех кардиотропных препаратов статины рассматриваются как препараты 1-й линии при лечении больных с хроническими воспалительными заболеваниями (в том числе с целью уменьшения воспаления) [5, 7]. Данные ретроспективного анализа РКИ подтверждают обусловленное статинами снижение ССР при аутоиммунных заболеваниях [31]. К примеру, у пациентов с РА регулярный прием статинов ассоциируется со снижением риска ИМ на 25%, ССО – на 20–55%, общей смертности – на 57%. Отмена статинов у больных РА более чем на 3 мес ассоциируется с увеличением риска ИМ на 60% и общей смертности на 79% [32].

Как отмечалось выше, универсальный механизм действия статинов – это ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы. Однако, как и препараты любого фармакологического класса, статины существенно различаются между собой по эффективности,

химическим, физическим и фармакокинетическим характеристикам. Так, статины можно разделить на гидрофильные и липофильные молекулы в зависимости от их способности растворяться в воде или липидсодержащих веществах [33]. Липофильные статины легко проникают в клетки путем пассивной диффузии через мембраны, в результате чего широко распределяются в различных тканях, реализуя более выраженные терапевтические эффекты. Противовоспалительное действие также считается класс-эффектом для статинов. При этом липофильные статины оказывают большую противовоспалительную активность по уменьшению образования комплекса NLRP3 по сравнению с гидрофильными статинами [30]. По результатам метаанализа исследований при хронической СН (19 исследований, 6214 пациентов) показано преимущество липофильных статинов в воздействии на фракцию выброса левого желудочка ($p < 0,001$), на уровень мозгового натрийуретического пептида ($p < 0,001$), вч-СРБ ($p < 0,001$) и ИЛ-6 ($p < 0,001$) [34]. В метаанализе 2016 г. (13 исследований, 10 966 пациентов) статины с липофильными молекулами имели преимущество перед розувастатином в снижении риска общей смертности на 50% ($p = 0,01$), кардиоваскулярной смерти – на 39% ($p = 0,009$), госпитализации по поводу хронической СН – на 48% ($p = 0,0005$) [35].

Аторвастатин – наиболее эффективное гиполипидемическое средство, в дозах 10–80 мг снижающее концентрацию ХС-ЛПНП на 41–61% и имеющее липофильные свойства молекулы, в отличие от гидрофильного розувастатина*. Оригинальный аторвастатин (Липримар®) – наиболее изученный статин в мире, как в первичной, так и во вторичной профилактике. Обладает наибольшей доказательной базой (более 400 РКИ с участием более 80 тыс. пациентов) в отношении клинических исходов в различных популяциях больных: с артериальной гипертензией (ASCOT-LLA), сахарным диабетом 2-го типа (CARDS), с острым коронарным синдромом (ОКС) и ИМ (PROVE-IT, MIRACL, ARMYDA-ACS), хронической ИБС (TNT, GREACE), у больных, перенесших транзиторную ишемическую атаку или ИИ (SPARCL) и др. [36]. Результаты этих исследований внесли значимый вклад в формирование и изменение рекомендаций по профилактике ССО и лечению атеросклероза. Липофильность, а также длительный период полужизни и наличие активных метаболитов обеспечивают мощный противовоспалительный потенциал аторвастатина.

По результатам нескольких клинических исследований показан дозозависимый эффект аторвастатина в снижении уровня вч-СРБ и ИЛ-6 [37–41]. К примеру, в многоцентровом проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании CAP (Comparative Atorvastatin Pleiotropic effects, $n = 339$) у пациентов с документально подтвержденной ИБС показан дозозависимый эффект аторвастатина в отношении вч-СРБ [37]. Через 5 нед в группе терапии аторвастатином в дозе 10 мг/сут снижение уровня вч-СРБ составило 25,0% от исходного, в группе 80 мг/сут – 36,4% ($p < 0,01$). Данные различия сохранились и через 26 нед терапии: 24,3 и 57,1% соответственно ($p < 0,001$). Двойные целевые показатели вч-СРБ < 2 мг/л и ХС-ЛПНП $< 1,81$ ммоль/л (< 70 мг/дл) были достигнуты у большей доли пациентов в группе 80 мг по сравнению с группой 10 мг (55,6% против 13,5%; $p < 0,001$). При этом снижение уровня вч-СРБ при терапии аторвастатином не зависело от исходного уровня ХС-ЛПНП или его динамики. В исследовании M. Gavazzoni и соавт. включено 52 пациента с ИМ с подъемом сегмента ST, рандомизированных к приему аторвастатина 80 и 20 мг/сут [41]. Исходно группы по уровню ИЛ-6 не различались. Через 1 мес терапии уровень ИЛ-6 был значимо ниже в группе аторвастатина 80 мг/сут ($1,12 \pm 0,93$ пг/мл против $3,13$ пг/мл; $p = 0,03$).

Положительное дозозависимое воздействие аторвастатина на уровень СРБ, MMP-9 и толщину фиброзной покрышки АСБ показано у пациентов с НС в исследовании EASY-FIT (Effect of AtorvaStatin therapY on Fibrous cap Thickness in coronary atherosclerotic plaque as assessed by optical coherence tomography, $n = 70$) [42]. Пациенты были рандомизированы к терапии аторвастатином в дозе 20 или 5 мг/сут. Состояние фиброзной покрышки АСТ оценивалось методом оптической когерентной томографии исходно и через 12 мес терапии. По сравнению с группой аторвастатина 5 мг/сут увеличение толщины фиброзной покрышки достоверно чаще наблюдалось в группе аторвастатина 20 мг/сут (17 и 69% соответственно; $p < 0,001$). При этом увеличение толщины фиброзной покрышки коррелировало со снижением уровней ХС-ЛПНП ($R = -0,450$; $p < 0,001$), вч-СРБ ($R = -0,276$; $p = 0,033$) и MMP-9 ($R = -0,502$; $p < 0,001$).

Наибольший интерес для сравнения влияния отдельных статинов на течение атеросклероза представляют результаты проспективного многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования SATURN (Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin versus Atorvastatin, $n = 1385$), в рамках которого сравнивались возможности влияния аторвастатина в дозе 80 мг/сут и розувастатина в дозе 40 мг/сут на течение коронарного атеросклероза по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования [43]. В исследование длительностью 104 нед включались пациенты, имевшие стеноз от 20 до 50% хотя бы одной коронарной артерии. На заключительном визите в группе розувастатина отмечался более низкий уровень ХС-ЛПНП, чем в группе аторвастатина: 1,62 и 1,82 ммоль/л ($p < 0,001$), и более высокий уровень ХС-ЛПВП: 1,30 и 1,26 ммоль/л соответственно ($p = 0,01$). Несмотря на более выраженный гиполипидемический эффект розувастатина, достоверных различий между группами в уменьшении объема АСБ не выявлено. Регресс атеросклероза также наблюдался с одинаковой частотой: у 63,2% пациентов, получавших аторвастатин, и у 68,5% пациентов, получавших розувастатин ($p = 0,07$).

Положительное воздействие аторвастатина на уровень СРБ, сопряженное со снижением риска ССО, продемонстрировано в ряде клинических исследований. Анализ данных исследования MIRACL показал возможность интенсивной терапии аторвастатином (80 мг) эффективно – на 50% – снизить риск развития мозгового инсульта у больных с ОКС [5]. Одним из объяснений этого феномена может служить снижение (на фоне лечения аторвастатином) провоспалительных маркеров СРБ и липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 (Lp-PLA2), которые ассоциируются с повышенным риском мозгового инсульта.

По результатам дополнительного анализа исследований REVERSAL и PROVE IT уменьшение риска ССО и снижение скорости прогрессирования атеросклероза у больных с ИБС были достоверно связаны с более выраженным снижением уровней как атерогенных липидов, так и СРБ [44]. При этом кумулятивный риск смерти вследствие СС-причин и нефатальных случаев ИМ был сопоставим среди больных, достигших в процессе наблюдения оптимального уровня ХС-ЛПНП, но не достигших уровня СРБ ниже 2 мг/л, по отношению к больным с противоположными результатами (т.е. достигшим оптимального уровня СРБ, но не целевого уровня ХС-ЛПНП). Следовательно, для улучшения прогноза пациентам с ИБС одинаково важно достижение как целевого уровня ХС-ЛПНП, так и оптимального показателя СРБ.

Полученные данные свидетельствуют о значимом вкладе противовоспалительного эффекта аторвастатина в замедление прогрессирования атеросклероза. В целом, несмотря

*Аторвастатин – наиболее эффективное гиполипидемическое средство с липофильным свойством молекулы, в дозах 10–80 мг снижающее концентрацию ХС-ЛПНП.

на то что действующие рекомендации по первичной и вторичной профилактике ССЗ ориентированы на снижение прежде всего липидных показателей крови, а не уровня СРБ, исследования показывают, что применение статинов с сопутствующим снижением этого уровня связано с улучшением прогноза пациентов.

Что касается возможных противовоспалительных эффектов препаратов других гиполипидемических групп, то следует отметить, что снижение количества МАСЕ, наблюдаемое в клинических исследованиях этих фармацевтических средств, в первую очередь обусловлено их способностью снижать уровень ХС-ЛПНП. Поэтому необходимы дальнейшие исследования, чтобы выявить механизмы и значение их противовоспалительных эффектов [13].

Другие противовоспалительные средства

Текущие исследования в этой быстро развивающейся области продолжают выявлять противовоспалительные лекарства с эффективным антиатерогенным действием. Препараты с выявленными значимыми клиническими эффектами в терапии ССЗ представлены далее.

Канакинумаб – человеческое моноклональное антитело к ИЛ-1 β , ключевому цитокину воспаления, сопровождающему атеросклероз [13]. В РКИ под названием CANTOS (Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcome Study) 10 тыс. пациентов с перенесенным ИМ и уровнем вч-СРБ \geq 2 мг/л получали канакинумаб в дозах 5, 150, 300 мг или плацебо 1 раз в 3 мес подкожно [45]. Оценивалась эффективность канакинумаба во вторичной профилактике ССО по частоте МАСЕ (СС-смерть, нефатальный инфаркт или инсульт). Медиана наблюдения составила 3,7 года. В ходе исследования во всех трех группах канакинумаба наблюдалось значимое дозозависимое снижение показателей вч-СРБ на 26–41% и ИЛ-6 на 25–43% по сравнению с плацебо ($p<0,0001$ для всех сравнений).

При этом динамика уровня липидов по сравнению с исходным отсутствовала. При комбинировании групп терапии в дозе 150 и 300 мг по сравнению с группой плацебо пациенты, получавшие канакинумаб, демонстрировали достоверное снижение относительного риска МАСЕ на 15% независимо от пола, курения, уровня липидов. При объединенном анализе первичной и вторичной конечных точек терапия канакинумабом в дозе 150 мг способствовала снижению относительного риска ИМ, инсульта, приступов стенокардии, СС-смерти и госпитализации с НС, требующей чрескожного коронарного вмешательства, на 17% ($p<0,005$). Кроме того, в подгруппе пациентов, у которых на фоне лечения уровень вч-СРБ был ниже 2 мг/л, наблюдалось значимое снижение частоты МАСЕ на 25% ($p<0,0001$) [45]. Обращает на себя внимание тот факт, что смертность от рака при применении канакинумаба была значимо ниже, чем при применении плацебо. Эти результаты свидетельствуют о потенциале противовоспалительной терапии, направленной на ИЛ-1 β , для снижения риска ССО. Однако по показателю общей летальности группы пациентов, получавших канакинумаб и плацебо, достоверно не отличались ($p=0,31$). Более того, в группах, принимавших канакинумаб, наблюдался более высокий процент смертельных инфекций / сепсиса, чем в группе плацебо (частота 0,31 случая против 0,18 случая на 100 человеко-лет; $p=0,02$). В настоящее время использование этого препарата не получило широкого развития в практике в связи с большей частотой фатальных инфекций и высокой стоимостью.

Применение другого ингибитора ИЛ-1 – анакинры (антагониста рецептора ИЛ-1) изучено в исследовании VCU-ART3 [46]. В этом РКИ пациентам ($n=99$) с острым ИМ с подъемом сегмента ST (STEMI) были назначены подкожные инъекции анакинры 100 мг 1 или 2 раза в сутки либо плацебо в течение 2 нед. По данным исследования

уровни вч-СРБ были значимо снижены при приеме анакинры по сравнению с плацебо ($p<0,001$). При оценке через 12 мес случаи смерти или впервые возникшей СН, а также смерти и госпитализации по поводу СН были достоверно ниже при приеме анакинры по сравнению с плацебо (9,4% против 25,7%; $p=0,046$ и 0% против 11,4%; $p=0,011$). При этом частота серьезных инфекций между группами терапии и плацебо не отличалась. По данным исследования блокада ИЛ-1 у пациентов с STEMI может уменьшить системную воспалительную реакцию и привести к улучшению клинических результатов в дальнейшем.

Зилтивекимаб как новое моноклональное человеческое антитело, ингибитор лиганда ИЛ-6, активно изучается в качестве потенциального варианта лечения атеросклеротических заболеваний. В РКИ II фазы RESCUE включены пациенты ($n=264$) с хронической болезнью почек и повышенным уровнем СРБ не менее 2 мг/л [47]. Применение зилтивекимаба в дозах 7,5, 15 или 30 мг 1 раз в 4 нед подкожно в течение 24 нед продемонстрировало его статистически значимую дозозависимую эффективность в снижении уровня СРБ и других биомаркеров воспаления и тромбоза, включая фибриноген, сыровоточный амилоид А, гаптоглобин, секреторную фосфолипазу А2 и липопротеин (а), без каких-либо существенных побочных эффектов. Важно отметить, что снижение высокочувствительного СРБ (от 77 до 92%) было заметно больше, чем в исследовании CANTOS с использованием ингибитора ИЛ-1 β . Эти результаты послужили предпосылкой для исследования ZEUS – крупномасштабного исследования СС-исходов по изучению влияния зилтивекимаба на пациентов с хронической болезнью почек, ССЗ и повышенным уровнем вч-СРБ. Если безопасность и эффективность зилтивекимаба будут подтверждены в более крупных долгосрочных исследованиях, он может послужить возможному прорыву в устранении остаточного воспалительного риска при АССЗ.

Колхицин является иммуномодулятором, который подавляет воспаление путем ингибирования миграции и дегрануляции нейтрофилов (в т.ч. снижения высвобождения ИЛ-1 β) и способствует деградации коллагена путем стимуляции активности коллагеназы [13]. Его применение ранее одобрено при различных воспалительных заболеваниях (подагре, перикардите и др.). В последние годы оценивается его противовоспалительный эффект при атеросклеротических ССЗ, чему способствуют широкая доступность, низкая стоимость и приемлемый профиль побочных эффектов препарата. В нескольких клинических исследованиях оценивались эффективность и безопасность колхицина у пациентов с различным течением ИБС [48–50]. В РКИ LoDoCo пациентам со стабильной ИБС ($n=532$), принимавшим ацетилсалициловую кислоту (и/или клопидогрел) и статины, был назначен колхицин в дозе 0,5 мг/сут. Средний период наблюдения был 3 года [48]. Первичная комбинированная конечная точка определялась как частота ОКС, внебольничной остановки сердца или ИИ. Результаты исследования показали, что колхицин, назначаемый в дополнение к стандартным методам вторичной профилактики при ИБС, эффективен в профилактике ССО ($p<0,001$). В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании LoDoCo2 пациенты со стабильной ИБС ($n=5552$) принимали терапию колхицином по 0,5 мг в день [49]. Первичной конечной точкой была комбинация СС-смерти, ИМ, ИИ или коронарной реваскуляризации. Медиана наблюдения составила около 30 мес. При медиане наблюдения 29 мес колхицин снизил относительный риск развития первичной конечной точки на 31% ($p<0,001$) без существенных побочных эффектов. Однако в этом исследовании в группе колхицина обнаружена отчетливая тенденция к увеличению смертности от не СС-причин: 0,7 случая против 0,5 случая на 100 пациенто-лет; отношение шансов (ОШ) 1,51, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,99–2,31, что требует дальнейшего изучения. В COLCOT, единственное крупное РКИ для оценки

ЛИПРИМАР®

оригинальный аторвастатин¹

НОРВАСК®

оригинальный амлодипин³

ИНСПРА®

оригинальный эплеренон⁴

ДВИЖЕНИЕ К ЦЕЛИ:
ХС ЛНП <1,8 ммоль/л для пациентов
с ВЫСОКИМ ССР²

**ЭФФЕКТИВНЫЙ
КОНТРОЛЬ АД
НА ПРОТЯЖЕНИИ 24 ЧАСОВ³**

**ПРИ ХСН (II ФК, ФВ ≤30%) И ХСН
ВСЛЕДСТВИЕ ОИМ (ФВ ≤40%)
КАК МОЖНО РАНЬШЕ!⁴⁻⁷**



**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ЛИПРИМАР®**



**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
НОРВАСК®**



**ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ
ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА
ИНСПРА®**

1. Общая характеристика лекарственного препарата Липримар®, ЛП-№(002230)-(РГ-РУ). 2. Клинические рекомендации. Нарушения липидного обмена. МЗ РФ, 2023. 3. Общая характеристика лекарственного препарата Норваск®, ЛП-№(003555)-(РГ-РУ). 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Инспра® ЛСР-004052/10. 5. Pitt B, et al. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. J Am Coll Cardiol. 2005;46(3):425-431. 6. Zannad F, et al. EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med. 2011;364(1):11-21. 7. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность. МЗ РФ, 2020. 8. Dzau VJ, et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). Circulation. 2006;114(25):2850-2870.

ООО «Виатрис»
125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72,
корпус 4, этаж 2, бизнес-центр «Алкон».
Тел.: +7 (495) 130-05-50. Факс: +7 (495) 130-05-51.
E-mail: ru.info@viatris.com



INSP-2024-0036 16.02.2024

Информация предназначена для специалистов здравоохранения

Реклама

клинических эффектов терапии колхицином в дозе 0,5 мг/сут после ОКС, были включены пациенты (n=4745), перенесшие ИМ в течение предыдущих 30 дней [50]. Первичная комбинированная конечная точка была определена как время до одного из следующих событий: СС-смерть, остановка сердца, ИМ, инсульт или срочная госпитализация по поводу НС, требующей коронарной реваскуляризации. Продолжительность наблюдения составила 23 мес. Частота первичной комбинированной конечной точки была значимо ниже в группе колхицина, чем в группе плацебо (5,1% против 7,1%; $p=0,004$). В первую очередь этот благоприятный эффект достигался за счет снижения частоты инсульта (ОШ 0,26, 95% ДИ 0,10–0,70) и экстренных госпитализаций в связи с НС, требующей реваскуляризации (ОШ 0,50, 95% ДИ 0,31–0,81). Различия по частоте СС-смерти, остановок кровообращения и ИМ не достигли статистической значимости. Другие нежелательные явления были также схожими в обеих группах, за исключением тошноты, метеоризма и пневмонии, частота которых была значимо выше в группе колхицина. В целом исследование показало, что колхицин эффективно снижает риск первых ишемических ССО по сравнению с плацебо. Отсутствие контроля маркеров воспаления в вышеперечисленных исследованиях не позволило оценить, насколько влияние колхицина на конечные точки обусловлено его противовоспалительным действием. В российских и международных рекомендациях по СС-профилактике указано, что в качестве вторичной профилактики ССЗ может быть рассмотрено назначение колхицина в низкой дозе (0,5 мг 1 раз в сутки), особенно при неоптимальном контроле других ФР или при повторных ССО на фоне оптимальной терапии, Пь А [5]. Однако, учитывая побочные эффекты, связанные с применением колхицина (непереносимость со стороны пищеварительной системы, миалгии и пневмония), преимущества и риски его применения следует оценивать индивидуально для каждого пациента. Возможность использования колхицина в повседневной практике еще предстоит установить на основании дальнейших клинических исследований. В этом числе будут интересны результаты двух текущих крупномасштабных исследований: CONVINCE по оценке применения колхицина у пациентов с перенесенным ИИ или транзиторной ишемической атакой и CLEAR SYNERGY (n=6440), в котором изучаются эффективность и безопасность колхицина и спиронолактона у пациентов с ИМ, перенесших чрескожное коронарное вмешательство [13].

Заключение

Принимая во внимание роль воспаления в патогенезе атеросклероза, оно представляет собой оптимальную мишень для снижения риска ССЗ. Определение вклада фактора воспаления в развитие клинических проявлений АССЗ привело к растущему интересу к разработке противовоспалительных методов лечения. Этому способствует выявление новых терапевтических мишеней воспаления, направленных на предупреждение развития атеросклеротических поражений, и связанных с ним сердечных осложнений. Многообещающим направлением является терапия на основе мРНК, которая позволяет точно воздействовать на определенные гены и обладает большим потенциалом для терапии. Для достижения оптимального соотношения затраты/эффективности важен поиск лекарств с приемлемой стоимостью, широкой доступностью и минимальными побочными эффектами. Комбинированное применение агрессивной терапии в снижении уровня ХС-ЛПНП и активности воспаления также может стать новым стандартом лечения большинства пациентов с атеросклерозом. При этом терапия статинами, которые являются экономически эффективными препаратами с приемлемым профилем безопасности, по-прежнему остается основным медикаментозным вмешательством при атеросклерозе благодаря ее иммуномодулирующему и гиполлипидемическому эффектам.

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

Disclosure of interest. The authors declare that have no competing interests.

Вклад автора. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Статья подготовлена при поддержке компании «Виатрис». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. This study was supported by Viatris. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

Литература/References

- Murray CJL, Afshin A, Alam T, et al. Global Burden of 369 Diseases and Injuries in 204 Countries and Territories, 1990–2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396:1204–22. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30752-2
- Vaduganathan M, Mensah GA, Turco JV, et al. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk: A Compass for Future Health. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80:2361–71. DOI:10.1016/j.jacc.2022.11.005
- Libby P. Inflammation in Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32:2045–51. DOI:10.1161/ATVBAHA.108.179705
- Hansson GK. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1685–95. DOI:10.1056/NEJMra043430
- Бойцов СА, Порогова Н.В., Аншелес А.А., и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5452 [Boytsov SA, Pogosova NV, Ansheles AA, et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5452 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5452
- Agca R, Smulders Y, Nurmohamed M. Cardiovascular Disease Risk in Immune-Mediated Inflammatory Diseases: Recommendations for Clinical Practice. *Heart*. 2022;108:73–9. DOI:10.1136/heartjnl-2019-316378
- Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):17–28. DOI:10.1136/annrheumdis-2016-209775
- Attiq A, Afzal S, Ahmad W, Kandeel M. Hegemony of inflammation in atherosclerosis and coronary artery disease. *Eur J Pharmacol*. 2024;966:176338. DOI:10.1016/j.ejphar.2024.176338
- Badimon L, Padró T, Vilahur G. Atherosclerosis, Platelets and Thrombosis in Acute Ischaemic Heart Disease. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2012;1:60–74. DOI:10.1177/2048872612441582
- Laera N, Malerba P, Vacanti G, et al. Impact of Immunity on Coronary Artery Disease: An Updated Pathogenic Interplay and Potential Therapeutic Strategies. *Life (Basel)*. 2023;13(11):2128. DOI:10.3390/life13112128
- Zhang H, Dhalla NS. The Role of Pro-Inflammatory Cytokines in the Pathogenesis of Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci*. 2024;25(2):1082. DOI:10.3390/ijms25021082
- Liu W, Yin Y, Zhou Z, et al. OxLDL-induced IL-1 beta secretion promoting foam cells formation was mainly via CD36 mediated ROS production leading to NLRP3 inflammasome activation. *Inflamm Res*. 2014;63(1):33–43. DOI:10.1007/s00011-013-0667-3
- Waksman R, Merdler I, Case BC, et al. Targeting inflammation in atherosclerosis: overview, strategy and directions. *EuroIntervention*. 2024;20(1):32–44. DOI:10.4244/EIJ-D-23-00606
- Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, et al. C-Reactive Protein Concentration and Risk of Coronary Heart Disease, Stroke, and Mortality: An Individual Participant Meta-Analysis. *Lancet*. 2010;375:132–40. DOI:10.1016/S0140-6736(09)61717-7
- Yang X, Zhang D, Zhao Y, et al. Association between serum level of C-reactive protein and risk of cardiovascular events based on cohort studies. *J Hum Hypertens*. 2021;35(12):1149–58. DOI:10.1038/s41371-021-00546-z
- Emerging Risk Factors Collaboration; Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9709):132–40. DOI:10.1016/S0140-6736(09)61717-7
- Liu H-H, Cao Y-X, Sun D, et al. High-sensitivity C-reactive protein and hypertension: combined effects on coronary severity and cardiovascular outcomes. *Hypertens Res*. 2019;42(11):1783–93. DOI:10.1038/s41440-019-0293-8
- Oemrawsingh RM, Cheng JM, Akkerhuis KM, et al. High-sensitivity C-reactive protein predicts 10-year cardiovascular outcome after percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention*. 2016;12(3):345–51. DOI:10.4244/EIJY15M07_04
- Carrero JJ, Andersson Franko M, Obergfell A, et al. hsCRP Level and the Risk of Death or Recurrent Cardiovascular Events in Patients With Myocardial Infarction: a Healthcare-Based Study. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(11):e012638. DOI:10.1161/JAHA.119.012638

20. Quispe R, Michos ED, Martin SS, et al. High-Sensitivity C-Reactive Protein Discordance With Atherogenic Lipid Measures and Incidence of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Primary Prevention: The ARIC Study. *J Am Heart Assoc.* 2020;9:e013600.
21. Ridker PM, Bhatt DL, Pradhan AD, et al; PROMINENT, REDUCE-IT, and STRENGTH Investigators. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: a collaborative analysis of three randomised trials. *Lancet.* 2023;401:1293-301.
22. Walter J, Tanglay Y, du Fay de Lavallaz J, et al. Clinical utility of circulating interleukin-6 concentrations in the detection of functionally relevant coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2019;275:20-5.
23. Yang C, Deng Z, Li J, et al. Meta-analysis of the relationship between interleukin-6 levels and the prognosis and severity of acute coronary syndrome. *Clinics (Sao Paulo).* 2021;76:e2690. DOI:10.6061/clinics/2021/e2690
24. Okazaki S, Sakaguchi M, Miwa K, et al. Association of Interleukin-6 With the Progression of Carotid Atherosclerosis A 9-Year Follow-Up Study. *Stroke.* 2014;45:2924-2929.
25. Held C, White HD, Stewart RAH, et al; STABILITY Investigators. Inflammatory Biomarkers Interleukin-6 and C-Reactive Protein and Outcomes in Stable Coronary Heart Disease: Experiences From the STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) Trial. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(10):e005077. DOI:10.1161/JAHA.116.005077
26. Interleukin-6 Receptor Mendelian Randomisation Analysis (IL6R MR) Consortium; Swerdlow DL, Holmes MV, Kuchenbaecker KB, et al. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis. *Lancet.* 2012;379(9822):1214-24. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60110-X
27. Zhao L, Ma D, Wang L, et al. Metabolic changes with the occurrence of atherosclerotic plaques and the effects of statins. *Front Immunol.* 2023;14:1301051. DOI:10.3389/fimmu.2023.1301051
28. Liberale L, Carbone F, Montecucco F, Sahebkar A. Statins reduce vascular inflammation in atherogenesis: A review of underlying molecular mechanisms. *Int J Biochem Cell Biol.* 2020;122:105735. DOI:10.1016/j.biocel.2020.105735
29. Jain MK, Ridker PM. Anti-Inflammatory Effects of Statins: Clinical Evidence and Basic Mechanisms. *Nat Rev Drug Discov.* 2005;4:977-87. DOI:10.1038/nrd1901
30. Koushki K, Shahbaz SK, Mashayekhi K, et al. Anti-inflammatory Action of Statins in Cardiovascular Disease: the Role of Inflammasome and Toll-Like Receptor Pathways. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021;60(2):175-99. DOI:10.1007/s12016-020-08791-9
31. Semb AG, Kvien TK, DeMicco DA, et al. Effect of intensive lipid-lowering therapy on cardiovascular outcome in patients with and those without inflammatory joint disease. *Arthritis Rheum.* 2012;64(9):2836-46. DOI:10.1002/art.34524
32. De Vera MA, Choi H, Abrahamowicz M, et al. Statin discontinuation and risk of acute myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):1020-4. DOI:10.1136/ard.2010.142455
33. Corsini A, Bellosta S, Baetta R, et al. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther.* 1999;84(3):413-28. DOI:10.1016/S0163-7258(99)00045-5
34. Bonsu KO, Reidpath DD, Kadirvelu A. Effects of Statin Treatment on Inflammation and Cardiac Function in Heart Failure: An Adjusted Indirect Comparison Meta-Analysis of Randomized Trials. *Cardiovasc Ther.* 2015;33(6):338-46. DOI:10.1111/1755-5922.12150
35. Bonsu KO, Reidpath DD, Kadirvelu A. Lipophilic Statin Versus Rosuvastatin (Hydrophilic) Treatment for Heart Failure: a Meta-Analysis and Adjusted Indirect Comparison of Randomised Trials. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2016;30(2):177-88. DOI:10.1007/s10557-015-6636-z
36. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., и др. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК) / Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020). *Евразийский кардиологический журнал.* 2020;(2):6-29 [Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, et al. Eurasian Association of Cardiology (EAC) / Russian National Atherosclerosis Society (RNAS, RUSSIA) Guidelines for the diagnosis and correction of dyslipidemia for the prevention and treatment of atherosclerosis. *Eurasian Heart Journal.* 2020;(2):6-29 (in Russian)]. DOI:10.38109/2225-1685-2020-2-6-29
37. Bonnet J, McPherson R, Tedgui A, et al. CAP Investigators. Comparative effects of 10-mg versus 80-mg Atorvastatin on high-sensitivity C-reactive protein in patients with stable coronary artery disease: results of the CAP (Comparative AtorvastatinPleiotropic effects) study. *Clin Ther.* 2008;30(12):2298-313. DOI:10.1016/j.clinthera.2008.12.023
38. Liu Z, Joerg H, Hao H, et al. Efficacy of High-Intensity Atorvastatin for Asian Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Ann Pharmacother.* 2016;50(9):725-33. DOI:10.1177/1060028016654722
39. Liu Z, Xu Y, Hao H, et al. Efficacy of high intensity atorvastatin versus moderate intensity atorvastatin for acute coronary syndrome patients with diabetes mellitus. *Int J Cardiol.* 2016;222:22-6. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.07.140
40. Qu Y, Wei L, Zhang H. Inhibition of inflammation mediates the protective effect of atorvastatin reload in patients with coronary artery disease undergoing noncardiac emergency surgery. *Coron Artery Dis.* 2014;25(8):678-84. DOI:10.1097/MCA.0000000000000143
41. Gavazzoni M, Gorga E, Derosa G, et al. High-dose atorvastatin versus moderate dose on early vascular protection after ST-elevation myocardial infarction. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:3425-34. DOI:10.2147/DDDT.S135173
42. Komukai K, Kubo T, Kitabata H, et al. Effect of atorvastatin therapy on fibrous cap thickness in coronary atherosclerotic plaque as assessed by optical coherence tomography: the EASY-FIT study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(21):2207-17. DOI:10.1016/j.jacc.2014.08.045
43. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PH, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med.* 2011;365:2078-87. DOI:10.1056/NEJMoa1110874
44. Ridker PM, Morrow DA, Rose LM, et al. Relative efficacy of atorvastatin 80 mg and pravastatin 40 mg in achieving the dual goals of low-density lipoprotein cholesterol <70 mg/dl and C-reactive protein <2 mg/l: an analysis of the PROVE-IT TIMI-22 trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(10):1644-8. DOI:10.1016/j.jacc.2005.02.080
45. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al; Glynn RJ CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 2017;377:1119-31.
46. Abbate A, Trankle CR, Buckley LF, et al. Interleukin-1 Blockade Inhibits the Acute Inflammatory Response in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(5):e014941. DOI:10.1161/JAHA.119.014941
47. Ridker PM, Devalaraja M, Baeres FMM, et al. IL-6 Inhibition with Ziltivekimab in Patients at High Atherosclerotic Risk (RESCUE): A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial. *Lancet.* 2021;397:2060-9. DOI:10.1016/S0140-6736(21)00520-1
48. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:404-10.
49. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al; LoDoCo2 Trial Investigators. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1838-47. DOI:10.1056/NEJMoa2021372
50. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2019;381(26):2497-505. DOI:10.1056/NEJMoa1912388

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.02.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.03.2024



OMNIDOCTOR.RU

Фактор роста фибробластов 21 (FGF21): диагностические, прогностические и терапевтические аспекты при сердечной недостаточности

А.М. Алиева^{✉1}, Н.В. Теплова¹, Е.В. Резник¹, И.Е. Байкова¹, Н.Х. Хаджиева², К.В. Воронкова¹, И.В. Ковтюх¹, Р.К. Валиев³, И.А. Котикова¹, И.Г. Никитин¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²Клиника Генетики и ДНК «МедЭстет», Москва, Россия;

³ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой глобальную медицинскую, социальную и экономическую проблему. В настоящее время продолжаются поиск и изучение новых биомаркеров, способных обеспечить раннюю диагностику ХСН, служить лабораторным инструментом оценки эффективности проводимого лечения или использоваться в качестве прогностических маркеров и критериев стратификации риска. Интерес ученых сосредоточен, в частности, на изучении роли фактора роста фибробластов 21 (FGF21) при ХСН. Появляется все больше данных, подчеркивающих ценность FGF21 в качестве нового маркера для диагностики и оценки прогноза у больных с ХСН. Роль FGF21 при ХСН очень интересна и вследствие его кардиопротективных аспектов. Окончательное подтверждение диагностической, прогностической и терапевтической роли FGF21 будет получено в результате исследований в перспективе.

Ключевые слова: биологический маркер, фактор роста фибробластов 21, хроническая сердечная недостаточность

Для цитирования: Алиева А.М., Теплова Н.В., Резник Е.В., Байкова И.Е., Хаджиева Н.Х., Воронкова К.В., Ковтюх И.В., Валиев Р.К., Котикова И.А., Никитин И.Г. Фактор роста фибробластов 21 (FGF21): диагностические, прогностические и терапевтические аспекты при сердечной недостаточности. *Consilium Medicum*. 2024;26(1):40–44. DOI: 10.26442/20751753.2024.1.202593

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Fibroblast growth factor 21 (FGF21): diagnostic, prognostic and therapeutic aspects in heart failure. A review

Amina M. Alieva^{✉1}, Natalia V. Teplova¹, Elena V. Reznik¹, Irina E. Baykova¹, Nyurzhan Kh. Khadzhieva², Kira V. Voronkova¹, Irina V. Kovtiukh¹, Ramiz K. Valiev³, Irina A. Kotikova¹, Igor G. Nikitin¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²MedEstet Genetics and DNA Clinic, Moscow, Russia;

³Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

Abstract

Chronic heart failure (CHF) is a global medical, social and economic problem. Currently, the search and study of new biomarkers that can provide early diagnosis of CHF, serve as a laboratory tool for assessing the effectiveness of treatment, or be used as prognostic markers and risk stratification criteria are ongoing. Scientists' interest is focused, in particular, on studying the role of fibroblast growth factor 21 (FGF21) in CHF. There is increasing evidence highlighting the value of FGF21 as a new marker for the diagnosis and assessment of prognosis in patients with CHF. The role of FGF21 in CHF is very interesting due to its cardioprotective aspects. Final confirmation of the diagnostic, prognostic and therapeutic roles of FGF21 will come from future studies.

Keywords: biological marker, fibroblast growth factor 21, chronic heart failure

For citation: Alieva AM, Teplova NV, Reznik EV, Baykova IE, Khadzhieva NK, Voronkova KV, Kovtiukh IV, Valiev RK, Kotikova IA, Nikitin IG. Fibroblast growth factor 21 (FGF21): diagnostic, prognostic and therapeutic aspects in heart failure. A review. *Consilium Medicum*. 2024;26(1):40–44. DOI: 10.26442/20751753.2024.1.202593

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Алиева Амина Магомедовна** – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: amisha_alieva@mail.ru

Теплова Наталья Вадимовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Резник Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: elenaresnik@gmail.com

Байкова Ирина Евгеньевна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: 1498553@mail.ru

[✉]**Amina M. Alieva** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: amisha_alieva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5416-8579

Natalia V. Teplova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-7181-4680

Elena V. Reznik – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: elenaresnik@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7479-418X

Irina E. Baykova – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: 1498553@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0886-6290

Введение

Несмотря на усилия врачей, направленные на улучшение выживаемости, летальность больных, страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН), остается высокой [1–3]. В течение 5 лет после постановки данного диагноза умирают примерно 50% пациентов, а годовичная смертность после острой декомпенсации СН приближается к 25% [1–3].

Поиск новых сердечно-сосудистых биомаркеров, анализ патофизиологической роли и изменения их концентрации при разных вариантах лечения позволили понять многие патогенетические особенности развития и течения ХСН [4]. Достигнут значительный прогресс в изучении биомаркеров, ключевым стало внедрение в клиническую практику определения концентрации натрийуретических пептидов, используемых в качестве маркеров для диагностической и прогностической оценки пациентов с ХСН [4–6]. В настоящее время оценка значений мозгового натрийуретического пептида (BNP) и его N-концевого предшественника (NT-proBNP) является «золотым стандартом» для диагностики ХСН и прогнозирования ее течения, однако ограничения, которые обусловлены влиянием многих факторов на показатели NT-proBNP, неоднозначность пороговых уровней и низкая информативность при СН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка – ФВ ЛЖ (СНсФВ), диктуют необходимость дальнейшего поиска высокочувствительных и более специфичных биомаркеров [5, 6].

Цель обзора литературы – анализ актуальных исследований, посвященных изучению фактора роста фибробластов 21 (FGF21) в роли диагностического и прогностического маркера при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Методология поиска источников

В статье представлен обзор актуальных публикаций. Мы провели анализ литературных источников, включавший все релевантные публикации до 01.02.2024, в базах данных PubMed, РИНЦ, MedLine, Google Scholar, ScienceDirect. При поиске статей использовали следующие ключевые слова: биологические маркеры, сердечно-сосудистые заболевания, фактор роста фибробластов 21, FGF21, biological markers, cardiovascular diseases, fibroblast growth factor 21. В обзор включено 40 источников: актуальные экспериментальные, лабораторные, клинические исследования и обзоры.

Биологические и физиологические аспекты FGF21

Семейство FGFs включает 22 члена, участвующих в дифференцировке, пролиферации клеток и эмбриональном развитии. Согласно филогенетическому анализу, члены семейства FGFs могут быть разделены на 7 подсемейств (рис. 1) [7, 8].

FGF21 является членом эндокринного подсемейства FGF, которое включает также FGF15/19 и FGF23 [9, 10]. FGF21, FGF19 (мышинный ортолог FGF15) и FGF23 образуют особое подсемейство, обладающее низкой способностью связывать гепарин/гепарансульфат. Благодаря этому они могут выделяться в кровотоки и выполнять роль эндокринных факторов [9, 10]. Другие члены семейства FGFs имеют гепаринсвязывающий домен, который соединяется с протеогликанами сульфата гепарина, и инициируют взаимодействия, активирующие нисходящие сигнальные каскады. Они осуществляют свои функции в основном пара-, интра- или аутокринным образом [9, 10]. FGF21 может действовать эндо-, пара- и аутокринным образом [9, 10].

FGF21 представляет собой гормоноподобный фактор роста, состоящий из 209 аминокислот [10]. У человека ген *FGF21* находится на хромосоме 19 (19q13.33) и содержит 3 кодирующих экзона [11]. FGF21 экспрессируется преимущественно в печени и жировой ткани, в меньших количествах – в костях скелета, мышцах, сердце, почках и яичках [12]. Рецепторы фактора роста фибробластов (FGFR) – семейство мембранных белков, класс рецепторных тирозинкиназ [12]. Гормональные FGFs связываются с низким сродством к FGFR, для этого необходимо участие корцептора β -Клото (β -Klotho) [13]. В то время как FGFR экспрессируются в различных видах клеток, экспрессия β -Klotho является тканеспецифичной и обнаруживается преимущественно в печени и жировой ткани [13]. Для воздействия FGF21 на клетки-мишени требуются FGFR (в основном FGFR1 и FGFR4) и β -Klotho, одиночный трансмембранный белок, который функционирует как облигатный кофактор для передачи сигналов FGF21 [13].

A. Kharitonov и соавт. впервые показали способность FGF21 увеличивать поглощение глюкозы адипоцитами и его протективное влияние при ожирении, гипергликемии и гиперлипидемии. FGF21 не индуцировал митогенность, гипогликемию или увеличение массы тела ни в одной дозе, протестированной на диабетических и здоровых животных, а также при гиперэкспрессии у трансгенных мышей. Исследователи пришли к выводу, что FGF21 обладает терапевтическим потенциалом, необходимым для эффективного лечения сахарного диабета (СД) [14].

FGF21 усиливает термогенную активность белой жировой ткани (WAT) и бурой жировой ткани (BAT), а также так называемое «потемнение» WAT [15]. Кроме того, FGF21 индуцирует секрецию адипонектина в WAT [16]. FGF21 улучшает функцию β -клеток поджелудочной железы и выживаемость при СД за счет усиления активности внеклеточной митоген-активируемой протеинкиназы 1 и 2 (ERK1/2) и сигнальных путей Akt (внутриклеточный фермент, один из трех членов семейства протеинкиназ B) [17].

Хаджиева Нюржанна Хусейновна – канд. мед. наук, врач Клиники генетики и ДНК «МедЭстет»

Воронкова Кира Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии фак-та дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: kiravoronkova@yandex.ru

Ковтюх Ирина Владимировна – ассистент каф. госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Валиев Рамиз Камрадинович – канд. мед. наук, зав. онкохирургическим отд-нием №2 ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: radiosurgery@bk.ru

Котикова Ирина Александровна – студентка лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: kotikova.ia@mail.ru

Никитин Игорь Геннадиевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

Nyurzhanna Kh. Khadzhieva – Cand. Sci. (Med.), Genetics and DNA Clinic "MedEstet". ORCID: 0000-0002-5520-281X

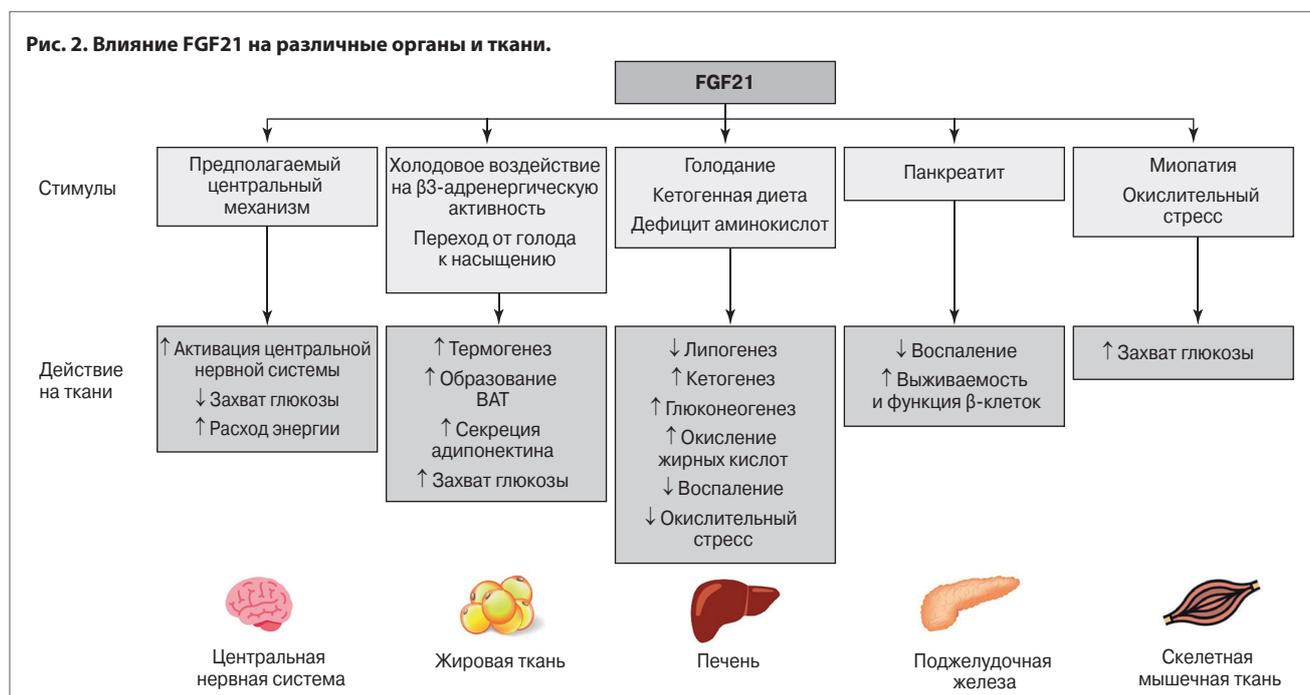
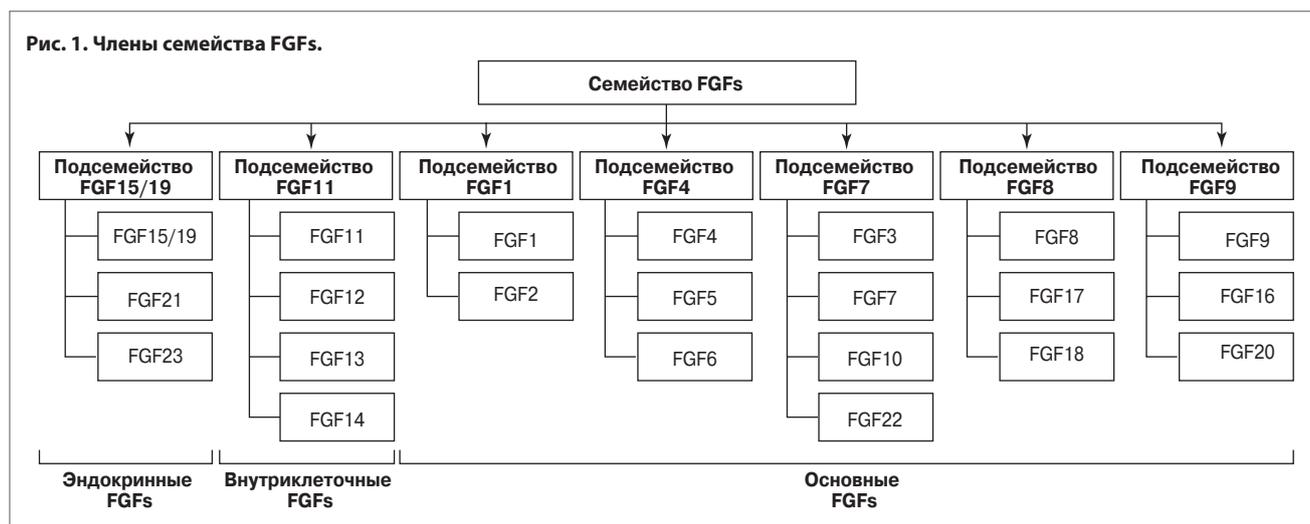
Kira V. Voronkova – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: kiravoronkova@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1111-6378

Irina V. Kovtiukh – Assistant, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-9176-1889

Ramiz K. Valiev – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: radiosurgery@bk.ru; ORCID: 0000-0003-1613-3716

Irina A. Kotikova – Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: kotikova.ia@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5352-8499

Igor G. Nikitin – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1699-0881



FGF21 уменьшает инсулинорезистентность за счет усиления поглощения глюкозы поперечнополосатой мышечной тканью [18, 19]. FGF21 также повышает симпатическую активность, чувствительность к инсулину и расход энергии при ожирении [20]. При ожирении с дефицитом β-Klotho нивелируется благотворное влияние FGF21 на метаболические процессы в печени, WAT и BAT [21]. Резистентность к FGF21 является следствием снижения экспрессии β-Klotho и FGFR в тканях-мишенях, нарушения взаимодействия рецепторов FGF21 и нарушений в нисходящих сигнальных путях [22, 23]. При ожирении отмечено ослабление пути ERK1/2, являющегося основным путем внутриклеточной передачи сигналов FGF21 [22]. Влияние FGF21 на различные органы и ткани схематично представлено на рис. 2.

Роль FGF21 при СН: данные экспериментальных исследований

Изначально сердце не рассматривалось в качестве мишени или источника FGF21 [12]. Однако в ряде исследований обнаружено, что FGF21 участвует в регуляции сердечной функции [12, 13, 19]. Показано, что FGF21 играет важную роль в ремоделировании сердца [24–26]. У грызунов с нокаутом FGF21 в сердце отмечена эксцентрическая гипертрофия и индукция провоспалительных сигнальных путей [24]. Введение FGF21 уменьшает эти эффекты *in vivo*, а

также в культивируемых кардиомиоцитах [24]. Продемонстрировано, что синтез FGF21 в сердце происходит при участии сиртуина 1 (SIRT1) и рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором α (PPAR-α) [24].

A. Planavila и соавт. показали, что FGF21 индуцирует экспрессию генов, кодирующих разобщающие белки (Ucp2 и Ucp3) и супероксиддисмутазу-2 (Sod2). FGF21 секретируется кардиомиоцитами в ответ на введение липополисахарида при участии SIRT1. FGF21, высвобождаемый кардиомиоцитами, действует аутокринным образом, защищая клетки от окислительного стресса. Таким образом, FGF21 действует как антиоксидантный фактор в сердце, предотвращая индукцию проокислительных путей [25].

FGF21 уменьшает апоптоз кардиомиоцитов и ремоделирование миокарда при участии адипонектинзависимого механизма [19]. При гипергликемии FGF21 подавляет апоптоз в сердце за счет активации пути ERK1/2 / p38 MAPK (митоген-активируемая протеинкиназа p38) / AMPK (аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа) [19].

FGF21 в кардиомиоцитах стимулирует путь ERK1/2 и фосфорилирование белка, связывающего элемент ответа циклического аденозинмонофосфата (CREB), что усиливает активность γ-коактиватора рецептора, активируемого пролифератором пероксисом 1α (PGC-1α) [24, 27]. Как известно, PGC-1α является транскрипционным коактиватором

ром, участвующим в энергетическом обмене и окислительном стрессе [19, 28]. PGC-1 α подавляет нуклеарный фактор каппа-би (NF- κ B) и увеличивает окисление жирных кислот, что свидетельствует в пользу того, что влияние FGF21 опосредовано PGC-1 α [19].

FGF21 защищает от гипертензии, вызванной ангиотензином II, и сосудистых нарушений путем активации оси ангиотензинпревращающего фермента 2 / ангиотензина-(1-7) [29].

Лечение рекомбинантным FGF21 снижает уровни триглицеридов и уменьшает выраженность стеатоза печени у мышей с ожирением за счет подавления гена белка, связывающего регуляторный элемент стерола. FGF21 снижает выработку холестерина в печени путем ингибирования пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9). LY2045319, аналог FGF21, снижает уровень холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов и увеличивает уровень холестерина липопротеидов высокой плотности при ожирении и СД 2-го типа (СД 2) [30, 31]. Кроме того, FGF-21 улучшает поглощение глюкозы при инсулинорезистентности, индуцированной фактором некроза опухоли α , в адипоцитах 3T3-L1 путем ингибирования сигнального пути NF- κ B [32].

N. Furukawa и соавт. изучали кардиопротективное действие ингибитора дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) вилдаглиптина в условиях перегрузки давлением. Лечение вилдаглиптином оказывает выраженное положительное влияние на сократительную способность сердца, а также значимо увеличивает поглощение глюкозы, жирных кислот и индуцирует экспрессию FGF21 в сердечных фибробластах через путь, опосредованный SIRT1 [33].

Роль FGF21 при СН: данные клинических исследований

R. Chou и соавт. первыми сообщили о связи FGF21 с СН. Исследователи изучали ассоциации циркулирующего в крови FGF21 с диастолической СН (95 пациентов с диастолической дисфункцией и 143 человека контрольной группы). Уровень FGF21 коррелировал с эхокардиографическими показателями диастолической функции. Уровни FGF21 (логарифмический ранг $p < 0,0001$) и уровни NT-proBNP (логарифмический ранг $p = 0,0057$) показали хорошую прогностическую значимость в отношении неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [34].

L. Fan и соавт. оценивали FGF21 у пациентов с СНсФВ (128 пациентов и 71 человек из контрольной группы). Среднее время наблюдения составило 13,36 мес. Уровень FGF21 в сыворотке крови был достоверно выше у пациентов с СНсФВ, чем в контрольной группе. FGF21 независимо ассоциировался с повышенным риском смертности и повторной госпитализации у данной категории больных [35]. Аналогичные данные получены и в исследовании S. Somrakia и соавт. [36].

R. Ianoş и соавт. анализировали FGF21, галектин-3 и копептин в роли биологических маркеров для выявления СНсФВ у пациентов с СД 2. В исследование включены 40 пациентов с СД 2 и СН и 29 пациентов с СД 2 без СН. По сравнению с пациентами без СН у пациентов с СН наблюдался достоверно значительно более высокий уровень FGF21. Площадь под кривой FGF21 составила 0,88, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,80, 0,96 при оптимальном пороговом значении 217,40 пг/мл. Статистической значимости, связанной с уровнем галектина-3 и копептина между группами пациентов, не выявлено. Авторы пришли к выводу, что галектин-3 и копептин не обладают диагностической ценностью при СНсФВ, тогда как FGF21 является многообещающим биомаркером для диагностики СНсФВ у данного контингента больных [37].

L. Gu и соавт. оценивали диагностический и прогностический потенциал сывороточного FGF21 при дилатаци-

онной кардиомиопатии (ДКМП). В исследование включен 241 пациент с ДКМП и 80 человек из контрольной группы, которые наблюдались в среднем на протяжении 16,12 мес. Уровни сывороточного FGF21 были значительно выше в группе ДКМП, чем в контрольной группе. Уровни FGF21 положительно коррелировали с функциональным классом СН, согласно классификации выраженности ХСН Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association), и уровнями NT-proBNP. Отмечена обратная связь уровня FGF21 с ФВ ЛЖ. Вероятность выживания лиц с высокими уровнями FGF21 и NT-proBNP была значительно ниже, чем у лиц с низкими уровнями этих показателей ($p < 0,001$). FGF21 (относительный риск 2,561, 95% ДИ 1,705–3,849) и NT-proBNP (относительный риск 4,458, 95% ДИ 2,645–7,513) оказались независимыми предикторами плохого прогноза у пациентов с ДКМП. Таким образом, FGF21 можно позиционировать в роли нового прогностического маркера у лиц с ДКМП [38].

L. Gu и соавт. определяли концентрации FGF21 в сыворотке крови у 348 пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST), которым проведено экстренное чрескожное коронарное вмешательство. Концентрации FGF21 были значительно выше в группе лиц с ИМпST и СН, чем в группе без СН ($p < 0,001$). Концентрации FGF21 показали сильную положительную корреляцию с NT-proBNP у пациентов с ИМпST ($r = 0,749$, $p < 0,001$). FGF21 явился независимым фактором риска развития СН во время госпитализации у пациентов с ИМпST. Площадь под кривой для FGF21, позволяющая предсказать развитие СН во время госпитализации у пациентов с ИМпST, составила 0,816 (95% ДИ 0,770–0,863). Таким образом, повышенные концентрации FGF21 в сыворотке крови являются значимым предиктором СН во время госпитализации у пациентов с ИМпST после экстренно чрескожного коронарного вмешательства [39].

B. Yan и соавт. провели метаанализ, посвященный изучению прогностической роли FGF21 при ишемической болезни сердца (ИБС) и СН (9 исследований, включивших 807 человек). Более высокие уровни FGF21 были значимо связаны с риском серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС. Повышенные уровни FGF21 также были связаны с риском общей летальности среди пациентов с ИБС. Никакой связи между FGF21 и конечной точкой среди пациентов с СН не обнаружено, но присутствует большая гетерогенность и публикационная систематическая ошибка. Таким образом, повышенные уровни FGF21 независимо связаны с плохим прогнозом при ИБС, тогда как роль FGF21 в прогнозировании клинических исходов СН требует дальнейшего изучения [40].

Заключение

Обобщая изложенное, можно рассматривать FGF21 в качестве диагностического и прогностического лабораторного инструмента при ХСН. Весьма интересны результаты клинических исследований FGF21 при сердечной патологии: уровень FGF21 оказывался повышенным при СНсФВ, у пациентов с СНсФВ и диабетом, при ДКМП, а также ИМпST, несмотря на имеющиеся данные о позитивном и даже терапевтическом влиянии этого пептида на способность к поглощению глюкозы адипоцитами, индукцию секреции адипонектина, повышение чувствительности к инсулину, снижение апоптоза кардиомиоцитов, уменьшение уровней триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, стеатоза в печени и др. Можно предположить, что повышение уровня FGF21 в сыворотке крови пациентов с сердечно-сосудистой патологией носит компенсаторный характер, однако точные механизмы патогенетических событий с участием FGF21 еще предстоит определить. Возможно, что комбинация FGF21 с другими биомаркерами

повысит силу прогноза. Очевидно, что вопросы, связанные с серийным тестированием для диагностики, оценки прогноза и контроля эффективности проводимого лечения, в том числе в условиях мультибиомаркерной панели, нуждаются в дальнейшем исследовании.

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

Disclosure 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.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Lee J, Oh O, Park DI, et al. Scoping review of measures of comorbidities in heart failure. *J Cardiovasc Nurs*. 2024;39(1):5-17. DOI:10.1097/JCN.0000000000001016
- Doherty DJ, Docherty KF, Gardner RS. Review of the National Institute for Health and Care Excellence guidelines on chronic heart failure. *Heart*. 2024;110(7):466-75. DOI:10.1136/heartjnl-2022-322164
- Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Черногорюк Г.Э., и др. Хроническая сердечная недостаточность: синдром или заболевание? *Бюллетень сибирской медицины*. 2020;19(1):134-9 [Kalyuzhin VV, Teplyakov AT, Chernogoryuk GE, et al. Chronic heart failure: syndrome or disease? *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020;19(1):134-9 (in Russian)]. DOI:10.20538/1682-0363-2020-1-134-139
- Kretschmar T, Westphal J, Neugebauer S, et al. Metabolic profiling identifies 1-MetHis and 3-IPA as potential diagnostic biomarkers for patients with acute and chronic heart failure with reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2024;17(1):e010813. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.123.010813
- Голухова Е.З., Теряева Н.Б., Алиева А.М. Натрийуретические пептиды – маркеры и факторы прогноза при хронической сердечной недостаточности. *Креативная кардиология*. 2007;1-2:126-36 [Golukhova EZ, Teryaeva NB, Alieva AM. Natriuretic peptides: markers and prognostic factors in chronic heart failure. *Creative Cardiology*. 2007;1-2:126-36 (in Russian)].
- Голухова Е.З., Алиева А.М. Клиническое значение определения натрийуретических пептидов у больных хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2007;47(1):45-51 [Golukhova EZ, Alieva AM. Clinical value of natriuretic peptides detection at the patients with chronic heart failure. *The Russian Journal of Cardiology & Cardiovascular Surgery*. 2007;47(1):45-51 (in Russian)].
- Goutam RS, Kumar V, Lee U, Kim J. Exploring the structural and functional diversity among FGF signals: A comparative study of human, mouse, and xenopus FGF ligands in embryonic development and cancer pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(8):7556. DOI:10.3390/ijms24087556
- Yan J, Nie Y, Cao J, et al. The roles and pharmacological effects of FGF21 in preventing aging-associated metabolic diseases. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:655575. DOI:10.3389/fcvm.2021.655575
- Shao W, Jin T. Hepatic hormone FGF21 and its analogues in clinical trials. *Chronic Dis Transl Med*. 2022;8(1):19-25. DOI:10.1016/j.cdtm.2021.08.005
- Badakhshi Y, Jin T. Current understanding and controversies on the clinical implications of fibroblast growth factor 21. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2021;58(5):311-28. DOI:10.1080/10408363.2020.1864278
- Falamarzi K, Malekpour M, Tafti MF, et al. The role of FGF21 and its analogs on liver associated diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:967375. DOI:10.3389/fmed.2022.967375
- Алиева А.М., Байкова И.Е., Резник Е.В., и др. Фактор роста фибробластов 21-новый инструмент в многокомпонентной оценке сердечно-сосудистых заболеваний. *Российский медицинский журнал*. 2022;28(1):75-88 [Alieva AM, Baikova IE, Reznik EV, et al. Fibroblast growth factor 21 as a new tool in the multicomponent assessment of cardiovascular diseases. *Russian Medicine*. 2022;28(1):75-88 (in Russian)]. DOI:10.17816/medjrf108900
- Aaldijk AS, Verzijl CRC, Jonker JW, Struik D. Biological and pharmacological functions of the FGF19- and FGF21-coreceptor beta klotho. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1150222. DOI:10.3389/fendo.2023.1150222
- Kharitonov A, Shiyanova TL, Koester A, et al. FGF-21 as a novel metabolic regulator. *J Clin Invest*. 2005;115(6):1627-35. DOI:10.1172/JCI23606
- Cuevas-Ramos D, Mehta R, Aguilar-Salinas CA. Fibroblast growth factor 21 and browning of white adipose tissue. *Front Physiol*. 2019;10:37. DOI:10.3389/fphys.2019.00037
- Holland WL, Adams AC, Brozinick JT, et al. An FGF21-adiponectin-ceramide axis controls energy expenditure and insulin action in mice. *Cell Metab*. 2013;17(5):790-7. DOI:10.1016/j.cmet.2013.03.019
- Wente W, Efanov AM, Brenner M, et al. Fibroblast growth factor-21 improves pancreatic β -cell function and survival by activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and Akt signaling pathways. *Diabetes*. 2006;55(9):2470-8. DOI:10.2337/db05-1435
- Rosales-Soto G, Diaz-Vegas A, Casas M, et al. Fibroblast growth factor-21 potentiates glucose transport in skeletal muscle fibers. *J Mol Endocrinol*. 2020;JME-19-0210.R2. DOI:10.1530/JME-19-0210
- Tucker W, Tucker B, Rye KA, Ong KL. Fibroblast growth factor 21 in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2023;28(1):261-72. DOI:10.1007/s10741-022-10268-0
- Sarruf DA, Thaler JP, Morton GJ, et al. Fibroblast growth factor 21 action in the brain increases energy expenditure and insulin sensitivity in obese rats. *Diabetes*. 2010;59(7):1817-24. DOI:10.2337/db09-1878
- Owen BM, Ding X, Morgan DA, et al. FGF21 acts centrally to induce sympathetic nerve activity, energy expenditure, and weight loss. *Cell Metab*. 2014;20(4):670-7. DOI:10.1016/j.cmet.2014.07.012
- Fisher FM, Chui PC, Antonellis PJ, et al. Obesity is a fibroblast growth factor 21 (FGF21)-resistant state. *Diabetes*. 2010;59(11):2781-9. DOI:10.2337/db10-0193
- Geng L, Liao B, Jin L, et al. Exercise alleviates obesity-induced metabolic dysfunction via enhancing FGF21 sensitivity in adipose tissues. *Cell Rep*. 2019;26(10):2738-52.e4. DOI:10.1016/j.celrep.2019.02.014
- Planavila A, Redondo I, Hondares E, et al. Fibroblast growth factor 21 protects against cardiac hypertrophy in mice. *Nat Commun*. 2013;4:2019. DOI:10.1038/ncomms3019
- Planavila A, Redondo-Angulo I, Ribas F, et al. Fibroblast growth factor 21 protects the heart from oxidative stress. *Cardiovasc Res*. 2015;106(1):19-31. DOI:10.1093/cvr/cvu263
- Joki Y, Ohashi K, Yuasa D, et al. FGF21 attenuates pathological myocardial remodeling following myocardial infarction through the adiponectin-dependent mechanism. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;459(1):124-30. DOI:10.1016/j.bbrc.2015.02.081
- Planavila A, Redondo-Angulo I, Villarroya F. FGF21 and cardiac physiopathology. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;6:133. DOI:10.3389/fendo.2015.00133
- Rius-Pérez S, Torres-Cuevas I, Millán I, et al. PGC-1 α , inflammation, and oxidative stress: an integrative view in metabolism. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:1452696. DOI:10.1155/2020/1452696
- Pan X, Shao Y, Wu F, et al. FGF21 prevents angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction by activation of ACE2/angiotensin(1-7) axis in mice. *Cell Metab*. 2018;27(6):1323-37.e5. DOI:10.1016/j.cmet.2018.04.002
- Huang Z, Xu A, Cheung BMY. The potential role of fibroblast growth factor 21 in lipid metabolism and hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2017;19(4):28. DOI:10.1007/s11906-017-0730-5
- Yang M, Liu C, Jiang N, et al. Fibroblast growth factor 21 in metabolic syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1220426. DOI:10.3389/fendo.2023.1220426
- Wang N, Xu TY, Zhang X, et al. Improving hyperglycemic effect of FGF-21 is associated with alleviating inflammatory state in diabetes. *Int Immunopharmacol*. 2018;56:301-9. DOI:10.1016/j.intimp.2018.01.048
- Furukawa N, Koitabashi N, Matsui H, et al. DPP-4 inhibitor induces FGF21 expression via sirtuin 1 signaling and improves myocardial energy metabolism. *Heart Vessels*. 2021;36(1):136-46. DOI:10.1007/s00380-020-01711-z
- Chou RH, Huang PH, Hsu CY, et al. Circulating fibroblast growth factor 21 is associated with diastolic dysfunction in heart failure patients with preserved ejection fraction. *Sci Rep*. 2016;6:33953. DOI:10.1038/srep33953
- Fan L, Gu L, Yao Y, Ma G. Elevated serum fibroblast growth factor 21 is relevant to heart failure patients with reduced ejection fraction. *Comput Math Methods Med*. 2022;2022:7138776. DOI:10.1155/2022/7138776
- Sommakia S, Almw NH, Lee SH, et al. FGF21 (fibroblast growth factor 21) defines a potential cardiohepatic signaling circuit in end-stage heart failure. *Circ Heart Fail*. 2022;15(3):e008910. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008910
- Ianoş RD, Pop C, Iancu M, et al. Diagnostic performance of serum biomarkers fibroblast growth factor 21, galectin-3 and copeptin for heart failure with preserved ejection fraction in a sample of patients with type 2 diabetes mellitus. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(9):1577. DOI:10.3390/diagnostics11091577
- Gu L, Jiang W, Zheng R, et al. Fibroblast growth factor 21 correlates with the prognosis of dilated cardiomyopathy. *Cardiology*. 2021;146(1):27-33. DOI:10.1159/000509239
- Gu L, Jiang W, Jiang W, et al. Elevated serum FGF21 levels predict heart failure during hospitalization of STEMI patients after emergency percutaneous coronary intervention. *Peer J*. 2023;11:e14855. DOI:10.7717/peerj.14855
- Yan B, Ma S, Yan C, Han Y. Fibroblast growth factor 21 and prognosis of patients with cardiovascular disease: A meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1108234. DOI:10.3389/fendo.2023.1108234

Статья поступила в редакцию /
The article received: 26.01.2024

Статья принята к печати /
The article approved for publication:
18.03.2024



OMNIDOCTOR.RU



Клинический случай рабдомиолиза механической и немеханической природы, осложнившегося острым повреждением почек

Е.Н. Иевлев¹, Д.Р. Бехтерева¹, З.Р. Хузина^{✉1}, Э.К. Чалгубаев², И.Н. Чекмарева²

¹ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, Россия;

²БУЗ УР «Городская клиническая больница №6» Минздрава Удмуртской Республики, Ижевск, Россия

Аннотация

До настоящего времени в России остается актуальной проблема рабдомиолиза. Несмотря на внедрение современных методов диагностики, профилактики и лечения, летальность остается высокой, до 40%, особенно при присоединении острого повреждения почек (ОПП). В статье представлен клинический случай рабдомиолиза, который возник в результате сочетанного воздействия нетравматических (токсического действия метадона, алкоголя) и травматических (вибрации и нефизиологического положения во время сна) факторов. Данный синдром в конечном итоге привел к развитию ОПП вплоть до анурии. В представленном клиническом случае проведена интенсивная инфузионная и дезинтоксикационная терапия, в том числе процедуры гемодиализа, что привело к практически полному восстановлению функционального состояния почек. Таким образом, ранняя диагностика рабдомиолиза и ОПП, основанная на анамнезе, своевременной лабораторно-инструментальной диагностике, может предотвратить тяжелое повреждение почек вплоть до терминальной уремии и фатальных последствий.

Ключевые слова: рабдомиолиз, острое повреждение почек, токсемия, креатинкиназа, гемодиализ, метадон

Для цитирования: Иевлев Е.Н., Бехтерева Д.Р., Хузина З.Р., Чалгубаев Э.К., Чекмарева И.Н. Клинический случай рабдомиолиза механической и немеханической природы, осложнившегося острым повреждением почек. *Consilium Medicum*. 2024;26(1):45–47.

DOI: 10.26442/20751753.2024.1.202634

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

CASE REPORT

Clinical case of mechanical and non-mechanical rhabdomyolysis complicated by acute kidney injury. Case report

Evgeniy N. Ievlev¹, Daria R. Bekhtereva¹, Zukhra R. Khuzina^{✉1}, Edgar K. Chalgubaev², Irina N. Chekmareva²

¹Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia;

²City Clinical Hospital №6, Izhevsk, Russia

Abstract

To date, the problem of rhabdomyolysis remains relevant in Russia. Despite the introduction of modern methods of diagnosis, prevention and treatment, mortality remains high, up to 40%, especially with the addition of acute kidney injury. This article presents a clinical case of rhabdomyolysis, which arose as a result of the combined effects of non-traumatic (toxic effects of methadone, alcohol) and traumatic (vibration and non-physiological position during sleep) factors. This syndrome eventually led to the development of acute kidney damage up to anuria. In this clinical case, intensive infusion and detoxification therapy, including hemodialysis procedures, was carried out, which led to an almost complete restoration of the functional state of the kidneys. Thus, early diagnosis of rhabdomyolysis and AKI based on anamnesis, timely laboratory and instrumental diagnosis can prevent severe kidney damage up to terminal uremia and fatal consequences.

Keywords: rhabdomyolysis, acute kidney injury, toxemia, creatine kinase, hemodialysis, methadone

For citation: Ievlev EN, Bekhtereva DR, Khuzina ZR, Chalgubaev EK, Chekmareva IN. Clinical case of mechanical and non-mechanical rhabdomyolysis complicated by acute kidney injury. Case report. *Consilium Medicum*. 2024;26(1):45–47. DOI: 10.26442/20751753.2024.1.202634

Введение

Одним из прогностически значимых проявлений рабдомиолиза является острое повреждение почек (ОПП), вызванное выходом в кровоток миоглобина, креатинкиназы, калия и уридиновой кислоты [1, 2]. По данным зарубежных авторов, частота развития ОПП при рабдомиолизе находится в диапазоне от 10 до 55% [3, 4]. В то

же время на рабдомиолиз приходится 7–10% всех случаев ОПП в США [5].

Проявления рабдомиолиза могут варьироваться от умеренного повышения уровня креатинфосфокиназы (КФК) до неотложных состояний, таких как компартмент-синдром, внутрисосудистое истощение жидкости, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, жизне-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Хузина Зухра Разилевна** – студентка лечебного фак-та ФГБОУ ВО ИГМА. E-mail: zuhra-huzina@mail.ru

Иевлев Евгений Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней с курсами лучевых методов диагностики и лечения, военно-полевой терапии ФГБОУ ВО ИГМА

Бехтерева Дарья Романовна – студентка лечебного фак-та ФГБОУ ВО ИГМА

Чалгубаев Эдгар Кабирович – зав. отд-нием гемодиализа, врач-анестезиолог БУЗ УР ГКБ №6

Чекмарева Ирина Николаевна – врач-нефролог отд-ния гемодиализа БУЗ УР ГКБ №6

✉ **Zukhra R. Khuzina** – Student, Izhevsk State Medical Academy. E-mail: zuhra-huzina@mail.ru; ORCID: 0009-0008-7274-5235

Evgeniy N. Ievlev – Cand. Sci. (Med.), Izhevsk State Medical Academy. ORCID: 0000-0002-0395-7946

Daria R. Bekhtereva – Student, Izhevsk State Medical Academy. ORCID: 0009-0005-4208-9212

Edgar K. Chalgubaev – Department Head, City Clinical Hospital №6. ORCID: 0009-0006-3386-2303

Irina N. Chekmareva – Nephrologist, City Clinical Hospital №6. ORCID: 0009-0006-4367-4752

угрожающие аритмии и ОПП, при которых летальность достигает 10% [6, 7].

При раннем выявлении и своевременном лечении гемодиализом прогноз ОПП с рабдомиолизом относительно благоприятный [8].

В последнее десятилетие увеличивается количество факторов, способных вызвать рабдомиолиз, поэтому остается актуальным освещение вопросов этиологии, диагностики и лечения данной патологии.

Описание клинического случая

Пациент М., 36 лет, госпитализирован в БУЗ УР ГКБ №6 31.03.2023 в экстренном порядке в отделение гемодиализа с предварительным диагнозом «ОПП ренальной этиологии 3-й стадии в фазе олигоурии. Гиперкалиемия. Уремия. Синдром позиционного сдавления правой верхней конечности». При поступлении предъявлял жалобы на слабость, онемение в правой руке, общую слабость, тошноту, рвоту желудочным содержимым.

Анамнез заболевания: вечером 27.03.2023 работал болгаркой, затем употреблял инъекционные наркотики (со слов – метадон) и около 4 л пива. Во время 8-часового сна лежал в одном положении, заложив правую руку за голову. Заболел остро утром 28.03.2023, когда после пробуждения возникли жалобы на изменение цвета правой руки на багрово-фиолетовый, отечность, потерю чувствительности и двигательной активности правой верхней конечности, похолодание руки. Вызвал бригаду скорой медицинской помощи, доставлен в первичное сосудистое отделение БУЗ УР ГКБ №8, где осмотрен неврологом и терапевтом. По результатам обследования (спиральная компьютерная томография головного мозга, полный анализ крови) убедительных данных за острое нарушение мозгового кровообращения не выявлено. С предварительным диагнозом «периферический монопарез правой руки (синдром сдавления)» направлен на лечение в неврологическое отделение БУЗ УР ГКБ №1. При поступлении анализ крови: гемоглобин – 174 г/л, лейкоциты – $36,4 \times 10^9$, С-реактивный белок – 48 мг/л, глюкоза в сыворотке крови – 11,4 ммоль/л, аспаратаминотрансфераза – 45 Ед/л, аланинаминотрансфераза – 42,2 Ед/л, мочевины в крови – 17,7 ммоль/л, креатинин в крови – 275 мкмоль/л, калий – 7,27 ммоль/л. Проведена терапия раствором глюкозы, кальция хлорида, раствором пентоксифиллина, фуросемида, раствором Кеторола, цефтриаксона, дексаметазона, гепарина. На 2-й день госпитализации появились нарастающие признаки ОПП: уменьшение количества мочи до 150 мл, постоянная тошнота, однократная рвота желудочным содержимым, повышение уровня азотистых шлаков: мочевины – до 33,1 ммоль/л, креатинина – до 578 мкмоль/л, гиперкалиемия – до 7,27 ммоль/л, гипонатриемия – 124 ммоль/л. В связи с этим 31.03.2023 переведен в отделение гемодиализа БУЗ УР ГКБ №6.

При поступлении – состояние пациента средней тяжести, сознание ясное. Положение активное. Походка не нарушена. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, гиперемия лица и воротниковой зоны. Правое предплечье отечно, активные движения правой рукой практически отсутствуют, парестезия. Частота дыхательных движений – 18 в минуту. Частота сердечных сокращений – 94 уд/мин. Артериальное давление – 120/70 мм рт. ст. Живот обычной формы, безболезненный. Печень +2–3 см от края реберной дуги, безболезненная. Синдром раздражения брюшины отрицательный. Диурез через уретральный катетер, в пакете 150 мл прозрачной светло-желтой мочи.

По данным дополнительных анализов выявлено повышение лактатдегидрогеназы до 2364 Ед/л, положительный тропонин-тест, повышение КФК до 15 313 Ед/л. D-димер от 05.04.2023 составил 1816 нг/мл. Протеинурия – 175 мг/л, лейкоцитурия – 10–20 в поле зрения.

По ультразвуковому исследованию выявлено увеличение размеров почек: правая – 12,3×6,1 см, левая – 11,8×5,8 см, утолщение паренхимы (до 31 мм – справа, до 28 мм – слева). Соотношение чашечно-лоханочная система / паренхима уменьшено. Заключение: признаки деформации и уплотнения чашечно-лоханочной системы, нефроптоза правой почки, нефропатии, увеличение обеих почек.

Выполнено дуплексное сканирование сосудов верхних конечностей. Данных за тромбоз на момент осмотра не выявлено.

Согласно клинико-лабораторным данным назначено следующее лечение: пентоксифиллин, Фраксипарин, фуросемид, витамины В₁ и В₆, мельдоний, адеметионин, омега-3, цефтриаксон, ципрофлоксацин, также регидратация и дезинтоксикационная терапия.

В связи с нарастающей уремией и анурией проведено 3 процедуры гемодиализа длительностью 2,5 ч, тип диализатора – 15М, скорость кровотока – 220 мл/мин, ультрафильтрация составляла 1000, 700 и 0 мл. Гепаринизация – 2500. После проведения первой процедуры гемодиализа наблюдалось увеличение диуреза, с 4-го дня – стадия полиурии от 2 до 6 л/сут.

За время лечения отмечено уменьшение уремии (мочевина – 9 ммоль/л, креатинин – 127 мкмоль/л), нормализация ионного состава крови (натрий – 143 ммоль/л, калий – 4,0 ммоль/л).

Поставлен заключительный диагноз: ОПП ренальной этиологии 3-й стадии по KDIGO (гемодиализ – 31.03, 01.04, 04.04) смешанного генеза (токсическая нефропатия, синдром позиционного сдавления правой верхней конечности 2-й степени), фаза восстановления диуреза. Осложнение: олигоанурия, дизэлектролитемия (гиперкалиемия, гипонатриемия). Пациент выписан с улучшением для наблюдения у нефролога. Находится на амбулаторном лечении, анализы в пределах нормы.

Обсуждение

Рабдомиолиз – клинико-лабораторный синдром, возникающий в результате повреждения скелетных мышц с освобождением клеточного содержимого в плазму. Возникающая при этом эндотоксинемия продуктами миолиза может привести к развитию ОПП.

По данным литературы, рабдомиолиз вызывают факторы травматического (травмы, повреждения или компрессии) и нетравматического происхождения, причем последние наблюдаются в 5 раз чаще [9]. К ним относят: переохлаждение, гипертермию, прием лекарственных средств (статины [10], снотворные, психотропные, нестероидные противовоспалительные препараты), употребление наркотиков [11], алкоголя, инфекции (вирус гриппа, COVID-19) [12], метаболические нарушения (гипокалиемия, гипонатриемия, гипокальциемия), генетическую предрасположенность (дефицит карнитин пальмитоилтрансферазы) [13]. Почти 20% случаев ОПП в популяции вызваны наркотическими веществами. Нефротоксичность может быть следствием прямого или косвенного воздействия наркотиков. Иранскими авторами показано, что метадон, являясь агонистом опиоидных рецепторов длительного действия, может спровоцировать рабдомиолиз [14], а также посредством увеличения мышечной потребности в кислороде усилить ишемию. К предполагаемому механизму ОПП при рабдомиолизе относятся ишемия почек, образование миоглобиновых отложений в дистальных извитых канальцах и прямое цитотоксическое действие миоглобина на эпителиальные клетки проксимальных извитых канальцев, которое усиливается в присутствии кислой рН мочи, вызванной метаболическим ацидозом и гиповолемией [15]. В описанном случае развитие рабдомиолиза, возможно, связано с несколькими причинами: употреблением пациентом наркотического средства (метадона) и алкоголя, механическими факторами (действием локальной

вибрации на правую верхнюю конечность и ишемией ее во время сна). Локальная вибрация поражает нервно-мышечные ткани и приводит к спазму периферических сосудов. Это провоцирует ишемию тканей и способствует развитию рабдомиолиза. На фоне всех этих этиологических факторов у пациента появились типичные признаки рабдомиолиза: отечность, изменение цвета конечности, потеря чувствительности и двигательной активности, олигоурия, повышение КФК, креатинина и лактатдегидрогеназы. Диагностика рабдомиолиза основывается на повышении активности КФК >1000 Ед/л в плазме крови или превышении верхней границы нормы >5 раз. При рабдомиолизе активность КФК постепенно растет первые 12 часов после повреждения мышц, достигая своего пика на 3–5-е сутки и возвращаясь к исходному уровню в течение 6–10 сут [16]. Повышение данного лабораторного параметра значимо коррелирует с риском ОПП [17, 18]. У данного пациента уровень КФК превышал верхнюю границу нормы в 76 раз, что являлось одним из признаков рабдомиолиза и риска ОПП. У пациента наблюдалась гиперкалиемия, связанная с рабдомиолизом и ОПП [19]. В лечении ключевым этапом стал гемодиализ. По мнению современных авторов, в лечении рабдомиолиза с ОПП предпочтение необходимо отдать гемодиализу с использованием сверхвысокопоточной мембраны [20–22].

Заключение

Таким образом, в описанном клиническом случае причиной рабдомиолиза и ОПП стало сочетанное действие таких факторов, как вибрация от работы болгаркой, токсическое действие наркотических веществ и алкоголя и ишемия правой верхней конечности во время сна. В ходе лечения пациента важным этапом являлся гемодиализ, который способствовал улучшению состояния пациента.

При своевременной диагностике и верной тактике лечения ОПП завершается практически полным восстановлением функционального состояния почек. Ранняя диагностика рабдомиолиза и ОПП, основанная на анамнезе, своевременной лабораторно-инструментальной диагностике, может предотвратить тяжелое повреждение почек вплоть до терминальной уремии и фатальных последствий.

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

Disclosure 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.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

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

Литература/References

- Młynarska E, Krzemińska J, Wronka M, et al. Rhabdomyolysis-Induced AKI (RIAKI) Including the Role of COVID-19. *Int J Mol Sci*. 2022;23(15):8215. DOI:10.3390/ijms23158215
- Boudhabhay I, Poillierat V, Grunenwald A, et al. Complement activation is a crucial driver of acute kidney injury in rhabdomyolysis. *Kidney Int*. 2021;99(3):581–97. DOI:10.1016/j.kint.2020.09.033
- Savermuth A, Teo R, Zain JM, et al. Acute kidney injury following rhabdomyolysis in critically ill patients. *J Crit Care Med*. 2021;7(4):267–71. DOI:10.2478/jccm-2021-0025
- Stahl K, Rastelli E, Schoser B. A systematic review on the definition of rhabdomyolysis. *J Neurol*. 2020;267(4):877–82. DOI:10.1007/s00415-019-09185-4
- Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *New Engl J Med*. 2009;361(1):62–72. DOI:10.1056/NEJMra0801327
- Petejova N, Martinek A. Acute kidney injury due to rhabdomyolysis and renal replacement therapy: a critical review. *Crit Care*. 2014;18(3):224. DOI:10.1186/cc13897
- Kwiatkowska M, Chomiczka I, Malyszko J. Rhabdomyolysis – induced acute kidney injury – an underestimated problem. *Wiadomości lekarskie*. 2020;73(11):2543–8.
- Weidhase L, Haussig E, Haussig S, et al. Middle molecule clearance with high cut-off dialyzer versus high-flux dialyzer using continuous veno-venous hemodialysis with regional citrate anticoagulation: a prospective randomized controlled trial. *PLoS One*. 2019;14(4):e0215823. DOI:10.1371/journal.pone.0215823
- Есназарова Г.С., Омарова Х.С., Шамшидинова Г.С., Омарова Г.С., Шамшидинова М.А., et al. Clinical case of rhabdomyolysis. *Medicine (Almaty)*. 2016;2(164):55–7 (in Russian).
- Иськова И.А., Клярицкая И.Л., Цапьяк Т.А., et al. Статин-индуцированная миопатия. *Крымский терапевтический журнал*. 2021;3:64–70 [Iskova IA, Klaritskaya IL, Tsapyak TA, et al. Statin-induced myopathy. *Crimaean Journal of Internal Diseases*. 2021;3:64–70 (in Russian)].
- Кузнецов О.А., Лодягин А.Н., Батоцыренов Б.В., et al. Особенности клинического течения острых отравлений метадонном, осложненных развитием синдрома позиционного сдавления и системного рабдомиолиза. *Токсикологический вестник*. 2015;4(133):38–43 [Kuznetsov OA, Lodyagin AN, Batotsyrenov BV, et al. Features of the clinical course of acute methadone poisoning complicated by the development of positional compression syndrome and systemic rhabdomyolysis. *Toxicological Review*. 2015;4(133):38–43 (in Russian)].
- Бердникова Г.А., Кудряшова Н.Е., Мигунова Е.В., et al. Развитие рабдомиолиза в отдаленном периоде перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 (клиническое наблюдение). *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2021;10(3):452–9 [Bernidnikova GA, Kudryashova NE, Migunova EV, et al. Development of rhabdomyolysis in the long-term period of Previous new coronavirus infection COVID-19 (Clinical case report). *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"*. 2021;10(3):452–9 (in Russian)]. DOI:10.23934/2223-9022-2021-10-3-452-459
- Борисов А.Г., Чернов С.А., Потехин Н.П., Романов В.П. Нетравматический рабдомиолиз как причина острого повреждения почек. *Нефрология*. 2019;23(приложение 1):44–5 [Borisov AG, Chernov SA, Potekhin NP, Romanov VP. Nontraumatic rhabdomyolysis as the reason of acute renal injury. *Nephrology*. 2019;23(Suppl. 1):44–5 (in Russian)]. DOI:10.36485/1561-6274-2019-23-5-44-54
- Ghasemi S, Izadpanahi S, Yaghoubi MA, et al. Methadone associated long term hearing loss and nephrotoxicity; a case report and literature review. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2019;14(1):48. DOI:10.1186/s13011-019-0236-z
- Alinejad S, Ghaemi K, Abdollahi M, Mehrpour O. Nephrotoxicity of methadone: a systematic review. *Springerplus*. 2016;5(1):2087. DOI:10.1186/s40064-016-3757-1
- Волков Е.В., Гуров А.Ю., Фишер В.В., Батчаева Л.Х. Случай оказания медицинской помощи пациенту с нетипичным дебютом синдрома травматического рабдомиолиза. *Сибирское медицинское обозрение*. 2020;2(122):98–102 [Volkov EV, Gurov AY, Fischer VV, Batchaeva LH. Case of providing medical care to a patient with atypical onset of traumatic rhabdomyolysis syndrome. *Siberian Medical Review*. 2020;2(122):98–102 (in Russian)]. DOI:10.20333/2500136-2020-2-98-102
- Донской Д.Н. Рабдомиолиз, как причина острого повреждения почек в детском возрасте. *Инновационная наука*. 2021;7:148–9 [Donskoy DN. Rhabdomyolysis as a cause of acute kidney injury in childhood. *Innovation Science*. 2021;7:148–9 (in Russian)].
- Ould-Nana I, Cillis M, Gizzi M, et al. Rhabdomyolysis and acute kidney injury induced by the association of rosuvastatin and abiraterone: A case report and review of the literature. *J Oncol Pharm Pract*. 2021;27(1):216–9. DOI:10.1177/1078155220923001
- Федорова А.А., Кутепов Д.Е., Зубарев А.В., et al. Рабдомиолиз: что нового в диагностике и лечении? *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2020;2:102–9 [Fedorova AA, Kutevov DE, Zubarev AV, et al. Rhabdomyolysis: What's new in diagnostics and treatment? *Kremlin Medicine Journal*. 2020;2:102–9 (in Russian)]. DOI:10.26269/4n94-0746
- Sawhney JS, Kasotakis G, Goldenberg A, et al. Management of rhabdomyolysis: A practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *Am J Surg*. 2022;224(1 Pt A):196–204. DOI:10.1016/j.amjsurg.2021.11.022
- Hui WF, Hon KL, Lun KS, et al. Successful treatment of rhabdomyolysis-associated acute kidney injury with haemoadsorption and continuous renal replacement therapy. *Case Rep Pediatr*. 2021;2021:2148024. DOI:10.1155/2021/2148024
- Long B, Koyfman A, Gottlieb M. An evidence-based narrative review of the emergency department evaluation and management of rhabdomyolysis. *Am J Emerg Med*. 2019;37(3):518–23. DOI:10.1016/j.ajem.2018.12.061

Статья поступила в редакцию /

The article received:

20.11.2023

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

18.03.2024



OMNIDOCTOR.RU

Коррекция noctурии у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Мини-обзор и анализ клинических наблюдений

И.А. Тюзиков✉

Медицинский центр «Тандем Плюс», Ярославль, Россия

Аннотация

Цель. Обозначить важность проблемы noctурии при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ПЖ), а также обосновать целесообразность и клиническую необходимость назначения пациентам антидиуретической терапии.

Материалы и методы. Проведен обзор литературы по обозначенной проблеме. Для поиска использованы базы данных PubMed, Embase, eLibrary. Релевантные источники включены в анализ литературы. В пилотное ретроспективное исследование вошли 20 историй болезни пациентов мужского пола в возрасте 58–75 лет с подтвержденным диагнозом доброкачественной гиперплазии ПЖ, которых разделили на 2 группы: стандартного лечения (Тамсулозин Канон) и комбинированной терапии (Тамсулозин Канон + Ноурем®). Оценку суточного диуреза проводили по результатам пробы Зимницкого и индекса ночного объема мочевого пузыря до и после лечения.

Результаты. На фоне стандартной терапии у пациентов уменьшилась выраженность обструктивных и ирритативных симптомов, а также улучшился индекс качества жизни ($p < 0,05$). При этом достоверной положительной динамики в вопросе выраженности noctурии не выявлено. В группе комбинированной терапии выраженность симптоматики достоверно снизилась на 53,3%, а индекс качества жизни улучшился на 62,5%. На 1,5 ч в среднем увеличилась продолжительность сна при практически неизменных показателях суточного диуреза.

Заключение. Согласно данным исследования в 65% случаев noctурия вызвана не анатомо-функциональными изменениями в ПЖ и нижних мочевыводящих путях, а ночной полиурией, соответственно, коррекция последней имеет первостепенное значение в лечении noctурии. Единственно верное решение с точки зрения патогенеза – назначение антидиуретической терапии (десмопрессина) в дополнение к приему α_1 -адреноблокатора.

Ключевые слова: noctурия, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, ночная полиурия, антидиуретическая терапия, десмопрессин

Для цитирования: Тюзиков И.А. Коррекция noctурии у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Мини-обзор и анализ клинических наблюдений. Consilium Medicum. 2024;26(1):48–54. DOI: 10.26442/20751753.2024.1.202592

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

Correction of nocturia in patients with benign prostatic hyperplasia. Mini-review and analysis of clinical observations

Igor A. Tyuzikov✉

Medical Center "Tandem Plus", Yaroslavl, Russia

Abstract

Aim. To outline the importance of nocturia in benign prostatic hyperplasia (BPH) and justify the feasibility and clinical need for antidiuretic therapy in these patients.

Materials and methods. This article is a literature review. PubMed, Embase, and eLibrary databases were used for the search. Relevant publications were included in the literature review. The pilot study included 20 male patients aged 58–75 years with a confirmed diagnosis of BPH. Patients were divided into two groups: standard therapy (Tamsulosin Canon) and combined therapy (Tamsulosin Canon + Nourem). Diurnal diuresis was assessed based on the results of the Zimnitsky test and the nocturnal bladder volume index before and after treatment.

Results. During standard therapy, patients had a decrease in the severity of obstructive and irritative symptoms and an improvement in the QoL index ($p < 0,05$). However, there was no significant improvement in nocturia. In the combined therapy group, the severity of symptoms significantly decreased by 53.3%, and the QoL index improved by 62.5%. On average, the sleep duration increased by 1.5 hours with almost unchanged rates of daily diuresis.

Conclusion. The study showed that in 65% of patients, nocturia was caused not by anatomical and functional changes in the prostate and lower urinary tract but by nocturnal polyuria. Its management has a major role in nocturia treatment. The only pathogenesis-based treatment is the antidiuretic therapy (desmopressin) added to the α_1 -blocker.

Keywords: nocturia, benign prostatic hyperplasia, nocturnal polyuria, antidiuretic therapy, desmopressin

For citation: Tyuzikov IA. Correction of nocturia in patients with benign prostatic hyperplasia. Mini-review and analysis of clinical observations. Consilium Medicum. 2024;26(1):48–54. DOI: 10.26442/20751753.2024.1.202592

Введение

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является классическим примером типичной возраст-ассоциированной патологии у мужчин, связанной с возрастным дисбалансом половых стероидных гормонов,

которая характеризуется хроническим прогрессирующим течением. Заболевание имеет сложный мультифакторный патогенез, выраженную стадийность развития от бессимптомной ГПЖ до клинически манифестированной и осложненной ДГПЖ, а с клинической точки зрения прояв-

Информация об авторе / Information about the author

✉Тюзиков Игорь Адамович – проф. РАЕ, канд. мед. наук, засл. работник науки и образования, врач – уролог-андролог Медицинского центра «Тандем Плюс». E-mail: phoenix-67@list.ru

✉Igor A. Tyuzikov – Cand. Sci. (Med.), Prof. RANH, Medical Center "Tandem Plus". E-mail: phoenix-67@list.ru; ORCID: 0000-0001-6316-9020

Рис. 1. Современные этиопатогенетические факторы ноктурии [11].

Примечание. ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ГМП – гиперактивный мочевой пузырь.

ляется в различных нарушениях мочеиспускания, которые объединяют общим термином «симптомы нижних мочевых путей» (СНМП) [1, 2].

Среди различных нарушений мочеиспускания, наблюдаемых у больных с ДГПЖ, особое место занимает ноктурия, которую Комитет Международного общества по удержанию мочи определяет как необходимость вставать ночью 1 раз и более с целью опорожнения мочевого пузыря без учета объема выделяемой мочи при каждом ночном мочеиспускании (НМ) [3]. Ноктурия, с одной стороны, является наиболее ранним и самым тягостным с точки зрения влияния на качество жизни (КЖ) нарушением мочеиспускания, а с другой – достаточно трудно поддается медикаментозной коррекции [4, 5]. Она не имеет четких гендерных характеристик, так как одинаково часто встречается у мужчин и женщин, манифестируя уже в 20–40 лет, частота и степень выраженности достоверно прогрессируют у обоих полов с увеличением возраста, четко коррелируя со многими другими возраст-ассоциированными заболеваниями [6–8].

Согласно статистическим данным только в США ноктурией страдают более 50 млн человек, при этом каждый третий взрослый старше 30 лет совершает по крайней мере два похода в туалет каждую ночь. Примерно 50% всех взрослых старше 65 лет встают хотя бы 1 раз за ночь, чтобы опорожниться, и примерно у 24–35% наблюдаются два или более эпизода ноктурии за ночь [9].

Ноктурия влияет на общее состояние здоровья и активное функционирование организма в дневное время из-за потери качества и длительности ночного сна, создает повышенный риск падений и травм, снижает КЖ, производительность труда и может даже ухудшать здоровье партнера, чей сон также часто нарушается [10]. Кроме того, существует значительный финансовый аспект, связанный с ноктурией. Так, данное расстройство ежегодно обходится американцам примерно в 62,5 млрд дол. из-за потери производительности и отпуска по болезням, связанным с ноктурией, в первую очередь в результате предотвратимых падений, переломов и травм [11].

Современный патогенез ноктурии является сложным и мультифакторным. В настоящее время выделяют 4 основные группы причин ноктурии [11]:

- 1) связанные с нарушениями сна;
- 2) связанные с ночной полиурией (НП);

3) связанные с суточной (24-часовой) полиурией;

4) связанные с анатомо-функциональными нарушениями в мочевом пузыре.

У большинства пациентов с ноктурией приведенные механизмы часто сочетаются друг с другом (рис. 1).

Таким образом, ноктурия встречается в практике врачей самых разных специальностей, однако по непонятным причинам всех пациентов автоматически отправляют к урологам, что является грубейшей тактической ошибкой. Согласно рис. 1 в механизмах ноктурии «урологический компонент» представлен в основном анатомо-функциональными нарушениями НМП и ПЖ, для лечения которых урологи действительно имеют эффективные профильные препараты, но их эффект на ноктурию до сих пор изучен недостаточно, фармакологические возможности в отношении ликвидации ноктурии остаются весьма скромными, а порой и вовсе неопределенными [12].

Вместе с тем «неурологические компоненты» патогенеза ноктурии (см. рис. 1) требуют участия эндокринологов, кардиологов, неврологов, клинических фармакологов и врачей других смежных специальностей, поскольку ее причинами могут быть нарушения секреции гормонов, регулирующих диурез, бессонница, прием лекарственных препаратов, сердечная недостаточность (СН), а также многие другие заболевания и патологические состояния. Только урологам проблему ноктурии просто не осилить, что объясняется отсутствием у них соответствующих знаний. Смежные специалисты, в свою очередь, зачастую отказывают пациентам с ноктурией в консультации и лечении, поскольку тоже не владеют актуальной информацией по современным принципам коррекции ноктурии, считая, что все, что связано с плохим мочеиспусканием, – это прерогатива только уролога. Получается замкнутый круг, по которому ходят наши пациенты, длительное время не получая не только какого-либо лечения, но и даже простого консультирования хотя бы в рамках поведенческой терапии [12].

Наиболее частым механизмом ноктурии, в том числе у мужчин с ДГПЖ, является НП, которая встречается у 80–90% пациентов и определяется как избыточная продукция мочи в ночное время, составляющая более 20% общего 24-часового объема мочи у молодых или более 33% у пожилых людей. НП обычно сопровождается пропорциональ-

ное снижение суточной выработки мочи, что приводит к нормальному 24-часовому общему объему мочи. Другим определением НП является ночной диурез (НД) >90 мл/ч или >6,4 мл/кг массы тела [11]. НП как основной механизм noctурии чаще встречается именно у пожилых пациентов, у которых уже потенциально может быть диагностировано возраст-ассоциированное увеличение ПЖ (ДГПЖ), а также выявлено множество экстраурологических причин для усиления НД (застойная СН, хроническая венозная недостаточность нижних конечностей и периферические отеки вследствие этих нозологий, обструктивное апноэ во время сна, вечерний прием диуретиков и т.д.) [11].

Ключевая роль в патогенезе НП как важнейшего механизма noctурии принадлежит гормону: предсердному натрийуретическому пептиду, вырабатываемому в кардиомиоцитах предсердий, являющемуся, по сути, физиологическим антагонистом альдостерона, и аргинин-вазопрессину (вазопрессину, или антидиуретическому гормону – АДГ), вырабатываемому сопряженно с окситоцином нейросекреторными нейронами паравентрикулярного и супраоптического ядер гипоталамуса с последующим накоплением в задней доле гипофиза (нейрогипофизе), рецепторы к которому представлены V1A-, V1B- и V2-подтипами и расположены в канальцах почек, а также во многих других органах [13, 14].

Вазопрессин (АДГ) усиленно секретруется при снижении осмоляльности плазмы и низком артериальном давлении, увеличивает проницаемость и всасывание воды в канальцах почек, уменьшая, соответственно, диурез. Нарушение ночной секреции АДГ, при котором у пациентов с noctурией выявлено снижение его уровня в ночное время (сопряженно с мелатонином эпифиза), является распространенной этиологической причиной НП и/или нарушений сна, особенно у лиц старшего и пожилого возраста, у которых нередко имеются оба патологических состояния, поскольку с возрастом секреция вазопрессина и мелатонина уменьшается [15]. В этой связи антидиуретическая терапия, или назначение синтетического аналога вазопрессина – десмопрессина, является рекомендованным и высокодоказательным методом фармакотерапии пациентов с НП вследствие различных заболеваний [16, 17].

Десмопрессин – синтетический аналог АДГ, обладающий антидиуретическим эффектом за счет усиления реабсорбции воды в почках, селективный агонист вазопрессинных рецепторов подтипа V2, сохраняющий антидиуретические свойства вазопрессина при практически полном отсутствии вазопрессорной активности. Важное преимущество десмопрессина – его выраженное и продолжительное антидиуретическое действие при отсутствии вазопрессорного эффекта. Активность гормона зависит не только от его концентрации, но и от сродства к рецепторам-мишеням. Количество доступных рецепторов может различаться у пациентов и изменяться с течением времени. Причиной индивидуальной чувствительности к терапии могут быть и генетические различия в базальном уровне АДГ плазмы. Хорошо известно, что с возрастом снижается высвобождение эндогенного АДГ. Иными словами, пожилые пациенты с несхарным диабетом должны реагировать на более низкие дозы десмопрессина, в отличие от более молодых людей [17].

Для больных первичной формой энуреза применение десмопрессина фактически является 1-й линией фармакотерапии, причем принимать его рекомендуют как при наличии НП, так и без нее. У больных первичным энурезом эффективность десмопрессина зависит от дозы препарата и составляет, по разным оценкам, 50–75%. Эффективность лечения выше у пациентов, у которых НД превышает функциональную емкость мочевого пузыря. При эффективности десмопрессина необходимо информировать пациентов о важности длительного его приема и высоком риске (до 75%)

рецидивирования заболевания после прекращения лечения [18].

Основное условие успеха лечения десмопрессином центрального несхарного диабета – купирование таких симптомов заболевания, как избыточная жажда и полиурия [19]. Не следует рассматривать в качестве целей лечения достижение референсных интервалов лабораторных показателей, поскольку не у всех пациентов с центральным несхарным диабетом на фоне отсутствия клинических проявлений заболевания достигаются нормальные показатели концентрационной функции почек (физиологическая вариабельность плотности мочи в течение дня, пожилой возраст, сопутствующая патология почек и др.). Потребность в десмопрессине у пациентов с центральным несхарным диабетом не зависит от параметров водного обмена, таких как объем выделенной/выпитой жидкости, уровень натрия/осмоляльность крови, а также от демографических показателей или индекса массы тела. Величина антидиуретического эффекта ограничена собственной концентрационной способностью почек человека, которая у пациентов с несхарным диабетом снижена вследствие предшествующего дефицита АДГ, однако величина осмотического градиента почек существенно варьирует у разных людей. При снижении потребности в десмопрессине вследствие высокой чувствительности пациента к терапии важно не допустить развития водной интоксикации, которая может быть опасной и даже привести к летальному исходу. При выписке пациента необходимо провести строгий инструктаж, в частности, рассказать о том, что прием жидкости должен осуществляться только при жажде, количество выпитой за один прием жидкости не должно превышать 300 мл, а также следует обсудить с ним возможность отсрочки последующей дозы препарата до возникновения симптомов жажды. Пациенты с адипическим несхарным диабетом нуждаются в строгом мониторинге клинического состояния и параметров водно-электролитного баланса, назначении фиксированных доз десмопрессина, а также в адекватном восполнении жидкости. Следует помнить о том, что отмена препарата может вызвать синдром полиурии-полидипсии [19].

Рассмотрим взятый из литературы клинический случай пациента с центральным несхарным диабетом со снижением потребности в терапии десмопрессином, что выявлено спустя годы после манифестации заболевания и лечения постоянными дозами препарата [20]. У него диагностировали несхарный диабет и инициировали терапию десмопрессином в виде назальных капель (Адиуретин) по 2 капли интраназально 2 раза в сутки. Спустя несколько лет пациент переведен на сублингвальную форму десмопрессина в эквивалентной по клинической активности суточной дозировке 120 мкг. За последние годы отмечает значительное изменение самочувствия, связанное с уменьшением потребности в препарате, что стало показанием для госпитализации с целью подтверждения ремиссии несхарного диабета. Приведенный клинический случай примечателен тем, что через многие годы после манифестации заболевания потребность в препарате снизилась до 15 мкг/сут. Отмечены отсутствие симптомов несхарного диабета при приеме столь низкой дозы препарата и вместе с тем усиление полиурии при попытке полной отмены десмопрессина [20].

Десмопрессин активен 8–12 ч, в течение которых он оказывает постоянное антидиуретическое действие, следовательно, выведение излишней жидкости затруднено. Во избежание водной интоксикации следует ограничивать объем потребляемой жидкости. Механизм развития водной интоксикации включает в себя задержку воды в почках и увеличение внеклеточной жидкости, что компенсируется повышенной экскрецией натрия с мочой. Сочетание задержки воды и экскреции натрия приводит к гипонатриемии.

Риски развития побочных эффектов десмопрессина в виде гипонатриемии и задержки жидкости в организме особенно характерны для пациентов старше 65 лет. Для снижения риска развития осложнений рекомендуют начинать лечение с минимальной суточной дозы 0,1 мг, которую затем можно последовательно увеличить до 0,2 и 0,4 мг/сут. Необходимо также контролировать уровень натрия в сыворотке крови. Для своевременного выявления гипонатриемии у больных из группы риска рекомендуют поэтапно определять уровень электролитов в сыворотке крови: сразу, через 3 дня после начала терапии, через 1 нед, а затем каждые 1–3 мес.

В настоящее время в США и большинстве стран Европы одобрены две лекарственные формы десмопрессина для лечения больных энурезом – таблетки для обычного перорального применения и таблетки, диспергируемые в ротовой полости (ODT), произведенные по технологии F-MELT. Приведенные две формы клинически биоэквивалентны в дозах 200/400 мкг для обычных таблеток и 120/240 мкг для таблеток ODT и обладают сходным антидиуретическим эффектом у больных первичным энурезом. В нескольких клинических исследованиях показано, что таблетки ODT 120/240 мкг при лечении больных энурезом не только не уступают по эффективности обычным таблеткам в биоэквивалентных дозах 200/400 мкг, но и по ряду показателей превосходят их [21–23].

У значительного числа больных при приеме ODT отмечены большая концентрационная способность почек и меньший объем диуреза. Возможно, высокая биодоступность десмопрессина в форме ODT объясняется абсорбцией препарата в слизистой ротовой полости, что исключает его взаимодействие с содержимым желудочно-кишечного тракта. В исследовании K. Juul и соавт. (2013 г.) показано, что назначение десмопрессина в форме ODT эффективно даже при безуспешном использовании обычных таблеток десмопрессина [24]. Десмопрессин усиливает обратное всасывание при нейрогенной дисфункции НМП [14]. Кроме того, он увеличивает проницаемость эпителия дистальных отделов извитых канальцев нефрона для воды и повышает ее реабсорбцию. Структурные изменения в сочетании со значительно усиленной антидиуретической способностью приводят к менее выраженному действию десмопрессина на гладкую мускулатуру сосудов и внутренних органов по сравнению с природным вазопрессинем, что обуславливает отсутствие нежелательных спастических побочных эффектов. В отличие от природного вазопрессина он действует более длительно и не вызывает повышения артериального давления. Однако не следует использовать десмопрессин у пациентов, принимающих диуретики, или при застойной СН. Женщины более чувствительны к десмопрессину, чем мужчины, соответственно, у них терапию следует начинать с более низкой дозы [25].

Десмопрессин актуален и как основной препарат для лечения большинства форм болезни Виллебранда, при которой внутривенно, подкожно или интраназально вводят синтетический производный гормон вазопрессина (DDAVP, десмопрессин, адиуретин-SD) [26]. Десмопрессин повышает концентрацию фактора Виллебранда и активность фактора свертывания крови VIII путем их высвобождения из эндотелиальных клеток, а также является 1-й линией терапии для пациентов с легкой формой данной болезни. Для лечения I, IIa, IIb, IIc типов болезни Виллебранда применяют десмопрессин (стимулирует выход фактора Виллебранда в кровяное русло), IIb типа – концентрат VIII плазменного фактора, III типа – концентрат VIII плазменного фактора + десмопрессин. Повторное введение десмопрессина в течение 48 ч вызывает истощение запасов фактора Виллебранда и может привести к тахифилаксии (снижению ответа на лечение) и отсутствию адекватного ответа при последующем назначении [26]. В настоящее

время в России отсутствует зарегистрированный препарат десмопрессина для лечения болезни Виллебранда. Десмопрессин используют и в терапии аномальных маточных кровотечений при наследственных геморрагических заболеваниях [27].

Долгое время единственным показанием к назначению десмопрессина оставался несахарный диабет, однако в последнее десятилетие спектр его показаний расширен. Десмопрессин рекомендован многими научными сообществами и Кокрановским обзором для лечения НП у мужчин и женщин старшего и пожилого возраста [1, 28, 29]. Однако в нашей стране по приведенным показаниям препарат до сих пор назначается незаслуженно редко, хотя рутинная клиническая практика демонстрирует патогенетическую целесообразность, высокую эффективность и безопасность назначения десмопрессина у больных с ДГПЖ с превалированием в клинической картине ноктурии, о чем свидетельствует представленный далее анализ собственных клинических наблюдений.

Анализ собственных клинических наблюдений (пилотное исследование)

Цель пилотного ретроспективного исследования – сравнение клинической эффективности стандартной терапии α_1 -адреноблокатором (тамсулозин) и комбинированной терапии с дополнительным назначением антидиуретической терапии (десмопрессин) при лечении ноктурии у больных с ДГПЖ. В исследовании приняли участие 20 мужчин с ДГПЖ в возрасте 58–75 лет (средний возраст – $64,4 \pm 4,3$ года). Все пациенты подписали информированное согласие на использование результатов в научных целях. Количественную оценку выраженности СНМП проводили с помощью опросника Международной системы оценки симптомов и КЖ при заболеваниях ПЖ (IPSS – QL) и дневника мочеиспусканий (в течение 3 дней) до и после лечения. Оценка суточного диуреза проводили по результатам пробы Зимницкого с дальнейшим расчетом индекса ноктурии (ИН), индекса НП (ИНП) и индекса ночного объема мочевого пузыря (ИНОМП) до и после лечения. $ИН = \text{объем ночной мочи} / \text{максимальный выделенный объем}$ (если $ИН > 1$, то имеется НП и/или снижение емкости мочевого пузыря в ночные часы). $ИНП = \text{объем мочи в ночные часы} / \text{суточный диурез}$ (если $ИНП > 35\%$, то имеется НП). $ИНОМП = \text{количество НМ} - \text{предполагаемое число НМ}$ (если $ИНОМП > 0$, то ночная емкость мочевого пузыря меньше максимально выделенного объема). Всем пациентам выполняли ультразвуковое исследование мочевого пузыря и ПЖ с определением объема ПЖ и остаточной мочи по стандартной методике. Уровень натрия крови у всех пациентов находился в пределах нормальных значений.

Пациентов разделили на 2 группы, в которых они получили следующее лечение: группа 1 ($n=10$) – стандартную монотерапию лекарственным препаратом Тамсулозин Канон (тамсулозин) по 0,4 мг 1 раз в сутки утром; группа 2 ($n=10$) – комбинированную терапию в составе Тамсулозин Канон по 0,4 мг 1 раз в сутки утром и Ноурем® (десмопрессин) по 0,1 мг 1 раз в сутки на ночь. Длительность терапии в обеих группах составила 6 мес.

При исследовании суточного диуреза и НД установлено, что у всех 20 пациентов обеих групп ноктурия присутствовала как наиболее значимое беспокойство и наиболее тяжело переносимое состояние по сравнению с дневной поллакиурией. При этом в обеих группах основной «неурологической» причиной ноктурии стала не диагностированная ранее НП, выявленная на основании расчетных индексов у 6/10 (60,0%) больных группы 1 и у 7/10 (70,0%) пациентов группы 2.

Сравнительные результаты лечения обеих групп представлены в табл. 1 и 2.

Таблица 1. Результаты стандартной терапии больных с ноктурией на фоне ДГПЖ (n=10)

Показатель	Исходно до лечения	Через 6 мес	p
НД, мл	710±130	650±90	>0,05
Суточный диурез, мл	1570±150	1620±340	>0,05
Симптоматика по IPSS, баллы	13,5±3,0	8,5±1,4	<0,05
Индекс КЖ, баллы	4,5±0,9	2,6±0,7	<0,05
Число НМ	2,8±1,2	1,9±0,2	>0,05
ИН, у.е.	2,5±1,3	2,1±0,4	>0,05
ИНП, у.е.	44,6±8,2	39,2±5,6	>0,05
ИНОМП, у.е.	1,5±0,5	1,0±0,2	>0,05
Длительность сна до первого пробуждения, мин	120±40	145±35	>0,05
Объем простаты, см ³	57±9	59±11	>0,05
Количество остаточной мочи, мл	46±10	38±10	>0,05

Таблица 2. Результаты комбинированной терапии больных с ноктурией на фоне ДГПЖ (n=10)

Показатель	Исходно до лечения	Через 6 мес	p
НД, мл	705±167	325±45	<0,05
Суточный диурез, мл	1670±260	1690±340	>0,05
Симптоматика по IPSS, баллы	15,5±4,6	7,5±3,2	<0,05
Индекс КЖ, баллы	4,5±0,9	1,6±0,3	<0,05
Число НМ	2,8±1,2	1,2±0,2	<0,05
ИН, у.е.	2,5±1,3	0,9±0,4	<0,05
ИНП, у.е.	46,6±7,2	26,2±5,6	<0,05
ИНОМП, у.е.	1,8±0,5	0,7±0,2	<0,05
Длительность сна до первого пробуждения, мин	100±40	185±35	<0,05
Объем простаты, см ³	54±8	56±8	>0,05
Количество остаточной мочи, мл	46±10	24±10	<0,05

Как следует из табл. 1, на фоне стандартной терапии у больных группы 1 достоверно уменьшилась выраженность общей симптоматики и улучшился индекс КЖ ($p<0,05$), однако данные позитивные изменения касались в основном дневных obstructивных и ирритативных симптомов. При этом достоверных позитивных изменений суточного диуреза и НД, показателей ИН, ИНП, ИНОМП, количества НМ (выраженности ноктурии) и длительности сна до первого пробуждения в группе 1 не наблюдали ($p>0,05$), что свидетельствует о достаточно низкой клинической эффективности стандартной терапии α_1 -адреноблокатором НП как основного механизма ноктурии у больных с ДГПЖ.

Напротив, в группе 2 в результате проведенного комбинированного лечения выраженность симптоматики по опроснику Международной системы оценки симптомов и качества жизни при заболеваниях ПЖ достоверно снизилась на 53,3% (за счет уменьшения ноктурии), индекс КЖ улучшился на 62,5%, а объем остаточной мочи уменьшился в среднем в 1,5 раза по сравнению с исходными значениями ($p<0,05$). При этом достоверно снизились ИН – в среднем на 50%, ИНП – в 1,8 раза, а ИНОМП достоверно увеличился в 1,3 раза ($p<0,05$), что привело к достоверному уменьшению НД и частоты ноктурии, а также к увеличе-

нию продолжительности ночного сна в среднем на 1,5 ч по сравнению с исходными показателями ($p<0,05$) при практически неизменных показателях суточного диуреза ($p>0,05$). При использовании препаратов в указанных терапевтических дозах не выявлено побочных эффектов, которые бы потребовали их отмены.

Обсуждение

Анализ собственных клинических наблюдений убедительно показал, что в среднем в 65% случаев ноктурия у больных с ДГПЖ обусловлена не анатомо-функциональными изменениями в НМП и ПЖ, а НП, которую редко выявляют и, соответственно, не корректируют, что и является основной причиной неэффективности стандартной терапии СНМП/ДГПЖ в отношении симптома НМ. При этом эффективность α_1 -адреноблокаторов в отношении купирования дневных СНМП/ДГПЖ является достаточно высокой. Однако если на первый план симптоматики выходит ноктурия, то единственным патогенетическим методом фармакологической коррекции в данной клинической ситуации является дополнительное к α_1 -адреноблокатору назначение антидиуретической терапии (десмопрессина). Приведенный режим представляется эффективным и безопасным видом комбинированного лечения по сравнению с традиционно рекомендованными лекарственными препаратами.

Единственным отечественным десмопрессином, производящимся в 2 лекарственных формах – обычные пероральные таблетки и сублингвальные таблетки ODT, является Ноурем® (производитель – ЗАО «Канонфарма продакшн»). Каждая форма выпуска Ноурема содержит две дозировки: 0,1 и 0,2 мг – для таблеток, 60 и 120 мкг – для таблеток подъязычных. Сублингвальная форма имеет большую биодоступность и более длительный антидиуретический эффект благодаря уникальной системе вспомогательных компонентов F-MELT (тип C). Преимущества сублингвальной формы – быстрое всасывание, отсутствие необходимости запивать водой, стабильная фармакокинетика, высокая биодоступность (на 60% выше, чем у стандартной пероральной формы) и продолжительный антидиуретический эффект. Фармакокинетические характеристики сублингвальной формы позволяют использовать меньшие дозы десмопрессина по сравнению с его пероральной таблетированной формой, что уменьшает риск развития гипонатриемии. У пациентов с воспалительными заболеваниями полости рта или нарушениями когнитивной функции предпочтительна таблетированная пероральная форма препарата. Исследования фармакокинетики стандартных и сублингвальных таблеток Ноурема свидетельствуют о его полной биоэквивалентности оригинальному препарату. При приеме внутрь десмопрессин характеризуется низкой биодоступностью (1–5%), которая еще снижается на 40% при приеме с пищей, в связи с чем его нужно принимать натощак с выдерживанием интервала до приема пищи 30–40 мин или через 2 ч после еды, что не всегда удобно для пациентов. Начальная доза составляет 0,1 мг 2–3 раза в сутки, далее врачи подбирают ее в зависимости от потребностей пациента, в среднем назначая 0,1–0,2 мг 2–3 раза в сутки. Сублингвальная форма рассасывается под языком, препарат не требуется запивать водой, а для оптимизации всасывания необходимо выдержать 150-минутный интервал перед приемом пищи. Начальная доза составляет 60 мкг в 2–3 приема, а средняя доза – 60–960 мкг/сут.

Заключение

Мини-обзор литературы и результаты анализа собственных клинических наблюдений показали, что игнорирование роли НП в патогенезе ноктурии у больных с ДГПЖ является основной причиной неэффективности

стандартного лечения СНМП/ДГПЖ, предпринимаемого для коррекции как дневной поллакиирии, так и ноктурии. Если на фоне такой терапии удается нивелировать дневные СНМП/ДГПЖ, то она практически неэффективна у больных, которые имеют жалобы на ноктурию, потому что ее патогенез связан не с анатомо-функциональными изменениями в НМП и ПЖ, что характерно для подавляющего большинства СНМП при ДГПЖ, а с повышением НД, что и приводит к клиническим проявлениям, которые мы называем ноктурией. При этом не следует забывать о том, что именно ноктурия является наиболее тягостным видом нарушения мочеиспускания (вернее, с учетом ранее сказанного, – нарушения мочеобразования) не менее чем у 65% больных с ДГПЖ, а также без нее, однако данный факт в своей клинической практике урологи зачастую не учитывают, а потому терпят фармакотерапевтические неудачи. Патогенетический путь к решению проблемы ноктурии у больных с ДГПЖ – своевременное выявление НП и дополнительное назначение десмопрессина как эффективного и безопасного препарата.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that there is no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of his authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

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.

Литература / References

- Cornu JN, Gacci M, Hashim H, et al. EAU Guidelines on Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). EAU, 2023.
- Резолюция по итогам Экспертного Совета по проблемам дифференцированного подхода к терапии СНМП. *Урология*. 2019;4:6-8 [Rezoliutsiia po itogam Ekspertnogo Soveta po problemam differentsirovannogo podkhoda k terapii SNMP. *Urologiya*. 2019;4:6-8 (in Russian)]. DOI:10.18565/urology.2019.4.6-8
- Van Kerrebroeck P, Abrams P, Chaikin D, et al. The standardization of terminology in nocturia: report from the standardization subcommittee of the International Continence Society. *BJU Int*. 2002;90(Suppl. 3):11-5. DOI:10.1046/j.1464-410x.90.s3.3.x
- Тюзинов И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., и др. Патогенез, комплексная диагностика и патогенетическая терапия ноктурии. *Клиническая нефрология*. 2014;6:45-57 [Tuzikov IA, Kalinchenko SY, Vorslov LO, et al. Pathogenesis, complex diagnosis and pathogenetic therapy of nocturia. *Clinical Nephrology*. 2014;6:45-57 (in Russian)].
- Weiss JP, Everaert K. Management of Nocturia and Nocturnal Polyuria. *Urology*. 2019;1335:24-33. DOI:10.1016/j.urology.2019.09.022
- Fu Z, Wang F, Dang X, Zhou T. The association between diabetes and nocturia: A systematic review and meta-analysis. *Front Public Health*. 2022;10:924488. DOI:10.3389/fpubh.2022.924488
- Van Merode NAM, Dawson S, Coulthard E, et al. Assessment and Treatment of Nocturia in Neurological Disease in a Primary Care Setting: Systematic Review and Nominal Group Technique Consensus. *Eur Urol Focus*. 2022;8(1):33-41. DOI:10.1016/j.euf.2021.12.012
- Rahman SN, Cao DJ, Monaghan TF, et al. Phenotyping the Association between Nocturia and Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*. 2021;205(6):1577-83. DOI:10.1097/JU.0000000000001433
- Leslie SW, Sajjad H, Singh S. Nocturia. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
- Nguyen LN, Randhawa H, Nadeau G, et al. Canadian Urological Association best practice report: Diagnosis and management of nocturia. *Can Urol Assoc J*. 2022;16(7):E336-49. DOI:10.5489/auaj.7970

НОУРЕМ®

ДЕСМОПРЕССИН

НОВЫЙ УРОВЕНЬ КОМФОРТА АНТИДИУРЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ^{1,2}

Несахарный диабет
центрального генеза

Полиурия/полидипсия после
гипофизэктомии

Первичный ночной энурез
у взрослых и детей старше 5 лет

Ноктурия у взрослых
(симптоматическая терапия)

ТАБЛЕТКИ ПОДЪЯЗЫЧНЫЕ
60 мкг №30, 120 мкг №30



УВЕЛИЧЕНИЕ БИОДОСТУПНОСТИ БЛАГОДАРЯ УНИКАЛЬНОЙ СИСТЕМЕ F-MELT® (ТИП С)^{2,4}

ТАБЛЕТКИ 0,1 мг №30,
0,2 мг №30



ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД БЛАГОДАРЯ ДВУМ ФОРМАМ ВЫПУСКА^{1,4}

РЕКЛАМА

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Ноурем® таблетки. РУ ЛП-003031 от 11.06.2015 (переформулирование 21.06.2023) с учетом изменений 1–2. ² Инструкция по медицинскому применению препарата Ноурем® таблетки подъязычные. РУ ЛП-005279 от 24.12.2018 (переформулирование 21.06.2023), с учетом изменений 1–2. ³ «Фармацевтическая отрасль», ноябрь №6 (53) 2015. F-MELT® – система вспомогательных в-в для производства таблеток, диспергируемых в ротовой полости (ОДП). * Бирижова Е.В., Шинкин М.В. Центральный несахарный диабет: этиопатогенез, подходы к диагностике и лечению // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 26. С. 38–48.



ТАБЛЕТКИ ПОДЪЯЗЫЧНЫЕ
60 мкг №30, 120 мкг №30



ТАБЛЕТКИ
0,1 мг №30, 0,2 мг №30

Препарат доступен в аптеках и на интернет-площадках

Ютека **apteka.ru**



КАНОНФАРМА
ПРОДАКШН

www.canonpharma.ru

ЗАО «Канонфарма продакшн»
141100, г. Шелково, ул. Заречная, д. 105.
Тел.: +7 (495) 797-99-54.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

11. Akhavadegan H, Locke JA, Stothers L, Kavanagh A. A comprehensive review of adult enuresis. *Can Urol Assoc J.* 2019;13(8):282-7. DOI:10.5489/auaj.5485
12. Греков Е.А., Тюзиков И.А., Смирнов А.В. Современные тренды фармакотерапии noctурии. *Фармакология и фармакотерапия.* 2022;1:42-53 [Grekov EA, Tyuzikov IA, Smirnov AV. Modern trends in nocturia pharmacotherapy. *Pharmacology&Pharmacotherapy.* 2022;1:42-53 (in Russian)]. DOI:10.46393/27132129_2022_1_42
13. Feldstein CA. Nocturia in arterial hypertension: a prevalent, underreported, and sometimes underestimated association. *J Am Soc Hypertens.* 2013;7(1):75-84. DOI:10.1016/j.jash.2012.12.004
14. Peyronnet B, Brucker BM, Michel MC. Lower Urinary Tract Symptoms: What's New in Medical Treatment? *Eur Urol Focus.* 2018;4(1):17-24. DOI:10.1016/j.euf.2018.04.005
15. Han J, Jung JH, Bakker CJ, et al. Desmopressin for treating nocturia in men. *BJU Int.* 2018;122(4):549-59. DOI:10.1111/bju.14183
16. Chung E. Desmopressin and nocturnal voiding dysfunction: Clinical evidence and safety profile in the treatment of nocturia. *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19(3):291-8. DOI:10.1080/14656566.2018.1429406
17. Przydacz M, Chlosta M, Dudek P, et al. Desmopressin treatment for nocturia caused by nocturnal polyuria: practical guidelines. *Cent European J Urol.* 2020;73(4):498-505. DOI:10.5173/cej.2020.0283
18. Harris J, Lipson A, Dos Santos J. Evaluation and management of enuresis in the general paediatric setting. *Paediatr Child Health.* 2023;28(6):362-76. DOI:10.1093/pch/pxad023
19. Mutter CM, Smith T, Menze O, et al. Diabetes Insipidus: Pathogenesis, Diagnosis, and Clinical Management. *Cureus.* 2021;13(2):e13523. DOI:10.7759/cureus.13523
20. Катамадзе Н.Н., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Диагностика и тактика ведения пациента с центральным несахарным диабетом на примере клинического случая. *Проблемы эндокринологии.* 2022;68(5):39-44 [Katamadze NN, Pigarova EA, Dzeranova LK. Diagnosis and tactics of managing a patient with central diabetes insipidus on the example of a clinical case. *Problems of Endocrinology.* 2022;68(5):39-44 (in Russian)]. DOI: 10.14341/probl13103
21. Sand PK, Dmochowski RR, Reddy J, van der Meulen EA. Efficacy and safety of low dose desmopressin orally disintegrating tablet in women with nocturia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study. *J Urol.* 2013;190(3):958-64. DOI:10.1016/j.juro.2013.02.037
22. Weiss JP, Herschorn S, Albei CD, van der Meulen EA. Efficacy and safety of low dose desmopressin orally disintegrating tablet in men with nocturia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study. *J Urol.* 2013;190(3):965-72. DOI:10.1016/j.juro.2012.12.112
23. Goessaert AS, Everaert K, Hoebeke P, Vande Walle J. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Oral Disintegrating Tablet of Desmopressin in Adults with Nocturnal Polyuria: A Pilot Study. *Adv Ther.* 2015;32(9):799-808. DOI:10.1007/s12325-015-0247-8
24. Juul KV, Klein BM, Nørgaard JP. Long-term durability of the response to desmopressin in female and male nocturia patients. *Neurourol Urodyn.* 2013;32(4):363-70. DOI:10.1002/nau.22306
25. Juul KV, Klein BM, Sandström R, et al. Gender difference in antidiuretic response to desmopressin. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2011;300(5):F1116-22. DOI:10.1152/ajprenal.00741.2010
26. Beltran A, Jaramillo AP, Vallejo MP, et al. Desmopressin as a Treatment in Patients With Von Willebrand Disease: A Systematic Review. *Cureus.* 2023;15(8):e44310. DOI:10.7759/cureus.44310
27. Al Arashi W, Romano LGR, Leebeek FWG, et al. Desmopressin to prevent and treat bleeding in pregnant women with an inherited bleeding disorder: a systematic literature review. *J Thromb Haemost.* 2024;22(1):126-39. DOI:10.1016/j.jth.2023.09.021
28. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы: клинические рекомендации. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/6_1. Ссылка активна на 23.08.2023 [Dobrokachestvennaia giperplazija predstatel'noi zhelezy: klinicheskie rekomendatsii. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/6_1. Accessed: 23.08.2023 (in Russian)].
29. Han J, Jung JH, Bakker CJ, et al. Desmopressin for treating nocturia in men. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;10(10):CD012059. DOI:10.1002/14651858.CD012059.pub2

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.12.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.03.2024



OMNIDOCTOR.RU

Кардиоваскулярный риск при длительном применении ингибиторов протонной помпы: миф или реальность

Д.И. Трухан^{✉1}, С.Н. Филимонов^{2,3}

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний» Минобрнауки России, Новокузнецк, Россия;

³Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Новокузнецк, Россия

Аннотация

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются наиболее эффективными препаратами для лечения кислотозависимых заболеваний. В последние десятилетия использование ИПП растет в геометрической прогрессии. Из гастроэнтерологической практики ИПП активно внедряются и в другие специальности, в частности в кардиологию и ревматологию, где применяются с целью защиты слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и предупреждения желудочно-кишечных кровотечений при долгосрочной антитромботической терапии и длительном применении нестероидных противовоспалительных препаратов. Долгое время ИПП считались полностью безопасными лекарственными веществами как для краткосрочного, так и для длительного применения. Однако в современных клинических рекомендациях отмечается, что при назначении ИПП в больших дозах на длительный срок следует учитывать возможность развития побочных эффектов. В последние годы опубликован ряд зарубежных обзоров, в которых рассматриваются связи между ИПП и рядом заболеваний/состояний, где в том числе затрагивается вопрос о возможной ассоциации приема ИПП с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений, но при этом отмечается противоречивость этих данных. В информационных базах PubMed и Scopus мы провели поиск публикаций, посвященных безопасности применения ИПП, включавший источники до 01.12.2023. В рамках обзора мы рассмотрели возможный кардиоваскулярный риск длительного применения ИПП. Анализ публикаций, несмотря на ряд противоречий, позволяет сделать вывод, что кардиоваскулярный риск при длительном применении ИПП реален и его необходимо учитывать при назначении ИПП на длительный срок и коморбидным/мультиморбидным пациентам.

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы, лекарственная безопасность, побочные эффекты, сердечно-сосудистый риск, неблагоприятные сердечно-сосудистые события, инфаркт миокарда, инсульт, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, рабдомиолиз

Для цитирования: Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Кардиоваскулярный риск при длительном применении ингибиторов протонной помпы: миф или реальность. *Consilium Medicum*. 2024;26(1):55–60. DOI: 10.26442/20751753.2024.1.202532

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Cardiovascular risk with long-term use of proton pump inhibitors: myth or reality. A review

Dmitry I. Trukhan^{✉1}, Sergej N. Filimonov^{2,3}

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

²Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia;

³Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russia

Abstract

Proton pump inhibitors (PPIs) are the most effective drugs for treating acid-related diseases. In recent decades, the use of PPIs has increased exponentially. From gastroenterological practice, PPIs are being actively introduced into other specialties, in particular in cardiology and rheumatology, where they are used to protect the mucous membrane of the gastrointestinal tract and prevent gastrointestinal bleeding during long-term antithrombotic therapy and long-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. For a long time, PPIs were considered completely safe drugs for both short-term and long-term use. However, modern clinical guidelines note that when prescribing PPIs in large doses for a long period, the possibility of side effects should be taken into account. In recent years, a number of foreign reviews have been published that examine the relationship between PPIs and a number of diseases/conditions, including the question of a possible association of PPI use with an increased risk of cardiovascular complications, but note the inconsistency of these data. We searched the PubMed and Scopus information databases for publications on the safety of PPI use, including sources up to 12/01/2023. In this review, we examined the possible cardiovascular risk of long-term use of PPIs. Analysis of publications, despite a number of contradictions, allows us to conclude that the cardiovascular risk with long-term use of PPIs is real and must be taken into account when prescribing PPIs for a long period and to comorbid/multimorbid patients.

Keywords: proton pump inhibitors, drug safety, side effects, cardiovascular risk, adverse cardiovascular events, myocardial infarction, stroke, diabetes mellitus, chronic kidney disease, rhabdomyolysis

For citation: Trukhan DI, Filimonov SN. Cardiovascular risk with long-term use of proton pump inhibitors: myth or reality. A review. *Consilium Medicum*. 2024;26(1):55–60. DOI: 10.26442/20751753.2024.1.202532

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Филимонов Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. терапии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО, дир. ФГБУ НИИ КПГПЗ. E-mail: fsn42@mail.ru

[✉]Dmitry I. Trukhan – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Sergej N. Filimonov – D. Sci. (Med.), Prof., Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases. E-mail: fsn42@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6816-6064

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают ведущее место в структуре неинфекционной патологии взрослых и являются основной причиной преждевременной смерти и ранней инвалидизации в большинстве экономически развитых стран [1, 2]. В Российской Федерации, по данным Росстата [3], общее число умерших по причине, связанной с болезнями системы кровообращения (коды I21–I51), составило 933 986 человек. В данной категории лидируют ишемическая болезнь сердца – ИБС (54,3%) и цереброваскулярные заболевания (29,8%).

Важными составляющими рациональной фармакотерапии являются лекарственная безопасность и мультиморбидность/коморбидность [4, 5]. К базисным причинам мультиморбидности/коморбидности относится непосредственно связанная с вопросами лекарственной безопасности причина – «болезнь как осложнение лекарственной терапии другой болезни» [5, 6].

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются наиболее эффективными препаратами для лечения кислотозависимых заболеваний [7]. В последние десятилетия использование ИПП растет в геометрической прогрессии [8]. Из гастроэнтерологической практики ИПП активно внедряются и в другие специальности, в частности в кардиологию и ревматологию, где применяются с целью защиты слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и предупреждения желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) при долгосрочной антитромботической терапии и длительном применении нестероидных противовоспалительных препаратов.

Долгое время ИПП считались полностью безопасными лекарственными веществами как для краткосрочного, так и для длительного применения [9]. Однако в современных клинических рекомендациях отмечается [7], что при назначении ИПП в больших дозах на длительный срок следует учитывать возможность развития побочных эффектов. В последние годы опубликован ряд зарубежных обзоров, в которых рассматриваются связи между ИПП и рядом заболеваний/состояний, где в том числе затрагивается вопрос о возможной ассоциации приема ИПП с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений, но при этом отмечается противоречивость данных [10–12].

В информационных базах PubMed и Scopus мы провели поиск публикаций, посвященных безопасности применения ИПП, включивший источники до 01.12.2023. В рамках обзора рассмотрен возможный кардиоваскулярный риск длительного применения ИПП.

Кардиоваскулярный риск

Рост кардиоваскулярного риска при приеме ИПП может быть обусловлен рядом факторов: повышением уровня асимметричного диметиларгинина (АДМА) в плазме, снижающим выработку оксида азота (NO) в сосудах за счет конкурентного ингибирования фермента синтазы NO [13]; эндотелиальной дисфункцией, гипомагнемией и гипокальциемией, снижением уровня витаминов С и В₁₂ [14, 15]. Длительное применение ИПП связано с гипомагнемией, которая может привести к дисфункции эндотелиальных клеток, ускорению эндотелиального старения, усилению окислительного стресса, гипервоспалению и старению сосудов [16].

В американском исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) [17] у пациентов, принимавших ИПП, чаще в 1,24 раза отмечалась гипомагнемия (95% доверительный интервал – ДИ 1,08–1,44), в дальнейшем за 5 лет наблюдения произошло 684 случая ССЗ. У принимавших ИПП более высокий риск ССЗ (относительный риск – ОР 1,31, 95% ДИ 1,10–1,57), чем у тех, кто не принимал ИПП.

По данным китайского метаанализа (17 рандомизированных клинических исследований – РКИ – с общим уча-

стием 7540 человек) у пациентов, принимавших ИПП, риск серьезных сердечно-сосудистых событий был на 70% выше (ОР 1,70, 95% ДИ 1,13–2,56; $p=0,01$) [18]. Наиболее высокий риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий отмечен в подгруппе длительного лечения ИПП (ОР 2,33, 95% ДИ 1,33–4,08; $p=0,003$) и у принимавших омега-3 (ОР 3,17, 95% ДИ 1,43–7,03; $p=0,004$).

В другом китайском метаанализе (11 исследований) сравнивали терапию клопидогрел + ИПП (29 235 пациентов) и монотерапию клопидогрелом (55 494 пациента) [19]. У пациентов, принимавших ИПП, отмечен повышенный риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (отношение шансов – ОШ 1,37, 95% ДИ 1,23–1,53; $p<0,00001$), инфаркта миокарда – ИМ (ОШ 1,41, 95% ДИ 1,26–1,57; $p<0,00001$), реваскуляризации целевых сосудов (ОШ 1,28, 95% ДИ 1,01–1,61; $p=0,04$) и развития тромбоза стента (ОШ 1,38, 95% ДИ 1,13–1,70; $p=0,002$).

Еще в одном китайском метаанализе (15 РКИ, 50 366 пациентов) продемонстрировано [20], что у участников, не принимавших ИПП, значительно снижен риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ОР 0,82, 95% ДИ 0,77–0,88), рецидива ИМ (ОР 0,72, 95% ДИ 0,57–0,90), реваскуляризации целевого сосуда (ОР 0,77, 95% ДИ 0,63–0,93), тромбоза стента (ОР 0,71, 95% ДИ 0,56–0,92) и инсульта (ОР 0,72, 95% ДИ 0,67–0,76).

Инфаркт миокарда

Риск развития ИМ вследствие применения ИПП может быть связан с повышенным уровнем АДМА, блокирующего фермент диметиларгининдиметиламиногидролазу. NO-синтаза блокируется АДМА, что приводит к снижению продукции NO, усилению сокращения сосудов и снижению их расслабления [21].

В гнездовом исследовании «случай-контроль» [22] данные о 27 624 пациентах, принимавших ИПП, с последующим развитием острого ИМ (ОИМ) извлечены из Тайваньской национальной базы данных исследований медицинского страхования и сопоставлены по возрасту и полу с 27 624 пациентами из контрольной группы, принимавших ИПП, но без последующего ОИМ и развития ИБС. Показано, что длительное применение ИПП или прием высоких доз ИПП повышает риск впервые возникшего ОИМ у пациентов (ОШ 1,56, 95% ДИ 1,45–1,69), у которых в анамнезе не было ИБС. Исследователи отметили, что повышает риск ОИМ весь спектр принимаемых ИПП (омепразол, эзомепразол, пантопразол, лансопразол и рабепразол).

В британском исследовании «случай-контроль» [23] приняли участие 32 793 пациента, принимавших ИПП в возрасте от 25 до 65 лет в период с 1988 по 2017 г., у которых развился ОИМ, контрольную группу составил 127 291 пациент. У лиц, начавших лечение ИПП, наблюдался повышенный риск ИМ (скорректированное ОШ 2,8, 95% ДИ 2,6–3,0).

Инсульт

Использование ИПП повышает риск инсульта за счет повышения уровня АДМА в плазме и снижения уровня NO [24]. Исследователи из Южной Кореи провели многомерный регрессионный анализ Кокса, который показал связь длительного использования ИПП с развитием заболеваний мелких сосудов головного мозга и глубокой гипертензивности белого вещества, что может стать причиной развития инсульта или снижения когнитивных функций [25].

По данным датского общенационального ретроспективного когортного исследования, в котором приняли участие 214 998 человек [26], риск впервые возникшего ишемического инсульта – ИИ (ОР 1,13, 95% ДИ 1,08–1,19) и ИМ (ОР 1,31, 95% ДИ 1,23–1,39) повышен у пациентов, принимавших ИПП. Высокие дозы ИПП связаны с увеличением частоты ИИ (ОР 1,31, 95% ДИ 1,21–1,42) и ИМ (ОР 1,43,

95% ДИ 1,30–1,57). Длительный прием ИПП по сравнению с теми, кто их не принимал, на 29% (95% ДИ 5–59) повышал риск ИИ и на 36% (95% ДИ 7–73) риск ИМ в течение 6 мес. Применение H2-гистаминоблокаторов не было значимо связано с ИИ (ОР 1,02, 95% ДИ 0,84–1,24) или ИМ (ОР 1,15, 95% ДИ 0,92–1,43).

В тайваньском ретроспективном общенациональном когортном исследовании (198 148 курсов лечения ИПП и контрольные периоды без использования ИПП) обнаружено, что использование ИПП положительно связано с повышенным риском госпитализации по поводу ИИ (ОР 1,36, 95% ДИ 1,14–1,620; $p=0,001$) [27]. В ходе гнездового анализа «случай-контроль» выявили 15 378 пациентов, госпитализированных по поводу ИИ, и сравнили с соответствующими контрольными группами ($n=15\ 378$). Выявлена связь между применением ИПП и повышенным цереброваскулярным риском, а скорректированные ОШ для применения ИПП составили 1,77 (95% ДИ 1,45–2,18; $p<0,001$) в течение 30 дней, 1,65 (95% ДИ 1,31–2,08; $p<0,001$) между 31 и 90-м днем и 1,28 (95% ДИ 1,03–1,59; $p=0,025$) между 91 и 180-м днем от начала терапии ИПП до начала первого ИИ.

Китайские ученые провели проспективный анализ данных участников из Британского биобанка ($n=492\ 479$). Анализ показал [28], что регулярное использование ИПП связано с увеличением риска инсульта на 16% по сравнению с теми, кто не принимал ИПП (ОР 1,16, 95% ДИ 1,06–1,27). Полученный результат аналогичен проведенному авторами метаанализу 9 РКИ (случай/участники 371/26 642, ОР 1,22, 95% ДИ 1,00–1,50).

Согласно китайскому метаанализу 14 обсервационных исследований [29] у пациентов, принимавших ИПП, наблюдался более высокий риск инсульта (ОШ 1,22, 95% ДИ 1,08–1,36), ИМ (ОШ 1,23, 95% ДИ 1,14–1,32), сердечно-сосудистой смерти (ОШ 1,83, 95% ДИ 1,69–1,98) и серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ОШ 1,22, 95% ДИ 1,05–1,40).

Вместе с тем ряд метаанализов и обзоров не выявили повышения кардиоваскулярного риска при приеме пациентами ИПП [30–34]. Однако отмечена тесная связь длительного приема ИПП с такими важными факторами сердечно-сосудистого риска, как сахарный диабет (СД) и хроническая болезнь почек (ХБП).

Сахарный диабет

В проспективном анализе, в который включено 204 689 участников, не страдающих СД, установлено, что риск развития СД 2-го типа повышается с увеличением продолжительности приема ИПП. Полностью скорректированные ОР составили 1,05 (95% ДИ 0,93–1,19) для участников, которые использовали ИПП до 2 лет, и 1,26 (95% ДИ 1,18–1,35) для участников, которые использовали ИПП более 2 лет, по сравнению с лицами, не принимавшими ИПП [35].

В роттердамском исследовании [36] в проспективную популяционную группу из 14 926 человек в возрасте 45 лет и старше включили в общей сложности 9531 человека, которые не имели СД 2-го типа на исходном уровне. Авторы установили, что текущее использование ИПП связано с повышенным риском возникновения СД (ОР 1,69, 95% ДИ 1,36–2,10). Эффект зависел от дозы: самый высокий риск (ОР 1,88, 95% ДИ 1,29–2,75) наблюдался у лиц, принимавших ИПП в высоких дозах.

Итальянские ученые провели исследование «случай-контроль» среди 777 420 пациентов, впервые получавших ИПП [37]. В общей сложности 50 535 человек с диагнозом СД сопоставили с равным количеством участников контрольной группы. По сравнению с пациентами, принимавшими ИПП менее 8 нед, у пациентов, которые принимали ИПП от 8 нед до 6 мес, от 6 мес до 2 лет и более 2 лет, наблюдались более высокие шансы развития СД – 19% (95% ДИ 15–24), 43% (95% ДИ 38–49) и 56% (95% ДИ 49–64) соответственно.

В метаанализ китайских ученых вошли 9 исследований с общим числом участников 867 185 человек [38]. Результаты показали, что применение ИПП увеличивает риск развития СД (ОШ 1,23, 95% ДИ 1,05–1,43).

Хроническая болезнь почек

Большое число наблюдательных фармакоэпидемиологических исследований связывает терапию ИПП с развитием заболеваний почек, таких как острый интерстициальный нефрит, острое повреждение почек, ХБП de novo и терминальная стадия почечной недостаточности [8, 39]. Накопление ИПП или их метаболитов в интерстиции канальцев может вызвать клеточно-опосредованный иммунный ответ, приводящий к образованию воспалительного инфильтрата и острому интерстициальному нефриту, которые, в свою очередь, могут вызвать острое повреждение почек, интерстициальный фиброз или атрофию канальцев. Все это может привести к ХБП и терминальной стадии почечной недостаточности [16].

Американские ученые исследовали связь между приемом ИПП, развитием ХБП и смертностью [40]. За восьмилетний период наблюдения ХБП развилась у 19 311 из 76 462 пациентов. Из тех, у кого развилась ХБП, 24,4% принимали ИПП. Проспективный логистический анализ данных «случай-контроль» показал более высокие шансы развития ХБП (ОШ 1,10, 95% ДИ 1,05–1,16) и смертности (ОШ 1,76, 95% ДИ 1,67–1,84) среди пациентов, принимавших ИПП, по сравнению с теми, кто не принимал ИПП.

Длительное популяционное когортное исследование ARIC показало [41], что принимавшие ИПП имели больший риск развития ХБП. Использование ИПП связано с возникновением ХБП с поправкой на демографические, социально-экономические и клинические переменные (ОР 1,50, 95% ДИ 1,14–1,96). Прием ИПП 2 раза в день (скорректированный ОР 1,46, 95% ДИ 1,28–1,67) связан с более высоким риском, чем прием 1 раз в день (скорректированный ОР 1,15, 95% ДИ 1,09–1,21).

В американском исследовании [42] сформирована когорта пациентов из 144 032 человек (125 596 пациентов, принимавших ИПП, и 18 436 принимавших H2-гистаминоблокаторы) и установлено, что использование ИПП связано с повышенным риском развития ХБП (ОР 1,26, 95% ДИ 1,20–1,33) по сравнению с принимавшими H2-гистаминоблокаторы.

В тайваньском популяционном когортном исследовании [43] использование ИПП связано с увеличением риска ХБП у пациентов с СД в 1,52 раза (95% ДИ 1,40–1,65). В ретроспективном когортном исследовании в США [44] у 84 600 пациентов в когорте ХБП (из них 14 514 принимали ИПП) отмечено, что уровень заболеваемости ХБП выше в группе, принимавшей ИПП, чем в группе, не принимавшей ИПП (соответственно 34,3 против 8,75 на 1000 человек-лет; $p<0,0001$).

В испанском ретроспективном когортном исследовании [45] риск возникновения ХБП был наиболее высоким через 3 мес приема ИПП (ОР 1,78, 95% ДИ 1,39–2,25), высокие дозы ИПП повышали риск возникновения ХБП (ОР 1,92, 95% ДИ 1,00–6,19). В бразильском ретроспективном исследовании [46] выявили связь между применением омега-3 жирных кислот и прогрессированием стадии ХБП (ОР 7,34, 95% ДИ 3,94–13,71).

Китайские ученые провели [47] проспективный анализ данных 462 421 участника Британского биобанка и зарегистрировали 7031 случай ХБП за средний период наблюдения 8,1 года. Пациенты, регулярно принимавшие ИПП, имели на 37% более высокий риск развития ХБП, чем те, кто не принимал их (ОР 1,37, 95% ДИ 1,28–1,47). Прямое сравнение показало, что у принимавших ИПП риск ХБП был на 19% выше, чем у принимавших H2-гистаминоблокаторы (ОР 1,19, 95% ДИ 1,02–1,39).

В недавно опубликованном метаанализе [48] тайваньских ученых (6 829 905 участников из 10 обсервационных исследований) показано, что использование ИППП значимо связано с повышенным риском ХБП (ОР 1,72, 95% ДИ 1,02–2,87; $p=0,03$).

Если вопрос о наличии этой связи находится в начале своего изучения, то связь ИППП с патологией почек не отрицается и не подвергается сомнению в последних обзорах [10–12].

В ходе поиска источников, освещающих побочные эффекты ИППП, мы нашли несколько клинических случаев, в которых сообщалось о развитии у лиц, принимавших ИППП, рабдомиолиза. Этот редкий побочный эффект отмечен при применении омега-3 [49–51], эзомепразола [52–54], пантопразола [55], рабепразола [56], лансопразола [57].

В описании активных веществ основных представителей класса ИППП в «Справочнике Видаль. Лекарственные препараты в России» рабдомиолиз не указан среди побочных эффектов. Известно, что рабдомиолиз – серьезная побочная реакция статины [58], однако в разделе «Лекарственное взаимодействие» не рассматривается вопрос взаимодействия ИППП со статинами.

В 2023 г. в нескольких публикациях проанализированы данные о связи между применением ИППП и развитием рабдомиолиза. Японские ученые провели анализ двух баз данных [59] – Medical Data Vision в Японии и Системы сообщений о нежелательных явлениях (FAERS) Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США. Множественный логистический регрессионный анализ обеих баз данных показал значительную связь между использованием ИППП и повышенным риском рабдомиолиза (ОШ 1,84, 95% ДИ 1,74–1,95; $p\leq 0,01$). Использование H₂-гистаминоблокаторов не было значимо связано с повышенным риском рабдомиолиза.

Ученые из Саудовской Аравии также использовали базу данных FAERS [60] за 2013–2021 гг. В итоге авторами найдено 57 сообщений, связывающих ИППП с рабдомиолизом, из 3670 сообщений о других препаратах (включая нестатины). Связь рабдомиолиза и ИППП была значимой как в отчетах, включавших статины, так и в отчетах, не включавших статины, хотя и с различной степенью связи. ОШ составило 2,5 (95% ДИ 1,9–3,2) для ИППП в отчетах, не включавших статины, и 2,0 (95% ДИ 1,5–2,6) для ИППП в отчетах, включавших статины.

Китайские ученые в базе данных FAERS проанализировали 1899 сообщений с полными демографическими данными пациентов [57]. В случаях рабдомиолиза ИППП были в основном «сопутствующими» препаратами (>60%) и только в нескольких случаях – «основными подозреваемыми» (<15%).

Гастроэнтерологи из Университета Теннесси (США) [61] отмечают, что механизм, посредством которого ИППП могли быть связаны с рабдомиолизом, не ясен. Однако возможно взаимодействие с одновременно назначаемыми препаратами, такими как ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины). Пациентам, которые выздоравливают от эпизода рабдомиолиза, связанного с ИППП, но у которых нет реальной потребности в лечении ИППП, повторное назначение ИППП нецелесообразно. Тем, у кого есть определенные показания к продолжению лечения ИППП, прием ИППП можно возобновить, но желательно не назначать их вместе со статинами.

Обсуждение

Четких определений длительной терапии ИППП нет. В клиническом контексте использование ИППП более 8 нед может быть разумным определением длительного применения у пациентов с симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и более 4 нед у пациентов с язвенной болезнью или функциональной диспепсией [62].

В гастроэнтерологической практике эксперты Американской гастроэнтерологической ассоциации (The American Gastroenterological Association – AGA, 2017) рекомендуют:

- 1) пациенты с ГЭРБ и кислотозависимыми осложнениями (например, эрозивным эзофагитом или пептической стриктурой) должны принимать ИППП для краткосрочного заживления, поддержания заживления и долгосрочного контроля симптомов;
- 2) пациенты с неосложненной ГЭРБ, которые реагируют на краткосрочные курсы терапии ИППП, должны впоследствии попытаться отменить или уменьшить их прием;
- 3) пациенты с пищеводом Барретта и эрозивным эзофагитом степени C/D должны принимать ИППП в течение длительного времени;
- 4) дозу ИППП при длительном лечении следует периодически пересматривать, чтобы можно было назначить наименьшую эффективную дозу ИППП для лечения ГЭРБ [63].

В 2022 г. опубликованы рекомендации экспертов AGA, посвященные вопросам отмены ИППП, в которых отмечается, что необходимо ограничить ненадлежащее использование ИППП (чрезмерное употребление, неправильное применение, высокие дозы ИППП без четких показаний и назначение препаратов не по назначению), ИППП всегда следует применять в течение как можно более короткой продолжительности и в минимальной эффективной дозе для купирования симптомов легкой и средней степени тяжести, пациентам с четкими показаниями следует продолжать длительное применение ИППП под регулярным контролем побочных эффектов [64].

В настоящее время отношение к использованию ИППП для защиты слизистой оболочки ЖКТ и предупреждения ЖКК при долгосрочной антитромботической терапии в кардиологической практике неоднозначно [65]. В многоцентровом китайском исследовании [66] приняли участие 25 567 пациентов с острым коронарным синдромом, получивших двойную антитромбоцитарную терапию. ИППП назначены в течение 24 ч после поступления 63,9% ($n=16\,332$) из них. Пациенты, принимавшие ИППП, имели более высокую частоту ЖКК по сравнению с теми, кто не принимал ИППП (1,0% против 0,5%; $p<0,001$). В многопараметрическом регрессионном анализе Кокса раннее применение ИППП связано с повышением риска ЖКК на 58% (ОР 1,58, 95% ДИ 1,15–2,18; $p=0,005$). Дальнейшее сопоставление оценок предрасположенности ослабило связь, но все же показало, что у пациентов, принимавших ИППП, была более высокая частота ЖКК (0,8% против 0,6%; $p=0,04$).

В согласованном мнении экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии «Антитромботическая терапия в пожилом и старческом возрасте» (2021 г.) отмечено, что к существенным недостаткам ИППП также относятся их неспособность предотвращать эрозивно-язвенные поражения нижнего отдела ЖКТ, ассоциированные с приемом антиагрегантов и антикоагулянтов. Более того, применение ИППП, напротив, повышает риск развития энтеропатии, может усиливать повреждения слизистой тонкого кишечника (особенно при совместном применении с нестероидными противовоспалительными препаратами) и даже провоцировать развитие ЖКК из нижнего отдела ЖКТ [67]. В этой связи может быть целесообразно применение гастропротекторов с отличным от ИППП механизмом действия, например ребамипида (ребагита). Эту рекомендацию поддерживает и Консенсус экспертов по снижению риска ЖКК у пациентов, получающих оральные антикоагулянты [68], разработанный совместно Российским научным медицинским обществом терапевтов, Научным обществом гастроэнтерологов России, Национальным обществом профилактической кардиологии (2021 г.).

Заключение

Обзор, несмотря на ряд противоречий, позволяет сделать вывод, что кардиоваскулярный риск при длительном применении ИПП реален и его необходимо учитывать при назначении ИПП на длительный срок и коморбидным/мультиморбидным пациентам.

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

Disclosure 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.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- 2021 Рекомендации ESC по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(7):5155 [2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5155 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-5155
- Трухан Д.И., Давыдов Е.Л., Шевченко Г.Ю. Контроль гликемии у коморбидных пациентов – важный компонент в профилактике прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицинский Совет*. 2023;17(16):60-7 [Trukhan DI, Davidov EL, Shevchenko GYu. Glycaemic control in comorbid patients: an important element of CVD progression prevention. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(16):60-7 (in Russian)]. DOI:10.21518/ms2023-307
- Число умерших по причинам смерти в 2021 году. Росстат. Режим доступа: https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Frosstat.gov.ru%2Fstorage%2Fmediabank%2Fdemo24-2_2021.xlsx&wdOrigin=BROWSELINK. Ссылка активна на 12.12.2023 [Chislo umershihkh po prichinam smerti v 2021 godu. Rosstat. Available at: https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Frosstat.gov.ru%2Fstorage%2Fmediabank%2Fdemo24-2_2021.xlsx&wdOrigin=BROWSELINK. Accessed: 12.12.2023 (in Russian)].
- Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Лекарственная безопасность в гастроэнтерологии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2013;4:81-7 [Tarasova LV, Trukhan DI. Drug safety in gastroenterology. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2013;4:81-7 (in Russian)].
- Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в реальной клинической практике сквозь призму мультиморбидности и лекарственной безопасности. *Клинический разбор в общей медицине*. 2020;2:29-39 [Trukhan DI. Rational pharmacotherapy in real clinical practice through the prism of multimorbidity and drug safety. *Clinical Review for General Practice*. 2020;2:29-39 (in Russian)]. DOI:10.47407/kr2020.1.2.00015
- Трухан Д.И., Коншу Н.В. Рациональная фармакотерапия в клинике внутренних болезней сквозь призму мультиморбидности и лекарственной безопасности. *Справочник поликлинического врача*. 2019;2:10-8 [Trukhan DI, Konshu NV. Rational pharmacotherapy in the clinic of internal diseases through the prism of multimorbidity and drug safety. *Handbook for Practitioners Doctors*. 2019;2:10-8 (in Russian)].
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70-97 [Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):70-97 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97
- Al-Aly Z, Maddukuri G, Xie Y. Proton pump inhibitors and the kidney: implications of current evidence for clinical practice and when and how to deprescribe. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(4):497-507. DOI:10.1053/j.ajkd.2019.07.012

- Novotny M, Klimova B, Valis M. PPI Long Term Use: Risk of Neurological Adverse Events? *Front Neurol*. 2019;9:1142. DOI:10.3389/fneur.2018.01142
- Salvo EM, Ferko NC, Cash SB, et al. Umbrella review of 42 systematic reviews with meta-analyses: the safety of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;54(2):129-43. DOI:10.1111/apt.16407
- Chinzon D, Domingues G, Tosetto N, Perrotti M. Safety of long-term proton pump inhibitors: facts and myths. *Arg Gastroenterol*. 2022;59(2):219-25. DOI:10.1590/S0004-2803.202202000-40
- Maideen NMP. Adverse Effects Associated with Long-Term Use of Proton Pump Inhibitors. *Chonnam Med J*. 2023;59(2):115-27. DOI:10.4068/cmj.2023.59.2.115
- Smith CA, Ebrahimpour A, Novikova L, et al. Esomeprazole covalently interacts with the cardiovascular enzyme dimethylarginine dimethylaminohydrolase: Insights into the cardiovascular risk of proton pump inhibitors. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 2022;1866(8):130149. DOI:10.1016/j.bbagen.2022.130149
- Ariel H, Cooke JP. Cardiovascular risk of proton pump inhibitors. *Methodist Debaque Cardiovasc J*. 2019;15(3):214-9. DOI:10.14797/mdcj-15-3-214
- Koyada A. Long-term use of proton pump inhibitors as a risk factor for various adverse manifestations. *Therapie*. 2021;76(1):13-21. DOI:10.1016/j.therap.2020.06.019
- Nochhaiwong S, Ruengorn C, Awiphan R, et al. The association between proton pump inhibitor use and the risk of adverse kidney outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(2):331-42. DOI:10.1093/ndt/gfw470
- Rooney MR, Bell EJ, Alonso A, et al. Proton Pump Inhibitor Use, Hypomagnesemia and Risk of Cardiovascular Diseases: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Clin Gastroenterol*. 2021;55(8):677-83. DOI:10.1097/MCG.0000000000001420
- Sun S, Cui Z, Zhou M, et al. Proton pump inhibitor monotherapy and the risk of cardiovascular events in patients with gastro-esophageal reflux disease: a meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(2):e12926. DOI:10.1111/nmo.12926
- Bundhun PK, Teeluck AR, Bhurtu A, Huang WQ. Is the concomitant use of clopidogrel and Proton Pump Inhibitors still associated with increased adverse cardiovascular outcomes following coronary angioplasty?: a systematic review and meta-analysis of recently published studies (2012–2016). *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):3. DOI:10.1186/s12872-016-0453-6
- Pang J, Wu Q, Zhang Z, et al. Efficacy and safety of clopidogrel only vs. clopidogrel added proton pump inhibitors in the treatment of patients with coronary heart disease after percutaneous coronary intervention: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019;23:100317. DOI:10.1016/j.ijcha.2018.12.016
- Freedberg DE, Yang YX, Abrams JA. Proton pump inhibitors and myocardial infarction. *Gastroenterology*. 2015;149(4):830-3. DOI:10.1053/j.gastro.2015.08.002
- Tseng HJ, Cheng CM, Tsai SJ, et al. Proton pump inhibitor exposure and acute myocardial infarction risk: a nested cohort study. *Cardiovasc Toxicol*. 2021;21(6):444-50. DOI:10.1007/s12012-021-09637-2
- Qian Y, Jick S. Proton-pump inhibitor use and myocardial infarction: a nested case-control study in the UK Clinical Practice Research Datalink. *Epidemiology*. 2020;31(3):423-31. DOI:10.1097/EDE.0000000000001152
- Ghebremariam YT, LePendu P, Lee JC, et al. Unexpected effect of proton pump inhibitors: elevation of the cardiovascular risk factor asymmetric dimethylarginine. *Circulation*. 2013;128(8):845-53. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003602
- Kang MK, Shin JH, Kim TJ, et al. Use of proton pump inhibitor may be associated with progression of cerebral small vessel disease. *PLoS One*. 2022;17(12):e0279257. DOI:10.1371/journal.pone.0279257
- Sehested TSG, Gerds TA, Fosbol EL, et al. Long-term use of proton pump inhibitors, dose-response relationship and associated risk of ischemic stroke and myocardial infarction. *J Intern Med*. 2018;283(3):268-81. DOI:10.1111/joim.12698
- Wang YF, Chen YT, Luo JC, et al. Proton-pump inhibitor use and the risk of first-time ischemic stroke in the general population: a nationwide population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(7):1084-93. DOI:10.1038/ajg.2017.101
- Yang M, He Q, Gao F, et al. Regular use of proton-pump inhibitors and risk of stroke: a population-based cohort study and meta-analysis of randomized-controlled trials. *BMC Med*. 2021;19(1):316. DOI:10.1186/s12916-021-02180-5
- Li S, Liu F, Chen C, et al. Real-world relationship between proton pump inhibitors and cerebro-cardiovascular outcomes independent of clopidogrel. *Int Heart J*. 2019;60(4):910-8. DOI:10.1536/ihj.18-584
- Farhat N, Fortin Y, Haddad N, et al. Systematic review and meta-analysis of adverse cardiovascular events associated with proton pump inhibitors used alone or in combination with antiplatelet agents. *Crit Rev Toxicol*. 2019;49(3):215-61. DOI:10.1080/10408444.2019.1583167
- Nolde M, Ahn N, Dreischulte T, et al. The long-term risk for myocardial infarction or stroke after proton pump inhibitor therapy (2008–2018). *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;54(8):1033-40. DOI:10.1111/apt.16565
- Shang YS, Zhong PY, Ma Y, et al. Efficacy and safety of proton pump inhibitors in patients with coronary artery diseases receiving oral antiplatelet agents and/or anticoagulants: A systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2022;80(1):1-12. DOI:10.1097/FJC.0000000000001284
- Nolde M, Ahn N, Dreischulte T, et al. Proton pump inhibitors and the risk of cardiovascular events and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Intern Med*. 2022;106:80-9. DOI:10.1016/j.ejim.2022.09.021

34. Chui CSL, Cheung KS, Brown JP, et al. Proton pump inhibitors and myocardial infarction: an application of active comparators in a self-controlled case series. *Int J Epidemiol.* 2023;52(3):899-907. DOI:10.1093/ije/dyac196
35. Yuan J, He Q, Nguyen LH, et al. Regular use of proton pump inhibitors and risk of type 2 diabetes: results from three prospective cohort studies. *Gut.* 2021;70(6):1070-7. DOI:10.1136/gutjnl-2020-322557
36. Czarniak P, Ahmadizar F, Hughes J, et al. Proton pump inhibitors are associated with incident type 2 diabetes mellitus in a prospective population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(6):2718-26. DOI:10.1111/bcp.15182
37. Ciardullo S, Rea F, Savaré L, et al. Prolonged Use of Proton Pump Inhibitors and Risk of Type 2 Diabetes: Results From a Large Population-Based Nested Case-Control Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(7):e2671-9. DOI:10.1210/clinem/dgac231
38. Guo YR, Liu XM, Wang GX. Exposure to proton pump inhibitors and risk of diabetes: A systematic review and meta-analysis. *World J Diabetes.* 2023;14(2):120-9. DOI:10.4239/wjdv14i2.120
39. Schiff H, Al-Nemem E, Lang SM. Proton-pump inhibitors and chronic kidney disease: hidden consequences of an inappropriate drug use? *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2020;31(2):312-9. DOI:10.4103/1319-2442.284005
40. Arora P, Gupta A, Golzy M, et al. Proton pump inhibitors are associated with increased risk of development of chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2016;17(1):112. DOI:10.1186/s12882-016-0325-4
41. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, et al. Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease. *JAMA Intern Med.* 2016;176(2):238-46. DOI:10.1001/jamainternmed.2015.7193
42. Xie Y, Bowe B, Li T, et al. Long-term kidney outcomes among users of proton pump inhibitors without intervening acute kidney injury. *Kidney Int.* 2017;91(6):1482-94. DOI:10.1016/j.kint.2016.12.021
43. Yang H, Juang SY, Liao KF. Proton pump inhibitors use and risk of chronic kidney disease in diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;147:67-75. DOI:10.1016/j.diabres.2018.11.019
44. Hart E, Dunn TE, Feuerstein S, Jacobs DM. Proton Pump Inhibitors and Risk of Acute and Chronic Kidney Disease: A Retrospective Cohort Study. *Pharmacotherapy.* 2019;39(4):443-53. DOI:10.1002/phar.2235
45. Rodríguez-Poncelas A, Barceló MA, Saez M, Coll-de-Tuero G. Duration and dosing of proton pump inhibitors associated with high incidence of chronic kidney disease in population-based cohort. *PLoS One.* 2018;13(10):e0204231. DOI:10.1371/journal.pone.0204231
46. Guedes JVM, Aquino JA, Castro TLB, et al. Omeprazole use and risk of chronic kidney disease evolution. *PLoS One.* 2020;15(3):e0229344. DOI:10.1371/journal.pone.0229344
47. Zhang XY, He QS, Jing Z, et al. Effect of proton pump inhibitors on the risk of chronic kidney disease: A propensity score-based overlap weight analysis using the United Kingdom Biobank. *Front Pharmacol.* 2022;13:949699. DOI:10.3389/fphar.2022.949699
48. Wu CC, Liao MH, Kung WM, Wang YC. Proton Pump Inhibitors and Risk of Chronic Kidney Disease: Evidence from Observational Studies. *J Clin Med.* 2023;12(6):2262. DOI:10.3390/jcm12062262
49. Nozaki M, Suzuki T, Hirano M. Rhabdomyolysis associated with omeprazole. *J Gastroenterol.* 2004;39(1):86. DOI:10.1007/s00535-003-1231-7
50. Bebartha VS, King JA, McDonough M. Proton pump inhibitor-induced rhabdomyolysis and hyponatremic delirium. *Am J Emerg Med.* 2008;26(4):519.e1-2. DOI:10.1016/j.ajem.2007.08.026
51. Tanaka K, Nakada TA, Abe R, et al. Omeprazole-associated rhabdomyolysis. *Crit Care.* 2014;18(4):462. DOI:10.1186/s13054-014-0462-8
52. Tröger U, Reiche I, Jepsen MS, et al. Esomeprazole-induced rhabdomyolysis in a patient with heart failure. *Intensive Care Med.* 2010;36(7):1278-9. DOI:10.1007/s00134-010-1854-0
53. Jeon DH, Kim Y, Kim MJ, et al. Rhabdomyolysis associated with single-dose intravenous esomeprazole administration: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(29):e4313. DOI:10.1097/MD.00000000000004313
54. Nishikawa J, Hosokawa A, Fuchino M, et al. Rhabdomyolysis associated with long-term treatment of esomeprazole. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi.* 2018;115(3):299-304 [Article in Japanese]. DOI:10.11405/nisshoshi.115.299
55. Ertekin YH, Yakar B, Ertekin H, et al. Diclofenac- and Pantoprazole-Induced Rhabdomyolysis: A Potential Drug Interaction. *Drug Saf Case Rep.* 2015;2(1):10. DOI:10.1007/s40800-015-0012-6
56. Bournon S, Veyrac G, Armand C, et al. Rhabdomyolysis during treatment with rabeprazole (Pariel), a proton pump inhibitor combined with domperidone (Peridys). *Therapie.* 2002;57(6):597-600 [Article in French].
57. Sun Y, Zhang A, Zuo M, et al. A pharmacovigilance study of association between proton-pump inhibitors and rhabdomyolysis event based on FAERS database. *J Gastroenterol Hepatol.* 2023. DOI:10.1111/jgh.16411
58. Montastruc JL. Rhabdomyolysis and statins: A pharmacovigilance comparative study between statins. *Br J Clin Pharmacol.* 2023;89(8):2636-8. DOI:10.1111/bcp.15757
59. Mitsuboshi S, Hamano H, Kuniki Y, et al. Proton Pump Inhibitors and Rhabdomyolysis: Analysis of Two Different Cross-Sectional Databases. *Ann Pharmacother.* 2023;57(11):1255-63. DOI:10.1177/10600280231156270
60. Altebainawi AF, Alfaraj LA, Alharbi AA, et al. Association between proton pump inhibitors and rhabdomyolysis risk: a post-marketing surveillance using FDA adverse event reporting system (FAERS) database. *Ther Adv Drug Saf.* 2023;14:20420986231154075. DOI:10.1177/20420986231154075
61. Duncan SJ, Howden CW. Proton Pump Inhibitors and Risk of Rhabdomyolysis. *Drug Saf.* 2017;40(1):61-4. DOI:10.1007/s40264-016-0473-2
62. Hastrup PF, Jarbøl DE, Thompson W, et al. When does proton pump inhibitor treatment become long term? A scoping review. *BMJ Open Gastroenterol.* 2021;8(1):e000563. DOI:10.1136/bmjgast-2020-000563
63. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology.* 2017;152(4):706-15. DOI:10.1053/j.gastro.2017.01.031
64. Targownik LE, Fisher DA, Saini SD. AGA clinical practice update on de-prescribing of proton pump inhibitors: expert review. *Gastroenterology.* 2022;162(4):1334-42. DOI:10.1053/j.gastro.2021.12.247
65. Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Безопасность антитромботической терапии в кардиологической практике: как защитить слизистую желудочно-кишечного тракта? *Терапия.* 2022;4:134-40 [Vorobyeva NM, Tkacheva ON. Safety of antithrombotic therapy in cardiological practice: how to protect tunica mucosa of gastrointestinal tract? *Therapy.* 2022;4:134-40 (in Russian)]. DOI:10.18565/therapy.2022.4.134-140
66. Zhou M, Zhang J, Liu J, et al; CCC-ACS Investigators. Proton Pump Inhibitors and In-Hospital Gastrointestinal Bleeding in Patients With Acute Coronary Syndrome Receiving Dual Antiplatelet Therapy. *Mayo Clin Proc.* 2022;97(4):682-92. DOI:10.1016/j.mayocp.2021.11.037
67. Ткачева О.Н., Воробьева Н.М., Котовская Ю.В., и др. Антиромботическая терапия в пожилом и старческом возрасте: согласованное мнение экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(3):2847 [Tkacheva ON, Vorobyeva NM, Kotovskaya YuV, et al. Antithrombotic therapy in the elderly and senile age: the consensus opinion of experts of the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and the National Society of Preventive Cardiology. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(3):2847 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2847
68. Консенсус экспертов по снижению риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих оральные антикоагулянты. *Терапия.* 2021;7(10):23-41 [Experts consensus on reducing the risk of gastrointestinal bleeding in patients receiving oral anticoagulants. *Therapy.* 2021;7(10):23-41 (in Russian)]. DOI:10.18565/therapy.2021.10.23-41

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.12.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.03.2024

XXXI РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

CHELOVEKILEKARSTVO.RU

#ЧИЛ2024

15.04 - 16.04
ТВЕРСКАЯ УЛ. 3, МОСКВА

17.04 - 18.04
ТОЛЬКО ТРАНЛЯЦИИ

Реклама

Онлайн трансляция на официальном сайте
Секретариат конгресса info@chelovekilekarstvo.ru. Тел./факс: +7 (499) 584-45-16
Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте Конгресса
www.chelovekilekarstvo.ru

Коррекция гиперфосфатемии у пациента с терминальной стадией хронической болезни почек и сложным случаем анемии. Клинический случай

В.В. Фомин✉

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Препараты железа и/или переливание крови в сочетании с инъекциями рекомбинантного человеческого эритропоэтина регулярно используются для коррекции почечной анемии, которая является частым осложнением терминальной стадии заболевания почек. Однако массивные переливания крови и неадекватное внутривенное введение препаратов железа могут привести к синдрому перегрузки железом, а анемия не всегда носит нефрогенный характер. Представлен редкий клинический случай пациента с терминальной стадией хронической болезни почек со сложным генезом анемии, находящегося на гемодиализе. Случай интересен тем, что назначение препаратов 1-й линии носило угрожающий жизни характер, а для коррекции минерально-костных нарушений препаратом выбора стал севеламер.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, анемия, железо, севеламер, гемодиализ

Для цитирования: Фомин В.В. Коррекция гиперфосфатемии у пациента с терминальной стадией хронической болезни почек и сложным случаем анемии. Клинический случай. Consilium Medicum. 2024;26(1):62–66. DOI: 10.26442/20751753.2024.1.202777

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

CASE REPORT

Correction of hyperphosphatemia in a patient with end-stage chronic kidney disease and a complex case of anemia. A clinical case

Victor V. Fomin✉

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Iron supplements and/or blood transfusions in combination with recombinant human erythropoietin injections are routinely used to correct renal anemia, which is a common complication of end-stage renal disease. However, massive blood transfusions and inadequate intravenous iron supplementation can lead to iron overload syndrome, and anemia is not always nephrogenic. A rare clinical case of a patient with end-stage chronic kidney disease with complex genesis of anemia, who is on hemodialysis, is presented. The case is interesting because the prescription of first-line drugs was life-threatening in nature, and sevelamer was the drug chosen for the correction of mineral-bone disorders.

Keywords: chronic kidney disease, anemia, iron, sevelamer, hemodialysis

For citation: Fomin VV. Correction of hyperphosphatemia in a patient with end-stage chronic kidney disease and a complex case of anemia. A clinical case. Consilium Medicum. 2024;26(1):62–66. DOI: 10.26442/20751753.2024.1.202777

Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) стала серьезной проблемой здравоохранения во всем мире, от нее, по оценкам ученых, страдают 5–10% населения Земли [1]. Прогрессирование до терминальной стадии ХБП (ТСХБП), необходимость заместительной почечной терапии и высокий уровень ежегодной смертности пациентов, находящихся на диализе, являются наиболее заметными исходами ХБП.

Выделенные KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 5 стадий развития ХБП служат для стратификации пациентов по степени нарушения функции почек и прогностическими маркерами развития сопутствующих заболеваний, а также направлены на выработку верной тактики ведения пациента. Одним из наиболее прогностически неблагоприятных осложнений ХБП является расстройство фосфорно-кальциевого обмена. Нарушения минерального и костного обмена при ХБП (МКН-ХБП) приводят к развитию вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ), который характеризуется повышением уровня паратиреоидного гормона

(ПТГ). За счет уменьшения экскреции фосфора нефронами почек и по мере прогрессирования ХБП развивается гиперфосфатемия. Избыток фосфора в сыворотке крови приводит к гипокальциемии, что и стимулирует паращитовидные железы активно продуцировать ПТГ. У пациентов на ранних стадиях ХБП обычно не наблюдается никаких изменений уровней кальция и фосфатов в сыворотке, а уровни ПТГ могут лишь немного превышать референтные значения. В некоторых публикациях сообщается о повышении уровня фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) у этих пациентов, что может помочь регулировать уровни фосфата и кальция в сыворотке [2]. FGF-23, по-видимому, не является острым постпрандиальным регулятором фосфатурии при ХБП, но неадекватная постпрандиальная гипокальциемия может представлять механизм ВГПТ при ХБП.

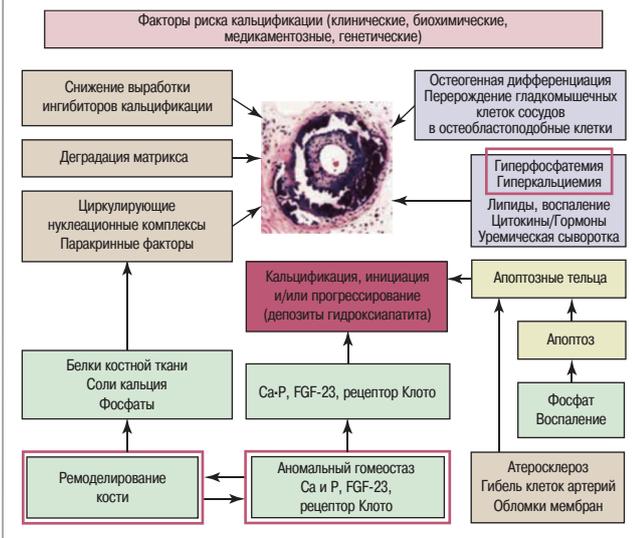
Однако фактически большинство пациентов с ХБП умирают в основном от сердечно-сосудистых заболеваний, а не от ТСХБП. Кальцификация коронарных артерий является грозным фактором, повышающим риск развития тяжелых

Информация об авторе / Information about the author

✉ **Фомин Виктор Викторович** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
E-mail: fomin_v_v_1@staff.sechenov.ru

✉ **Victor V. Fomin** – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: fomin_v_v_1@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-2682-4417

Рис. 1. Патофизиология внекостной кальцификации у пациентов с ХБП.



поражений сердечно-сосудистой системы и летального исхода. Известно, что сердечно-сосудистая кальцификация поражает пациентов на додиализной и диализной стадиях ХБП: развиваясь на ранних стадиях ХБП, ухудшает состояние пациента и способствует еще большему снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ), особенно у пациентов с сахарным диабетом (СД), что приводит к быстрому развитию терминальной почечной недостаточности [3].

Ведущей причиной внекостной кальцификации у пациентов с ХБП является нарушение фосфорно-кальциевого обмена. G. Соен и соавт. при обследовании гемодиализных пациентов выявили, что высокие уровни ПТГ ассоциированы с выраженным проявлением кальцификации коронарных артерий [4]. В настоящее время точные механизмы ускоренного развития внекостной кальцификации у пациентов с ХБП до конца не изучены, однако такое состояние можно рассматривать как результат комплекса одновременно происходящих процессов (рис. 1) [5].

Известно, что повышение уровней фосфора и кальция в сыворотке крови может приводить к активации клеточных и тканевых механизмов кальцификации. Гладкомышечные клетки подвергаются апоптозу, в них определяются ядра минерализации. Развивающийся на фоне ХБП костно-минеральный дисбаланс ускоряет процесс минерализации, что также вторично приводит к быстрому развитию кальцификации коронарных сосудов [6].

Внедрение эритропоэз-стимулирующих средств (ЭСС) для лечения анемии при почечной недостаточности привело к существенному снижению потребности в переливании крови у пациентов с ТСХБП [7]. Кроме того, анемия является частым и ранним осложнением хронических недиализных заболеваний. Анемия при ХБП возникает не только из-за дефицита эритропоэтина, но также характеризуется дефицитом железа из-за плохой абсорбции железа в кишечнике и низкого уровня ферритина [8–10]. По данным Национального исследования здоровья и питания 1988–2004 гг. (США), ферритин <100 мкг/л, насыщение трансферрина <20% наблюдались у большинства пациентов со сниженной функцией почек [11]. У пациентов с ТСХБП снижение абсорбции железа, вероятно, является следствием чрезмерной продукции регуляторного гормона железа гепсидина. Возможно, это происходит из-за повышенного уровня интерлейкина-6 или других провоспалительных цитокинов, вырабатываемых при ТСХБП [12–14]. Стоит отметить, что гепсидин играет ключевую роль в регуляции метаболизма железа. Гепсидин ингибирует освобождение железа из макрофагов (из старых эритроцитов и ферритина), гепатоцитов и энтероцитов

Рис. 2. Патогенез нарушения регуляции железа при ХБП [16].



Примечание. Показаны стимулируемые гепсидином эффекты воспаления и лечения препаратами железа, эффект увеличения гепсидина за счет снижения СКФ и противодействие супрессивному эффекту эритропоэтина и эритроферрона на продукцию гепсидина. Концентрация гепсидина в плазме обычно высокая, что приводит к снижению ферропортина на клеточных мембранах, таким образом происходит ингибирование всасывания железа в двенадцатиперстной кишке и уменьшение доступности железа для эритропоэза.

двенадцатиперстной кишки путем связывания с ферропортином. При отсутствии ферропортина выход железа из энтероцитов, гепатоцитов и макрофагов блокирован. Таким образом, гепсидин снижает уровень всасывания железа в кишечнике и уровень освобождаемого железа из гепатоцитов и макрофагов, что приводит к низкому уровню железа в плазме и повышению в тканях (рис. 2) [15, 16].

Имеются убедительные доказательства того, что внутривенную терапию железом следует назначать в качестве стандартной терапии дефицита железа в сочетании с терапией ЭСС или до нее при анемии при ХБП, а также для поддержания адекватных запасов железа у диализных пациентов [17–19], и практически у всех пациентов на гемодиализе, получающих ЭСС, можно назначать парентерально (внутривенно) железо, чтобы обеспечить достаточное его количество во время терапии. Показано, что концентрации гемоглобина и ферритина значительно увеличиваются у пациентов с ХБП после внутривенного введения железа по сравнению с пероральной терапией [20].

Однако, помимо прямого влияния парентерального добавления железа на гемоглобин, у пациентов, находящихся на гемодиализе и получающих ЭСС, имеется относительно мало информации о долгосрочных клинических преимуществах или неблагоприятных последствиях приема железа [21]. Это создает клиническую дилемму при балансировании необходимости улучшения гемоглобина и предотвращения перегрузки железом.

Представлен сложный клинический случай анемии и минерально-костных нарушений у пациента с ТСХБП, находящегося на гемодиализе.

Клинический случай

Мужчина 65 лет поступил в Университетскую клиническую больницу №1 Сеченовского клинического центра в январе 2023 г. с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке, выраженную слабость, вялость, головокружение, боль в грудной клетке, животе в течение последних трех месяцев, потемнение кожных покровов. Семейный анамнез не отягощен. Курит в течение 15 лет.

Из анамнеза известно, что у пациента ХБП С5Д (СКФ СКД-ЕР1 4,56 мл/мин/1,73 м²). Постоянный гемодиализ с июня 2022 г. Жалобы на общую слабость и повышенную утомляемость, повышение артериального давления (АД) до 165/100 мм рт. ст. появились в 2009 г., по поводу чего обра-

щался к врачу-терапевту по месту жительства. В ходе обследования поставлен диагноз «гипертоническая болезнь (ГБ) II стадии, 3-й степени, риск 3; атеросклероз коронарных, церебральных артерий, аорты; гиперхолестеринемия; избыточная масса тела 1-й стадии (индекс массы тела – 33,8 кг/м²); СД 2-го типа (СД 2); стеатоз печени; макроцитарная анемия (гемоглобин – Hb 105 г/л)». В том же году впервые выявлены повышение концентраций трансаминаз и мочевой кислоты в крови, диагноз «гепатит неуточненной этиологии» не подтвердился. Лечился витамином В₁₂ с неустойчивым эффектом, гипотензивные и иные лекарственные средства не принимал. В течение года стал отмечать одышку, отеки голеней, по поводу чего также обращался в лечебно-профилактическое учреждение по месту жительства. По результатам электрокардиографии поставлен диагноз «пароксизмальная аритмия», по рекомендации врача начал принимать амиодарон. Со слов пациента в тот период стал ощущать улучшение состояния.

В 2018 г. отметил выраженные отеки голеней и стоп, повышение АД до 200/120 мм рт. ст., жалобы на снижение диуреза. Амбулаторное обследование выявило повышение креатинина до 210 мкмоль/л, уровень HbA_{1c} 7,6%, анемия сохранялась (90 г/л). Назначена терапия петлевыми диуретиками, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, таблетками Метформина 2000 мг/сут. Терапию принимал нерегулярно, при повышении АД принимал таблетки Каптоприл 25 мг разово. При проведении диуретической терапии отметил улучшение состояния, через какое-то время прекратил принимать антигипертензивную и сахароснижающую терапию, отечный синдром выражен слабо.

В 2019 г. находился на стационарном лечении в терапевтическом отделении с диагнозом «ГБ III стадии, артериальная гипертензия (АГ) 3-й степени, риск 4, кризовое течение; неосложненный гипертонический криз от 9.08.2018; ишемическая болезнь сердца (ИБС): стенокардия напряжения, II функциональный класс (ФК), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 2А; II ФК; диабетическая нефропатия; нефрогенная анемия средней степени тяжести (Hb 87 г/л)». Переведен в нефрологическое отделение, поставлен диагноз ХБП 3А стадии (СКФ 45,2 мл/мин). При выписке уровень мочевины составил 7,7 мм/л, креатинина – 152 мкм/л, состояние удовлетворительное. В дальнейшем рекомендовано продолжить лечение амбулаторно у кардиолога, нефролога и эндокринолога. Рекомендованных специалистов посещал нерегулярно, состояние оставалось удовлетворительным. Рекомендованную терапию принимал нерегулярно. В течение 2020 г. самостоятельно похудел на 12 кг, отказался от табакокурения.

С 2021 г. стал отмечать значительные отеки, генерализованный неспецифический кожный зуд, боли в костях и суставах, бессонницу, запоры, выраженную слабость, озноб. Самостоятельное мочеиспускание присутствовало, однако суточный диурез был значительно снижен. По причине сохраняющихся жалоб обратился к нефрологу по месту жительства, в ходе амбулаторного лечения направлен на стационарное, где ему постановлен диагноз «ИБС: стенокардия напряжения II ФК, ХСН 2А; ГБ III стадии, АГ 3-й степени, риск 4; избыточная масса тела; СД 2, целевой уровень гликированного гемоглобина ≤7,5%; ХБП С4 стадии, альбуминурия А2; риск 4 (очень высокий); нефрогенная анемия средней степени тяжести (Hb 85 г/л)». В ходе обследования впервые выявлено повышение ПТГ (93 пг/мл), неорганического фосфора (1,83 ммоль/л), снижение уровня витамина D (24 нг/мл), постановлен диагноз ВГПТ. К основному лечению добавлены внутривенные вливания парикальцитола. Терапия сохраняющейся анемии витамином В₁₂ без положительной динамики. Проведено исследование костного мозга, признаков гемобластома не найдено, определялась гипертерфия красного ростка. По результатам УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства от 18.10.2021 постав-

лен диагноз «поликистозная болезнь почек». По результатам эхокардиографии установлена ХСН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ФВ 39%). К основному лечению добавлен дапаглифлозин. При выписке пациент отмечал значительное улучшение состояния, уровень Hb увеличился до 103 г/л, рекомендовано было обратиться к гематологу для прохождения обследования. Однако после выписки рекомендованное лечение принимал нерегулярно: гипотензивная терапия носила эпизодический характер, рекомендованных специалистов не посещал за исключением терапевта по месту жительства.

В мае 2022 г. по каналу скорой медицинской помощи поступил в отделение реанимации и интенсивной терапии по поводу отека легких, резко сниженного диуреза, анасарки. Уровень креатинина достиг 800 мкмоль/л, СКФ 6 мл/мин/1,73 м². Пациенту начата терапия программным гемодиализом на перманентном катетере. 01.06.2022 сформирована артериовенозная фистула в нижней трети левого предплечья. Через 5 дней пациент был стабилизирован и переведен в нефрологическое отделение. 07.06.2022 развился тромбоз фистулы, в результате чего пациенту сформирована новая фистула, которая также тромбировалась спустя 6 мес. С ноября 2022 г. регулярно получал гемодиализ на перманентном катетере 3 раза в неделю. Для коррекции анемии назначены внутривенное переливание 1 единицы эритроцитов 1 раз в месяц и внутривенно введение препаратов железа 2 раза в неделю (200 мг/нед). Через месяц был назначен таблетированный комплекс β-железа (III) оксигидроксида 1500 мг/сут. Состояние пациента улучшилось, уровень гемоглобина вырос. Однако с этого момента пациент стал эпизодически отмечать боли в животе, а кожа приобрела бронзовый оттенок.

При поступлении в Университетскую клиническую больницу №1 Сеченовского клинического центра температура тела 36,8°C, частота сердечных сокращений 80 уд/мин и АД 151/80 мм рт. ст. Визуально определялась гиперпигментация кожи в подмышечной и паховой областях, расширение вен шеи. При аускультации сердца выслушивался систолический шум в митральной области, тоны сердца приглушены, аритмичны. При пальпации: край печени выступает на 3 см, край упругий. Отмечалась выраженная болезненность верхних отделов живота, особенно в правом подреберье и области селезенки. Лабораторные исследования: уровень гемоглобина 62 г/л, гиперхромная анемия. Общее количество эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов 2,09×10¹²/л, 2,99×10⁹/л и 54×10⁹/л соответственно, среднее МСН 40 пг, ретикулоциты 0,2%. Уровень креатинина в сыворотке крови 561 мкмоль/л, сывороточный ферритин 1013 нг/мл с насыщением трансферрина на уровне 85,8%.

При исследовании уровня ПТГ в крови от 30.01.2022 обнаружено его повышение – 786 пг/мл, тиреотропный гормон – 1,5 мМЕ/мл, свободный тироксин (Т4) – 11,3 пмоль/л. Общий анализ мочи от 25.01.2022: моча мутная, обнаружена микрогематурия (25 эр/мкл). При биохимическом исследовании крови от 25.01.2022 выявлено повышение уровней следующих показателей: кальций общий – 1,8 ммоль/л, фосфор – 2,61 ммоль/л, альбумин – 27 г/л, щелочная фосфатаза – 297 Ед/л (N 60–275), креатинин – 346 мкмоль/л (N 53–115), мочевины – 16,7 ммоль/л (N 2,2–7,2), общий кальций – 3,49 ммоль/л (N 2,15–2,57), HbA_{1c} – 6,3%, глюкоза крови натощак – 8,6 ммоль/л. Липидограмма: общий холестерин – 5,56 ммоль/л, липопротеины низкой плотности – 3,15 ммоль/л, липопротеины высокой плотности – 1,76 ммоль/л, триглицериды – 1,41 ммоль/л.

На электрокардиографии мерцательная аритмия с частотой желудочковых сокращений – 105/мин. При эхокардиографии обнаружено расширение всех камер сердца, ФВ левого желудочка – 32%. На УЗИ органов брюшной полости отмечались гепато- и спленомегалия, обедненный сосудистый рисунок печени, расширение порталной и селезен-

ночной вен, поликистозная болезнь почек. Проведена пункционная биопсия печени с гистологическим заключением: признаки гемохроматоза печени в стадии формирующегося пигментного цирроза, отложение железа по перипортальным трактам, формирование ложных долек и септ. Содержание железа в ткани печени 6870 мкг/г сухого вещества. В результате генетического исследования обнаружена гомозиготная мутация локуса *HFE* C282Y. Биопсия костного мозга выявила его гиперплазию, а окрашивание железа в костном мозге выявило сильно положительное внеклеточное отложение железа, сидеробласты составляли 5% измеренных эритробластов.

Заключение рентгеновской денситометрии предплечья: в средней трети лучевой кости (33%) наблюдается умеренное снижение минеральной плотности кости (остеопения). Z-критерий – в пределах ожидаемых возрастных показателей. Заключение УЗИ параситовидных желез: в проекции параситовидных желез образований не выявлено, размеры не увеличены.

Лечение пациента включало гемодиализ и коррекцию анемии: дефероксамина 50 мг/кг внутривенно в течение 8 ч 3 раза в неделю перед каждым эпизодом прерывистого гемодиализа. Для коррекции костно-минерального обмена комплекс β-железа (III) оксигидроксида заменен на препарат севеламер 800 мг 3 раза в сутки. В течение месяца уровень ферритина в сыворотке пациента постепенно снизился до 602 нг/мл, а насыщение трансферрина снизилось с 85,8 до 67,1%, уровень гемоглобина составил 115 г/л, ретикулоцитов 3%. В последующий год достигнуто снижение уровня ферритина до 120 нг/мл, на фоне чего стали менее выраженными явления сердечной недостаточности (ФВ 44%) и цитолитического синдрома, восстановилась синтетическая функция печени. На фоне терапии севеламером 24 000 мкг/сут. сохранялась умеренная гипокальциемия (Са скорр. 1,93 ммоль/л), нормофосфатемия (1,08 ммоль/л), ПТГ составил 118 пг/мл.

Сформирован клинический диагноз. Основной: ИБС – стенокардия напряжения II ФК, ХСН 2А со сниженной ФВ (32%); ГБ III стадии, АГ 3-й степени, риск 4; фибрилляция предсердий, постоянная форма; избыточная масса тела; СД 2, целевой уровень гликированного гемоглобина ≤7,5%; первичный гемохроматоз (гомозиготная мутация локуса *HFE* C282Y) с поражением печени и селезенки. Сочетанный: гиперхромная анемия сложного генеза (вследствие перегрузки железом) средней тяжести. Осложнения: диабетическая нефропатия; ХБП С5Д (СКФ СКД-ЕРІ 4,56 мл/мин/1,73 м²), программный гемодиализ; постановака перманентного катетера 03.11.2022; ВГПТ.

Обсуждение

МКН-ХБП являются широко распространенными прогрессирующими осложнениями ХБП и характеризуются системным нарушением минерального и костного обмена. Анемия является частым осложнением ХБП и связана со многими неблагоприятными клиническими последствиями. Особенностью данного клинического наблюдения стало сочетание гемохроматоза с анемией сложного генеза, наличие которой сильно затруднило постановку диагноза и осложнило течение основного заболевания. При выявлении синдрома перегрузки железом (СПЖ) на фоне анемии предполагался вторичный характер заболевания. Однако анемия оказалась гипопластической – с низким уровнем ретикулоцитов, что нехарактерно для вторичного СПЖ. ЭСС и адьювантная терапия препаратами железа представляют собой основной метод лечения анемии при ХБП. Однако у пациента лечение этих состояний классическим методом невозможно. Первичный гемохроматоз диагностируется при наличии СПЖ и обнаружении мутации гена *HFE*. Генетический дефект можно выявить уже при рождении. Тем не менее имеется длительный бессимптомный период, когда

происходит повышенное всасывание железа в кишечнике и отложение его в тканях. Клинические проявления болезни дебютируют обычно в зрелом возрасте. В целом уровень сывороточного ферритина и насыщенность трансферрина – наиболее распространенные и легко доступные исследования для мониторинга уровня железа *in vivo*. Вторичный гемохроматоз при гемодиализе у пациентов встречается редко, но СПЖ распространен в популяциях с ТСХБП.

В 1978 г. Т. Pitts и соавт. сообщили о перегрузке железом (гемосидерозе), вторичной по отношению к парентеральной терапии железом, у 24 пациентов, получавших лечение поддерживающим гемодиализом. Однако гемохроматоз или дисфункция органов, вторичная по отношению к отложениям железа в тканях, не были отмечены ни у одного пациента, за исключением случаев, когда введение железа превышало общее количество 2,5 г [22]. Исследование 172 пациентов с ТСХБП, находящихся на гемодиализе, с почечной анемией показало, что распространенность гемохроматоза с мутацией гена *HFE* достигает 41,3% [23]. Однако исследований, изучающих заболеваемость вторичным гемохроматозом, не проводилось.

ЭСС и препараты железа рекомендуются многими руководствами по лечению анемии, связанной с ХБП и болезнями крови. Трансфузионная терапия рекомендуется в качестве неотложного лечения анемии [21]. Показано, что добавки железа, особенно внутривенное введение железа, усиливают действие рекомбинантного человеческого эритропоэтина. Однако это увеличивает риск перегрузки железом при неправильном введении и плохом контроле за содержанием железа у пациента.

Использование препарата севеламера для коррекции МКН-ХБП в данном клиническом случае оказалось наиболее оправданным. Севеламер – фосфат-связывающий агент, который действует в кишечнике. Его использование связано с более низкой сердечно-сосудистой смертностью. В значительной степени этот эффект обусловлен его способностью связывать фосфаты, снижением его адаптивных механизмов, таких как FGF23 и ПТГ, а также тем, что препарат не содержит кальций. За более чем 10-летний опыт применения севеламера продемонстрирован ряд эффектов, обусловленных способностью препарата связывать другие молекулы в кишечнике, опосредованно снижая сердечно-сосудистые осложнения. Снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, фенолов, мочевой кислоты или эндотоксинов, которые имеют кишечное происхождение, по-видимому, способствует снижению воспалительного статуса и окисления у этих пациентов, тем самым оказывая существенное влияние на конкретные клинические аспекты, такие как анемия, кальцификация сосудов, атерогенез и эндотелиальная дисфункция, и положительно влияя на выживаемость пациентов с ХБП [24].

Исследование, проведенное А. Сovic и соавт., продемонстрировало, что концентрация фосфора в сыворотке значительно снижалась по сравнению с исходным уровнем в группах лечения как комплексом β-железа (III) оксигидроксида, так и севеламера карбонатом (Селамерекс®), независимо от наличия диабета у пациента в анамнезе. Никаких клинически значимых изменений в концентрациях в сыворотке крови глюкозы, 25(ОН)D, 1,25(ОН)2D или интактного ПТГ не наблюдалось у пациентов с диабетом и без него в обеих группах лечения. Комплекс β-железа (III) оксигидроксида является эффективным фосфат-связывающим средством у пациентов с СД, с меньшим количеством принимаемых таблеток по сравнению с севеламера карбонатом [25]. Однако комплекс β-железа (III) оксигидроксида не всегда хорошо переносится у таких пациентов, помимо СПЖ иногда наблюдается гиперкальциемия. Данный побочный эффект отсутствует у препаратов севеламера карбоната.

Секвестранты желчных кислот – это препараты, снижающие уровень холестерина, которые также улучшают глике-

мический контроль у людей с СД 2. Механизм эффекта снижения уровня глюкозы не известен, но предполагается, что он опосредован увеличением секреции глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Н. Nerild и соавт. в последнем наблюдении оценивали эффект севеламера в снижении уровня глюкозы, включая ГПП-1, у людей с СД 2. Севеламер, как секвестрант желчных кислот, улучшал чувствительность к инсулину и чувствительность β -клеток к глюкозе. Кроме того, было показано, что вызванное севеламером улучшение чувствительности β -клеток к глюкозе является ГПП-1-зависимым [26]. А значит применение севеламера у пациентов с СД в анамнезе становится более оправданным.

Существует мнение, что севеламер вызывает повреждение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), так как представляет собой фосфат-связывающую смолу. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании Н. Shakeri и соавт. показали, что повреждение ЖКТ у пациентов с ХБП в группах имело схожие характеристики независимо от присутствия или отсутствия севеламера в лечении, что ставит под сомнение приписываемое севеламеру побочное действие. Врачи должны быть осторожны в том, чтобы не упустить другие причины повреждения ЖКТ и неоправданно не прекратить лечение [27].

Препарат севеламер выпускается в двух лекарственных формах – в таблетках и саше. Форма саше обладает рядом преимуществ. Порошок для приготовления суспензии растворяется в 60 мл воды, что снижает водную нагрузку у пациентов на гемодиализе, а также удобно в применении среди пациентов с дисфагией или фагофобией.

Заключение

Клинический случай демонстрирует драматические последствия отсутствия самоконтроля и адекватного врачебного наблюдения пациента с самого начала манифестации заболеваний. Врачебный контроль на ранних стадиях ХБП, рационально выбранная терапия могли бы препятствовать развитию и прогрессированию нарушений фосфорно-кальциевого обмена. На поздних стадиях ХБП терапия севеламером показала эффективное снижение уровня ПТГ, в то же время назначение фосфат-связывающих препаратов на ранних этапах видится оправданным в части сдерживания развития кальцификации сердечно-сосудистой системы, снижения рисков развития осложнений и сердечно-сосудистой смертности.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that he has no competing interests.

Вклад авторов. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. The author declares the compliance of his authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

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

Литература/References

- Hamer RA, El Nahas AM. The burden of chronic kidney disease. *BMJ*. 2006;332(7541):563-4. DOI:10.1136/bmj.332.7541.563
- Rodriguez M, Felsenfeld AJ. PTH, FGF-23 and early CKD. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(11):3391-3. DOI:10.1093/ndt/gfn438

- Qunibi WY. Cardiovascular calcification in nondialyzed patients with chronic kidney disease. *Semin Dial*. 2007;20(2):134-8. DOI:10.1111/j.1525-139X.2007.00260.x
- Coen G, Pierantozzi A, Spizzichino D, et al. Risk factors of one year increment of coronary calcifications and survival in hemodialysis patients. *BMC Nephrol*. 2010;11(10):1-9. DOI:10.1186/1471-2369-11-10
- Волгина Г, Селезнев Д, Балкарова О, Ловчинский Е. Внекостная кальцификация у пациентов с хронической болезнью почек. *Врач*. 2012;(7):2-8 [Volgina G, Seleznev D, Balkarova O, Lovchinsky E. Extrasosseous calcification in patients with chronic kidney disease. *Vrach*. 2012;(7):2-8 (in Russian)].
- Giachelli CM. Vascular calcification mechanisms. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(12):2959-64. DOI:10.1097/01.ASN.0000145894.57533.C4
- Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, et al. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med*. 1987;316(2):73-8. DOI:10.1056/NEJM198701083160203
- Carter RA, Hawkins JB, Robinson BH. Iron metabolism in the anemia of chronic renal failure. Effects of dialysis and of parenteral iron. *Br Med J*. 1969;3(5664):206-10. DOI:10.1136/bmj.3.5664.206
- Milman N. Iron absorption measured by whole body counting and the relation to marrow iron stores in chronic uremia. *Clin Nephrol*. 1982;17(2):77-81.
- Kalantar-Zadeh K, Rodriguez RA, Humphreys MH. Association between serum ferritin and measures of inflammation, nutrition and iron in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(1):141-9. DOI:10.1093/ndt/gfg493
- Fishbane S, Pollack S, Feldman HJ, Joffe MM. Iron indices in chronic kidney disease in the National Health and Nutritional Examination Survey 1988-2004. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(1):57-61. DOI:10.2215/CJN.01670408
- Kuragano T, Shimomura Y, Kida A, et al. Determinants of hepcidin in patients on maintenance hemodialysis: role of inflammation. *Am J Nephrol*. 2010;31(6):534-40. DOI:10.1159/000312381
- Young B, Zaritsky J. Hepcidin for clinicians. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(8):1384-7. DOI:10.2215/CJN.02190309
- Zaritsky J, Young B, Wang HJ, et al. Hepcidin – a potential novel biomarker for iron status in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(6):1051-6. DOI:10.2215/CJN.05931108
- Волошина Н.Б., Осипенко М.Ф., Литвинова Н.В., Волошин А.Н. Гемохроматоз – современное состояние проблемы. *Терапевтический архив*. 2018;90(3):107-12 [Vloshina NB, Osipenko MF, Litvinova NV, Voloshin AN. Hemochromatosis – modern condition of the problem. *Terapevicheskii Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2018;90(3):107-12 (in Russian)]. DOI:10.26442/terarkh2018903107-12
- Ganz T, Nemeth E. Iron Balance and the Role of Hepcidin in Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol*. 2016;36(2):87-93. DOI:10.1016/j.semnephrol.2016.02.001
- KDOQI; National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*. 2006;47(5 Suppl. 3):S11-145. DOI:10.1053/j.ajkd.2006.03.010. Erratum in: *Am J Kidney Dis*. 2006;48(3):518.
- Macginley R, Walker R, Irving M. KHA-CARI Guideline: use of iron in chronic kidney disease patients. *Nephrology (Carlton)*. 2013;18(12):747-9. DOI:10.1111/nep.12139
- Macdougall IC, Bircher AJ, Eckardt KU, et al; Conference Participants. Iron management in chronic kidney disease: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2016;89(1):28-39. DOI:10.1016/j.kint.2015.10.002
- Charytan C, Qunibi W, Bailie GR; Venofer Clinical Studies Group. Comparison of intravenous iron sucrose to oral iron in the treatment of anemic patients with chronic kidney disease not on dialysis. *Nephron Clin Pract*. 2005;100(3):c55-62. DOI:10.1159/000085049
- KDIGO. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia In Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(4):279-335.
- Pitts TO, Barbour GL. Hemosiderosis secondary to chronic parenteral iron therapy in maintenance hemodialysis patients. *Nephron*. 1978;22(4-6):316-21. DOI:10.1159/000181469
- Brown MC, Gaffney D, Gemmell C, et al. Hemochromatosis gene mutations and treatment of anemia in patients on hemodialysis. *Hemodial Int*. 2009;13(4):460-6. DOI:10.1111/j.1542-4758.2009.00378.x
- Almasi M, Hajjalimi B. Comparing the effect of sevelamer carbonate versus sevelamer hydrochloride on blood level cholesterol, triglyceride and uric acid in patients undergoing maintenance hemodialysis. *J Parathy Dis*. 2020;8:e11173.
- Covic A, Ketteler M, Rastogi A, et al. Efficacy and Safety of Sucroferic Oxyhydroxide (Velphoro®; Pa21) and Sevelamer Carbonate in Haemodialysis Patients With or Without Diabetes: A Post Hoc Analysis of a Phase 3 Study. Conference: ERA-EDTA. 2014.
- Nerild HH, Bronden A, Haddouchi AE, et al. Elucidating the glucose-lowering effect of the bile acid sequestrant sevelamer. *Diabetes Obes Metab*. 2024;26(4):1252-63. DOI:10.1111/dom.15421
- Shakeri H, Panarelli NC. Patterns of gastrointestinal injury in patients with chronic kidney disease: Comparison of cases with and without sevelamer crystals. *Histopathology*. 2024;84(4):624-32. DOI:10.1111/his.15104

Статья поступила в редакцию /

The article received:

01.03.2024

Статья принята к печати /

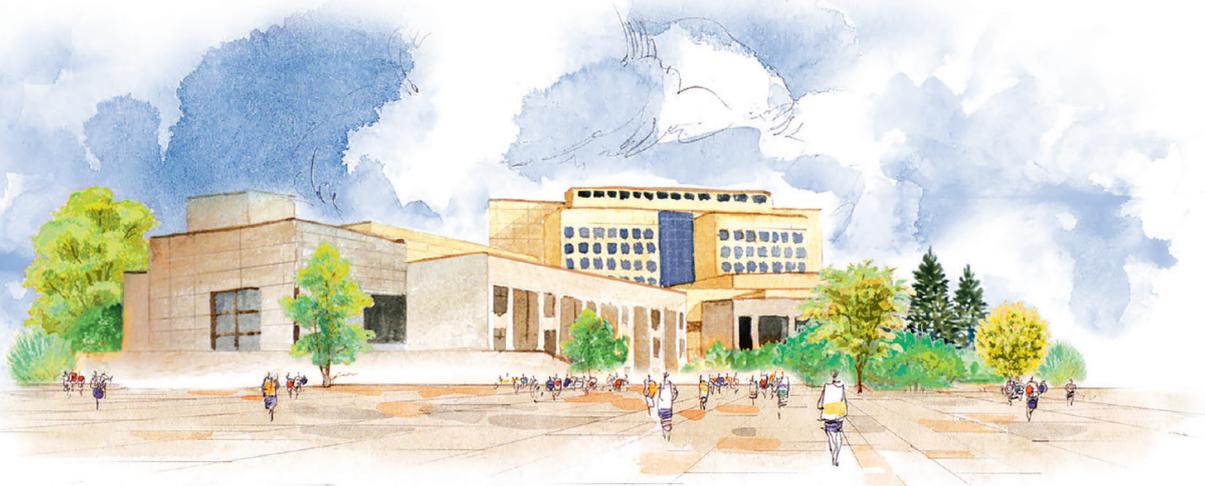
The article approved for publication:

18.03.2024



OMNIDOCTOR.RU

ЕЖЕГОДНАЯ ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
«КАРДИОЛОГИЯ НА МАРШЕ 2024»
И 64-Я СЕССИЯ ФГБУ «НМИЦК ИМ. АК. Е.И. ЧАЗОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ
4–6 ИЮНЯ 2024 ГОДА, МОСКВА



Глубокоуважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе Ежегодной Всероссийской научно-практической Конференции «КАРДИОЛОГИЯ НА МАРШЕ 2024» и 64-й сессии ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. Конференция состоится 4-6 июня 2024 г. в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (г. Москва, ул. Академика Чазова, 15А).

На Конференции будут представлены фундаментальные аспекты кардиологии, самые последние научные достижения и клинические подходы в области профилактики, диагностики, лечения и реабилитации сердечно-сосудистых и коморбидных заболеваний, в том числе в условиях пандемии COVID-19 и ее последствий. Участниками Конференции станут ведущие ученые, клиницисты и организаторы здравоохранения из России и зарубежных стран.

Конференция будет проводиться при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, Департамента здравоохранения города Москвы, Национального медицинского общества профилактической кардиологии, Российского кардиологического общества, Российского научного медицинского общества терапевтов.

Целевая аудитория: кардиологи, терапевты, участковые врачи, врачи общей практики, рентген-эндоваскулярные хирурги, сердечно-сосудистые хирурги, клинические фармакологи, врачи скорой медицинской помощи, врачи по ультразвуковой и функциональной диагностике, врачи-рентгенологи, врачи физической и реабилитационной медицины, врачи по спортивной медицине и лечебной физкультуре, диетологи, психологи. Конференция будет также интересна пульмонологам, неврологам, нефрологам, ревматологам, онкологам, психиатрам, эндокринологам, гериатрам, эпидемиологам, организаторам здравоохранения.

Часть мероприятий Конференции будет аккредитована в соответствии с требованиями к образовательным мероприятиям и рекомендациями Координационного совета по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования (НМО) Минздрава России.

Ожидаемое число участников в очном и заочном форматах более 7 000 специалистов.

Случай экстралобарной легочной секвестрации у взрослого мужчины с пороком развития сердца

А.М. Макаревич^{1,2}, А.А. Зайцев^{3,4}, Е.М. Макаревич⁵, Г.А. Ахмедханов¹

¹ФГКУ «301 Военный клинический госпиталь» Минобороны России, Хабаровск, Россия;

²КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Минздрава Хабаровского края, Хабаровск, Россия;

³ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵КГБУЗ «Детская городская поликлиника №1» Минздрава Хабаровского края, Хабаровск, Россия

Аннотация

Легочная секвестрация (ЛС) – редкий врожденный порок развития легких. Представляет аномальный (нефункционирующий) сегмент легкого, не имеющий связи с трахеобронхиальным деревом, который получает артериальную кровь из большого круга кровообращения и имеет различные формы венозного оттока. ЛС подразделяется на внутридольную (внутрилегочную) и экстралобарную (внелегочную), отличим последней является наличие собственной висцеральной плевры. ЛС чаще всего обнаруживают в педиатрической практике, в некоторых случаях это заболевание может оставаться малосимптомным или протекать бессимптомно в детском и подростковом возрасте. У взрослых с ЛС увеличивается вероятность появления повторных пневмоний, более в груди, эпизодов кровохарканья. Примеры позднего дебюта ЛС продемонстрированы в немногочисленных зарубежных и отечественных работах. Особенностью наблюдений стали пациенты старшего возраста с длительным бессимптомным течением ЛС, «псевдопневмоническим» клиническим началом, эпизодами торакалгии и кровохарканья. Представляем случай экстралобарной ЛС у взрослого мужчины, военнослужащего, которая проходила под маской респираторной инфекции в нижней доле левого легкого с выраженным болевым синдромом и кровохарканьем и которой сопутствовала врожденная аномалия развития сердца.

Ключевые слова: легочная секвестрация, пневмония

Для цитирования: Макаревич А.М., Зайцев А.А., Макаревич Е.М., Ахмедханов Г.А. Случай экстралобарной легочной секвестрации у взрослого мужчины с пороком развития сердца. *Consilium Medicum*. 2024;26(1):68–72. DOI: 10.26442/20751753.2024.1.202738

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Легочная секвестрация (ЛС) – редкий врожденный порок развития легких. Представляет аномальный (нефункционирующий) сегмент легкого, не имеющий связи с трахеобронхиальным деревом, который получает артериальную кровь из большого круга кровообращения и имеет различные формы венозного оттока.

ЛС подразделяется на внутридольную (внутрилегочную – ВЛС) и экстралобарную (ЭЛС, внелегочную), отличим последней является наличие собственной висцеральной плевры [1].

ЛС чаще всего обнаруживают в педиатрической практике, в некоторых случаях это заболевание может оставаться малосимптомным или протекать бессимптомно в детском и подростковом возрасте. У взрослых с ЛС увеличивается вероятность появления повторных пневмоний, более в груди, эпизодов кровохарканья [2].

Примеры позднего дебюта ЛС продемонстрированы в немногочисленных зарубежных и отечественных работах. Особенностью наблюдений стали пациенты старшего возраста с длительным бессимптомным течением ЛС, «псевдопневмоническим» клиническим началом, эпизодами торакалгии и кровохарканья [3–5].

Мы представляем случай ЭЛС у взрослого мужчины, военнослужащего, которая проходила под маской респираторной инфекции в нижней доле левого легкого с вы-

раженным болевым синдромом и кровохарканьем. Кроме того, у пациента имела место сопутствующая врожденная аномалия развития сердца.

Клинический случай

В окружной военной клинической госпиталь в начале ноября 2023 г. переведен пациент 38 лет, военнослужащий, с жалобами на кашель с отделением скудной мокроты, болью в грудной клетке слева при дыхании, с впервые возникшим эпизодом кровохарканья. У больного при спиральной компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) выявлены бронхоэктазы и панлобулярная эмфизема в нижней доле левого легкого. Из анамнеза известно, что пациент был 9-м ребенком в семье, рос и развивался нормально, нередко переносил респираторные инфекции. Наличие хронических заболеваний отрицает. Не курит. Физически хорошо развит, активно занимается спортом. В 2012 и 2019 г. были госпитализации в терапевтическое отделение с диагнозом «внебольничная пневмония в девятом, десятом сегментах левого легкого, нетяжелое течение» с симптомами кашля малопродуктивного характера, болью в грудной клетке. Пациент отмечал, что боль в грудной клетке, связанная с актом дыхания, носила выраженный и длительный характер. Ухудшение началось с появления кашля, преимущественно в ночное время, сопровождающегося болью в левой половине груд-

Информация об авторах / Information about the authors

Зайцев Андрей Алексеевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии (с курсом аллергологии) ФГБОУ ВО РОСБИОТЕХ, проф. каф. госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», засл. врач Российской Федерации. E-mail: a-zaitcev@yandex.ru

Макаревич Андрей Михайлович – канд. мед. наук, врач-пульмонолог консультативно-диагностической поликлиники ФГКУ 301 ВКГ, доц. каф. терапии и профилактической медицины КГБОУ ДПО ИПКСЗ, засл. врач Российской Федерации. E-mail: makar-kha@yandex.ru

Макаревич Елена Михайловна – зам. глав. врача по мед. части КГБУЗ ДГП №1. E-mail: makarelenakha@gmail.com

Ахмедханов Гасан Ахмедханович – нач. рентгеновского отделения, гл. рентгенолог ФГКУ 301 ВКГ. E-mail: gassssan@mail.ru

Andrey A. Zaytsev – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Biotechnological University, Russian University of Medicine. E-mail: a-zaitcev@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0934-7313

Andrey M. Makarevich – Cand. Sci. (Med.), 301 Military Clinical Hospital, Institute for Advanced Training of Health Care Professionals. E-mail: makar-kha@yandex.ru; ORCID: 0009-0004-5347-3554

Elena M. Makarevich – Deputy Chief doctor, Children's City Polyclinic No. 1. E-mail: makarelenakha@gmail.com

Hasan A. Akhmedkhanov – Department Head, 301 Military Clinical Hospital. E-mail: gassssan@mail.ru

Extralobar pulmonary sequestration in an adult male with a heart defect. Case report

Andrey M. Makarevich^{1,2}, Andrey A. Zaytsev^{3,4}, Elena M. Makarevich⁵, Hasan A. Akhmedkhanov¹

¹301 Military Clinical Hospital, Khabarovsk, Russia;

²Institute for Advanced Training of Health Care Professionals, Khabarovsk, Russia;

³Russian Biotechnological University, Moscow, Russia;

⁴Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

⁵Children's City Polyclinic No. 1, Khabarovsk, Russia

Abstract

Pulmonary sequestration (PS) is a rare congenital malformation of the lungs referring to an abnormal (non-functioning) segment of the lung that has no connection with the tracheobronchial tree, which receives arterial blood from systemic circulation and has various types of venous outflow. PS is divided into intralobar (intrapulmonary) and extralobar (extrapulmonary) types. The distinctive feature of extralobar pulmonary sequestration is the presence of its own visceral pleura. PS is most common in pediatric practice; in some cases, this disease may remain oligosymptomatic or asymptomatic in children and adolescents. Adults with PS have a higher risk of recurrent pneumonia, chest pain, and episodes of hemoptysis. Cases of the late onset of PS are reported in a few foreign and Russian publications. The special feature was the elderly patients with a long asymptomatic course of PS, "pseudopneumonic" clinical onset, episodes of thoracalgia and hemoptysis. We present a case of an adult male soldier with PS clinically simulated a respiratory infection in the lower lobe of the left lung with severe pain and hemoptysis. In addition, the patient has a concomitant congenital heart defect.

Keywords: pulmonary sequestration, pneumonia

For citation: Makarevich AM, Zaytsev AA, Makarevich EM, Akhmedkhanov HA. Extralobar pulmonary sequestration in an adult male with a heart defect. Case report. Consilium Medicum. 2024;26(1):68–72. DOI: 10.26442/20751753.2024.1.202738

ной клетки и эпизодами кровохарканья. При осмотре – нормальное телосложение, дефектов развития нет. Обращает внимание отставание левой половины грудной клетки в акте дыхания от правой, ограничение экскурсии нижнего края левого легкого. При перкуссии определяется укорочение звука над нижней долей левого легкого, там же определяется резкое ослабление дыхания, побочных дыхательных шумов нет. Частота дыхательных движений – 18–20 в мин, сатурация (SpO₂) – 98%, артериальное давление – 120/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 76 в мин. Физикальный осмотр других органов и систем не выявил каких-либо отклонений от нормы. Результаты лабораторных исследований, включая общий анализ крови, коагулограмму, биохимический (общетерапевтический) анализ, и инструментальных исследований (электрокардиографии, спирометрии, бодиплетизмографии, диффузного теста) – без значимых изменений. Из особенностей: выявлено увеличение неентируемого объема легких до 860 мл (при норме не более 500 мл). Диагностическая фибробронхоскопия показала сужение устьев сегментарных бронхов на 1/3 слева, слизистая бронхов имела «смазанный» сосудистый рисунок с налетом вязкой слизи.

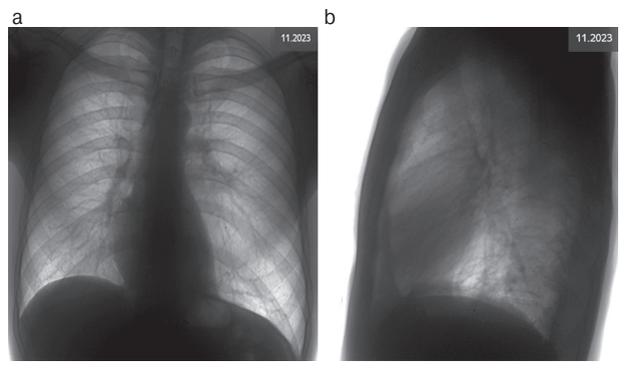
На представленной рентгенограмме ОГК, выполненной на предыдущем этапе лечения в ноябре 2023 г., инфильтративных изменений легочной ткани не выявлено. Левое легкое визуально больше в объеме. Отмечается участок повышенной воздушности легочной ткани в базальных отделах слева за счет измененного (обедненного) сосудистого рисунка (по сравнению с правыми отделами), смещение тени сердца вправо (рис. 1).

Мультиспиральная КТ (МСКТ) грудной клетки показала, что в заднебазальном отделе грудной клетки слева определяется чрезмерно вздутый участок легочной ткани пирамидальной формы (образование) полностью прилегающий к диафрагме, частично по передней и заднебоковой поверхности грудной клетки, размерами 14×14×11 см (на вдохе) с эмфизематозными изменениями (симптом «воздушной ловушки»), отделенный листком плевры от функционирующей легочной ткани левого легкого. Связь с бронхиальным деревом не прослеживается. Плотность образования на вдохе – 972–985 НУ, на выдохе – 926–945 НУ. Средостение и трахея смещены вправо. Левое легкое поджато вверх, легочный рисунок в данном участке прослеживается, ткань воздушна (рис. 2).

При МСКТ-ангиографии данное образование имеет автономное кровоснабжение от грудного отдела аорты диа-

Рис. 1. Рентгенограмма ОГК в двух проекциях.

Определяется: а – левое легкое больше в объеме, участок ограниченного просветления легочной ткани в базальных отделах слева за счет повышенной воздушности легочной ткани (по сравнению с правыми отделами), смещение тени сердца вправо, купол диафрагмы слева косонисходящий; б – на уровне тела Th₁₁ позвонка визуализируются 3 округлых участка высокой плотности с четкими ровными контурами – ортогонально расположенные сосуды.



метром до 0,88 см на уровне Th₁₁ позвонка. Венозный отток осуществляется через ветвь нижней легочной вены диаметром до 0,77 см непосредственно в левое предсердие (рис. 3).

По эхокардиографии выявлен врожденный порок сердца в виде двустворчатого аортального клапана с аортальной регургитацией 1-й степени.

Поставлен окончательный клинический диагноз «аномалия развития легких – ЭЛС левого легкого; врожденный порок сердца – двустворчатый аортальный клапан с аортальной регургитацией 1-й степени».

Обсуждение

Впервые описание этого патологического состояния (ЛС) встречается в 1861 г. в лекциях по патологической анатомии немецкого патологоанатома Карла Рокитанского и профессора анатомии Венского университета Эрнста Ректорзика под названием «добавочная доля легкого». В отечественной медицине В.А. Попов в 1911 г. по результатам патологоанатомического исследования представил случай «прибавочного легкого» у младенца [6].

Д. Прайсом в 1946 г. бронхолегочная аномалия в виде отдельного участка легкого названа «легочная секвестра-

Рис. 2. МСКТ ОГК (нативное исследование): в заднебазальном отделе грудной клетки слева определяется участок (образование) легочной ткани пирамидальной формы, полностью прилегающий к диафрагме, отделенный листком плевры от остальной функционирующей легочной ткани, не меняющий своей воздушности на вдохе и на выдохе – симптом «воздушной ловушки».

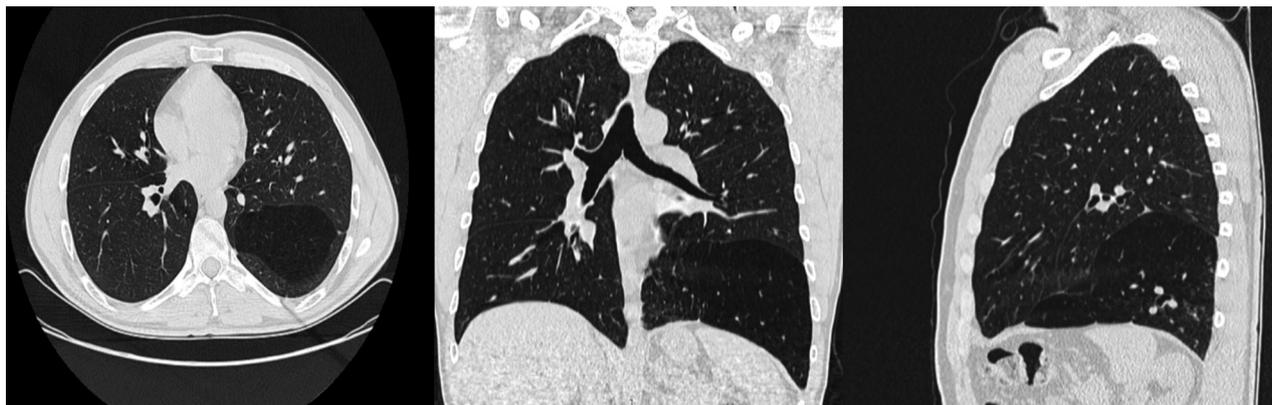


Рис. 3. МСКТ-ангиография ОГК в аксиальной и фронтальной проекции: а – на уровне Th₁₁ позвонка слева отходит крупная ветвь из грудного отдела аорты – aberrантная артерия; б – в нижней доле левого легкого определяется сосуд крупного диаметра – ветвь левой нижней легочной вены; с – в проекции максимальной интенсивности четко прослеживается вся сосудистая система легких – дренажная вена из левой нижней легочной вены, aberrантная артерия из грудного отдела аорты.

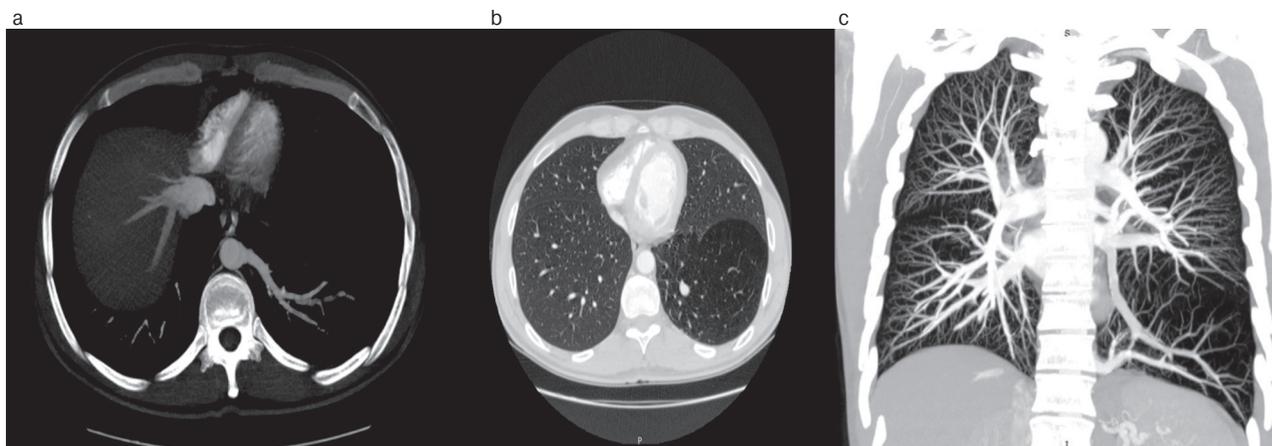


Рис. 4. МСКТ ОГК, VRT-реконструкция – «сосудистый» фильтр. Аберрантная артерия (красная стрелка) отходит от грудного отдела аорты, ветвь левой нижней легочной вены (синяя стрелка) впадает в левое предсердие.



ция» [7]. Термин «секвестрация легкого» используется и в настоящее время, а заболевание представляет собой аномалию развития в виде отдельного нефункционирующего фрагмента ткани легкого, не сообщающегося с бронхиальным деревом и кровоснабжаемого ветвями аорты или артериями большого круга кровообращения [8].

ВЛС локализуется в пределах нормальной легочной паренхимы и встречается чаще, чем ЭЛС, при которой секвестр полностью отделен от нормального легкого, имеет собственную висцеральную плевру без сообщения с дыхательными путями. Некоторые авторы считают ее абсолютно врожденным пороком развития [9].

ЭЛС обычно обнаруживается в грудной клетке слева (65–90%) и в задней реберно-диафрагмальной борозде между диафрагмой и нижней долей легкого (63–77%). Секвестры имеют размер от 0,5 до 15,0 см, обычно от 3 до 6 см, пирамидальную или овоидную форму [10].

ЛС может проявляться кашлем с мокротой, кровохарканьем, лихорадкой, болью в груди, когда сопровождается легочной инфекцией, либо протекать бессимптомно и выявляться случайно [11].

В современной литературе описаны единичные клинические случаи проявления ЭЛС у взрослых в виде пневмонии, гемоторакса, легочной эмболии, перекута ЭЛС, симптомов кровохарканья [12, 13].

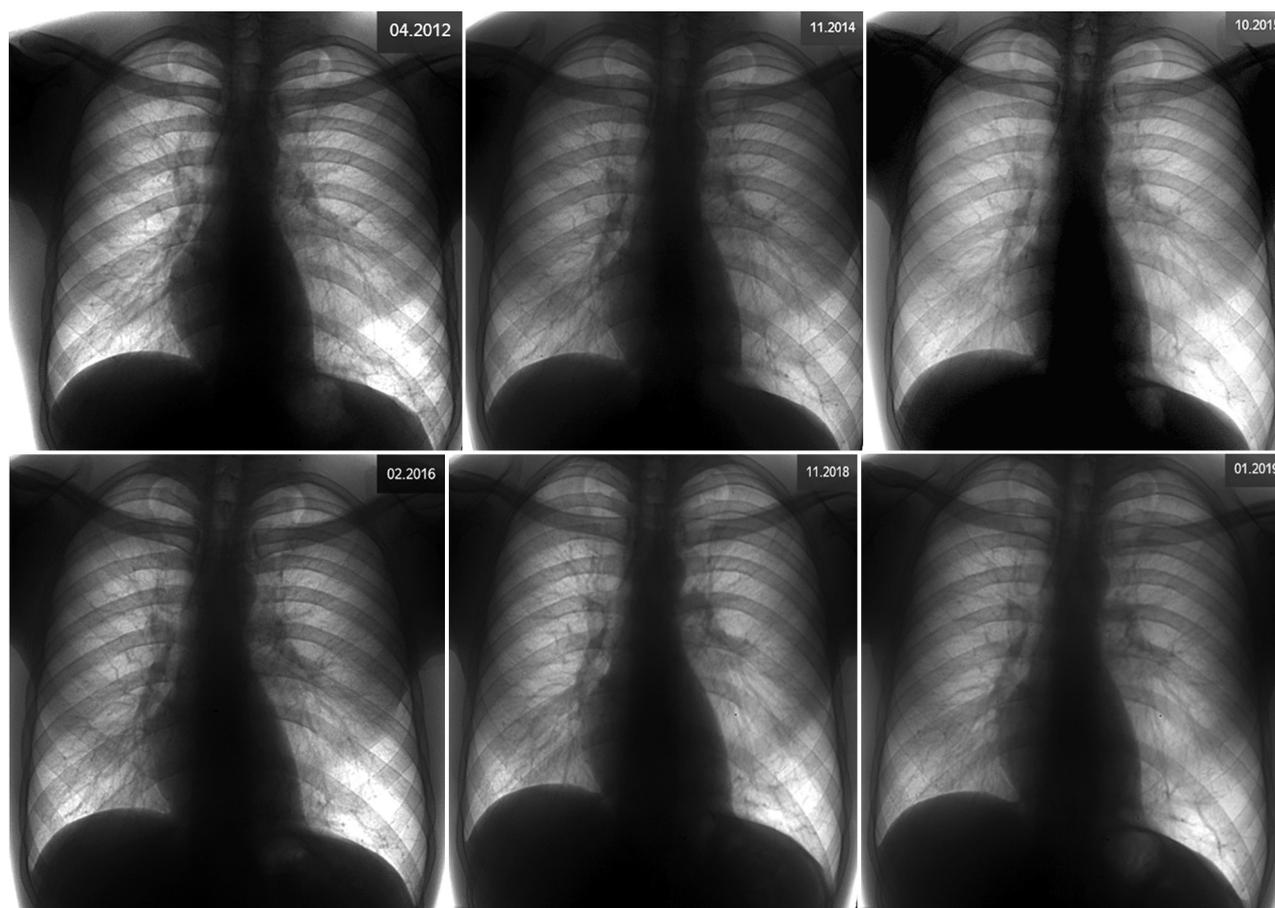
S. Rep и соавт. при изучении ЛС у взрослых показали, что средний возраст пациентов составлял 38 лет, большинство из них были некурящими, симптомы кровохарканья и боли в грудной клетке не являлись частыми симптомами, ЭЛС встречалась редко. При МСКТ-визуализации легочные секвестры встречались чаще в нижней доле левого легкого с близким расположением к позвоночнику, главным образом имели артериальное кровоснабжение из грудной аорты с венозным оттоком в легочные вены [3].

Эти данные находят подтверждение и в случае ретроспективного наблюдения 2625 пациентов с ЛС в Китае [11].

По данным анализа клинических данных 208 детей N. Zhang и соавт. показали различие в венозном оттоке при разных видах ЛС. Так, при ВЛС венозный дренаж осуществляется через легочные вены, а в случае ЭЛС пре-

Рис. 5. Рентгенограммы ОГК в прямой проекции 2012–2019 гг.

На снимках определяется: левое легкое больше в объеме, участок просветления легочной ткани в базальных отделах слева за счет повышенной воздушности легочной ткани (по сравнению с правыми отделами), смещение тени сердца вправо.



имущественно через непарную и полунепарную вену либо отток в правое предсердие через полую вену [14].

Диагноз ЛС можно заподозрить при рентгенографии грудной клетки при наличии образования или кистозного, полостного, «пневмонического» поражения в нижнем отделе легкого, а подтвердить с помощью МСКТ-ангиографии с выявлением аномального артериального кровоснабжения секвестрированных тканей легких [11, 15].

Представляется интересным описанный клинический случай ЛС правой нижней доли легкого у ранее здорового и физически активного 27-летнего морского пехотинца США, у которого впервые появилось кровохарканье после отжиманий. Диагноз был поставлен с помощью рентгенографии грудной клетки и контрастной КТ [16]. В последующем пациент был прооперирован с хорошим клиническим исходом, выздоровел без осложнений и был выписан на 2-й послеоперационный день.

Результаты нашего клинического наблюдения аналогичные: военнослужащий в возрасте 38 лет, некурящий, ранее был здоровым и физически активным. Процесс дебютировал с редких эпизодов легочной инфекции с малопродуктивным кашлем, выраженным болевым синдромом в грудной клетке при вдохе, с локализацией «пневмонических» изменений в заднебазальном отделе левого легкого. Ведущими клиническими признаками стали интенсивный малопродуктивный кашель, интенсивная боль в грудной клетке слева, кровохарканье в виде «плевков» красного цвета до 1–2 столовых ложек на протяжении 4–5 дней.

Воздушное образование у пациента в левом легком плотно прилегало к диафрагме, имело пирамидальную форму, размер 14×14×11 см, автономное кровоснабжение из грудного отдела аорты с наличием дренажной нижнедолевой

легочной вены (рис. 4). Такой вид венозного оттока мало характерен для ЭЛС. Примечательным фактом является впервые выявленный врожденный порок развития – врожденный порок сердца, двустворчатый аортальный клапан без клинических проявлений и хронической сердечной недостаточности.

Важно подчеркнуть, что ретроспективный анализ рентгенологического архива пациента с 2012 г., клинической картины и результатов МСКТ от ноября 2023 г. вызывал серьезное сомнение в «односторонней левосторонней эмфиземе легкого с бронхоэктазами» или тем более в «пневмоническом» характере изменений.

Очевидно, что врачами-рентгенологами и клиницистами с момента наблюдения за пациентом неверно интерпретировались указанные изменения в легких. Имеющиеся описания рентгенографии ОГК при диспансерном наблюдении как «вариант нормы» не отвечали как минимум на три важных вопроса. Почему при каждом исследовании имеются смещение средостения вправо, нарушение архитектоники бронхиального дерева слева (высокое отхождение нижнедолевого бронха) и наличие гиперпрозрачного левого легкого в проекции нижней доли? Мы приводим в качестве примера рентгенологические исследования пациента в динамике (рис. 5).

Клиническое наблюдение подтверждает и формальное, максимально упрощенное, низкое качество непосредственного обследования пациента практикующими врачами. Пренебрежение перкуссией и аускультацией ОГК при исходно «аномальной» рентгенограмме ОГК, отсутствие осторожности на редкие врожденные аномалии неизбежно приводят к большому числу диагностических ошибок и поздней диагностике. Данные выводы основаны на собственном опыте и наблюдении ряда пациентов [17].

В исследовании А. Черняева и соавт. показано, что у лиц молодого возраста (военнослужащих по призыву), неоднократно перенесших пневмонию, встречались пороки развития легких, в том числе с морфологическими признаками секвестрации легких [18].

Пациенты с ЭЛС подвергаются риску инфицирования, кровотечения и злокачественной трансформации [19]. Бессимптомного пациента можно наблюдать, а пациентам с рецидивирующими симптомами, как в нашем наблюдении, требуется хирургическая резекция секвестрированного сегмента.

Заключение

Клинический случай показывает отсутствие настоятельности врачей-клиницистов и рентгенологов в отношении диагностики ЛС при наличии «аномальной» исходной рентгенологической картины у молодого человека.

Диагностика врожденных пороков развития у взрослых, вне всякого сомнения, является сложной задачей для практикующего врача. Однако неоднократные эпизоды респираторных инфекций, протекающие с кровохарканьем, выраженным болевым синдромом, должны стать дополнительным поводом для полноценного обследования и выполнения КТ грудной клетки с контрастным усилением.

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

Disclosure 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.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

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

Литература/References

- Genç O, Gürkök S, Dakak M, et al. Pulmonary sequestration and surgical treatment. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2006;14(1):3-6. DOI:10.1177/021849230601400102
- Баженов А.В., Мотус И.Я., Бердников Р.Б., Ромахин А.С. Легочные секвестрации. *Пульмонология.* 2023;33(5):690-6 [Bazhenov AV, Motus IYa, Berdnikov RB, Romahin AS. Pulmonary sequestrations. *Pulmonologiya.* 2023;33(5):690-6 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2023-33-5-690-696
- Ren S, Yang L, Xiao Y, et al. Pulmonary sequestration in adult patients: a single-center retrospective study. *Respir Res.* 2023;24(1):13. DOI:10.1186/s12931-023-02320-w
- Shafiq M, Ali A, Dawar U, Setty N. Rare cause of haemoptysis: bronchopulmonary sequestration. *BMJ Case Rep.* 2021;14(3):e239140. DOI:10.1136/bcr-2020-239140
- Третьяков М.А., Третьяков А.Ю. Внутридолевая бронхолегочная секвестрация: пример позднего дебюта редкой врожденной патологии. *Пульмонология.* 2023;33(5):697-702 [Tret'yakov MA, Tret'yakov AYu. Intralobar bronchopulmonary sequestration: an example of the late onset of this rare congenital pathology. *Pulmonologiya.* 2023;33(5):697-702 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2023-33-5-697-702
- Попов В.А. Случай прибавочного легкого. *Казанский медицинский журнал.* 1911;11(7-10):217-24 [Popov VA. The case of surplus lung. *Kazan Medical Journal.* 1911;11(7-10):217-24 (in Russian)]. DOI:10.17816/kazmj48564
- Carrasco R, Castañón M, San Vicente B, et al. Extralobar infradiaphragmatic pulmonary sequestration with a digestive communication. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;123(1):188-9. DOI:10.1067/j.mtc.2002.118040
- Туманова У.Н., Дорофеева Е.И., Подуровская Ю.Л., и др. Секвестрация легкого: классификация, диагностика, лечение. *Педиатрия.* 2018;97(2):163-71 [Tumanova UN, Dorofeeva EI, Podurovskaya YuL, et al. Pulmonary sequestration: classification, diagnostics, treatment. *Pediatr.* 2018;97(2):163-71 (in Russian)]. DOI:10.24110/0031-403X-2018-97-2-163-171
- Rosado-de-Christenson ML, Frazier AA, Stocker JT, Templeton PA. From the archives of the AFIP. Extralobar sequestration: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 1993;13(2):425-41. DOI:10.1148/radiographics.13.2.8460228
- Takeuchi K, Ono A, Yamada A, et al. Two adult cases of extralobar pulmonary sequestration: A non-complicated case and a necrotic case with torsion. *Pol J Radiol.* 2014;79:145-9. DOI:10.12659/PJR.890662
- Wei Y, Li F. Pulmonary sequestration: a retrospective analysis of 2625 cases in China. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;40(1):e39-42. DOI:10.1016/j.ejcts.2011.01.080
- Sato Y, Endo S, Saito N, et al. A rare case of extralobar sequestration with hemoptysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;128(5):778-9. DOI:10.1016/j.jtcvs.2004.03.004
- Yang L, Yang G. Extralobar pulmonary sequestration with a complication of torsion: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(29):e21104. DOI:10.1097/MD.00000000000021104
- Zhang N, Zeng Q, Chen C, et al. Distribution, diagnosis, and treatment of pulmonary sequestration: Report of 208 cases. *J Pediatr Surg.* 2019;54(7):1286-92. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2018.08.054
- Petty L, Joseph A, Sanchez J. Case report: Pulmonary sequestration in an adult. *Radiol Case Rep.* 2017;13(1):21-3. DOI:10.1016/j.radcr.2017.09.029
- Thurber JS, Unger JA, DeVries WC. A United States marine presenting with hemoptysis after push-ups. *Mil Med.* 2014;179(4):e466-8. DOI:10.7205/MILMED-D-13-00326
- Добрых В.А., Мамровская Т.П., Тен Т.К., и др. Некоторые общие вопросы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов (лекция). *Дальневосточный медицинский журнал.* 2021;2:70-3 [Dobrykh VA, Mamrovskaya TP, Ten TK, et al. Some general issues of diagnostics and treatment of diseases of internal organs (lecture). *Far East Medical Journal.* 2021;2:70-3 (in Russian)]. DOI:10.35177/1994-5191-2021-2-70-73
- Черняев А.Л., Матвеев В.Ф., Синопальников А.И. Пороки развития легких у лиц молодого возраста под маской пневмонии. *Пульмонология.* 2003;(1):40-5 [Cherniaev AL, Matveev VF, Sinopalnikov AI. Lung defects disguised by pneumonia in young people. *Pulmonologiya.* 2003;(1):40-5 (in Russian)].
- Laurin S, Aronson S, Schüller H, Henrikson H. Spontaneous hemothorax from bronchopulmonary sequestration. Unusual angiographic and pathologic-anatomic findings. *Pediatr Radiol.* 1980;10(1):54-6. DOI:10.1007/BF01644345

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.04.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.03.2024



**Леонид Иванович
Дворецкий
(19.06.1940–07.02.2024)**

Глубокоуважаемые коллеги, читатели!

С огромной скорбью сообщаем, что 7 февраля 2024 г. ушел из жизни выдающийся терапевт, ученый, педагог, член редакционного совета журнала «Consilium Medicum», профессор Леонид Иванович Дворецкий.

Леонид Иванович родился 19 июня 1940 г. в г. Москве. После окончания в 1964 г. Первого Московского Ордена Ленина медицинского института им. И.М. Сеченова он вступил в мир научных исследований, защитив в 1970 г. кандидатскую диссертацию, посвященную цитогенетическому исследованию костного мозга после локального облучения. Его профессиональная жизнь неразрывно связана с ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), где он прошел путь от ассистента до заведующего кафедрой госпитальной терапии №2, которым являлся с 1999 по 2020 г.

Профессор Леонид Иванович Дворецкий внес большой вклад в развитие отечественного медицинского образования и науки, что отмечено почетным званием «Заслуженный работник высшей школы Российской Федерации». Являясь автором более 200 научных статей и 5 монографий, он активно участвовал в создании клинических рекомендаций и руководств. Его работы в области диагностики и антибактериальной терапии инфекций нижних дыхательных путей, а также исследования, посвященные здоровью пожилых людей, сыграли значительную роль в развитии современной медицины. Кроме того, он оставил заметный след и в культурологии, в частности через свою уникальную книгу «Музыка и медицина», соединившую две его страсти и подчеркнувшую многогранность его таланта.

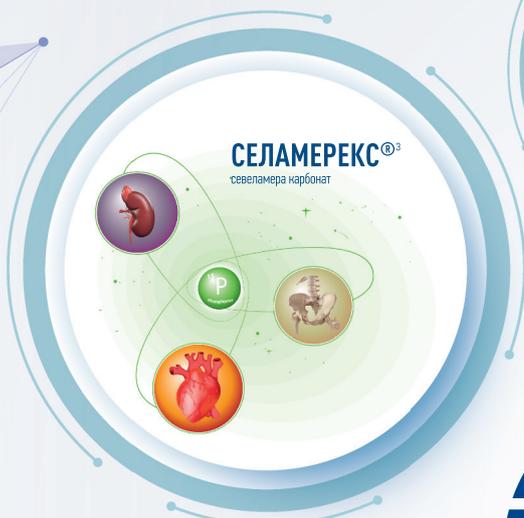
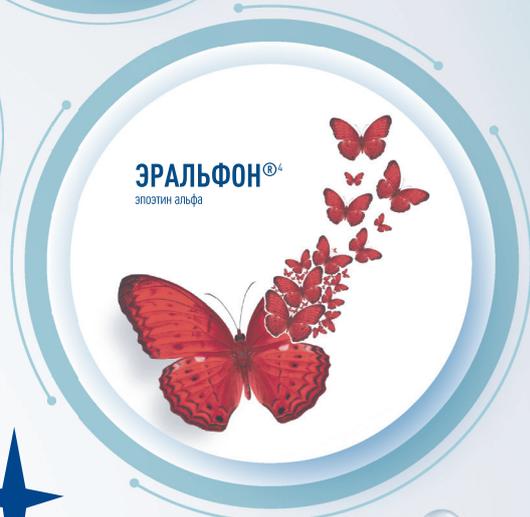
Для нашего издательства смерть Леонида Ивановича – невосполнимая утрата. Мы потеряли не только выдающегося ученого, педагога, интеллектуала, автора лучших статей, лекций по клинической диагностике и внутренним болезням, но и доброго, интеллигентного, отзывчивого человека, который вдохновлял своих коллег, студентов, читателей наших журналов и газет. Память о нем будет жить в наших сердцах. Мы выражаем соболезнования родным, близким, друзьям и коллегам.



OMNIDOCTOR.RU

НЕФРОЛОГИЯ

КОМПЛЕКСНОЕ РЕШЕНИЕ
ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ХБП



1. ЛСР-008006/10 от 12.08.2010; 2. ЛП-Н (000037)-(РГ-РУ) от 26.02.2020; 3. ЛП-№(002529)-(РГ-РУ) от 13.06.2023; ЛП-№(000408)-(РГ-РУ) от 01.11.2021; 4. ЛСР-006663/08 от 15.08.2008; ЛЕР-000971/10 от 15.02.2010; 5. ЛП-002756 от 15.12.2014; 6. ЛП-Н (000337)-(РГ-РУ) от 27.08.2021; 7. ЛП-№(000336)-(РГ-РУ) от 03.08.2021.

Информация для медицинских и фармацевтических работников. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией. РЕКЛАМА

ЗАО «ФармФирма «Сотекс». 115201, Москва, Каширское ш., д. 22, корп. 4, стр. 7. Тел.: +7 495 231-15-12. Факс: +7 495 231-1509; www.sotex.ru

CONSIILIUM MEDICUM



Печатные издания

#BAK #Scopus #РИНЦ #eLIBRARY.RU #DOAJ #CrossRef #ROAD #RSCI #Ядро РИНЦ
#Google Scholar #WorldCat #Ulrich's Periodicals Directory #CyberLeninka



Авторы – лучшие отечественные и зарубежные специалисты

9 165+ ведущих экспертов в различных областях медицины

2 346+ докторов медицинских наук

Электронная библиотека

OmniDoctor

