

CONSILIUM MEDICUM

Том 26, №10, 2024

VOL. 26, No. 10, 2024

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



КАРДИОЛОГИЯ НЕФРОЛОГИЯ CARDIOLOGY NEPHROLOGY

Статины в практике терапевта



Прогнозирование сердечно-сосудистых событий: расширение показаний к применению высокочувствительного теста на тропонин I



Настоящее и будущее антиаритмической терапии фибрилляции предсердий



Ингибиторы НГКТ-2 в комплексной терапии острой декомпенсации сердечной недостаточности



Кардиомиопатия, ассоциированная с приемом анаболических андрогенных стероидов

CONSILIUM MEDICUM

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

ТОМ 26, №10, 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, №10

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

Ульяна Квиквиния
+7 (495) 098-03-59 (доб. 338)
u.kvikviniya@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

Научные редакторы:

Юлия Астраханцева, Мария Зубова

Литературные редакторы-корректоры:

Мария Манзюк, Алена Зуева

Дизайн и верстка:

Сергей Сиротин

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. 10, 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. 10

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: omnidocor.ru

Sales Department

E-mail: sales@omnidocor.ru

Alina Antonova

+7 (495) 098-03-59 (ext. 313)

a.antonova@omnidocor.ru

Ulyana Kvikviniya

+7 (495) 098-03-59 (ext. 338)

u.kvikviniya@omnidocor.ru

Subscription:

subscribe@omnidocor.ru

EDITORIAL OFFICE

Address: 13k1 Alabiana st.,
Moscow, Russia

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

E-mail: editor@omnidocor.ru

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

Science Editors:

Yulia Astrakhsantseva, Maria Zubova

Literary editors-proofreaders:

Mariia Manziuk, Alena Zueva

Design and Layout:

Sergey Sirotnin

Printing House:

Radugaprint
28A Varshavskoe hw, Moscow, Russia



**CONSILIUM
MEDICUM**

OmniDoctor.ru

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

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

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ

Борзова Е.Ю., профессор (Москва)
Ильина Н.И., профессор (Москва)
Феденко Е.С., профессор (Москва)
Фомина Д.С., доцент (Москва)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

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

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ДИЕТОЛОГИЯ

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

ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРИАТРИЯ

Лазебник Л.Б., профессор (Москва)
Ткачева О.Н., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

Адаскевич В.П., профессор (Витебск, Республика Беларусь)
Гаджигороева А.Г. (Москва)
Жучков М.В. (Рязань)
Корсунская И.М., профессор (Москва)
Олисова О.Ю., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
Тамразова О.Б., профессор (Москва)
Халдин А.А., профессор (Москва)

ИНФЕКЦИИ И АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

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

КАРДИОЛОГИЯ

Андреев Д.А., профессор (Москва)
Аронов Д.М., профессор (Москва)
Барбараш О.Л., академик РАН, профессор (Кемерово)

Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор (Москва)
Бойцов С.А., академик РАН, профессор (Москва)
Жиров И.В., профессор (Москва)
Никифоров В.С., профессор (Санкт-Петербург)
Остроумова О.Д., профессор (Москва)
Терещенко С.Н., профессор (Москва)
Шляхто Е.В., академик РАН, профессор (Санкт-Петербург)

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

Синицын В.Е., профессор (Москва)
Трофимова Т.Н., чл.-кор. РАН, профессор (Санкт-Петербург)
Тюрин И.Е., профессор (Москва)

НЕВРОЛОГИЯ

Бойко А.Н., профессор (Москва)
Воробьева О.В., профессор (Москва)
Гринь А.А., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
Гусев Е.И., академик РАН, профессор (Москва)
Дамулин И.В., профессор (Москва)
Камчатнов П.Р., профессор (Москва)
Крылов В.В., академик РАН, профессор (Москва)
Левин О.С., профессор (Москва)
Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
Федин А.И., профессор (Москва)
Яхно Н.Н., академик РАН, профессор (Москва)

НЕОТЛОЖНАЯ ПОМОЩЬ

Блохин Б.М., профессор (Москва)
Руднов В.А., профессор (Екатеринбург)
Шифман Е.М., профессор (Москва)

НЕФРОЛОГИЯ

Котенко О.Н., доцент (Москва)
Лысенко Л.В., профессор (Москва)
Моисеев С.В., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
Чеботарева Н.В., профессор (Москва)

ОНКОЛОГИЯ, ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

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

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

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

ПЕДИАТРИЯ

Геппе Н.А., профессор (Москва)
Горелов А.В., академик РАН, профессор (Москва)
Гусева Н.Б., профессор (Москва)
Жолобова Е.С., профессор (Москва)
Морозов Д.А., профессор (Москва)
Османов И.М., профессор (Москва)
Яцык С.П., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Авдеев С.Н., академик РАН, профессор (Москва)
Белевский А.С., профессор (Москва)
Визель А.А., профессор (Казань)
Зайцев А.А., профессор (Москва)
Илькович М.М., профессор (Санкт-Петербург)
Курбачева О.М., профессор (Москва)
Синопальников А.И., профессор (Москва)
Чучалин А.Г., академик РАН, профессор (Москва)

РЕВМАТОЛОГИЯ

Алексеева Л.И., профессор (Москва)
Загребнева А.И., доцент (Москва)
Насонов Е.Л., академик РАН, профессор (Москва)
Шостак Н.А., профессор (Москва)

РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ХИРУРГИЯ

Ерошкин И.А., профессор (Москва)
Коков Л.С., академик РАН, профессор (Москва)
Семитко С.П., профессор (Москва)

УРОЛОГИЯ И АНДРОЛОГИЯ

Аль-Шукри А.С., профессор (Москва)
Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
Забириков К.И., профессор (Москва)
Коган М.И., профессор (Ростов-на-Дону)
Кривобородов Г.Г., профессор (Москва)
Лоран О.Б., академик РАН, профессор (Москва)

ФТИЗИАТРИЯ

Мишин В.Ю., профессор (Москва)
Степанян И.Э., профессор (Москва)
Шмелев Е.И., профессор (Москва)

ХИРУРГИЯ

Богачев В.Ю., профессор (Москва)
Дибиров М.Д., профессор (Москва)
Золотухин И.А., профессор (Москва)
Стойко Ю.М., профессор (Москва)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Аметов А.С., профессор (Москва)
Дедов И.И., академик РАН, профессор (Москва)
Демидова И.Ю., профессор (Москва)
Демидова Т.Ю., профессор (Москва)
Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор (Москва)
Петунина Н.А., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
Трошина Е.А., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
Фадеев В.В., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
Шестакова М.В., академик РАН, профессор (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)
Daria S. Fomina, MD, PhD (Moscow, Russia)

INTERNAL MEDICINE

Sergei A. Babanov, prof., MD, PhD (Samara, Russia)
Arkadii L. Vertkin, 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)
Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GASTROENTEROLOGY

Alla V. Pogozeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Dmitrii N. Andreev, MD, 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, MD, PhD (Moscow, Russia)
Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)

GERONTOLOGY AND GERIATRICS

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. Gadzhigoroeva, 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)

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

Denis A. Andreev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
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)
Igor V. Zhirov, 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)
Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

DIAGNOSTIC RADIOLOGY

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)
Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Oleg S. Levin, 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)

INTENSIVE THERAPY

Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)
Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEPHROLOGY

Oleg N. Kotenko, MD, 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. Sekacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Tatiana Iu. Semiglazova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, 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. Ryazantsev, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
Valery M. Svistushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PEDIATRICS

Ismail M. Osmanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
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. Vizel, prof., MD, PhD (Kazan, Russia)
Andrei A. Zaitsev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
Oksana M. Kurbacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

RHEUMATOLOGY

Ludmila I. Alekseeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Alena I. Zagrebneva, 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

Adel S. Al-Shukri, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Konstantin I. Zabirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Mikhail I. Kogan, prof., MD, PhD (Rostov-on-Don, Russia)
Grigorii G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PHTHISIOLOGY

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)
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

	ОБЗОР
Статины в практике терапевта	
А.В. Сусеков	641
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Ингибиторы НГКТ-2 в комплексной терапии острой декомпенсации сердечной недостаточности	
А.Е. Посакалова, С.Н. Насонова, И.В. Жиров, С.Н. Терещенко	649
	ОБЗОР
Настоящее и будущее антиаритмической терапии фибрилляции предсердий	
А.И. Тарзиманова	656
	КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
Кардиомиопатия, ассоциированная с приемом анаболических андрогенных стероидов: клинический случай	
К.В. Чарая, Т.Н. Эрдниев, Г.Д. Макаренко, М.И. Чашкина, Н.А. Гогиберидзе, А.Ш. Думикян, Д.Ю. Щекочихин, П.Ш. Чомахидзе, М.Г. Полтавская, Д.А. Андреев	661
	ОБЗОР
LOX-1 в роли биологического маркера и терапевтической мишени при сердечно-сосудистой патологии (обзор литературы)	
А.М. Алиева, И.Е. Байкова, Е.В. Резник, Н.В. Теплова, Р.К. Валиев, М.Х. Гызыева, А.Б. Султангалиева, И.А. Котикова, Н.А. Новикова, С.А. Корвяков, И.Г. Никитин	666
	ОБЗОР
Прогнозирование сердечно-сосудистых событий: расширение показаний к применению высокочувствительного теста на тропонин I	
В.В. Фомин	674
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Проблемы приверженности терапии у пациентов с подагрой в реальной клинической практике	
Е.В. Щемелева, Е.А. Скородумова	679
	КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
Заболевания почек, связанные с ВИЧ-инфекцией и коинфекцией вирусными гепатитами В и С	
А.Ю. Мартынов, С.А. Кривушкин, М.М. Иркабаева, Д.О. Черенкова	684
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Симптом «гиперэхогенных пирамид» у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела	
А.К. Миронова, И.М. Османов, О.И. Потянова	694
	КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
Возможности коррекции нефрогенной анемии у пациента с ВИЧ и хронической болезнью почек	
В.В. Фомин	698

Contents

REVIEW

Statins in the practice of an internal medicine specialist

Andrey V. Susekov

641

ORIGINAL ARTICLE

SGLT-2 inhibitors in the management of acute decompensated heart failure

Anastasiya E. Poskakalova, Svetlana N. Nasonova, Igor V. Zhironov, Sergey N. Tereshchenko

649

REVIEW

Present and future of antiarrhythmic therapy for atrial fibrillation

Aida I. Tarzimanova

656

CASE REPORT

Cardiomyopathy associated with the use of anabolic androgenic steroids

Kristina V. Charaya, Tamerlan N. Erdniev, Galina D. Makarenko, Maria I. Chaskina, Nana A. Gogiberidze, Anait Sh. Dumikyan, Dmitry Yu. Shchekochikhin, Petr Sh. Chomakhidze, Maria G. Poltavskaya, Denis A. Andreev

661

REVIEW

LOX-1 as a biological marker and therapeutic target in cardiovascular pathology (literature review)

Amina M. Alieva, Irina E. Baykova, Elena V. Reznik, Natalia V. Teplova, Ramiz K. Valiev, Malika Kh. Gyzyeva, Albina B. Sultangalieva, Irina A. Kotikova, Natalia A. Novikova, Sergey A. Korvyakov, Igor G. Nikitin

666

REVIEW

Prediction of cardiovascular events: extension of indications for the use of a highly sensitive troponin I test

Victor V. Fomin

674

ORIGINAL ARTICLE

Problems of adherence to therapy in patients with gout in real clinical practice

Elena V. Shchemeleva, Elena A. Skorodumova

679

CASE REPORT

The kidney diseases associated with HIV infection and coinfection with viral hepatitis B and C

Alexey Yu. Martynov, Sergey A. Krivushkin, Malika M. Irkabaeva, Darya O. Cherenkova

684

ORIGINAL ARTICLE

The prevalence of the symptom of "hyperechoic pyramids" in children born with very low and extremely low body weight

Alyona K. Mironova, Ismail M. Osmanov, Olga I. Potyanova

694

CASE REPORT

Options for correcting nephrogenic anemia in a patient with HIV and chronic kidney disease

Victor V. Fomin

698

Статины в практике терапевта

А.В. Сусеков✉

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

Аннотация

Статины как основа лечения и профилактики атеросклероза и его осложнений применяются в клинической практике более 40 лет. Результаты наблюдательных исследований свидетельствуют о том, что, несмотря на большую доказательную базу, статины в России по-прежнему назначают в низких дозах, максимум на 6 мес, что ведет к низкому проценту достижения целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности и, соответственно, к высокому остаточному риску сердечно-сосудистых осложнений. В этой публикации представлен литературный обзор и аналитика основных принципов терапии статинами в первичной профилактике, интенсивной липидснижающей терапии у больных очень высокого сердечно-сосудистого риска, а также ключевые обновления безопасности снижения холестерина по различным органам и системам (печени, почкам, мышцам, нервной системе), углеводному обмену. В статье также представлен краткий обзор новых международных рекомендаций по оптимизации диагностики и лечения дислипидемий, что может быть полезно в повседневной практике терапевта.

Ключевые слова: первичная профилактика, дислипидемия, статины, эзетимиб, холестерин липопротеинов низкой плотности, рекомендации, сердечно-сосудистый риск, безопасность, сахарный диабет, миопатии, гиперферментемия, деменция, хроническая почечная недостаточность

Для цитирования: Сусеков А.В. Статины в практике терапевта. Consilium Medicum. 2024;26(10):641–648. DOI: 10.26442/20751753.2024.10.202995

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Statins in the practice of an internal medicine specialist: A review

Andrey V. Susekov✉

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Statins have been used in clinical practice for more than 40 years to treat and prevent atherosclerosis and its complications. The results of observational studies indicate that, despite a large evidence base, statins in Russia are still prescribed in low doses, for a maximum of 6 months, leading to a low percentage of achieving the target levels of low-density lipoprotein cholesterol and, thus, to a high residual risk of cardiovascular complications. This paper presents a literature review and analysis of the basic principles of statin therapy in primary prevention, intensive lipid-lowering therapy in patients with very high cardiovascular risk, as well as key safety updates on cholesterol decrease for various organs and systems (liver, kidneys, muscles, nervous system), and carbohydrate metabolism. The article also provides a brief overview of new international guidelines to optimize the diagnosis and treatment of dyslipidemias, which can be useful in the day-to-day practice of an internal medicine specialist.

Keywords: primary prevention, dyslipidemia, statins, ezetimibe, low-density lipoprotein cholesterol, recommendations, cardiovascular risk, safety, diabetes mellitus, myopathies, hyperenzymemia, dementia, chronic renal failure

For citation: Susekov AV. Statins in the practice of an internal medicine specialist: A review. Consilium Medicum. 2024;26(10):641–648.

DOI: 10.26442/20751753.2024.10.202995

Введение

Ингибиторы редуктазы гидроксиметил-глутарового кофермента А (ГМГ-КоА-редуктазы), или статины, активно используются в повседневной клинической практике уже несколько десятилетий и прочно вошли как практически применимые средства в международные и российские консенсусы и рекомендации [1–7]. Клинические исследования с «твердыми» конечными точками в комбинированной терапии (Т_{комб}) со статинами и эзетимибом [8], эволокумабом [9], алирокумабом [10] послужили основой для внесения этих препаратов в международные рекомендации и концептуальные статьи [1–7, 11]. Статины были, есть и остаются основными препаратами как для снижения уровня холестерина, так и предотвращения сердечно-сосудистого риска (ССР), а пропорция больных, которым проводится Т_{комб}, как в Европе, так в США пока остается на низком уровне [12–14]. По данным исследований, доля Т_{комб} (статины + эзетимиб) за последние 10–15 лет не превышает 3–17%, статины + ингибиторы пропротеиновой конвер-

тазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) – 0,7–4%, включая США [12, 13], Западную Европу [14, 15], Арабские Эмираты [16] и Китай [17]. В Российской Федерации доля интенсивной терапии статинами (ИТС) еще меньше и не превышает 2–3%, а Т_{комб} статины + эзетимиб – менее 1%, статины + ингибиторы PCSK9 – тоже менее 1% [18].

Статины в первичной профилактике: новые данные для практики

По результатам исследования ЭССЕ, распространенность гиперлипидемии (ГЛП) в Российской Федерации для мужчин и женщин составляет 70–80%, средние значения холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) у женщин 45–54 лет – 3,9 ммоль/л, у мужчин того же возраста – 3,8 ммоль/л [19]. По данным метаанализа, среднее снижение уровня общего ХС на диете может составить примерно 0,1 ммоль/л, а уровня ХС-ЛНП – только 0,2 ммоль/л [20], поэтому немедикаментозных мер у большинства больных старше 40 лет явно недостаточно [2, 4].

Информация об авторе / Information about the author

✉ Сусеков Андрей Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. клинической фармакологии и терапии им. В.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: asus99@mail.ru

✉ Andrey V. Susekov – D. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: asus99@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3158-286X

По алгоритму SCORE2 к категории «низкий/умеренный ССР» могут быть причислены только некурящие женщины в возрасте 40–44 лет с уровнем ХС-нЛВП $\leq 5,9$ ммоль/л (что довольно много). Остальные лица старше 40 лет попадают уже в группы высокого и очень высокого ССР с более низкими целевыми уровнями ХС-ЛНП ($<1,8$ и $<1,4$ ммоль/л соответственно) [2, 3, 19]. Эти положения современных рекомендаций однозначно требуют назначения статинов как минимум в средних дозах, поскольку таким больным нужно снижать уровень ХС-ЛНП на 2,0–2,5 ммоль/л [2, 3]. При назначении статинов пациентам до 40–50 лет в категории умеренного/высокого ССР важно учитывать реклассификаторы [2, 3, 21] или «усилители» ССР [1]. С учетом высокой доли артериальной гипертензии в структуре факторов ССР в РФ мужчины и женщины старше 45 лет с гипертензией также нуждаются в назначении статинов безотносительно исходного уровня ХС [4, 22].

Реклассификаторы Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) / Европейского общества атеросклероза (European Atherosclerosis Society – EAS) и усилители Американского колледжа кардиологии (American College of Cardiology – ACC) / Американской ассоциации кардиологов (American Heart Association – AHA) ССР [1–4, 6, 7]:

- отягощенный семейный анамнез по ГЛП и сердечно-сосудистым заболеваниям (мужчины младше 55 лет, женщины младше 60 лет);
- высокочувствительный С-реактивный белок ≥ 2 мг/л;
- выраженная ГЛП с ХС-ЛНП $\geq 4,9$ ммоль/л;
- липопротеид (а) – ЛП(а) >50 мг/дл;
- гипертриглицеридемия, триглицериды (ТГ) $>2,3$ ммоль/л;
- гипертрофия левого желудочка;
- метаболический синдром;
- психосоциальный стресс;
- хроническая почечная недостаточность (ХПН);
- большие психиатрические расстройства;
- преждевременная менопауза;
- мерцательная аритмия;
- преэклампсия в анамнезе;
- хрупкое телосложение;
- псориаз;
- индекс Агатстона >100 ;
- ВИЧ/СПИД;
- бляшки в сонных артериях $>50\%$;
- лодыжечно-плечевой индекс $<0,9$;
- социально-экономические детерминанты;
- ожирение ($\uparrow$ индекс массы тела и окружности талии);
- мигрень;
- неалкогольная жировая болезнь печени;
- апноэ во сне;
- ревматоидный артрит;
- низкая физическая активность.

Назначения статинов пациентам молодого возраста вызывают наибольший интерес у российских врачей. По опыту автора при проведении в российских регионах обучающих мероприятий «Липидное кафе» за последние 3 года из образовательного «меню» врачи Тюмени, Казани, Барнаула, Екатеринбурга и многих других городов практически всегда выбирали тему «Статины у молодых пациентов». Из «меню» программы «Липидное кафе» в разделе «Безопасность» чаще всего врачи выбирали тему «Статины и почки». В табл. 1 представлены 10 основных «заповедей», касающихся применения статинов в первичной профилактике. В плане масштабной первичной профилактики и лечения статинами для нашей страны одним из самых перспективных препаратов является брендированный генерик розувастатина Роксера® 5–40 мг/сут (КРКА, Словения). У этого статина, пожалуй, самая большая доказательная база среди генериков. В частности, в исследовании ROSUPATH [23] при титрации до 40 мг/сут достигнуто 50% снижение уровня ХС-ЛНП, что хорошо коррелирует

Таблица 1. Статины в первичной профилактике: 10 основных «заповедей»

№	Характеристика
1	Статины с 8–12 лет, если семейная ГЛП и ХС-ЛНП $>4,0$ ммоль/л. Цель: ХС-ЛНП $<3,5$ ммоль/л и снижение «плохого ХС» на 30–50% [26, 27]
2	Пациенты <40 лет с высокой ГЛП (ХС-ЛНП $>4,9$ ммоль/л)? Исключи СГЛП (ДНК-диагностика и/или алгоритм Голландских липидных клиник [2–4, 22]. Статины у взрослых >40 лет: использую SCORE2 + реклассификаторы (см. перечень)
3	Низкий/умеренный ССР? Лучше SCORE-I [6]. Статины, если: а) пациент согласен; б) реклассификаторы ССР(+); в) начальные/умеренные дозы статинов – неопределенно долго [28]
4	Инструментальные реклассификаторы ССР – коронарный кальций (индекс Агатстона >100), бляшки в сонных артериях $\geq 50\%$ (см. перечень). Индекс Агатстона равен 0? Статины можно отложить на несколько лет [29]
5	Лабораторные реклассификаторы: гиперЛП(а) >50 мг/дл [2, 30] и ТГ $>2,3$ ммоль/л [31]
6	ГиперЛП(а)? Консенсус EAS [30]. Например, при уровне ЛП(а) в 320 ммоль/л (>130 мг/дл) снижение ХС-ЛНП должно быть 1,2 ммоль/л начиная с 30 лет и на 1,7 ммоль/л с 50 лет [30]. Реальный уровень ХС-ЛНП у лиц с гиперЛП(а) считается по формуле: ХС-ЛНП, коррекция по ЛП(а): ХС-ЛНП (ммоль/л) – ЛП(а) ммоль/л $\times 0,0078$ [32]
7	ГиперТГ $>2,3$ ммоль/л? Алгоритм ACC [31]: $\downarrow$ добавленные сахара, общий жир <30 –35% сут/ккал, если ТГ $<5,6$, и $<10\%$ сут/ккал, если ТГ $\geq 11,2$ ммоль/л. Алкоголь (–), аэробная физическая активность >150 мин в неделю. Статины и статины + эзетимиб, если ТГ $<5,6$ ммоль/л, далее + фибраты и омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты [31]. Гиперхиломикронемия (ГХ) с ТГ >11 ммоль/л $\rightarrow$ дифференцированный диагноз: А. Синдром ГХ [26, 33, 34]? Жиры <20 г/сут, голод (сут), плазмаферез. Препараты не помогут. Б. Мультифакториальная ГХ? Жиры <20 г/сут + препараты
8	ГЛП у женщин? Исключи вторичные причины (гиперандрогения, синдром поликистозных яичников, ожирение, постменопауза, дисфункция щитовидной железы, прием заместительной гормональной терапии). Беременность и кормление грудью? Статины противопоказаны. Хрупкое телосложение – $\uparrow$ риск МП [35]
9	Пациенты старше 60 лет – очень высокий ССР $\rightarrow$ статины в тех же дозах, что и у молодых [1–7]. Возраст старше 75 лет? Статины или Т _{комб} – с учетом ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ), возможен депрескрайбинг [7]
10	ХПН III–V степени? KDIGO 2024 [36]. Аторвастатин – 10–80 мг/сут предпочтительней (при любой степени ХПН, включая ТПН), нельзя применять с циклоспорином. Розувастатин – ХПН III–V степени: дозы не определены, ТПН – максимально 10 мг/сут, с циклоспорином – 5 мг/сут. Питайвастатин – максимальная доза 2 мг/сут, включая ТПН, нельзя применять с циклоспорином [32]

Примечание. СГЛП – гомозиготная семейная гиперхолестеринемия, ТПН – терминальная почечная недостаточность.



Переход на видеоматериал с пояснениями автора по табл. 1.

с международными и российскими рекомендациями по липидам [1–7] и (при длительном применении) ведет к 50% снижению ССР. В исследованиях по препарату Роксера® принимали участие >40 тыс. пациентов [24], и многие годы этот препарат является одним из самых назначаемых статинов в РФ. Раннее начало терапии статинами (с 30 лет) приводит к 50% снижению пожизненного ССР до 80 лет, если стартовать в 40 лет – то на 46% [25].

Из 4 статинов, зарегистрированных в нашей стране, для решения вопросов первичной и вторичной профилактики вполне достаточно двух: аторвастатина 10–80 мг/сут и розувастатина 10–40 мг/сут. Для интенсификации снижения

Таблица 2. Опросник NLA SMCi для диагностики СМП* [51]

Клинические симптомы (новые или усиление старых)	Балл
Симметричные боли в сгибателях/разгибателях бедра	3
Ломота в икроножных мышцах (симметрично)	2
Симметрично: боли/ломота в верхних конечностях	2
Асимметрично/временно: ломота/боли в мышцах	1
Начало симптомов	
менее 4 нед	3
менее 12 нед	3
4–12 нед	2
De-challenge (отмена препарата)	
улучшение менее 2 нед	2
улучшение 2–4 нед	1
нет улучшения после отмены >4 нед	0
Challenge (испытание, назначение препарата)	
те же симптомы возникают заново после отмены <4 нед	3
те же симптомы возникают заново после отмены 4–12 нед	1
*СМП по National Lipid Association (NLA) Statin Myalgia Clinical Index (SMCI, баллы): возможно – 9–11; вероятно – 7–8; маловероятно – <7.	

ХС-ЛНП более 50% можно использовать $T_{комб}$ с эзетимибом и ингибиторами PCSK9. Симвастатин уже практически не применяется, а питавастатин 1–4 мг/сут из-за умеренного снижения ХС-ЛНП (максимум на 44%) может быть рекомендован либо для первичной профилактики, либо в качестве альтернативной терапии при непереносимости основных статинов.

Безопасность терапии статинами

Безопасности терапии статинами посвящены сотни метаанализов и даже специальные рекомендации и позиционные статьи [37–44]. В меню «Липидного кафе» 2023 г. врачи чаще выбирали темы «Статины и почки», «Статины и печень», а также «Статины и риск развития деменции».

Статины и печень

У пациентов с ГЛП исходно, без терапии, часто повышены ферменты печени (64%), чаще аланинаминотрансфераза (АЛТ) (47%) и γ -глутамилтрансфераза (45%), при этом на ультразвуковом исследовании у 22% находят легкие изменения, у 19% – умеренные и только у 9% – выраженные изменения [45]. Статинотерапия нечасто (2–3%) приводит к обратимому дозозависимому повышению активности ферментов печени, в основном АЛТ [1–3, 37–40]. Серьезное повреждение печени на статинотерапии в литературе обычно описывается крайне редко (отдельные клинические случаи) [46, 47]. В одной из статей представлено 40 случаев возможного повреждения печени вследствие назначения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, из которых только 2 были фатальными [46]. Шведский экспертный комитет по нежелательным реакциям 22 года мониторировал переносимость терапии статинами и зафиксировал только 73 отчета по возможным побочным реакциям [47]. Среди них только 7 случаев отнесены к категории «высокая вероятность», 14 – к вероятным и 52 случая – к возможным осложнениям статинотерапии [47]. Наоборот, накоплено много данных, что статины играют гепатопротективную роль [40]. В когортном исследовании из Великобритании (n=1 785 491) подтверждена гепатопротективная дозозависимая роль статинотерапии после 1 года лечения по снижению риска новых заболеваний печени (–15%; $p<0,001$), риска смерти от болезней печени (–28%; $p=0,001$) и риска развития гепатоцеллюлярной карциномы (–42%; $p=0,001$) [40]. Ранее автор предложил использовать японский алгоритм диагностики статинас-

социированных побочных эффектов для печени, с учетом повышения аспартатаминотрансферазы (АСТ)/АЛТ ≥ 3 верхних пределов нормы (ВПН) и удвоения уровня билирубина [26, 48]. Такой подход, по мнению автора, позволит исключить ложноположительные случаи нефармакологических причин гиперферментемии и снизит частоту необоснованных отмен статинов.

Статинассоциированные мышечные симптомы

Известно, что статинассоциированные мышечные симптомы – самое частое осложнение на терапии статинами. Миопатия (МП) – это мышечная слабость, причем не обязательно связанная с болью и не всегда сопровождающаяся повышением креатинфосфокиназы (КФК). Мионекроз (МН) в соответствии с определением NLA Task Force (2023 г.) бывает 3 типов – мягкий (КФК ≥ 3 ВПН), умеренный (≥ 10 ВПН) и выраженный (≥ 50 ВПН) [41]. Показатели КФК при постановке диагноза МН должны быть скорректированы по возрасту, полу и расе. По определению Рекомендаций NLA, клинический рабдомиолиз – это МН с миоглобинурией или острой почечной недостаточностью и повышением креатинина ($>0,5$ мг/дл) [41]. В клинической практике статинотерапия (СМП) встречается в 0,1% случаев [41]. Управление СМП (табл. 2) включает снижение дозы, переключение между липо-/гидрофильными статинами, альтернативное дозирование, например розувастатин 10 мг/сут 2–3 раза в неделю или 40 мг/сут 1–2 раза в неделю, а также перевод пациентов со статинассоциированными мышечными симптомами на нестатиновые препараты (эзетимиб, кумабы, бемпедоевую кислоту или инклиридан) [1–4, 37–41, 48–51].

Статины и риск развития деменции и болезни Альцгеймера

Метаболизм статинов в головном мозге (ГМ) довольно сложен и зависит главным образом от их влияния на уровень изопреноидов (фарнезил пирофосфат, геранилгеранил пирофосфат и долихол) и пренилирование протеинов [52–54]. Изопреноиды образуются на промежуточных этапах синтеза холестерина, и их концентрация снижается при ингибировании ГМГ-КоА-редуктазы статинами [52]. До 70–80% ХС в центральной нервной системе находится в составе миелина, который окружает аксоны и способствует передаче электрических сигналов [42, 52]. В ГМ транспорт липидов происходит обособленно (через апо-Е-содержащие липопротеины) и никак не связан с обменом ХС на периферии (в печени и в плазме крови) [42]. Кроме того, наличие гематоэнцефалического барьера определяет радикальные отличия ГМ от других органов в плане обмена липидов (вернее, отсутствия такого обмена) между ЛП плазмы и тканью ГМ [55]. У капилляров в ГМ нет микроотверстий (*fenestrae*), что исключает обмен ЛП между периферией и центральной нервной системой с помощью диффузии [55].

Отмечено, что в исследованиях у больных, получающих высокие дозы статинов [56–59] и $T_{комб}$ [8–10], а также во многих консенсусах и метаанализах [37–41, 55, 60, 61] не было ни одного информационного «сигнала» о том, что фармакологическое снижение ХС каким-то образом связано с когнитивными нарушениями – деменцией и болезнью Альцгеймера (БА). У больных очень высокого ССР на терапии статинами с эволокумабом (FOURIER) при достижении уровня ХС-ЛНП <20 мг/дл ($<0,5$ ммоль/л) не зарегистрировано увеличения риска нейрокognитивных расстройств [9]. В исследовании ODYSSEY OUTCOMES на фоне лечения алирокумабом со статинами 730 пациентов достигли уровня ХС-ЛНП $<0,4$ ммоль/л [10]. В этой группе было меньше случаев нейрокognитивных расстройств, чем во всей группе плацебо (1,4% vs 1,8% соответственно) [10]. Аналогично, нет также повышения риска неврологических

нарушений при значительном снижении уровня ХС-ЛНП вплоть до 25 мг/дл (0,64 ммоль/л) [17, 37, 42, 43]. В Консенсусе АНА (2023 г.) обозначено, что в 17 исследованиях и метаанализах не найдено негативного влияния статинов и липидснижающей $T_{\text{комб}}$ на риск развития деменции, а в 12 статьях зафиксировано достоверное снижение риска деменции от 11 до 44% [42]. В табл. 3 представлены обобщенные данные по диагностике, управлению побочными эффектами терапии статинами с комментариями автора. Эти данные скомпилированы на основе анализа ключевых международных и российских рекомендаций, консенсусов и метаанализов последних 2 лет. В 1-й колонке перечислены побочные эффекты, например повышение АСТ/АЛТ, во 2-й – шансы на это повышение ферментов у больных, получающих разные дозы статинов (С-1,59 означает, что риск гиперферментемии при приеме симvastатина бывает чаще на 59%, аторvastатина – в 2 раза чаще). В 3-й колонке перечислены диагностические лабораторные маркеры, которые помогут при управлении конкретным побочным эффектом (например, статиновая миалгия может быть с симптомами и активностью КФК не более 4 верхних пределов). В колонке «Комментарии» вкратце указаны клинические/лабораторные параметры, которые важно учитывать при диагностике/управлении конкретным осложнением терапии статинами (например, ретест ферментов печени через 4–6 нед).

Статины у больных с ХПН

ХПН – один из основных независимых факторов риска возникновения и прогрессирования атеросклероза [1–4]. Пациенты с ХПН III стадии относятся к категории высокого ССР, IV–V стадии – очень высокого ССР (класс/уровень доказательности IA) [3, 4]. В Рекомендациях АСС/АНА 2018 г. для больных с ХПН, помимо стадии заболевания, указан возрастной диапазон для назначения статинов (40–75 лет), уровни ХС-ЛПНП (1,7–4,8 ммоль/л) для начала статинотерапии и степень ССР [1]. Таким больным следует назначать **умеренные** дозы статинов (класс/уровень доказательности IIA). Если пациент с ХПН находится на программном гемодиализе и ранее получал статины или комбинацию статины + эзетимиб (например, Роксера® Плюс), то в рекомендациях указано, что нужно продолжить это лечение в тех же дозах. На высоких дозах статинов, особенно розувастатина, наблюдается умеренная, часто переходящая протеинурия (9,6% на дозе аторvastатина 80 мг/сут и 1,2% при дозе розувастатина 40 мг/сут, AZ Advisory Board 2005). Это вид протеинурии не связан с хронической болезнью почек, а бывает из-за снижения тубулярной реабсорбции альбумина и потери небольшого количества низкомолекулярных белков (β 1-микроглобулин и др.). Причина – ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы статинами в почечных канальцах [65, 66]. Для розувастатина не требуется коррекции дозы при умеренной ХПН, и максимальная доза с циклоспорином не должна превышать 5 мг/сут [32]. У лиц с выраженной ХПН имеет смысл определять скорость клубочковой фильтрации и снижать интенсивность статинотерапии [37]. В новых Рекомендациях по оценке и управлению хронической болезнью почек **KDIGO 2024** [36] сообщается о безопасности терапии статинами у лиц с нарушением функции почек и о достаточной доказательной базе, включая исследование **SHARP** [67, 68].

Таким образом, в соответствии с более чем 40-летней клинической практикой и современными рекомендациями статины являются одним из самых безопасных классов препаратов в мире.

Новые возможности комбинированной гиполипидемической терапии

Эта часть посвящена краткому обзору новых международных рекомендаций и консенсусов по липидснижающей

Таблица 3. Основные побочные эффекты на терапии статинами

Побочные эффекты	Отношение риска [62]	Диагностика/алгоритмы	Комментарий
Повышение АСТ/АЛТ	С – 1,59; А – 2,03; Р – 1,61; П – 1,33	Алгоритмы EAS [2, 4, 38], NLA [39, 41] $\uparrow$ АСТ/АЛТ > 3 ВПН Альтернатива: [26, 48]: $\uparrow$ АСТ/АЛТ > 3 ВПН + $\uparrow$ билирубина > 2 ВПН	Исключи >100 других причин $\uparrow$ АСТ/АЛТ [44]. Контроль 4–8 нед. Если АСТ/АЛТ < 3 ВПН – продолжи. Если $\geq$ 3 ВПН – отмена статина, ретест через 4–6 нед [2]
Мышечные симптомы [37–41, 48, 51; см. табл. 2]	С – 0,83; А – 1,35; Р – 1,26; П – 0,85	Миалгия: симптомы ($\pm$) + $\uparrow$ КФК < 4 ВПН; МП: обратимые мышечные симптомы (С) + $\uparrow$ КФК > 4 < 10 ВПН; Выраженная МП: С + $\uparrow$ КФК > 10 < 50 ВПН; Рабдомиолиз: С + $\uparrow$ КФК > 50 ВПН или $\uparrow$ КФК > 10 ВПН + ОПН. Клинический случай в РФ [63]	Исключи вторичные причины: $\uparrow$ КФК > 100 причин [39]. Лекарственная МП – только 2% [36]. Диагностика – шкала NLA SMCI (см. табл. 2)
Вновь выявленный СД 2 [38, 43, 62]	С – 0,94; А – 1,18; Р – 0,92; П – 0,94	Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным с СД 2, 2023 г. [62] / Рекомендации ESC для больных с СД 2 2023 г. [64]	Основной фактор риска – предиабет. Риск новых случаев СД 2 $\approx$ 12%. На статинах возможен набор веса $\approx$ 240 г [43]
Деменция и БА [37, 38, 42, 53]	Метаанализ 20 исследований, риск деменции – 18%, БА – 30% [42]	Алгоритмы NLA [53]. Перед началом терапии статинами диагностика деменции не рекомендована	Дифференцированный диагноз: депрессия, препараты, опухоли, делирий и др. [53]
ХПН [1–3, 36–38]	С – 1,17; А – 1,35; Р – 1,39; П – 0,94. ИТС у лиц с КФК $\geq$ 60 мл/мин/1,73 м ² $\downarrow$ MACE на 22% [36]	Алгоритмы EAS 2019 [2], KDIGO 2024 [36]. Снижай дозу статина при выраженной ХПН или переходи на $T_{\text{комб}}$ с эзетимибом	KDIGO 2024: эффективность и безопасность высоких доз статинов/ $T_{\text{комб}}$ у пациентов с ХПН [36]

Примечание. С – симvastатин, А – аторvastатин, Р – розувастатин, П – питавастатин, СД 2 – сахарный диабет 2-го типа, NLA – National Lipid Association, KDIGO – Kidney Disease Improving Global Outcomes, MACE – большие сердечно-сосудистые осложнения.



Переход на видеоматериал с пояснениями автора по табл. 3.

терапии 2023 г., некоторые аспекты которых могут быть полезны в работе российским врачам [31, 67–71].

В рекомендациях 2021 г. для пациентов с хронической ишемической болезнью сердца эксперты АСС/АНА вновь убрали целевые уровни ХС-ЛНП, оставив только процент снижения «плохого ХС» от исходных значений [31]. В них указано, что ИТС – основная стратегия снижения ХС-ЛНП (класс/уровень доказательности IA), с 50% снижением уровня «плохого ХС» от исходных значений [31]. Для лиц очень высокого ССР с умеренной ГЛП с учетом этих [31] и предыдущих рекомендаций [1–7] можно советовать монотерапию статинами в высоких дозах, ориентируясь не на целевые ХС-ЛНП, а на «дельту» с учетом 50% снижения уровня «плохого ХС» от исходных значений (табл. 4). В соответствии с Европейскими рекомендациями

Таблица 4. Возможность достижения 50% снижения ХС-ЛНП (ммоль/л) в зависимости от исходных значений «плохого ХС» у лиц с умеренной гиперхолестеринемией и нормальным ХС. Адаптировано с изменениями ([2], Appendix Table 2)

Исходный (уровень общего холестерина*)	Целевой уровень (общего ХС с учетом 50% снижения)
4,1 (6,1)	<2,1 (<4,1)
3,9 (5,9)	<1,9 (<3,9)
3,6 (5,6)	<1,8 (<3,8)
3,4 (5,4)	<1,7 (<3,7)
3,1 (5,1)	<1,6 (<3,6)
2,8 (4,8)	<1,4 (<3,4)
2,6 (4,4)	<1,3 (<3,3)
2,3 (4,3)	<1,2 (<3,2)
2,1 (4,1)	<1,0 (<3,1)
1,8 (3,8)	<0,9 (<2,9)

Если взят средний уровень ТГ 2,3 ммоль/л, а уровень ХС-ЛВП 1,0 ммоль/л, то с учетом известного из таблицы значения ХС-ЛНП значение общего ХС будет ХС-ЛНП+2,3/2,2+1,02=ХС-ЛНП+2. Эта формула неприменима у лиц с высоким уровнем ТГ, низким уровнем ХС-ЛВП, а также у пациентов с уровнем ЛП(а)>50 мг/дл

2023 г. у больных с острым коронарным синдромом необходимо интенсифицировать липидснижающую терапию еще в стационаре, включая старт с Т_{комб} статины + эзетимиб («авансовый», или upfront-подход) для достижения целевых уровней ХС-ЛНП (класс/уровень доказательности IIB) [67]. В России для таких целей можно рекомендовать фиксированные комбинации самого сильного статина розувастатина с эзетимибом (Роксера® Плюс в дозировках 10/10, 20/10 и 40/10 мг/сут), позволяющие снижать ХС-ЛНП на 60–70% от исходных значений. Это сопоставимо со снижением ХС-ЛНП на кумабах [9, 10] и при лечении инклисираном [50].

Если больные не переносят статины в высоких дозах, то можно применять умеренные дозы (Δ% ЛНП 30–49%) [1]. С появлением брендированных генериков эзетимиба, особенно в фиксированных комбинациях (Fixed Drug Combination, FDC, например Роксера® Плюс 10/10, 20/10 и 40/10 мг/сут), значительно расширились возможности снижения ХС-ЛНП в российской популяции. В РФ наблюдается низкая частота назначения высоких доз статинов (аторвастатин 80 мг/сут и розувастатин 40 мг/сут), составляющая менее 2% [18]. В этом контексте использование фиксированных комбинаций препаратов у пациентов с очень высоким ССР может стать перспективным подходом для достижения более эффективного снижения ХС-ЛНП. Для повседневной практики терапевта можно рекомендовать использование табл. 5, которая поможет разобраться, что лучше назначить пациенту: монотерапию статинами или сразу фиксированную комбинацию «статины + эзетимиб».

Если в лечебном учреждении или у пациента нет возможности сделать полный липидный спектр, то с определенным допущением можно ориентироваться на уровни общего ХС.

Новые сведения: для больных очень высокого ССР на лечении статинами не рекомендовано добавлять ниацин, фибраты и пищевые добавки омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (класс/уровень доказательности IIB) [31], из новых препаратов возможна комбинация «эзетимиб + бемпедовая кислота» [49]. В новых Рекомендациях ESC по острому коронарному синдрому интенсификация липидснижающей терапии возможна уже в стационаре (IC), а переход на комбинацию «статин + эзетимиб» возможен еще до выписки [65]. В китайских Рекомендациях по липидам 2023 г. есть новые интересные положения, кото-

Таблица 5. Алгоритм монотерапии статинами и Т_{комб} «статины + эзетимиб». Умеренная дислипидемия (ХС-ЛНП 2,7–3,5 ммоль/л; адаптировано с изменениями [2], Appendix [26])

ХС-ЛНП (общий ХС*)	Ожидаемое снижение уровней ХС-ЛНП (общего ХС*)			
	статины умеренной интенсивности**		статины высокой интенсивности#	
	монотерапия	+ эзетимиб	монотерапия	+ эзетимиб
3,5 (5,5)	2,5 (4,5)	1,9 (3,9)	1,8 (3,8)	1,2 (3,2)
3,2 (5,2)	2,2 (4,2)	1,8 (3,8)	1,6 (3,6)	1,1 (3,1)
3,0 (5,0)	2,1 (4,1)	1,7 (3,7)	1,5 (3,5)	1,1 (3,1)
2,7 (4,7)	1,9 (3,9)	1,5 (3,4)	1,4 (3,4)	0,9 (3,1)
2,5 (4,5)	1,8 (2,8)	1,4 (3,3)	1,3 (3,3)	0,9 (3,1)
2,2 (4,2)	1,5 (2,8)	1,2 (3,2)	1,1 (3,2)	0,8 (3,0)
1,9 (3,9)	1,3 (3,3)	1,0 (3,0)	1,0 (3,1)	0,7 (2,9)

*Общий ХС взят условно при уровне ХС-ЛВП 1,0 ммоль/л и ТГ 2,3 ммоль/л, **статины умеренной интенсивности: розувастатин 10 мг/сут или аторвастатин 20 мг/сут, #статины высокой интенсивности: розувастатин 20–40 мг/сут или аторвастатин 40–80 мг/сут [1–4].

рые могут быть использованы в российской клинической практике [70]. Целевые уровни липидов в этих рекомендациях – такие же, как и во всем мире. Статины умеренной интенсивности назначаются уже на старте и служат основой для Т_{комб}. Критерий перехода на Т_{комб} (статины + эзетимиб + i-PCSK9) – уровень ХС-ЛНП>2,6 ммоль/л при применении статинов и ХС-ЛНП>4,9 ммоль/л – без терапии. В Рекомендациях ESC 2023 по управлению ССР у больных СД 2 есть тоже новые положения [64]. К лечению добавлен класс i-PCSK9 (класс/уровень доказательности IA) для лиц, не достигших целевых уровней ХС-ЛНП на комбинации «статины + эзетимиб», или для пациентов, не переносящих лечение статинами. Из базовых положений пациентам с СД 2 рекомендована ИТС с достижением целевых уровней ХС-ЛНП<1,4 ммоль/л, при недостижении целевых ЛНП – Т_{комб} с эзетимибом (класс/уровень доказательности IB) и iPCSK9 (класс/уровень доказательности IA), лицам с непереносимостью статинов – монотерапия эзетимибом или кумабами [64]. Для пациентов с СД 2 и гиперТГ в этих рекомендациях нет фибратов, но добавлен икозапент этил. Важное (хотя не новое) положение в этих рекомендациях – 2-я липидная цель терапии: целевой уровень ХС-неЛВП, для больных высокого ССР этот показатель должен быть не более 2,6 ммоль/л, а для очень высокого ССР – ≤2,2 ммоль/л [64]. С учетом того, что у таких больных могут быть одновременно повышены и ХС-ЛНП (особенно маленькие плотные ЛНП), и ТГ (атерогенная дислипидемия), имеет смысл рассмотреть стартовую терапию «статины + эзетимиб», например Роксера® Плюс 10/10 или 20/10 мг/сут. Такой подход, по мнению автора, имеет несколько преимуществ:

- 1) снижение ХС-ЛНП;
- 2) снижение ХС-неЛВП;
- 3) более частое достижение целевых ХС-ЛНП;
- 4) повышение уровня ХС-ЛВП (розувастатин в высокой дозе имеет преимущество перед аторвастатином в повышении ЛВП).

В 4-м обновлении индийских Рекомендаций по липидам 2023 г. также предложено много новых прогрессивных положений [71]. В этих рекомендациях эксперты дополнительно выделяют 2 подгруппы экстремального ССР (А и В) [71]. К подгруппе А относят пациентов с индексом Агатстона ≥300 или с диагнозом гомозиготной ГЛП, к подгруппе В экстремального ССР причислены пациенты с повторными СС-осложнениями или многососудистым атеросклерозом или гомозиготной ГЛП. Для этой катего-

рии ССР целевой уровень ХС-ЛНП должен быть не более 30 мг/дл ($\leq 0,8$ ммоль/л), рекомендуемые целевые уровни для больных экстремального ССР в индийских рекомендациях – 10–15 мг/дл (0,25–0,40 ммоль/л) [71].

Заключение

Российские наблюдательные исследования последних лет демонстрируют высокую распространенность дислипидемии и гиперхолестеринемии [19, 25, 72–77], причем 95-й перцентиль популяционного уровня ХС-ЛНП в РФ значительно сдвинут вправо [74, 75]. Качество монотерапии статинами за последние 10–15 лет не особенно изменилось (низкие дозы, максимум 6 мес) [17, 25, 77, 78], а сегмент Т_{комб} «статины + эзетимиб», хотя и растет, но пока очень мал (Integrated Monitoring System, 2022–2023 гг.). Как следствие, достижение целевых уровней ХС-ЛНП остается на низком уровне [17, 25, 76] и не особо меняется с 2011 г. [79]. Мне представляется, что существуют 3 параллельных направления улучшения качества лечения пациентов высокого/очень высокого ССР в РФ, связанных с ГЛП, а именно:

- 1) основной акцент на первичную профилактику статинами в категории умеренный/высокий ССР у лиц 40–50 лет;
- 2) повышение стартовых и поддерживающих доз статинов во вторичной профилактике (аторвастатин – 40–80 мг/сут, розувастатин – 20–40 мг/сут) [18];
- 3) с учетом новых Рекомендаций 2023 г. расширение диапазона применения Т_{комб} «статины + эзетимиб», особенно фиксированных комбинаций (например, Роксера® Плюс).

В среднесрочной перспективе желательно рассмотреть регистрацию в РФ новых препаратов для лечения специальных категорий больных: бемпедоевую кислоту (пациенты с непереносимостью терапии статинами), икозапент этил (гиперТГ) и ингибитор аполипопротеина С-III вола-несорсен для больных с синдромом гиперхиломикронемии.

Современная медицина, помимо фундаментальных исследований, характеризуется высокой информационной плотностью и динамикой: в год публикуются сотни оригинальных статей, десятки новых консенсусов и рекомендаций. Задача практикующего врача – из «океана» информации выбрать главное и уже завтра использовать для лечения сложных больных. На сессиях ESC 2024 г. обсуждалось участие искусственного интеллекта для персонализации снижения ССР. Что касается стратегических принципов лечения ГЛП и атеросклероза, то основное правило хорошо известно и с каждым годом только укрепляется. Чем раньше начато лечение (первичная профилактика), чем ниже уровень ЛНП (ИТС или Т_{комб}), чем долже воздействие (комплаенс и управление побочными эффектами), тем лучше прогноз. Только такой подход позволит значительно снизить СС-заболеваемость и смертность в России и увеличить продолжительность жизни в нашей стране.

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 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. Материал подготовлен при поддержке компании ООО «КРКА ФАРМА». При подготовке рукописи автор сохранил независимость мнения.

Funding source. This study was supported by KRKA FARMA LLC. During the preparation of the manuscript, the author maintained his independence of opinion.

Литература/References

1. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):e285–350. DOI:10.1016/j.jacc.2018.11.003
2. Authors/Task Force Members, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC National Cardiac Societies 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019;290:140–205. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014
3. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227–337. DOI:10.1093/eurheartj/ehab484
4. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации. 2023. Режим доступа: https://scardio.ru/content/Guidelines/KR_NLO_2023.pdf. Ссылка активна на 23.06.2024 [Narusheiiia lipidnogo obmena. Klinicheskie rekomendatsii. 2023. Available at: https://scardio.ru/content/Guidelines/KR_NLO_2023.pdf. Accessed: 23.06.2024 (in Russian)].
5. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST кардиограммы. Клинические рекомендации. 2020. Режим доступа: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_OKS_bST-unlocked.pdf. Ссылка активна на 23.06.2024 [Ostryi koronarnyi sindrom bez pod'ema segmenta ST kardiogrammy. Klinicheskie rekomendatsii. 2020. Available at: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_OKS_bST-unlocked.pdf. Accessed: 23.06.2024 (in Russian)].
6. Бойцов С.А., Порогова Н.В., Аншелес А.А., и др. Кардиоваскулярная профилактика. Клинические 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
7. Котовская Ю.В., Ткачева О.Н., Сергиенко И.В. Липидснижающая терапия для первичной профилактики у пациентов 75 лет и старше. Консенсус экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров, Национального общества по изучению атеросклероза, Российского кардиологического общества, Ассоциации клинических фармакологов. *Кардиология*. 2020;60(6):119–32 [Kotovskaya YV, Tkacheva ON, Sergienko IV. Lipid-lowering therapy for primary cardiovascular prevention in older adults. Consensus Statement of the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians, National Society on Atherosclerosis, Russian Society of Cardiology, Association of Clinical Pharmacologists. *Kardiologiya*. 2020;60(6):119–32 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2020.6.n1037
8. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387–97. DOI:10.1056/NEJMoa1410489
9. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713–22. DOI:10.1056/NEJMoa1615664
10. Schwartz GG, Steg GP, Szarek M, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2097–107. DOI:10.1056/NEJMoa1801174
11. Ray KK, Ference BA, Séverin T, et al. World Heart Federation Cholesterol Roadmap 2022. *Global Heart*. 2022;17(1):75. DOI:10.5334/gh.1154
12. Romanelli RJ, Ito MK, Karalis DG, et al. Statin utilization and low-density lipoprotein cholesterol in statin-treated patients with atherosclerotic cardiovascular disease: Trends from a community-based health care delivery system, 2002–2016. *J Clin Lipidol*. 2020;14(3):305–14. DOI:10.1016/j.jacl.2020.03.006
13. Navar AN, Kolkailah A, Gillard KK, et al. Gaps in guideline-based lipid-lowering therapy for secondary prevention in the United States: A retrospective cohort study of 322153 patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2023;16:e009787. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.122.00978
14. Barrios V, Soronen L, Carter A et al. Lipid management across Europe in the real-world setting: A rapid evidence review. *Cardiovascular Medicine. Curr Med Res Opin*. 2021;37(12):2049–59. DOI:10.1080/03007995.2021.1973396
15. Ray K, Haq I, Manu MC; SANTORINI Study Investigators, et al. Treatment gaps in the implementation of LDL cholesterol control among high- and very high-risk patients in Europe between 2020 and 2021: The multinational observational SANTORINI study. *Lancet Reg Health Eur*. 2023;29:100624. DOI:10.1016/j.lanepe.2023.100624
16. Pinto L, Farghaly M, Nunna S, et al. Lipid lowering therapy patterns and the risk of cardiovascular events in the 1-year after acute myocardial infarction in United Arab Emirates. *PLoS One*. 2022;17(9):e0268709. DOI:10.1371/journal.pone.0268709
17. Guo T, Chu C, Wang C, et al. Lipid goal attainment in diabetes mellitus patients after acute coronary syndrome: A sub analysis of Dyslipidemia International Study II – China. *BMC Cardiovasc Disord*. 2023;23(1):337. DOI:10.1186/s12872-023-03312-w
18. Сусеков А.В. Обоснование повышения доз статинов в повседневной практике. *Кардиология*. 2024;64(8):79–88 [Susekov AV. Rationale for increasing doses of statins in everyday clinical practice. *Kardiologiya*. 2024;64(8):79–88 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2024.8.n2709

19. Драпкина О.М., Имаева А.Э., Куценко В.А., и др. Дислипидемии в Российской Федерации: популяционные данные, ассоциации с факторами риска. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(85):3791 [Drapkina OM, Imayeva AE, Kutsenko VA, et al. Dyslipidemia in the Russian Federation: population data, associations with risk factors. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(85):3791 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2023-3791
20. Papadaki A, Nolen-Doerr E, Mantzoros CS. The effect of the mediterranean diet on metabolic health: A systematic review and meta-analysis of controlled trials in adults. *Nutrients*. 2020;12(11):3342. DOI:10.3390/nu12113342
21. Сусеков А.В. Актуальные вопросы современной гиполипидемической терапии. *Consilium Medicum*. 2022;24(1):20-7 [Susekov AV. Topical issues concerning modern lipid-lowering therapy. *Consilium Medicum*. 2022;24(1):20-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2022.1.201484
22. Сусеков А.В. Современные алгоритмы терапии статинами. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(10):5594 [Susekov VA. Modern algorithms for statin therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(10):5594 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5594
23. Brus S. Clinical evidence of the efficacy of Krka's rosuvastatin in the treatment of hyperlipidemia with focus on additional doses. *Krka Med Farm*. 2014;26(38):62-71. DOI:10.15836/ccar.2014.320
24. European patent office. Munich. EP 2 387 566 B1. Available at: <https://data.epo.org>. Accessed: 17.10.2014.
25. Сергиенко И.В., Аншелес А.А., Бойцов С.А. Факторы риска, показатели липидного профиля и гиполипидемическая терапия у пациентов различных категорий сердечно-сосудистого риска: данные регистра Атеростоп. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2023;2(51):43-53 [Sergienko IV, Anshel's AA, Boytsov SA. Risk factors, lipid profile indicators and hypolipidemic therapy in patients of various categories of cardiovascular risk: the results of the Aterostop registry. *Atherosclerosis i Dislipidemii = The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2023;2(51):43-53 (in Russian)]. DOI:10.34687/2219-8202.JAD.2023.02.0005
26. Рекомендации для врачей по ведению пациентов с дислипидемией и атеросклерозом. Под ред. А.В. Сусекова. М.: Ре Медиа, 2022 [Rekomendatsii dlia vrachei po vedeniiu patientsov s dislipidemiei i aterosklerozom. Pod red. AV Susekova. Moscow: Re Media, 2022 (in Russian)].
27. Ramaswami U, Humphries SE, Priestley-Barnham L, et al. Current management of children and young people with heterozygous familial hypercholesterolaemia – HEART UK statement of care. *Atherosclerosis*. 2019;290:1-8. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2019.09.005
28. Anand SS. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: Systematic review and meta-analysis. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. *BMJ*. 2003;326:1407-8. *Vasc Med*. 2003;8(4):289-90. DOI:10.1191/1358863x03vm518xx
29. Orringer CE, Blaha MJ, Blankstein R, et al. The National Lipid Association scientific statement on coronary artery calcium scoring to guide preventive strategies for ASCVD risk reduction. *J Clin Lipidol*. 2021;15(1):33-60. DOI:10.1016/j.jacl.2020.12.005
30. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: A European Atherosclerosis Society consensus statement EAS consensus aortic stenosis. *Eur Heart J*. 2022;43(39):3925-46. DOI:10.1093/eurheartj/ehac361
31. Virani SS, Morris PB, Agarwala A, et al. 2021 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Management of ASCVD Risk Reduction in Patients With Persistent Hypertriglyceridemia: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(9):960-93. DOI:10.1016/j.jacc.2021.06.011
32. Shah NP, Pajdipati NJ, McGarran RW, et al. Lipoprotein (a): An update on a marker of residual risk and associated clinical manifestations. *Am J Cardiol*. 2020;126:94-102. DOI:10.1016/j.amjcard.2020.03.043
33. Baass A, Paquette M, Bernard S, Hegele RA. Familial chylomicronemia syndrome: an under-recognized cause of severe hypertriglyceridaemia. *J Intern Med*. 2020;287(4):340-8. DOI:10.1111/joim.13016
34. Moulin P, Dufour R, Averna M, et al. Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): Expert panel recommendations and proposal of an 'FCS score'. *Atherosclerosis*. 2018;275:265-72. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.814
35. Roeters van Lennep JE, Tokgozoglu LS, Badimon L, et al. Women, lipids, and atherosclerotic cardiovascular disease: A call to action from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2023;44(39):4157-73. DOI:10.1093/eurheartj/ehad472
36. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024;105(4S):S117-314. DOI:10.1016/j.kint.2023.10.018
37. Newman CB, Preiss D, Tobert JA, et al. Statin safety and associated adverse events: a scientific statement from the AHA. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(2):e38-81. DOI:10.1161/ATV.0000000000000073
38. Mach F, Ray KK, Wiklund O, et al. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence – focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J*. 2018;39(27):2526-39. DOI:10.1093/eurheartj/ehy182
39. Rosenson RS, Baker S, Banach M, et al. Optimizing cholesterol treatment in patients with muscle complaints. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(10):290-301. DOI:10.1016/j.jacc.2017.07.752
40. Vell MS, Loomba R, Krishnan A. Association of statin use with risk of liver disease, hepatocellular carcinoma and liver-related mortality. *JAMA Network Open*. 2023;6(6):e2320222. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2023.20222
41. Warden BA, Guyton JR, Kovaks AS, et al. Assessment and management of statin-associated muscle symptoms (SAMS): A clinical perspective from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol*. 2023;17(1):19-39. DOI:10.1016/j.jacl.2022.09.001
42. Goldstein LB, Toff PH, Dearborn-Tomazos JL, et al Aggressive LDL-C lowering and the brain: Impact on risk for dementia and hemorrhagic stroke: A scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2023;43:e404-42. DOI:10.1161/ATV.000000000000164
43. Sattar N. Statins and diabetes: What are the connections? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2023;37(3):101749. DOI:10.1016/j.beem.2023.101749
44. Bays H, Cohen DE, Chalasani N, et al. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014;8(Suppl. 3):S47-57. DOI:10.1016/j.jacl.2014.02.011
45. Assy N, Kaita K, Mymin D, et al. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Dig Dis Sci*. 2000;45(10):1929-34. DOI:10.1023/a:1005661516165
46. Russo MW, Scobery M, Bonkovsky HL. Drug-induced liver injury associated with statins. *Semin Liver Dis*. 2009;29(4):412-22. DOI:10.1055/s-0029-1240010
47. Björnsson E, Jacobsen EI, Kalaitzakis E. Hepatotoxicity associated with statins: Reports of idiosyncratic liver injury post-marketing. *J Hepatol*. 2012;56(2):374-80. DOI:10.1016/j.jhep.2011.07.023
48. Kajinami K, Tsukamoto K, Koba S, et al. Statin Intolerance Clinical Guide 2018. *J Atherosclerosis Thromb*. 2020;27(4):375-96. DOI:10.5551/jat.50948
49. Susekov AV, Korol LA, Watts GF. Bempedoic acid in the treatment of patients with dyslipidemias and statin intolerance. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021;35(4):841-52. DOI:10.1007/s10557-020-07139-x
50. Воевода М.И., Гуревич В.С., Езов М.В., Сергиенко И.В. Инклисан – новая эра в гиполипидемической терапии. *Кардиология*. 2022;62(6):57-62 [Voevoda MI, Gurevich VS, Ezhov MV, Sergienko IV. Inclisiran – a new era in lipid-lowering therapy. *Kardiologiya*. 2022;62(6):57-62 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2022.6.n2115
51. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, et al.; The National Lipid Association's Muscle Safety Expert Panel. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014;8(Suppl. 3):S58-71. DOI:10.1016/j.jacl.2014.03.004
52. Dietschy JM, Turley SD, Spady DK. Role of liver in the maintenance of cholesterol and low density lipoprotein homeostasis in different animal species, including humans. *J Lipid Res*. 1993;34:1637-59. PMID:8245716
53. Rojas-Fernandez CH, Goldstein LB, Levey AI, et al. An assessment by the Statin Cognitive Safety Task Force 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014;8(Suppl. 3):S5-16. DOI:10.1016/j.jacl.2014.02.013
54. Vance JE. Dysregulation of cholesterol balance in the brain: contribution to neurodegenerative diseases. *Dis Model Mech*. 2012;5(6):746-55. DOI:10.1242/dmm.01012
55. de Boer AG, Gaillard PJ. Blood-brain barrier dysfunction and recovery. *J Neural Transm (Vienna)*. 2006;113(4):455-62. DOI:10.1007/s00702-005-0375-4
56. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE-IT TIMI 22). *N Engl J Med*. 2004;350(15):1495-504. DOI:10.1056/NEJMoa040583
57. Nicholls S, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med*. 2011;365(22):2078-87. DOI:10.1056/NEJMoa1110874
58. Nissen S, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID trial. *JAMA*. 2006;295(13):1556-65. DOI:10.1001/jama.295.13.jpc60002
59. Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *Am J Cardiol*. 2007;99(5):673-80. DOI:10.1016/j.amjcard.2006.10.022
60. Olmastroni E, Molari G, DeBeni N, et al. Statin use and risk of dementia or Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29(5):804-14. DOI:10.1093/eurjpc/zwab208
61. Wong WB, Lin VW, Boudreau D, Devine EB. Statins in the prevention of dementia and Alzheimer's disease: A meta-analysis of observational studies and an assessment of confounding. *Pharmacoevidenc Drug Saf*. 2013;22(4):345-58. DOI:10.1002/pds.3381
62. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й вып. М., 2023 [Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakhar'nym diabetom. Pod red. II Dedova, MV Shestakovoi, Alu Maiorova. 11-i vyp. Moscow, 2023 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM13042
63. Цыганкова О.В., Евдокимова Н.Е., Байрамова С.С., Сусеков А.В. Статин-ассоциированный рабдомиолиз у женщины 60 лет с декомпенсированным сахарным диабетом 2 типа. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(11):4471 [Tsygankova OV, Evdokimova NE, Bayramova SS, Susekov AV. Statin-induced rhabdomyolysis in a 60-year-old woman with decompensated type 2 diabetes: A case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(11):4471 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4471
64. Marx N, Federici M, Schütt K, et al.; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023;44(39):4043-140. DOI:10.1093/eurheartj/ehad192
65. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023;44(38):3720-826. DOI:10.1093/eurheartj/ehad191

66. Davidson MH. Rosuvastatin safety: lessons from the FDA review and postapproval surveillance. *Expert Opin Drug Safety*. 2004;3(6):547-57. DOI:10.1517/14740338.3.6.547
67. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): A randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9784):2181-92. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60739-3
68. Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J*. 2010;160(5):785-94.e10. DOI:10.1016/j.ahj.2010.08.012
69. Sabouret P, Puymirat E, Kownator S, et al. Lipid-lowering treatment up to one year after acute coronary syndrome: guidance from a French expert panel for the implementation of guidelines in practice. *Panminerva Med*. 2023;65(2):244-9. DOI:10.23736/S0031-0808.22.04777-2
70. Li JJ, Zhao SP, Zhao D, et al. 2023 China Guidelines for Lipid Management. *J Geriatr Cardiol*. 2023;20(9):621-63. DOI:10.26599/1671-5411.2023.09.008
71. Araujo F, Caldera D, Aguiar C, et al. Polypill use for the prevention of cardiovascular disease: A position paper. *Rev Port Cardiol*. 2023;42(10):861-72. DOI:10.1016/j.repc.2023.02.011
72. Puri R, Bansal M, Mehta V, et al. Lipid Association of India 2023 update on cardiovascular risk assessment and lipid management in Indian patients: Consensus statement IV. *J Clin Lipidology*. 2024;18(3):e315-73. DOI:10.1016/j.jacl.2024.01.006
73. Bangalore S, Fayyad R, Kastelein JJ, et al. 2013 Cholesterol Guidelines Revisited: Percent LDL cholesterol reduction or attained LDL cholesterol level or both for prognosis? *Am J Med*. 2016;129(4):384-91. DOI:10.1016/j.amjmed.2015.10.024
74. Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Профилактическая медицина*. 2016;1:15-23 [Metelskaya VA, Shalnova SA, Deev AD, et al. Analysis of atherogenic dyslipidemias prevalence among population of Russian Federation (results of the ESSE-RF Study). *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2016;19(1):15-23 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed201619115-23
75. Мешков А.Н., Ершова А.И., Деев А.Д., и др. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012–2014 гг. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(4):62-7 [Meshkov AN, Ershova AI, Deev AD, et al. Distribution of lipid profile values in economically active men and women in Russian Federation: Results of the ESSE-RF Study for the years 2012–2014. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(4):62-7 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2017-4-62-67
76. Игонина Н.А., Журавлева Е.А., Кондрашева Е.А., и др. Анализ данных массового исследования холестерина у населения (к вопросу о референсных значениях холестерина). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013;1:11-7 [Igonina NA, Juravleva EA, Kondrasheva EA, et al. The analysis of data of large study of cholesterol level in population: On the issue of reference values of cholesterol). *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2013;1:11-7 (in Russian)].
77. Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Терещенко С.Н., и др. Распространенность гиперлипидемии и особенности липидснижающей терапии у пациентов с инфарктом миокарда по данным Российского регистра острого инфаркта миокарда РЕГИОН-ИМ. *Кардиология*. 2022;62(7):12-22 [Boytsov SA, Shakhnovich RM, Tereschenko SN, et al. The prevalence of hyperlipidemia and features of lipid-lowering therapy in patients with myocardial infarction according to the Russian register of acute myocardial infarction REGION-MI. *Kardiologiya*. 2022;62(7):12-22 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2022.7.n2051
78. Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С., и др. Анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО): часть I. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015;11(3):253-60 [Akhmedzhanov NM, Nebieridze DV, Safaryan AS, et al. Analysis of hypercholesterolemia prevalence in the outpatient practice (according to the ARGO study): Part I. *Ration Pharmacother Cardiol*. 2015;11(3):253-60 (in Russian)].
79. Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П., и др. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(4):70-8 [Oganov RG, Kukharchuk VV, Arutyunov GP, et al. Persistent dyslipidemia in statin-treated patients: Russian real-world clinical practice data (Russian part of the DYSIS Study). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(4):70-8 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.09.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.10.2024



OMNIDOCTOR.RU

Ингибиторы НГКТ-2 в комплексной терапии острой декомпенсации сердечной недостаточности

А.Е. Посакалова¹, С.Н. Насонова¹, И.В. Жиров^{✉1,2}, 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

Аннотация

Актуальность. Острая декомпенсация сердечной недостаточности (ОДСН) сопряжена с неблагоприятным прогнозом и низкой выживаемостью. **Цель.** Оценить 6-месячную эффективность раннего назначения дапаглифлозина пациентам с ОДСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по сравнению со стандартной терапией.

Материалы и методы. Представлены результаты 6-месячного наблюдения 122 пациентов с ОДСН со сниженной ФВ ЛЖ (28±6%), разделенных в соотношении 50:50 на 2 группы: стандартной терапии (группа 1) и ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа – дапаглифлозина (группа 2). Дапаглифлозин назначался в дозе 10 мг в среднем через 24 (8–44) ч от госпитализации. Пациенты обеих групп получали внутривенную диуретическую терапию. В обеих группах преобладали мужчины (82 и 85,2%), большинство пациентов имели III функциональный класс СН (77 и 82%), группы не различались по наличию сахарного диабета 2-го типа ($p=0,335$). Анализировались показатели в момент включения в исследование, при достижении компенсации СН, через 6 мес.

Результаты. Средняя дозировка внутривенного фуросемида в группе 1 составила 60 мг/сут, в группе 2 – 40 мг/сут ($p=0,017$). Суммарный диурез за первые 4 дня госпитализации в группе 2 был значимо выше – 9149 ± 2897 мл, чем в группе 1 – 6841 ± 1973 мл. Усиление диуретической терапии потребовалось 42,6% пациентов группы 1 и 24,6% пациентов группы 2 ($p=0,035$). Длительность госпитализации составила 13 и 8 койко-дней ($p<0,001$). За 6 мес наблюдения пациентов, госпитализированных по причине ОДСН, было больше в группе 1 ($p=0,001$), прием дапаглифлозина не оказал влияния на смертность ($p=1$). В группе 2 через 6 мес N-терминальный предшественник мозгового натрийуретического пептида снизился больше ($p=0,009$), увеличение ФВ ЛЖ также было более существенным ($p=0,008$). Дельта ФВ ЛЖ между поступлением и визитом через 6 мес в группе 1 составила 4%, в группе 2 – 6,5% ($p=0,008$). При выписке из стационара и через 6 мес в группе 2 наблюдались более низкие показатели систолического давления в легочной артерии, функциональный класс СН ($p<0,05$).

Заключение. Результаты свидетельствуют об эффективности раннего назначения дапаглифлозина у пациентов с ОДСН со сниженной ФВ ЛЖ независимо от сахарного диабета 2-го типа на госпитальном этапе и при длительном наблюдении.

Ключевые слова: острая декомпенсация сердечной недостаточности, сахарный диабет 2-го типа, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, дапаглифлозин

Для цитирования: Посакалова А.Е., Насонова С.Н., Жиров И.В., Терещенко С.Н. Ингибиторы НГКТ-2 в комплексной терапии острой декомпенсации сердечной недостаточности. Consilium Medicum. 2024;26(10):649–655. DOI: 10.26442/20751753.2024.10.202795

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Острая декомпенсация сердечной недостаточности (ОДСН) ассоциирована с неблагоприятным прогнозом за счет повышенного риска смерти и повторных госпитализаций [1]. Недостижение компенсации сердечной недостаточности (СН) при выписке сопряжено с большей частотой повторных госпитализаций у данной категории пациентов [2]. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГКТ-2) снижают риски смерти по сердечно-сосудистым причинам, госпитализаций по поводу СН у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Такие данные получены как в отдельных исследованиях, так и в метаанализе [3, 4].

В последнее время проведен ряд исследований влияния указанной группы препаратов на течение ОДСН при раннем их назначении. Большинство исследований посвящено эмпаглифлозину [5–8], в одном использовался сотаглифлозин [9]. Кроме того, 3 работы были объедине-

ны в метаанализ, где показано снижение риска повторных госпитализаций по причине СН и улучшение качества жизни пациентов этой группы [10]. Исследование с дапаглифлозином DAPA-RESPONSE-AHF продемонстрировало схожие результаты в снижении риска повторных госпитализаций и улучшении симптомов у пациентов с ОДСН [11]. При этом в недавно опубликованных результатах исследования с дапаглифлозином DICTATE-AHF значимого влияния на прогноз не получено, тем не менее показан более выраженный диуретический ответ при использовании препарата в добавление к стандартной терапии (СТ) СН [12, 13]. Таким образом, на настоящий момент недостаточно данных применения иНГКТ-2 у пациентов с ОДСН, особенно в оценке ранних и отсроченных эффектов препарата.

Цель исследования – оценить 6-месячную эффективность раннего назначения дапаглифлозина у пациентов с ОДСН со сниженной ФВ ЛЖ в сравнении с группой СТ.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Жиров Игорь Витальевич** – д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова», ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: izhirov@mail.ru

Посакалова Анастасия Евгеньевна – аспирант, ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

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

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

[✉]**Igor V. Zhiron** – D. Sci. (Med.), Prof., Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: izhirov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4066-2661

Anastasiya E. Poskakalova – Graduate Student, Chazov National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0002-9260-9520

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

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

SGLT-2 inhibitors in the management of acute decompensated heart failure

Anastasiya E. Poskakalova¹, Svetlana N. Nasonova¹, Igor V. Zhironov^{1,2}, Sergey N. Tereshchenko¹

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

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

Abstract

Background. Acute decompensated heart failure (ADHF) is associated with an unfavorable prognosis and low survival of patients.

Aim. Evaluation of the six-month efficacy of early dapagliflozin administration in patients with ADHF with a reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) in comparison with standard therapy.

Materials and methods. The results of the six-month follow-up of 122 patients with ADHF with a reduced LVEF (28±6%), who were divided equally into 2 groups: the standard therapy (group 1) and the sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor – dapagliflozin (group 2). Dapagliflozin was prescribed at a dose of 10 mg by a mean of 24 (8–44) hours from admission to the hospital. Patients of both groups received intravenous diuretic therapy. The study mainly included male patients (82 and 85.2%, respectively), most patients were classified as NYHA class III (77 and 82%), the groups did not differ with respect to type 2 diabetes mellitus ($p=0.335$). The parameters were analyzed at the time of inclusion in the study and when ADHF compensation was achieved, and six months after discharge.

Results. The average dosage of intravenous furosemide in group 1 was 60 mg/day, in group 2 – 40 mg/day ($p=0.017$). Cumulative urine output over first 4 day of hospitalization in group 2 was significantly higher – 9149±2897 ml than in group 1 – 6841±1973 ml. Higher doses of diuretics during hospitalization were required by 42.6% of patients in group 1 and 24.6% of patients in group 2 ($p=0.035$). The average length of hospital stay were 13 and 8 days, respectively ($p<0.001$). During the six months follow-up, the number of ADHF hospitalizations were significantly higher in group 1 ($p=0.002$), additional intake of dapagliflozin had no effect on mortality ($p=1$). The decrease in NT-proBNP level and increase in LVEF were more significant in group 2 after six months of therapy ($p=0.006$ and 0.008 , respectively). The LVEF delta between admission to the hospital and a visit after six months in group 1 was 4%, in group 2 – 6.5%; $p=0.008$. At discharge from the hospital and after 6 months of therapy, group 2 patients had a lower rate of pulmonary artery systolic pressure and NYHA class of heart failure ($p<0.05$).

Conclusion. The results indicate the efficacy of early dapagliflozin administration in patients with ADHF with a reduced LVEF, regardless of diabetes, both at the hospital stage and with long-term follow-up.

Keywords: acute decompensated heart failure, type 2 diabetes mellitus, SGLT-2 inhibitors, dapagliflozin

For citation: Poskakalova AE, Nasonova SN, Zhironov IV, Tereshchenko SN. SGLT-2 inhibitors in the management of acute decompensated heart failure. Consilium Medicum. 2024;26(10):649–655. DOI: 10.26442/20751753.2024.10.202795

Материалы и методы

Представлены результаты 6-месячного наблюдения 122 пациентов, которые в равном соотношении (50:50) разделены на 2 группы: группа СТ (группа 1) и группа СТ+иНГКТ-2 (группа 2). Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» (протокол №273 от 22.11.2021). Перед включением в исследование все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Всем пациентам из группы 2 назначался дапаглифлозин в среднем через 24 ч (Q1–Q3: 8–44 ч) от поступления в стационар.

Критерии включения/исключения опубликованы ранее и являются стандартными для данных категорий пациентов и типа исследования [14].

Всем пациентам в момент отбора и при достижении компенсации СН выполнены стандартные лабораторные исследования, определен N-терминальный предсерстный натрийуретический пептид (NT-proBNP), сделаны рентгенография органов грудной клетки, трансторакальная эхокардиография в покое, проведен тест с шестиминутной ходьбой (ТШХ), заполнен Миннесотский опросник качества жизни (MLHFQ), оценена одышка по модифицированной шкале Борга. Через 6 мес после выписки из стационара проведены аналогичные исследования, за исключением рентгенографии органов грудной клетки.

Статистическую обработку полученных данных делали с помощью пакета статистических программ SPSS Statistics 26. Оценку нормальности распределения проводили по критерию Колмогорова–Смирнова. Описательная статистика представлена в зависимости от распределения данных: при нормальном распределении показатели приведены в виде среднего значения (M), стандартного отклонения (SD) и 95% доверительного интервала (ДИ), при отличии от нормального распределения данные представлены в виде медианы (Me) с указанием межквартильного размаха (25-й про-

центиль – Q1; 75-й процентиль – Q3). Для выявления различий между группами по количественному признаку использовали t-критерий Стьюдента при нормальном распределении и непараметрический критерий Манна–Уитни при распределении, отличном от нормального. Для оценки достоверности различий частоты качественных показателей применяли точный критерий Фишера или критерий χ^2 Пирсона. Для определения силы связи между сопоставляемыми признаками применяли критерий V Крамера. Для выявления зависимости между показателями применяли корреляционный тест Спирмена. Для сравнения не связанных между собой совокупностей применялся непараметрический критерий Краскела–Уоллиса. Сравнение связанных совокупностей проводили с использованием парного t-критерия при нормальном распределении, критерия Уилкоксона, критерия Фридмана при распределении, отличном от нормального. Статистически значимыми считались результаты при уровне достоверности $p<0,05$.

Результаты

В исследование включены 122 пациента с ОДСН со сниженной ФВ ЛЖ [28±6 (27–29)%]. Пациенты обеих групп сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам (табл. 1).

В обеих группах преобладали лица мужского пола (82 и 85,2% соответственно). Среди этиологии хронической СН (ХСН) превалировала ишемическая болезнь сердца – ИБС (54,1 и 63,9% соответственно). В обеих группах большинство пациентов имели III функциональный класс (ФК) ХСН на момент поступления (77 и 82% соответственно). Тяжесть состояния пациентов подтверждалась значительным повышением концентрации NT-proBNP (4364 и 3839 пг/мл соответственно).

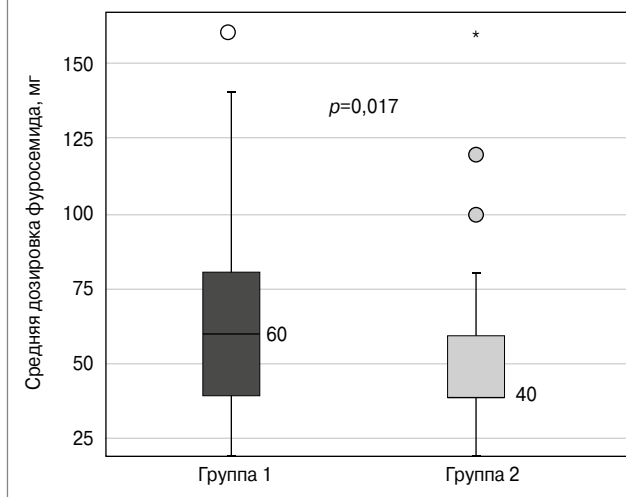
Пациенты обеих групп на протяжении госпитализации получали медикаментозную терапию ХСН в соответствии с клиническими рекомендациями РКО-2020, включая блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, β -адре-

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов обеих групп

Показатель	Группа 1 (n=61)	Группа 2 (n=61)	p
Возраст, лет**	61±10 (58–64)	61±12 (58–64)	0,994
Мужской/женский пол, абс. (%)	52 (85,2) / 9 (14,8)	50 (82) / 11 (18)	0,807
СД 2, абс. (%)	23 (37,7)	17 (27,9)	0,335
Причина ХСН			
ИБС, абс. (%)	39 (63,9)	34 (54,1)	0,357
ГБ, абс. (%)	16 (26,2)	10 (14,8)	0,178
ДКМП, абс. (%)	7 (11,5)	11 (18,1)	0,676
НРС, абс. (%)	2 (3,3)	3 (4,9)	0,417
ФП/ТП, абс. (%)	37 (60,7)	31 (50,8)	0,157
ИМ в анамнезе, абс. (%)	38 (62,3)	33 (54,1)	0,359
ФВ ЛЖ при поступлении, %**	28±6 (26–29)	28±6 (26–29)	0,821
III ФК ХСН при поступлении, абс. (%)	47 (77)	50 (82)	0,681
IV ФК ХСН при поступлении, абс. (%)	14 (23)	11 (18)	0,574
NT-proBNP*, пг/мл	4364 (2552–8859)	3839 (1745–6492)	0,186
Креатинин исходно*, мкмоль/л	103,4 (82,1–138,2)	93,9 (78–114,1)	0,414
СКФ исходно*, мл/мин/1,73 м ²	66 (45–82)	70 (57–88)	0,575

Примечание. ГБ – гипертоническая болезнь, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, ИМ – инфаркт миокарда, ТП – трепетание предсердий, ФП – фибрилляция предсердий, НРС – нарушения ритма сердца, СКФ – скорость клубочковой фильтрации; *Me (Q1–Q3); **M±SD (95% ДИ).

Рис. 1. Сравнение средней дозировки фуросемида между группами.



ноблокаторы. По назначению препаратов группы не отличались.

Всем пациентам группы 2 назначался дапаглитфлозин в дозе 10 мг в утренние часы 1 раз в сутки с объяснением необходимости тщательного соблюдения правил личной гигиены.

Во время госпитализации средняя дозировка фуросемида, вводимого внутривенно, в группе 1 составила 60 (40–80) мг/сут, в группе 2 – 40 (40–60) мг/сут; $p=0,017$ (рис. 1).

Усиление диуретической терапии в процессе госпитализации (увеличение дозировки фуросемида) потребовалось 26 (42,6%) пациентам группы 1 и 15 (24,6%) пациентам группы 2 ($p=0,035$). В ходе исследования ни в одной из групп не было пациентов, нуждавшихся в добавлении инотропной или вазопрессорной терапии.

В процессе госпитализации оценивался диурез в первые 4 дня от начала лечения: в группе 2 суммарный диурез был

Рис. 2. Сравнение суммарного диуреза за 4 дня между группами.

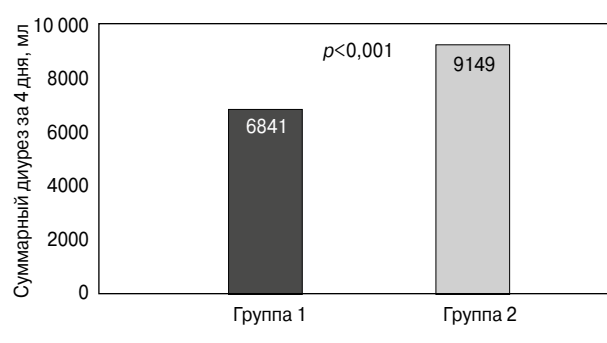


Рис. 3. Сравнение длительности госпитализации между группами.

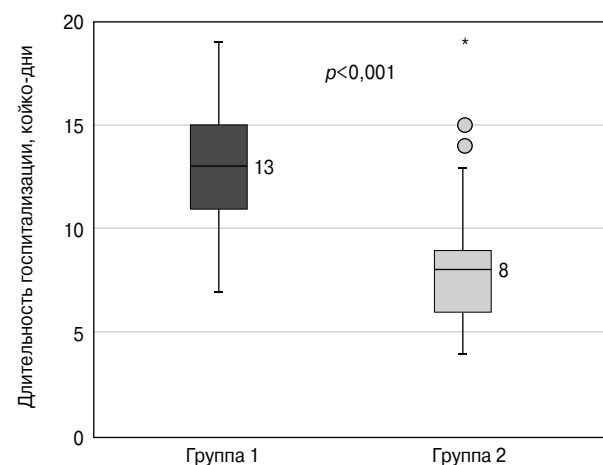
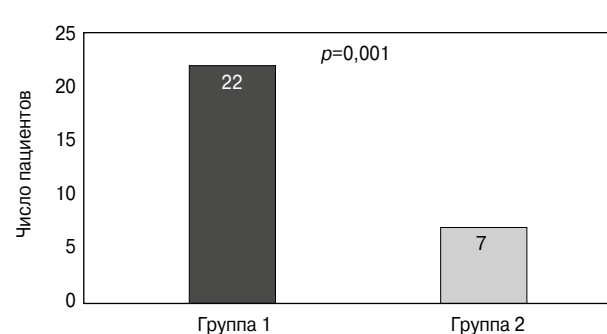


Рис. 4. Сравнение числа пациентов, госпитализированных по причине ОДСН за 6 мес наблюдения, между группами.



значимо выше – 9149 ± 2897 мл (95% доверительный интервал – ДИ 8407–9890), чем в группе 1 – 6841 ± 1973 мл (95% ДИ 6336–7346), что сказалось на длительности госпитализации (рис. 2).

Пациенты группы 1 находились в стационаре значимо дольше пациентов группы 2: длительность госпитализации в среднем составила 13 (11–15) и 8 (6–9) койко-дней соответственно; $p<0,001$ (рис. 3).

За 6 мес наблюдения пациентов обеих групп госпитализировали по причине ОДСН, при этом в группе 1 таких случаев было статистически значимо больше – 22 (36,1%) и 7 (11,5%) соответственно; $p=0,001$ (рис. 4).

Суммарно в группе 1 зафиксировано 29 случаев, в группе 2 – 9 случаев. В группе 1 более 1 раза госпитализированы 5 (8,2%) пациентов (3 пациента имели по 2 госпитали-

Рис. 5. Внутригрупповая динамика уровня NT-proBNP.

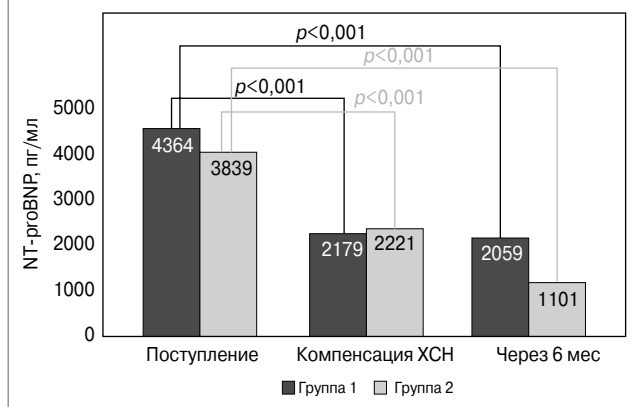
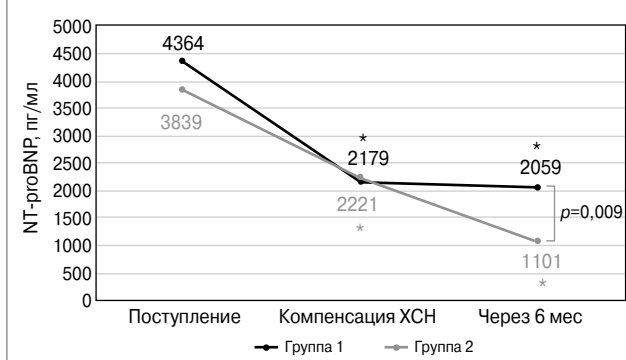


Рис. 6. Динамика уровня NT-proBNP.



зации, 2 пациента – по 3), тогда как в группе 2 – 2 (3,3%) пациента (каждый имел по 2 госпитализации), различия статистически не значимы ($p=0,439$).

За период 6-месячного наблюдения в каждой группе умерло по 3 пациента ($p=1$). Выбыли из 6-месячного наблюдения ввиду различных вмешательств в группе 1 – 7 пациентов, в группе 2 – 10 пациентов ($p=0,602$).

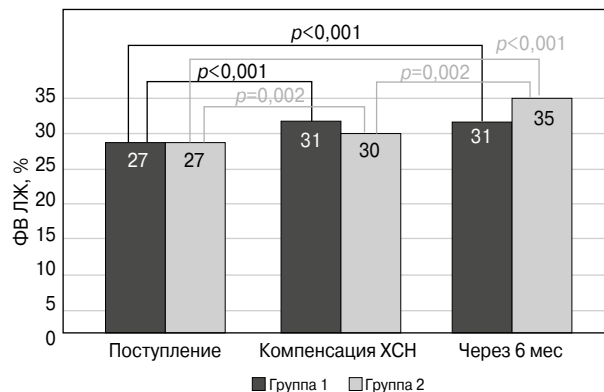
В обеих группах при оценке динамики NT-proBNP отмечалось статистически значимое снижение показателя ($p<0,001$ для обеих групп). Снижение было существенным в 1-й половине периода наблюдения [в группе 1 с 4364 (2552–8859) до 2179 (1385–3526) пг/мл, в группе 2 с 3839 (1745–6492) до 2221 (999,6–3198) пг/мл; $p<0,001$ для обеих групп] и при сравнении исходного и конечного показателей [в группе 1 с 4364 (2552–8859) до 2059 (1456–4204,5) пг/мл, в группе 2 с 3839 (1745–6492) до 1101 (415,8–3371,5) пг/мл; $p<0,001$ для обеих групп]; рис. 5.

При сравнении NT-proBNP между группами попарно в каждой точке наблюдения статистическая разница отмечалась только через 6 мес терапии. В группе 1 показатель был значимо выше, чем в группе 2; $p=0,009$ (рис. 6).

В обеих группах при оценке динамики ФВ ЛЖ отмечалось статистически значимое увеличение показателя ($p<0,001$ для обеих групп). Увеличение было существенным в 1-й половине периода наблюдения [в группе 1 с 27 (23–32) до 31 (25–35)%, в группе 2 с 27 (23–31) до 30 (27–35)%; $p<0,001$; $p=0,002$ соответственно] и при сравнении исходного и конечного показателей [в группе 1 с 27 (23–32) до 31 (26–35)%, в группе 2 с 27 (23–31) до 35 (30–42)%; $p<0,001$ для обеих групп]. В группе 2 отмечалось значимое увеличение показателя от момента выписки из стационара до конечной точки в 6 мес [с 30 (27–35) до 35 (30–42)%; $p=0,002$]; рис. 7.

При сравнении ФВ ЛЖ между группами попарно в каждой точке наблюдения статистическая разница отмечалась только через 6 мес терапии. В группе 2 показатель был значимо выше, чем в группе 1; $p=0,008$ (рис. 8).

Рис. 7. Внутригрупповая динамика ФВ ЛЖ.



Примечание. Уровень значимости различий в группе 1 (Ме): $p_{1-2}<0,001$, $p_{1-3}<0,001$; в группе 2: $p_{1-2}=0,002$, $p_{2-3}=0,002$, $p_{1-3}<0,001$.

Рис. 8. Динамика ФВ ЛЖ.

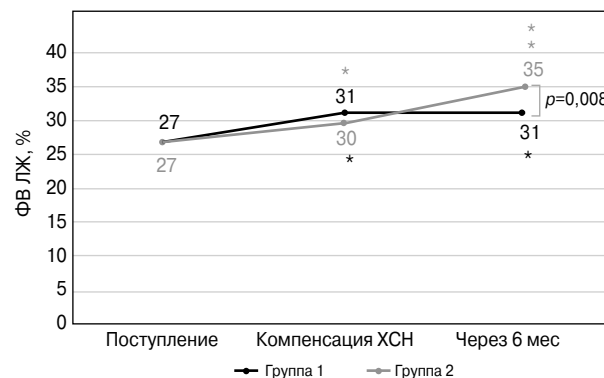
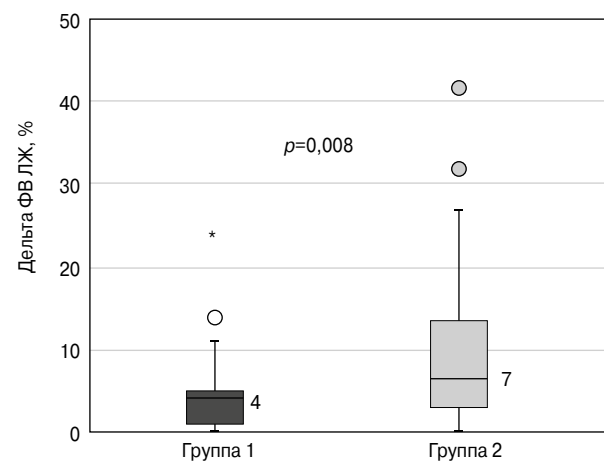


Рис. 9. Дельта ФВ ЛЖ между поступлением и визитом через 6 мес.



Дельта ФВ ЛЖ между поступлением в стационар и амбулаторным визитом через 6 мес также значимо отличалась и составила в группе 1 – 4 (1–5)%, в группе 2 – 6,5 (3–14)%; $p=0,008$ (рис. 9).

В обеих группах при оценке динамики систолического давления в легочной артерии (СДЛА) отмечалось статистически значимое изменение показателя ($p<0,001$ для обеих групп). Снижение было существенным в 1-й половине периода наблюдения [в группе 1 с 52 (43–61) до 41 (34–50) мм рт. ст., в группе 2 с 50 (42–60) до 37 (33–43) мм рт. ст.; $p<0,001$ для обеих групп] и при сравнении исходного и конечного показателей [в группе 1 с 52 (43–61) до 43 (39–50) мм рт. ст., в

Рис. 10. Динамика СДЛА внутри групп.

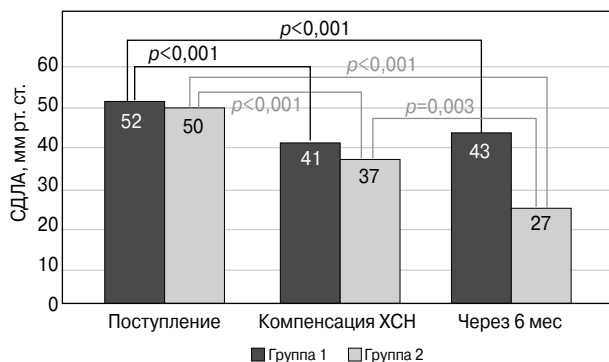


Рис. 11. Динамика СДЛА между группами.

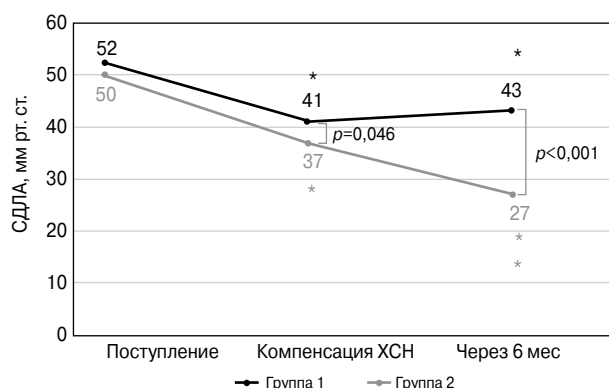
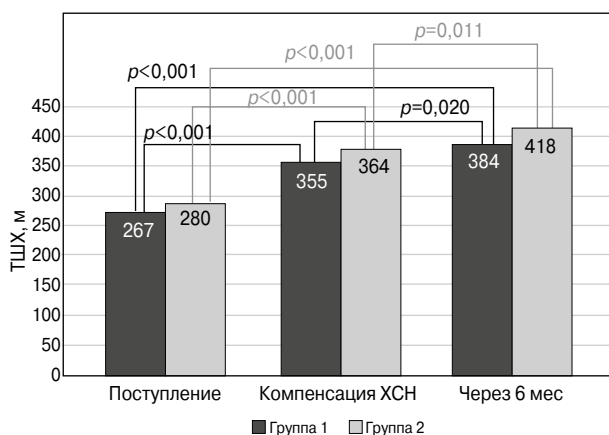


Рис. 12. Внутригрупповая динамика ТШХ.



группе 2 с 50 (42–60) до 27 (21–35) мм рт. ст.; $p<0,001$ для обеих групп], а также от момента выписки из стационара до конечной точки через 6 мес [снижение в группе 2 с 37 (33–43) до 27 (21–35) мм рт. ст.; $p=0,003$] (рис. 10).

При сравнении СДЛА между группами попарно в каждой точке наблюдения статистическая разница отмечалась во 2-й точке и через 6 мес терапии. В группе 2 показатель был значимо ниже, чем в группе 1 ($p=0,046$ и $p<0,001$ соответственно); рис. 11.

В обеих группах при оценке динамики ТШХ отмечалось статистически значимое увеличение показателя ($p<0,001$ для обеих групп). Прирост был существенным в 1-й по-

Рис. 13. Динамика ФК ХСН в группе 1.

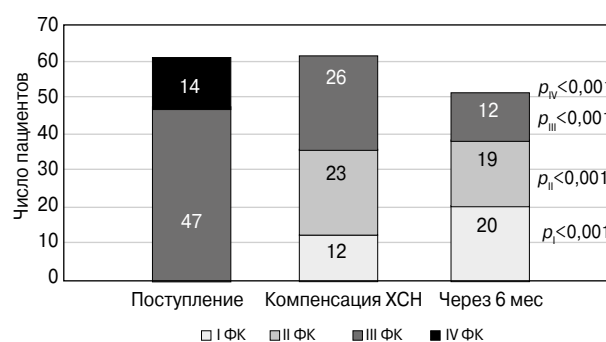
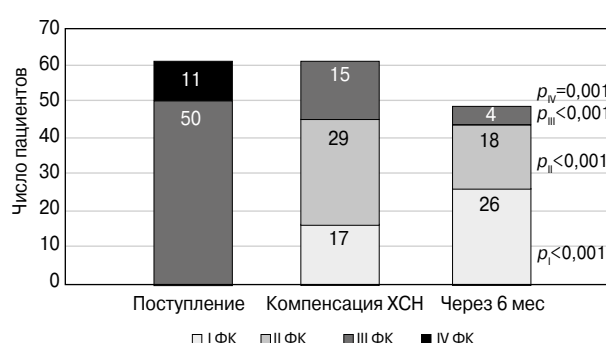


Рис. 14. Динамика ФК ХСН в группе 2.



ловине периода наблюдения [в группе 1 с 267 (203–318) до 355 (289–400) м, в группе 2 с 280 (213–325) до 364 (301–413) м; $p<0,001$ для обеих групп], при сравнении исходного и конечного показателей [в группе 1 с 267 (203–318) до 384 (309–438) м, в группе 2 с 280 (213–325) до 418 (353–460) м; $p<0,001$ для обеих групп], а также от момента выписки из стационара до конечной точки через 6 мес [в группе 1 с 355 (289–400) до 384 (309–438) м, в группе 2 с 364 (301–413) до 418 (353–460) м; $p=0,020$ и $p=0,011$ соответственно]; рис. 12. При сравнении дистанции ТШХ между группами попарно в каждой точке наблюдения статистической разницы не получено ($p>0,05$ для всех измерений).

В обеих группах при оценке динамики ФК ХСН за весь период наблюдения отмечалось статистически значимое изменение показателя; $p<0,05$ для обеих групп (рис. 13, 14).

В группе 1 отмечались изменения каждого ФК в динамике от 1 до 3-й точки наблюдения. ФК I: на 1-й точке пациентов с I ФК не было, при выписке 12 (19,7%) пациентов соответствовали I ФК, через 6 мес наблюдения I ФК отмечался у 20 (39,2%) пациентов; $p_1<0,001$. ФК II: 0 – 23 (37,7%) – 19 (37,3%) пациентов соответственно; $p_{II}<0,001$. ФК III: 47 (77%) – 26 (42,6%) – 12 (23,5%) пациентов соответственно; $p_{III}<0,001$. ФК IV: 14 (23%) – 0 – 0 пациентов соответственно; $p_{IV}<0,001$. Аналогичные изменения наблюдались в группе 2. ФК I: 0 – 17 – 26 пациентов; $p_1<0,001$. ФК II: 0 – 29 – 18 пациентов; $p_{II}<0,001$. ФК III: 50 – 15 – 4 пациента; $p_{III}<0,001$. ФК IV: 11 – 0 – 0 пациентов; $p_{IV}=0,001$.

При сравнении ФК ХСН между группами попарно в каждой точке наблюдения статистически значимые различия выявлены на момент выписки пациентов из стационара [отличалось число пациентов с III ФК: группа 1 – 26 (42,6%) пациентов, группа 2 – 15 (24,6%) пациентов; $p=0,031$] и при сравнении показателей через 6 мес наблюдения [III ФК: группа 1 – 12 (23,5%) пациентов, группа 2 – 4 (8,3%) пациента; $p=0,040$].

Обсуждение

Ранее назначение дапаглифлозина у пациентов с ОД СН со сниженной ФВ ЛЖ в сравнении с группой приема СТ при последующем наблюдении в течение 6 мес продемонстрировало преимущества по клинико-лабораторно-инструментальным данным: по эффективности диуретического ответа, увеличению ФВ ЛЖ, улучшению ФК СН, снижению NT-proBNP, СДЛА и числа повторных госпитализаций.

Главным этиологическим фактором развития ХСН в нашем исследовании выступала ИБС (54,1 и 63,9%), как показано в систематическом обзоре этиологических факторов развития СН [15]. Распространенность сахарного диабета 2-го типа (СД 2) среди пациентов с СН в исследовании составила 27,9–37,7%, что согласуется с данными литературы – 30–50% [16].

В нашей работе пациенты, получавшие дапаглифлозин, нуждались в меньшей дозировке активной диуретической терапии, им реже требовалось ее усиление, что сократило длительность пребывания в стационаре. Сходное по дизайну исследование продемонстрировало подобную закономерность: пациенты группы дапаглифлозина получали статистически значимо меньшую дозировку петлевых диуретиков ($p=0,001$), реже нуждались в усилении терапии ($p=0,048$), однако средняя длительность госпитализации в этой работе не отличалась [17]. В небольшом рандомизированном контролируемом исследовании японских ученых у схожей категории пациентов при применении эмпаглифлозина дозировка фуросемида не отличалась ($p=0,071$), однако диурез после назначения препарата был значимо выше уже в первые 24 ч ($p=0,005$) [7]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с эмпаглифлозином EMPA-RESPONSE-AHF, средние дозировки диуретической терапии между группами не отличались, как и длительность госпитализации ($p=0,58$) [5]. Однако в исследовании DICTATE-AHF с дапаглифлозином у пациентов с ОД СН суммарная дозировка диуретиков и средняя ежедневная дозировка фуросемида была ниже в группе приема препарата ($p=0,006$ и $p=0,005$), что также сократило время до выписки из стационара; $p=0,007$ [12, 13].

В процессе госпитализации оценивался диурез в первые 4 дня от начала лечения: в группе 2 суммарный диурез был значимо выше – 9149 ± 2897 мл, чем в группе 1 – 6841 ± 1973 мл. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании EMPAG-HF у пациентов с ОД СН суммарный диурез за 5 дней в группе эмпаглифлозина превысил таковой в группе СТ на 25%; $p=0,003$ [8].

В исследовании EMPA-RESPONSE-AHF суммарный диурез за первые 4 дня терапии превышал таковой в группе плацебо на 3449 мл; $p<0,01$ [5]. Через 5 дней терапии в исследовании DICTATE-AHF диурез в группе дапаглифлозина также был значимо выше, чем в группе плацебо; $p=0,005$ [12, 13]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании DAPA-RESPONSE-AHF в группе дапаглифлозина суммарный диурез превышал таковой в группе плацебо к 4-му дню; $p=0,031$ [11].

В нашем исследовании дапаглифлозин не влиял на летальность в течение 6 мес. Однако в группе 1 значимо большее число пациентов были повторно госпитализированы в течение всего периода наблюдения. Результаты рандомизированного исследования со сходным дизайном указывают на отсутствие влияния добавления дапаглифлозина на смертность и повторные госпитализации по причине СН в течение 30 дней [17]. В исследовании DICTATE-AHF через 30 дней после выписки частота повторных госпитализаций также не отличалась (6 и 7%) [12, 13]. Исследование DAPA-RESPONSE-AHF с применением дапаглифлозина продемонстрировало снижение частоты повторных госпитализаций в течение 30 дней при отсутствии влияния на смертность [11]. Наступление комбинированной ко-

нечной точки (ухудшение течения СН во время госпитализации, требующее усиления терапии, смерть от всех причин и/или повторные госпитализации по поводу СН) в исследовании EMPA-RESPONSE-AHF в течение 60 дней наблюдалось значительно реже по сравнению с плацебо ($p=0,014$) [5]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании EMPULSE при наблюдении в течение 90 дней на большей выборке пациентов с ОД СН продемонстрировано снижение смерти по всем причинам и событий, связанных с СН (госпитализации по поводу СН, попадания в отделения неотложной помощи по поводу острой СН, незапланированные амбулаторные визиты), при раннем добавлении к терапии эмпаглифлозина (12,8% против 18,5%) [6]. Через 30 дней наблюдения в исследовании EMPAG-HF смертность, ухудшение течения СН не отличались между группами [8]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании SOLOIST-WHF с сотаглифлозином, назначавшемся после стабилизации состояния и перевода на пероральный прием диуретических препаратов либо в течение 3 дней после выписки из стационара, при 9-месячном наблюдении показано статистически значимое снижение общего количества случаев сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу СН; $p<0,001$ [18].

В нашей работе при оценке динамики NT-proBNP отмечалось статистически значимое снижение показателя в обеих группах, при этом только через 6 мес обнаружено более выраженное снижение показателя в группе 2; $p=0,009$. В работе EMPA-RESPONSE-AHF с эмпаглифлозином при исследовании динамики NT-proBNP через 4 дня разницы между группами не получено; $p=0,63$ [5]. В исследовании EMPAG-HF снижение уровня NT-proBNP было значимо более выражено в группе эмпаглифлозина через 5 дней терапии; $p<0,001$ [8]. В небольшой работе японских ученых уровень NT-proBNP был значимо ниже в группе эмпаглифлозина уже через 7 дней лечения; $p=0,040$ [7]. Через 30 дней наблюдения у пациентов исследования EMPULSE отмечалось значимо меньшая концентрация NT-proBNP [6].

В обеих группах при оценке динамики ФВ ЛЖ фиксировалось статистически значимое увеличение показателя в течение всего периода наблюдения. Однако разница между группами отмечалась только через 6 мес в пользу приема дапаглифлозина. В исследованиях с дапа- и эмпаглифлозином у пациентов с ОД СН этот параметр не контролировался в динамике. В исследовании SUGAR-DM-HF у пациентов со стабильной ХСН со сниженной ФВ ЛЖ в течение 36 нед ФВ ЛЖ статистически значимо не отличалась между группами эмпаглифлозина и плацебо; $p=0,75$ [19].

В обеих группах при оценке динамики ТШХ отмечалось статистически значимое увеличение показателя ($p<0,001$ для обеих групп). Однако между группами статистической разницы не получено ($p>0,05$ для всего периода наблюдения). При этом ФК ХСН был более высоким как при выписке, так и через 6 мес терапии в группе 1. В исследовании EMPULSE наблюдалось более значимое улучшение функционального статуса пациентов по Канзасскому опроснику для больных кардиомиопатиями через 90 дней – разница составила 4,5 балла [6]. В течение 30 дней наблюдения в исследовании EMPAG-HF статистически значимой разницы в ФК по шкале Нью-Йоркской ассоциации сердца между группами не получено [8]. В исследовании DAPA-RESPONSE-AHF применение дапаглифлозина было сопряжено со значительным улучшением одышки по Визуальной аналоговой шкале уже через 4 дня; $p<0,001$ [11]. Исследование пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ DETERMINE-Reduced определило влияние приема дапаглифлозина на их функциональный статус по сравнению с плацебо за 16 нед терапии посредством опросника ($p=0,022$), однако не выявило дополнительного влияния на дистанцию ТШХ [20].

Ограничения

Исследование имеет ряд ограничений, связанных с его дизайном: оно не было плацебо-контролируемым ослепленным рандомизированным, являлось одноцентровым, не был разработан четкий протокол введения диуретической терапии, также имела место малая выборка пациентов. Кроме того, исследование ограничено критериями включения, что сужает возможности его интерпретации для всей популяции пациентов с ОДСН.

Заключение

Результаты свидетельствуют об эффективности раннего назначения дапаглитфлозина совместно со стандартной терапией у пациентов с ОДСН со сниженной ФВ ЛЖ независимо от наличия СД как на госпитальном этапе, так и при длительном наблюдении в течение 6 мес.

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.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» (протокол №273 от 22.11.2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получения по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee of Chazov National Medical Research Center of Cardiology (Minutes №273 dated 22.11.2021). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

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

- Chioncel O, Mbazaa A, Maggioni AP, et al; ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Acute heart failure congestion and perfusion status – impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes; insights from the ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(11):1338-52. DOI:10.1002/ehf.1492

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2023;44(37):3627-39. DOI:10.1093/eurheartj/ehad195. Erratum in: *Eur Heart J.* 2024;45(1):53. DOI:10.1093/eurheartj/ehad613
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008. DOI:10.1056/NEJMoa1911303
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413-24. DOI:10.1056/NEJMoa2022190
- Damman K, Beusekamp JC, Boersma EM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur J Heart Fail.* 2020;22(4):713-22. DOI:10.1002/ehf.1713
- Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med.* 2022;28(3):568-74. DOI:10.1038/s41591-021-01659-1
- Tamaki S, Yamada T, Watanabe T, et al. Effect of Empagliflozin as an Add-On Therapy on Decongestion and Renal Function in Patients With Diabetes Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure: A Prospective Randomized Controlled Study. *Circ Heart Fail.* 2021;14(3):e007048. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007048
- Schulze PC, Bogoviku J, Westphal J, et al. Effects of Early Empagliflozin Initiation on Diuresis and Kidney Function in Patients With Acute Decompensated Heart Failure (EMPAG-HF). *Circulation.* 2022;146(4):289-98. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059038
- Szarek M, Bhatt DL, Steg PG, et al. Effect of Sotagliflozin on Total Hospitalizations in Patients With Type 2 Diabetes and Worsening Heart Failure: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2021;174(8):1065-72. DOI:10.7326/M21-0651
- Salah HM, Al'Aref SJ, Khan MS, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors initiation in patients with acute heart failure, with and without type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21(1):20. DOI:10.1186/s12933-022-01455-2
- Emara AN, Wadie M, Mansour NO, Shams MEE. The clinical outcomes of dapagliflozin in patients with acute heart failure: A randomized controlled trial (DAPA-RESPONSE-AHF). *Eur J Pharmacol.* 2023;961:176179. DOI:10.1016/j.ejphar.2023.176179
- Cox ZL, Collins SP, Aaron M, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in acute heart failure: Rationale and design of the DICTATE-AHF trial. *Am Heart J.* 2021;232:116-24. DOI:10.1016/j.jahj.2020.10.071
- Saha A. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Acute Heart Failure – DICTATE-AHF. August 28, 2023. Available at: <https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Clinical-Trials/2023/08/24/03/11/dictate-ahf>. Accessed: 18.03.2024.
- Посакалова А.Е., Насонова С.Н., Жиров И.В., Терещенко С.Н. Безопасность раннего назначения дапаглитфлозина у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка. *Consilium Medicum.* 2023;25(4):259-65 [Posakalova AE, Nasonova SN, Zhiron IV, Tereshchenko SN. Safety of dapagliflozin initiation in acute decompensated heart failure patients with reduced left ventricular ejection fraction. *Consilium Medicum.* 2023;25(4):259-65 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2023.4.202263
- Khatibzadeh S, Farzadfar F, Oliver J, et al. Worldwide risk factors for heart failure: a systematic review and pooled analysis. *Int J Cardiol.* 2013;168(2):1186-94. DOI:10.1016/j.ijcard.2012.11.065
- Targher G, Dauriz M, Laroche C, et al; ESC-HFA HF Long-Term Registry investigators. In-hospital and 1-year mortality associated with diabetes in patients with acute heart failure: results from the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(1):54-65. DOI:10.1002/ehf.679
- Charaya K, Shchekochikhin D, Andreev D, et al. Impact of dapagliflozin treatment on renal function and diuretics use in acute heart failure: a pilot study. *Open Heart.* 2022;9(1):e001936. DOI:10.1136/openhrt-2021-001936
- Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al; SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med.* 2021;384(2):117-28. DOI:10.1056/NEJMoa2030183
- Lee MMY, Brooksbank KJM, Wetherall K, et al. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Volumes in Patients With Type 2 Diabetes, or Prediabetes, and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (SUGAR-DM-HF). *Circulation.* 2021;143(6):516-25. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052186
- McMurray JJV, Docherty KF, de Boer RA, et al. Effect of Dapagliflozin Versus Placebo on Symptoms and 6-Minute Walk Distance in Patients With Heart Failure: The DETERMINE Randomized Clinical Trials. *Circulation.* 2024;149(11):825-38. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065061

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.05.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.10.2024



OMNIDOCTOR.RU

Настоящее и будущее антиаритмической терапии фибрилляции предсердий

А.И. Тарзиманова✉

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

Аннотация

Несмотря на появление и активное развитие интервенционных методов лечения аритмий, до настоящего времени применение антиаритмических препаратов для восстановления и удержания синусового ритма является наиболее значимым и востребованным у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий (ФП). Результаты многоцентровых рандомизированных клинических исследований свидетельствуют о том, что раннее назначение антиаритмической терапии для восстановления и удержания синусового ритма улучшает прогноз пациентов с ФП. В настоящее время наиболее эффективными и безопасными препаратами для купирования пароксизмов ФП и удержания синусового ритма являются препараты 1С и III класса по классификации Vaughan–Williams. Разработка новых антиаритмических препаратов дает надежды на появление эффективного и безопасного средства для купирования и профилактики ФП, что позволит значительно улучшить качество жизни пациентов и их прогноз.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антиаритмическая терапия, пропафенон, амиодарон

Для цитирования: Тарзиманова А.И. Настоящее и будущее антиаритмической терапии фибрилляции предсердий. Consilium Medicum. 2024;26(10):656–660. DOI: 10.26442/20751753.2024.10.202902

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Present and future of antiarrhythmic therapy for atrial fibrillation: A review

Aida I. Tarzimanova✉

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

Abstract

Despite the emergence and active development of interventional methods for the treatment of arrhythmias, to date, the use of antiarrhythmic drugs to recover and maintain sinus rhythm is the most significant and in demand in patients with paroxysmal and persistent forms of atrial fibrillation (AF). The results of multicenter randomized clinical studies show that early antiarrhythmic therapy to recover and maintain sinus rhythm improves the prognosis for patients with AF. Currently, the most effective and safe drugs to control AF paroxysms and maintain sinus rhythm are class 1C and III agents, according to the Vaughan–Williams classification. The development of new antiarrhythmic drugs brings hope for the emergence of an effective and safe means for the control and prevention of AF, which will significantly improve the quality of life of patients and their prognosis.

Keywords: atrial fibrillation, antiarrhythmic therapy, propafenone, amiodarone

For citation: Tarzimanova A.I. Present and future of antiarrhythmic therapy for atrial fibrillation: A review. Consilium Medicum. 2024;26(10):656–660. DOI: 10.26442/20751753.2024.10.202902

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенное нарушение сердечного ритма, встречающееся в клинической практике [1]. Во всех странах отмечается непрерывный рост заболеваемости ФП. Частота возникновения ФП возрастает с увеличением возраста населения, поэтому ее часто называют «аритмией дедушек» [2]. Популяционные исследования выявили, что распространенность заболевания составляет менее 1% у больных моложе 60 лет и более 6% у пациентов старше 60 лет [3]. В последние 10 лет значительно увеличилось число больных с рецидивирующим течением ФП, что связано с изменением этиологии данного нарушения сердечного ритма [4].

Несмотря на появление и активное развитие интервенционных методов лечения аритмий, до настоящего времени применение антиаритмических препаратов (ААП) для восстановления и удержания синусового ритма является наиболее значимым и востребованным у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП. В боль-

шом ретроспективном исследовании Т. Markman и соавт. показано, что с 2004 по 2016 г. частота назначений ААП практически утроилась [5].

Увеличение потребности в ААП обусловлено как ростом заболеваемости ФП, так и улучшением диагностики аритмий [6]. С одной стороны, рост распространенности ФП можно частично объяснить старением населения, пандемией ожирения и увеличением числа коморбидных пациентов [7]. С другой стороны, все более широкое использование методов скрининга и улучшение выявления ФП с помощью мобильных медицинских устройств способствовали увеличению частоты постановки диагноза аритмий [8, 9].

Результаты многоцентровых рандомизированных клинических исследований свидетельствуют о том, что раннее назначение антиаритмической терапии (ААТ) для восстановления и удержания синусового ритма улучшает прогноз пациентов с ФП [10–13]. Однако, несмотря на

Информация об авторе / Information about the author

✉Тарзиманова Аида Ильгизовна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: tarzimanova@mail.ru

✉Aida I. Tarzimanova – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: tarzimanova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9536-8307

возросшую потребность в антиаритмических средствах, число новых ААП в последние годы было очень ограниченным.

В современных рекомендациях по лечению пациентов с ФП сформулированы следующие принципы медикаментозной ААТ:

- 1) целью ААТ является уменьшение симптомов ФП, а не улучшение прогноза здоровья и жизни;
- 2) эффективность ААТ, направленной на удержание синусового ритма, невысока;
- 3) эффективная ААТ приводит к уменьшению, а не к полному исчезновению рецидивов ФП;
- 4) если один ААП оказывается неэффективным, клинически приемлемый результат может быть достигнут при помощи другого препарата;
- 5) аритмогенные или экстракардиальные побочные эффекты ААП встречаются довольно часто;
- 6) безопасность, а не эффективность должна в первую очередь определять выбор ААП.

Для восстановления синусового ритма при пароксизмах ФП в настоящее время рекомендованы пропafenон, амиодарон, Рефралон и Новокаиномид. У пациентов без тяжелой органической патологии сердца препаратом выбора является пропafenон. Помимо свойств препаратов IC-класса по классификации Vaughan–Williams (1971 г.) пропafenон сочетает в себе еще и свойства антиаритмических средств II, III, IV классов. Основным электрофизиологическим эффектом пропafenона является блокада трансмембранных натриевых каналов. Пропafenон вызывает дозозависимое снижение скорости деполяризации, угнетает фазу 0 потенциала действия и его амплитуду в волокнах Пуркинье, что приводит к удлинению эффективного рефрактерного периода в предсердиях [14].

Структурная организация молекулы пропafenона схожа с антагонистами β -адренорецепторов, в связи с чем он обладает легким β -блокирующим эффектом (соответствует примерно 1/40 части активности пропранолола). Кроме того, основные метаболиты пропafenона – 5-гидроксипропafenон и N-дипропилпропafenон оказывают умеренно блокирующее действие на кальциевые каналы. Для купирования пароксизма ФП пропafenон может применяться в виде внутривенной нагрузочной дозы из расчета 2 мг/кг в течение 10 мин или в таблетированной форме в дозе 450–600 мг [1, 3].

Исследование ПРОМЕТЕЙ-ИНСК посвящено изучению эффективности и безопасности пропafenона и амиодарона для восстановления синусового ритма у пациентов с пароксизмальной формой ФП на догоспитальном этапе [15]. В данную работу включены 388 пациентов, которым для купирования пароксизма ФП вводился внутривенно струйно амиодарон (I группа) или пропafenон (Пропанорм) – II группа. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, показателям электрокардиограммы, аритмологическому анамнезу и сопутствующей патологии. Эффективность ААТ оценивалась до восстановления синусового ритма в течение 24 ч наблюдения. При введении амиодарона эффективность купирования пароксизма ФП составила 61,7%, в группе пациентов, получавших пропafenон (Пропанорм), – 77,6% ($p < 0,05$). Среднее время восстановления синусового ритма при внутривенном введении пропafenона (Пропанорма) составило 22 мин, что было достоверно меньше, чем при внутривенном введении амиодарона – 110 мин ($p = 0,0001$). Тяжелых нежелательных побочных эффектов не наблюдалось [15].

Фармакодинамика пропafenона позволяет назначать препарат в таблетированной форме в виде нагрузочной дозы 450–600 мг и использовать его в амбулаторных условиях самостоятельно пациентом. Быстрое восстановление синусового ритма после приема пропafenона, отсутствие тяжелых побочных эффектов и необходимости в госпита-

лизации позволяют значительно улучшить качество жизни больных. Преимущество стратегии «таблетка в кармане» при приеме пропafenона состоит в быстром и безопасном восстановлении синусового ритма самостоятельно больными в амбулаторных условиях и уменьшении стоимости затрат на медицинское обслуживание [1].

В многоцентровом исследовании «Прометей» доказана эффективность купирования пароксизма ФП при пероральном приеме нагрузочной дозы 600 мг пропafenона (Пропанорма). Синусовый ритм был восстановлен у 81% пациентов, время восстановления составило в среднем 210 ± 50 мин. Авторы сделали вывод, что назначение пропafenона в дозе 600 мг внутрь является эффективным методом восстановления синусового ритма у больных с персистирующей формой ФП [16].

Для купирования пароксизмов ФП у больных с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) менее 40% рекомендовано использовать амиодарон – ААП III класса [1]. Амиодарон вводится внутривенно из расчета 5–7 мг на 1 кг массы тела в течение 1–2 ч, максимальная суточная доза составляет 1200 мг. Показатель эффективности купирования аритмии носит дозозависимый характер и составляет 34–69% [17]. Быстрого восстановления синусового ритма при назначении амиодарона не происходит, так как максимальный эффект препарата развивается через 12–24 ч. Именно поэтому применение амиодарона для купирования ФП на догоспитальном этапе нецелесообразно.

Новый отечественный ААП III класса Рефралон обладает высокой эффективностью в купировании пароксизмов ФП. В исследовании Д.А. Гаглоевой и соавт. показано, что при использовании рефралона отмечено восстановление синусового ритма у 96,7% больных с ФП [18]. Применение Рефралона при пароксизмальной форме ФП находится в стадии изучения, однако с учетом потенциального риска развития проаритмических эффектов Рефралон может использоваться только в условиях специализированных палат интенсивного наблюдения с возможностью постоянного мониторингирования электрокардиограммы.

Прокаинамид для купирования ФП в настоящее время относится к препаратам 2-й линии. Пациентам с ФП и постинфарктным кардиосклерозом, сниженной систолической функцией ЛЖ или с любыми проявлениями сердечной недостаточности, а также при гипертрофии миокарда ЛЖ, превышающей 14 мм по данным эхокардиографии, не рекомендовано применение прокаинамида для восстановления синусового ритма в связи с высоким риском аритмогенного действия этого препарата [1].

Целью длительной медикаментозной ААТ является сохранение синусового ритма прежде всего для улучшения симптомов, ассоциированных с ФП. Назначение медикаментозной ААТ примерно удваивает вероятность поддержания синусового ритма по сравнению с плацебо.

Среди всех ААП IC-класса наибольшую доказательную базу имеет пропafenон, к менее изученным относят Аллапинин и Этацизин. В российском исследовании «ПРОСТОР» пропafenон (Пропанорм) продемонстрировал высокую эффективность и безопасность при удержании синусового ритма по сравнению с амиодароном [19]. Благоприятными факторами при длительном приеме пропafenона можно считать его низкую органотоксичность. Период полувыведения пропafenона составляет в среднем 10 ч, препарат не кумулируется в тканях и хорошо переносится больными. Продолжительность приема пропafenона не имеет ограничений, проспективное наблюдение больных, получавших терапию пропafenоном, не обнаружило проявлений тяжелых побочных эффектов [19]. Учитывая короткий период полувыведения и отсутствие кумулятивных свойств, препарат может назначаться длительно, на протяжении многих лет.

При длительном приеме пропафенона для профилактики рецидивов ФП используют следующие схемы лечения:

- начинать прием препарата следует с минимальной суточной дозы по 150 мг пропафенона 3 раза в день;
- при появлении рецидивов аритмии возможно увеличение дозы до 300 мг пропафенона 2 раза в день;
- у больных с избыточной массой тела или при частых длительных пароксизмах ФП максимальная суточная доза может достигать 900 мг, в таком случае желательно назначать по 300 мг пропафенона 3 раза в день.

Соталол рекомендован для профилактики рецидивов ФП у пациентов без тяжелого органического поражения сердца с сохранной ФВ ЛЖ. По эффективности в профилактике рецидивов ФП он уступает амиодарону [20]. Риск проаритмического действия соталола более высок у женщин, пациентов с сердечной недостаточностью, при выраженной гипертрофии миокарда ЛЖ, брадикардии, дисфункции почек, гипокалиемии или гипомagneмией. Учитывая возможность проаритмогенного действия при длительном приеме соталола, рекомендован мониторинг интервала QT, уровня калия в крови и клиренса креатинина [1].

Амиодарон – эффективный ААП для удержания синусового ритма при пароксизмальной и персистирующей формах ФП, в том числе у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и низкой ФВ ЛЖ [21]. Его длительное применение может быть ограничено из-за опасности возникновения экстракардиальных побочных эффектов [22], поэтому в большинстве случаев амиодарон рассматривается в качестве препарата 2-й линии при неэффективности других антиаритмических средств.

Будущее ААП

Основная проблема разработки ААП для фармацевтической промышленности – дорогостоящий и длительный процесс доклинических и клинических исследований [4, 23]. Появление новых интервенционных методов лечения аритмий, которые позволили снизить частоту рецидивов ФП по сравнению с доступными в настоящее время ААП, препятствовало развитию новых медикаментозных средств [24]. Поэтому в настоящее время количество ААП, находящихся в стадии доклинической разработки и клинических исследований, невелико.

Одной из наиболее перспективных групп препаратов, обладающих высокой антиаритмической активностью при ФП, являются блокаторы SK-каналов. В течение последних 20 лет изучение SK-каналов малой проводимости вызывало большой интерес из-за их очевидной предсердной селективности. Известно, что SK-каналы, экспрессируемые во всех отделах сердца, играют важную роль в реполяризации предсердий, но не желудочков [25]. Многочисленные доклинические исследования продемонстрировали антиаритмические эффекты ингибирования SK-каналов для купирования ФП, а также предотвращение повторного возникновения аритмии за счет увеличения продолжительности потенциала действия и эффективного рефрактерного периода [26–28]. Антиаритмический эффект ингибиторов SK-каналов отмечен даже при длительном пароксизме ФП в эксперименте на животных [27].

В ряде фундаментальных исследований показано, что активность трансмембранного тока ионов калия и кальция повышена у пациентов с персистирующей ФП из-за усиленного транспорта SK-каналов к сарколемме [26, 28]. Сокращение продолжительности потенциала действия в результате усиления тока в SK-каналах способствует повторному возникновению ФП, подтверждая важность дальнейшей разработки блокаторов SK-каналов как для кардиоверсии, так и для сохранения синусового ритма у пациентов с ФП [29].

В настоящее время завершились клинические исследования I и II фазы блокатора SK-каналов AP30663 [30, 31]. Препарат доказал свою безопасность и хорошую переносимость при внутривенном введении: помимо зарегистрированных побочных эффектов, связанных с местом инфузии, которые были умеренными и временными, препарат AP30663 вызывал небольшое и преходящее удлинение скорректированного интервала QT примерно на 18 мс [30]. Исследование II фазы нового блокатора SK-каналов продемонстрировало высокую эффективность и безопасность фармакологической кардиоверсии у пациентов с недавно возникшей ФП [31]. В исследование были включены 63 пациента, которые наблюдались в течение 30 дней. Серьезных побочных эффектов, включая желудочковые аритмии, не наблюдалось [31].

Вегетативная нервная система играет важную роль в патогенезе ФП. Известно, что повышение активности ацетилхолин-зависимого K^+ -тока ($I_{K_{ACH}}$) способствует повышению возбудимости предсердной ткани и приводит к развитию ФП [32]. Несмотря на многообещающие антиаритмические эффекты блокаторов $I_{K_{ACH}}$ в отношении купирования ФП на многочисленных моделях животных [33, 34], клинические эффекты препаратов данной группы у людей еще не доказаны.

Заключение

Таким образом, в настоящее время наиболее эффективными и безопасными препаратами для купирования пароксизмов ФП и удержания синусового ритма являются препараты IC и III классов по классификации Vaughan-Williams. Разработка новых ААП дает надежды на появление эффективного и безопасного средства для купирования и профилактики ФП, что позволит значительно улучшить качество жизни пациентов и их прогноз.

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

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

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

Author's contribution. The author declare the compliance of her 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.

Литература/References

1. 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. 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
2. Кушаковский М.С. Аритмии сердца: руководство для врачей. СПб.: Фолиант, 2007 [Kushakovskii MS. Aritmii serdtsa: rukovodstvo dlia vrachei. Saint Petersburg: Foliant, 2007 (in Russian)].
3. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020;ehaa612. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612
4. Saljić A, Heijman J, Dobrev D. Recent Advances in Antiarrhythmic Drug Therapy. *Drugs*. 2023;83(13):1147-60. DOI:10.1007/s40265-023-01923-3
5. Markman TM, Geng Z, Epstein AE, et al. Trends in antiarrhythmic drug use among patients in the United States between 2004 and 2016. *Circulation*. 2020;141(11):937-9. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044109
6. Kalarus Z, Mairesse GH, Sokal A, et al. Searching for atrial fibrillation: looking harder, looking longer, and in increasingly sophisticated ways. An EHRA position paper. *Europace*. 2023;25(1):185-98. DOI:10.1093/europace/euac144

7. Kornej J, Börschel CS, Benjamin EJ, Schnabel RB. Epidemiology of atrial fibrillation in the 21st century: novel methods and new insights. *Circ Res.* 2020;127(1):4-20. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.120.316340
8. Hermans ANL, Gawalko M, Dohmen L, et al. Mobile health solutions for atrial fibrillation detection and management: a systematic review. *Clin Res Cardiol.* 2022;111(5):479-91. DOI:10.1007/s00392-021-01941-9
9. Noubiap JJ, Agbaedeng TA, Kamtchum-Tatuene J, et al. Rhythm monitoring strategies for atrial fibrillation detection in patients with cryptogenic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2021;34:100780.
10. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al. Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2020;383(14):1305-16. DOI:10.1056/NEJMoa2019422
11. Rillig A, Borof K, Breithardt G, et al. Early rhythm control in patients with atrial fibrillation and high comorbidity burden. *Circulation.* 2022;146(11):836-47. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060274
12. Jensen M, Suling A, Metzner A, et al. Early rhythm-control therapy for atrial fibrillation in patients with a history of stroke: a subgroup analysis of the EAST-AFNET 4 trial. *Lancet Neurol.* 2023;22(1):45-54. DOI:10.1016/S1474-4422(22)00436-7
13. Rillig A, Magnussen C, Ozga AK, et al. Early rhythm control therapy in patients with atrial fibrillation and heart failure. *Circulation.* 2021;144(11):845-58. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056323
14. Funck-Brentano C, Kroemer HK, Lee JT, Roden DM. Propafenone. *N Engl J Med.* 1990;322(8):518-25. DOI:10.1056/NEJM199002223220806
15. Тарасов А.В., Косых С.А., Бушуева Е.В., и др. Сравнение эффективности инъекционных форм антиаритмических препаратов пропафенона и амиодарона при проведении фармакологической кардиоверсии пароксизмальной фибрилляции предсердий. *Consilium Medicum.* 2019;21(1):81-6 [Tarasov AV, Kosykh SA, Bushueva EV, et al. Comparison of antiarrhythmic medications propafenone and amiodarone injection forms effectiveness in medicamentous cardioversion of paroxysmal atrial fibrillation. *Consilium Medicum.* 2019;21(1):81-6 (in Russian)].
16. Фомина И.Г., Тарзимова А.И., Ветлужский А.В., и др. Пропафенон при восстановлении и сохранении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. «ПРОМЕТЕЙ» – открытое мультицентровое исследование в РФ. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2006;2(1):37-40 [Fomina IG, Tarzimanova AI, Vetluzsky AV, et al. Propafenone for sinus rhythm recovery and support in patients with persistent form of auricular fibrillation. "PROMETHEUS" – opened multicenter study in Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2006;2(1):37-40 (in Russian)].
17. Khan IA, Mehta NJ, Gowda RM. Amiodarone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2003;89(2-3):239-48. DOI:10.1016/s0167-5273(02)00477-1
18. Галоева Д.А., Дзаурова Х.М., Зельберг М.А., и др. Предварительные результаты проспективного рандомизированного исследования по сравнению эффективности и безопасности рефралона и амиодарона при кардиоверсии у больных пароксизмальной формой фибрилляции и трепетания предсердий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2023;22(4):3527 [Gagloeva DA, Dzaurova KhM, Zelberg MA, et al. Preliminary results of a prospective randomized study comparing the efficacy and safety of refralon and amiodarone in cardioversion in patients with paroxysmal atrial fibrillation and flutter. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023;22(4):3527 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2023-3527
19. Миллер О.Н., Старичков С.А., Поздняков Ю.М., и др. Эффективность и безопасность применения пропафенона (Пропанорма) и амиодарона (Кордарона) у больных с фибрилляцией предсердий на фоне артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией левого желудочка. *Российский кардиологический журнал.* 2010;4(56-71) [Miller ON, Starichkov SA, Pozdnyakov YuM, et al. Effectiveness and safety of propafenone (Propanorm®) and amiodarone (Cordarone®) in patients with atrial fibrillation, arterial hypertension, coronary heart disease, and chronic heart failure with intact left ventricular systolic function. *Russian Journal of Cardiology.* 2010;4(56-71) (in Russian)].
20. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2005;352:1861-72.
21. Khand AU, Rankin AC, Kaye GC, Cleland JG. Systematic review of the management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Eur Heart J.* 2000;21(8):614-32. DOI:10.1053/euhj.1999.1767
22. Valembois L, Audureau E, Takeda A, et al. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;9(9):CD005049. DOI:10.1002/14651858.CD005049.pub5
23. Murteira S, Ghezaiel Z, Karray S, Lamure M. Drug reformulations and repositioning in pharmaceutical industry and its impact on market access: reassessment of nomenclature. *J Mark Access Health Policy.* 2013;1.

24. Andrade JG, Wells GA, Deyell MW, et al. Cryoablation or drug therapy for initial treatment of atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2021;384(4):305-15. DOI:10.1056/NEJMoa2029980
25. Darkow E, Nguyen TT, Stolina M, et al. Small conductance Ca^{2+} -activated K^+ (SK) channel mRNA expression in human atrial and ventricular tissue: comparison between donor, atrial fibrillation and heart failure tissue. *Front Physiol*. 2021;12:650964. DOI:10.3389/fphys.2021.650964
26. Gatta G, Sobota V, Citeri C, et al. Effective termination of atrial fibrillation by SK channel inhibition is associated with a sudden organization of fibrillatory conduction. *Europace*. 2021;23(11):1847-59. DOI:10.1093/europace/euab125
27. Diness JG, Skibsbjerg L, Simó-Vicens R, et al. Termination of vernakalant-resistant atrial fibrillation by inhibition of small-conductance Ca^{2+} -activated K^+ channels in pigs. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10(10):e005125. DOI:10.1161/CIRCEP.117.005125
28. Fenner MF, Gatta G, Sattler S, et al. Inhibition of small-conductance calcium-activated potassium current (IK, Ca) leads to differential atrial electrophysiological effects in a Horse Model of persistent atrial fibrillation. *Front Physiol*. 2021;12:614483. DOI:10.3389/fphys.2021.614483
29. Heijman J, Zhou X, Morotti S, et al. Enhanced Ca^{2+} -dependent SK-channel gating and membrane trafficking in human atrial fibrillation. *Circ Res*. 2023;132(9):e116-33. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.122.321858
30. Gal P, Klaassen ES, Bergmann KR, et al. First clinical study with AP30663 – a $\text{K}_{\text{Ca}2}$ channel inhibitor in development for conversion of atrial fibrillation. *Clin Transl Sci*. 2020;13(6):1336-44. DOI:10.1111/cts.12835
31. Acesion. Positive phase 2 data from atrial fibrillation clinical trial – primary endpoint met 2023. Available at: <https://www.acesionpharma.com/post/positive-phase-2-data-from-atrial-fibrillation-clinical-trial-primary-endpoint-met>. Accessed: 11.07.2024.
32. Dobrev D, Friedrich A, Voigt N, et al. The G protein-gated potassium current I_{K} , ACh is constitutively active in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation*. 2005;112(24):3697-706. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.575332
33. Makary S, Voigt N, Maguy A, et al. Differential protein kinase C isoform regulation and increased constitutive activity of acetylcholine-regulated potassium channels in atrial remodeling. *Circ Res*. 2011;109(9):1031-43. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.111.253120
34. Voigt N, Friedrich A, Bock M, et al. Differential phosphorylation-dependent regulation of constitutively active and muscarinic receptor-activated I_{K} , ACh channels in patients with chronic atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2007;74(3):426-37. DOI:10.1016/j.cardiores.2007.02.009

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.07.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.10.2024



OMNIDOCTOR.RU

Кардиомиопатия, ассоциированная с приемом анаболических андрогенных стероидов: клинический случай

К.В. Чарая[✉], Т.Н. Эрдниев, Г.Д. Макаренко, М.И. Чашкина, Н.А. Гогиберидзе, А.Ш. Думикян, Д.Ю. Щекочихин, П.Ш. Чомахидзе, М.Г. Полтавская, Д.А. Андреев

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

Аннотация

Применение анаболических андрогенных стероидов (ААС) в супрафизиологических дозах связано с рядом неблагоприятных эффектов на сердечно-сосудистую систему. В представленном клиническом случае у спортсмена-бодибилдера, злоупотребляющего ААС, развилась сердечная недостаточность со снижением фракции выброса левого желудочка до 20%. Особенностью случая является восстановление фракции выброса левого желудочка под влиянием медикаментозной терапии и отказа от употребления ААС с последующим снижением после возобновления приема препаратов. В данном случае мы наблюдали два типа поражения миокарда – как ишемического, так и неишемического характера.

Ключевые слова: андрогенные стероиды, сердечная недостаточность, миокард

Для цитирования: Чарая К.В., Эрдниев Т.Н., Макаренко Г.Д., Чашкина М.И., Гогиберидзе Н.А., Думикян А.Ш., Щекочихин Д.Ю., Чомахидзе П.Ш., Полтавская М.Г., Андреев Д.А. Кардиомиопатия, ассоциированная с приемом анаболических андрогенных стероидов: клинический случай. Consilium Medicum. 2024;26(10):661–665. DOI: 10.26442/20751753.2024.10.202890

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

CASE REPORT

Cardiomyopathy associated with the use of anabolic androgenic steroids. Case report

Kristina V. Charaya[✉], Tamerlan N. Erdniev, Galina D. Makarenko, Maria I. Chaskina, Nana A. Gogiberidze, Anait Sh. Dumikyan, Dmitry Yu. Shchekochikhin, Petr Sh. Chomakhidze, Maria G. Poltavskaya, Denis A. Andreev

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

Abstract

The use of anabolic androgenic steroids (AAS) in supraphysiologic doses is associated with a number of adverse effects on the cardiovascular system. In the presented clinical case, a bodybuilder athlete abusing AAS developed heart failure with a decrease in left ventricular ejection fraction of up to 20%. The peculiarity of the case is the recovery of left ventricular ejection fraction under the influence of drug therapy and withdrawal from AAS use with subsequent decrease after resumption of drug intake. In this case, we observed two types of myocardial damage – both ischemic and non-ischemic.

Keywords: androgenic steroids, heart failure, myocardium

For citation: Charaya KV, Erdniev TN, Makarenko GD, Chaskina MI, Gogiberidze NA, Dumikyan ASH, Shchekochikhin DYU, Chomakhidze PSH, Poltavskaya MG, Andreev DA. Cardiomyopathy associated with the use of anabolic androgenic steroids. Case report. Consilium Medicum. 2024;26(10):661–665. DOI: 10.26442/20751753.2024.10.202890

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Чарая Кристина Вахтанговна** – ассистент каф. кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: charaya9716@gmail.com

Эрдниев Тамирлан Николаевич – студент ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Макаренко Галина Дмитриевна – ординатор каф. кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Чашкина Мария Игоревна – канд. мед. наук, доц. каф. кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Гогиберидзе Нана Автандиловна – ассистент каф. кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Думикян Анаит Шаликовна – канд. мед. наук, врач-кардиолог ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Щекочихин Дмитрий Юрьевич – канд. мед. наук, доц. каф. кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

[✉]**Kristina V. Charaya** – Assistant, Sechenov First Moscow State Medical University. E-mail: charaya9716@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7071-5752

Tamerlan N. Erdniev – Student, Sechenov First Moscow State Medical University. ORCID: 0000-0003-4253-1646

Galina D. Makarenko – Resident, Sechenov First Moscow State Medical University. ORCID: 0009-0003-4567-4076

Maria I. Chaskina – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University. ORCID: 0000-0002-9593-6148

Nana A. Gogiberidze – Assistant, Sechenov First Moscow State Medical University

Anait Sh. Dumikyan – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University. ORCID: 0000-0002-7580-3401

Dmitry Yu. Shchekochikhin – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University. ORCID: 0000-0002-8209-2791

Введение

Анаболические андрогенные стероиды (ААС) нередко применяются спортсменами и бодибилдерами для улучшения композиции тела и физической выносливости [1]. В литературе описан ряд неблагоприятных эффектов супрафизиологических доз ААС на сердечно-сосудистую систему, в том числе развитие кардиомиопатии (КМП) и ишемической болезни сердца (ИБС) [2]. Мы представляем клинический случай, включающий 5-летний период наблюдения за пациентом, злоупотребляющим ААС.

Клинический случай

Пациент 49 лет считал себя здоровым до мая 2019 г., профессионально занимался бодибилдингом в течение 20 лет. С 2015 г. принимал курсами ААС (тренболон 150 мг/нед, Винстрол 100 мг/нед, тестостерона пропионат 150 мг/нед, Примобалан 400 мг/нед). С мая 2019 г. пациент отметил появление и постепенное прогрессирование одышки и отеков нижних конечностей, в связи с чем был госпитализирован.

По данным медицинской документации при поступлении артериальное давление (АД) составляло 125/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 110/мин, SpO_2 – 98%. Объективно – отеки нижних конечностей до нижней 1/3 бедра. Электрокардиограмма (ЭКГ) пациента при поступлении представлена на рис. 1, а.

Общий клинический, биохимический анализ крови и общий анализ мочи пациента – без особенностей. При проведении эхокардиографии (ЭхоКГ) определялась выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ) со снижением фракции выброса (ФВ) ЛЖ до 20% и диффузным гипокинезом стенок ЛЖ. Детальное описание данных ЭхоКГ представлено в табл. 1.

По данным компьютерной томографии грудной клетки с внутривенным контрастированием данных за острую тромбоэмболию легочной артерии не получено. Пациенту диагностирована острая декомпенсация сердечной недостаточности (СН), проводилось лечение петлевыми диуретиками. На фоне терапии симптоматика разрешилась, пациент выписан с рекомендациями приема лекарственной терапии (карведилол, спиронолактон, торасемид, лозартан).

После выписки пациент принимал перечисленную терапию и прекратил употреблять ААС. На фоне лечения отмечал значительное уменьшение выраженности одышки и отсутствия отеков нижних конечностей. В июле 2019 г. при проведении плановой ЭхоКГ (рис. 2, а) отмечена положительная динамика в виде уменьшения выраженности гипертрофии ЛЖ, повышения ФВ ЛЖ до 31%, повышения интеграла линейной скорости в выносящем тракте ЛЖ до 6,8 см, улучшения сократимости правого желудочка (ПЖ). Сохранились дилатация камер сердца и средней тяжести митральная и трикуспидальная недостаточность (см. табл. 1).

Пациент продолжил рекомендованное лечение, ААС не употреблял, отмечал отсутствие симптомов СН. В 2021 г. пациенту вновь выполнена ЭхоКГ (рис. 2, б), по данным которой значение ФВ ЛЖ составляло 62%, систолическое

Таблица 1. Данные ЭхоКГ

Период	Май 2019 г.	Июль 2019 г.	2021 г.	2024 г.
КДР ЛЖ, см	7	–	–	7,2
МЖП, см	1,7	1,3	1,1	1,5
ЗС ЛЖ, см	1,7	1,3	1,1	1,4
КДО ЛЖ, мл	258	206	138	333
КСО ЛЖ, мл	207	150		229
ФВ ЛЖ, %	20	31	62	31
VTI, см	–	6,8	17	11
ИММ, г/м	359	–	–	–
Объем ЛП, мл	137	128	90	109
ПЖ	КДР 4,3 см, свободная стенка ПЖ 9 мм	TAPSE 2,1 см	–	33 см; TAPSE 2 см
Клапаны	Выраженная митральная и трикуспидальная регургитация. Выраженная недостаточность легочного клапана	МК ст. рег. 2, ТК ст. рег. 2, ЛК ст. рег. 1	–	АК ст. рег. 1, МК ст. рег. 2, ТК ст. рег. 2
СДЛА, мм рт. ст.	85	44	25	28

Примечание. КДР – конечно-диастолический размер, ЗС – задняя стенка, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, ИММ – индекс массы миокарда, ЛП – левое предсердие, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, VTI – Velocity Time Integral, TAPSE – Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion, МК – митральный клапан, ТК – трикуспидальный клапан, ЛК – легочный клапан, АК – аортальный клапан.

давление в легочной артерии – 25 мм рт. ст., толщина стенок ЛЖ уменьшилась до 11 мм (см. табл. 1).

После нормализации параметров эхокардиограммы пациент самостоятельно отменил все лекарственные препараты, возобновил прием ААС и занятия бодибилдингом. При плановом амбулаторном визите к кардиологу в апреле 2024 г. он отмечал отсутствие жалоб и удовлетворительную переносимость физических нагрузок. Данные осмотра без особенностей, АД 125/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 110/мин, SpO_2 98%. ЭКГ пациента представлена на рис. 1, б. В анализах обращала на себя внимание дислипидемия (общий холестерин 5,5 ммоль/л, липопротеины высокой плотности 1,16 ммоль/л, липопротеины низкой плотности 3,79 ммоль/л), в остальном без особенностей.

При проведении ЭхоКГ (см. рис. 2, б) выявлено снижение ФВ ЛЖ до 31%, выраженная дилатация камер сердца без наличия локальных нарушений сократимости (см. табл. 1).

Пациенту выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с внутривенным контрастированием, по данным которой ФВ ЛЖ составляла 14%, сократимость ЛЖ была снижена диффузно. Межжелудочковая перегородка (МЖП) в базальном и среднем сегментах равнялась 12–13 мм, толщина остальных стенок ЛЖ – 9–10 мм. Наблюдалось 2 типа накопления контраста в миокарде ЛЖ:

Чомахидзе Петр Шалвович – д-р мед. наук, проф. каф. кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

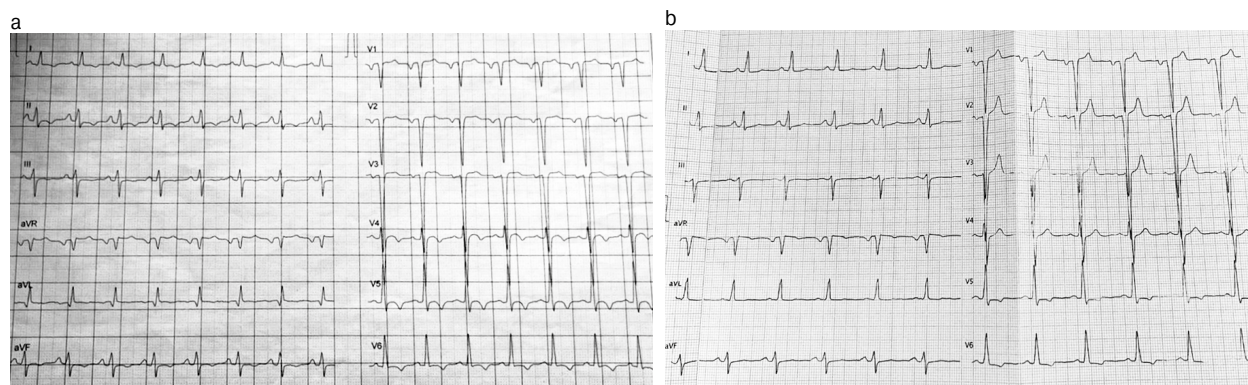
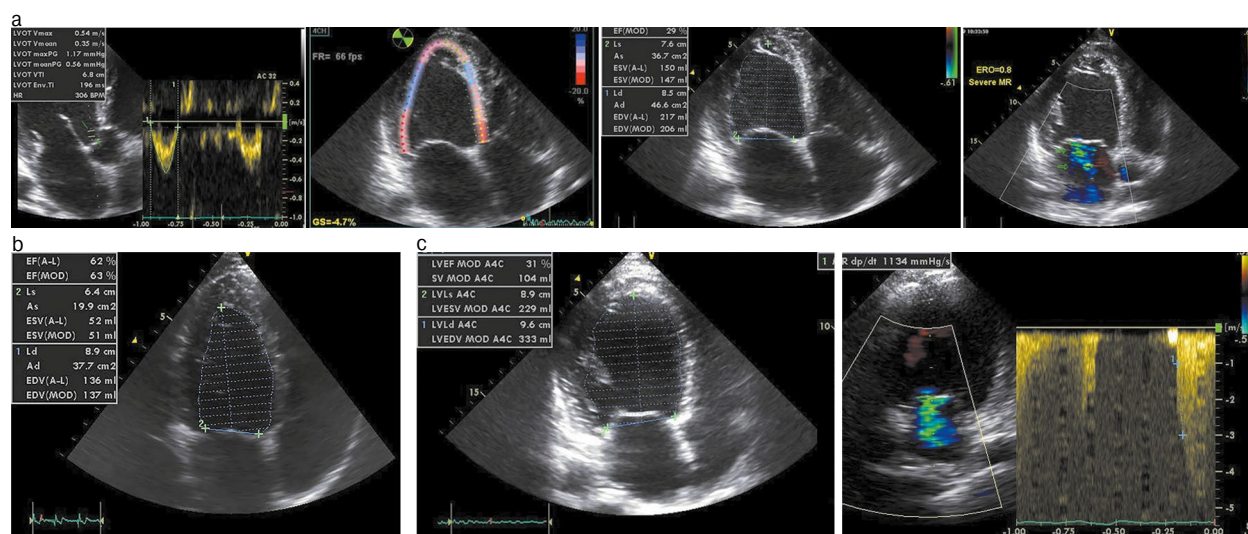
Полтавская Мария Георгиевна – д-р мед. наук, проф. каф. кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Андреев Денис Анатольевич – д-р мед. наук, проф. каф. кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

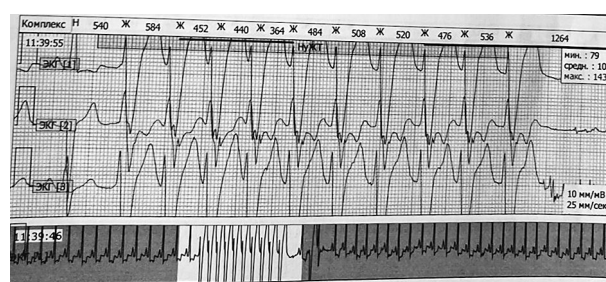
Petr Sh. Chomakhidze – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University. ORCID: 0000-0003-1485-6072

Maria G. Poltavskaya – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University. ORCID: 0000-0003-4463-2897

Denis A. Andreev – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University. ORCID: 0000-0002-0276-7374

Рис. 1. ЭКГ пациента: а – при госпитализации в 2019 г.; б – в 2024 г.**Рис. 2. ЭхоКГ пациента: а – в 2019 г.; б – в 2021 г.; в – в 2024 г.****Рис. 3. МРТ пациента.**

интрамиокардиальное линейной формы в базальном и среднем сегментах по типу «стрии» и трансмуральное в передней стенке среднего сегмента, передней стенке и передних отделах боковой стенки апикального сегмента (рис. 3).

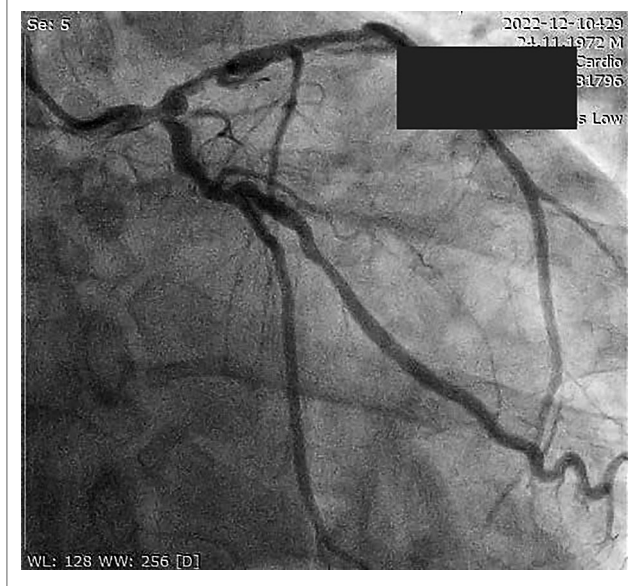
Рис. 4. Фрагмент мониторинга ЭКГ по Холтеру.

При мониторингировании ЭКГ по Холтеру (24 ч) выявлено 7900 одиночных желудочковых экстрасистол, в том числе по типу бигеминии (2276) и тригеминии (3), а также одна короткая пробежка желудочковой тахикардии (3 комплекса) с частотой желудочковых сокращений 200 уд/мин (рис. 4).

По данным коронарографии (КАГ) у пациента имелось многососудистое поражение коронарных артерий (КА) с критическим стенозом передней нисходящей, 1-й диагональной и огибающей артерии (рис. 5). Подробное описание КАГ представлено в табл. 2.

В связи с наличием трансмурального рубца большой площади переднебоковой и перегородочной локализации от проведения реваскуляризации решено воздержаться. Пациенту вновь инициирована лекарственная терапия (ацетилсалициловая кислота, амиодарон, эплеренон, карведилол, дапаглитозин, сакубитрил + валсартан, розувастатин, эзетимиб) с рекомендацией постепенной титрации

Рис. 5. КАГ пациента.



препаратов до целевых доз и консультацией аритмолога для решения вопроса об установке имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД).

Заключительный диагноз звучал следующим образом. Основной: 1. ИБС: постинфарктный кардиосклероз. Стенозирующий атеросклероз КА. 2. Стероид-ассоциированная КМП. Фоновый: Дислипидемия. Осложнение: хроническая сердечная недостаточность I функционального класса (ФВ ЛЖ 32%). Нарушение ритма сердца: желудочковая экстрасистолия. Пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии.

Спустя 2 нед после выписки пациенту установлен ИКД. На протяжении 2 мес после выписки проводилась титрация доз назначенных препаратов, пациент настроен на продолжение лекарственного лечения и отказ от употребления ААС.

Обсуждение

ААС представляют собой группу синтетических препаратов, полученных на основе тестостерона и обладающих анаболической и андрогенной активностью [3]. Супрафизиологические дозы ААС нередко применяются спортсменами и бодибилдерами для улучшения физической выносливости и композиции тела [1]. Известно, что в США число лиц, злоупотребляющих ААС, составляет более 3 млн [4]. Распространенность применения ААС в Российской Федерации неизвестна, однако согласно данным анонимного анкетирования мужчин, проведенного Н.П. Лихоносовым и соавт. [5] в тренажерных залах Санкт-Петербурга, каждый 4-й посетитель имеет опыт применения ААС.

За последние годы в литературе все чаще встречается описание неблагоприятного влияния злоупотребления ААС на сердечно-сосудистую систему. Данные обсервационных исследований говорят об ускоренном развитии атеросклероза, а также гипертрофии и дисфункции миокарда на фоне злоупотребления ААС [2]. Обращают на себя внимание многочисленные случаи внезапных сердечных смертей на фоне приема супрафизиологических доз ААС [6]. Нами продемонстрирован случай, когда кардиотоксичность ААС проявилась развитием гипертрофии и фиброза миокарда, выраженной систолической дисфункцией и ускоренным развитием атеросклероза, что привело к инфаркту миокарда (ИМ).

Гипертрофия миокарда у спортсменов и атлетов, употребляющих ААС, широко освещена в виде клинических сообщений и секционных данных [7, 8]. Связь между толщиной миокарда и супрафизиологическими дозами ААС показана в обсервационном исследовании HAARLEM [9], где при

Таблица 2. Данные КАГ

Артерия	Степень поражения
Ствол левой КА	Стеноз в терминальном сегменте (60–65%) с переходом в устья ПНА и ОА
Передняя нисходящая артерия	Стеноз в устье (30%); протяженный стеноз в проксимальном сегменте (80–90%)
Первая диагональная артерия	Субтотальный стеноз в проксимальной трети
Огибающая артерия	Стеноз в устье (80–90%); стеноз проксимального сегмента (70–80%)
Артерия тупого края	Стеноз в устье (50%)
Правая КА	Стеноз в проксимальном сегменте (50%); стеноз среднего сегмента (40–50%)

Примечание. ПНА – передняя нисходящая артерия, ОА – огибающая артерия.

сравнении ЭхоКГ перед началом приема ААС, в конце курса и через год после выявления связь между увеличением толщины ЛЖ и супрафизиологическими дозами ААС.

Одним из предполагаемых механизмов развития гипертрофии миокарда при приеме ААС является прямая стимуляция андрогенных рецепторов кардиомиоцитов [10]. Однако оценка вклада ААС в развитие гипертрофии ЛЖ затруднена тем, что повышение постнагрузки ввиду чрезмерных изометрических нагрузок само по себе способствует утолщению миокарда [11]. Аргументом в пользу независимого от выраженности физических нагрузок действия ААС на миокард являются результаты исследования, проводившегося на профессиональных атлетах [8], по данным которого злоупотребление ААС у таких пациентов связано с большей выраженностью гипертрофии задней стенки ЛЖ и МЖП.

Не менее важным является развитие диастолической дисфункции на фоне приема ААС. В ряде работ [12, 13] отражено снижение отношения Е/А по данным тканевой доплерографии. Диастолическая дисфункция на фоне супрафизиологических доз ААС описана также в проспективных исследованиях HAARLEM [9] и A. Baggish и соавт. [14]. Некоторыми авторами высказывалось предположение, что диастолическая дисфункция ЛЖ в данном случае может быть связана с увеличением системного АД – еще одного возможного побочного эффекта ААС [6]. В противоречии с данным предположением находится тот факт, что диастолическая дисфункция ПЖ при употреблении супрафизиологических доз ААС развивается независимо от наличия легочной гипертензии [2].

Секционные данные и отдельные клинические сообщения говорят о распространенности систолической дисфункции у лиц, злоупотребляющих ААС. Согласно исследованиям HAARLEM [9] и A. Baggish и соавт. [14], статистически значимое снижение ФВ ЛЖ является одним из характерных побочных эффектов ААС. Схожие результаты получены в исследовании T. Luijckx и соавт. [15], где авторы с помощью МРТ сравнивали значения ФВ ЛЖ и ПЖ у спортсменов, принимающих и не принимающих ААС, и здоровых добровольцев. Согласно полученным данным ФВ ЛЖ и ПЖ были статистически значимо ниже в группе спортсменов, злоупотребляющих ААС.

Вопрос обратимости дисфункции миокарда, развившейся на фоне приема ААС, остается открытым. В исследовании A. Baggish и соавт. [14] показана обратимость систолической, но не диастолической дисфункции после отмены ААС. Полная обратимость дисфункции миокарда показана в исследовании HAARLEM [9]. В исследовании [16] показано, что связанная с приемом ААС систолическая дисфункция в целом необратима. В нашем клиническом случае ФВ ЛЖ пациента полностью восстановилась после прекращения приема ААС и инициации лекарственной терапии по поводу СН.

Причины того, что в дальнейшем у пациента снова снизилась ФВ ЛЖ, двояки. С одной стороны, пациент вернулся к прежнему образу жизни и возобновил прием ААС. С другой, наличие трансмурального рубца по данным

МРТ говорит о том, что пациент перенес ИМ, давность которого в настоящее время невозможно определить. Возможная связь ААС с острым коронарным синдромом и ИМ дискуссионна, и имеющиеся на сегодняшний день данные ограничены описанием серии случаев и наблюдательными исследованиями [6]. Однако ускоренное развитие коронарного атеросклероза может являться одним из побочных эффектов употребления супрафизиологических доз ААС [6]. В исследовании [14] продемонстрировано, что применение ААС связано с большим объемом атеросклеротических бляшек в КА у спортсменов, принимающих эти вещества. Примечательно, что объем атеросклеротической бляшки при этом зависел от длительности приема ААС. Повышение индекса коронарного кальция у употребляющих ААС спортсменов показано в исследовании L. Santora и соавт. [17]. Также авторами выявлено, что применение ААС связано с развитием дислипидемии, проявляющейся снижением концентрации липопротеинов высокой плотности и увеличением липопротеинов низкой плотности. Потенциальными механизмами развития ишемии миокарда, связанными с приемом ААС, являются также развитие полицитемии, увеличение образования тромбосана A2 и снижение синтеза простаглицина [6]. В приведенном случае мы наблюдали многососудистое поражение КА у 52-летнего мужчины без артериальной гипертензии, тяжелой дислипидемии, опыта курения табака и отягощенного семейного анамнеза.

По результатам МРТ у нашего пациента выявлено 2 типа накопления контраста в миокарде ЛЖ: интрамиокардиальное в МЖП (наиболее характерное для КМП) и трансмуральное (ишемическое). Ассоциированный с приемом ААС фиброз миокарда описан по данным аутопсии [18]. Как и в нашем случае, секционные данные говорили о преимущественном интрамиокардиальном фиброзе в области МЖП [18, 19]. Поскольку миокардиальный фиброз вносит важный вклад в развитие аритмогенного субстрата и клинически значимых нарушений ритма [20], нашему пациенту рекомендована установка ИКД без предшествующего 3-месячного курса оптимальной медикаментозной терапии.

Заключение

Нами представлен клинический случай, иллюстрирующий комплексное проявление кардиотоксичности ААС. ААС следует рассматривать как одну из причин КМП и ИБС у молодых людей без факторов риска. Для лучшего понимания кардиотоксичности ААС необходимы крупные проспективные исследования.

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. Авторы получили письменное согласие пациента на анализ и публикацию медицинских данных и фотографий.

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. Sagoe D, Molde H, Andreassen CS, et al. The global epidemiology of anabolic-androgenic steroid use: a meta-analysis and meta-regression analysis. *Ann Epidemiol.* 2014;24(5):383-98. DOI:10.1016/j.annepidem.2014.01.009
2. Fadah K, Gopi K, Lingireddy A, et al. Anabolic androgenic steroids and cardiomyopathy: an update. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1214374. DOI:10.3389/fcvm.2023.1214374
3. Bond P, Smit DL, de Ronde W. Anabolic-androgenic steroids: How do they work and what are the risks? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:1059473. DOI:10.3389/fendo.2022.1059473
4. Parkinson AB, Evans NA. Anabolic androgenic steroids: a survey of 500 users. *Med Sci Sports Exerc.* 2006;38(4):644-51. DOI:10.1249/01.mss.0000210194.56834.5d
5. Лихоносов Н.П., Бабенко А.Ю. Медицинский аспект использования анаболических андрогенных стероидов у мужчин, посещающих тренажерные залы Санкт-Петербурга. *Проблемы эндокринологии.* 2019;65(1):Art. no. 1. DOI:10.14341/probl9832
6. Achar S, Rostamian A, Narayan SM. Cardiac and metabolic effects of anabolic-androgenic steroid abuse on lipids, blood pressure, left ventricular dimensions, and rhythm. *Am J Cardiol.* 2010;106(6):893-901. DOI:10.1016/j.amjcard.2010.05.013
7. Sader MA, Griffiths KA, McCredie RJ, et al. Androgenic anabolic steroids and arterial structure and function in male bodybuilders. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(1):224-30. DOI:10.1016/s0735-1097(00)01083-4
8. Dickerman RD, Schaller F, Zachariah NY, McConathy WJ. Left ventricular size and function in elite bodybuilders using anabolic steroids. *Clin J Sport Med.* 1997;7(2):90-3. DOI:10.1097/00042752-199704000-00003
9. Smit DL, Voogel AJ, den Heijer M, de Ronde W. Anabolic Androgenic Steroids Induce Reversible Left Ventricular Hypertrophy and Cardiac Dysfunction. Echocardiography Results of the HAARLEM Study. *Front Reprod Health.* 2021;3:732318. DOI:10.3389/frph.2021.732318
10. Bergink EW, Geelen JA, Turpijn EW. Metabolism and receptor binding of nandrolone and testosterone under in vitro and in vivo conditions. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh).* 1985;271:31-7. DOI:10.1530/acta.0.109s0031
11. Sharma S. Athlete's heart – effect of age, sex, ethnicity and sporting discipline. *Exp Physiol.* 2003;88(5):665-9. DOI:10.1113/eph8802624
12. Nottin S, Nguyen L-D, Terbah M, Obert P. Cardiovascular effects of androgenic anabolic steroids in male bodybuilders determined by tissue Doppler imaging. *Am J Cardiol.* 2006;97(6):912-5. DOI:10.1016/j.amjcard.2005.10.026
13. Krieg A, Scharhag J, Albers T, et al. Cardiac tissue Doppler in steroid users. *Int J Sports Med.* 2007;28(8):638-43. DOI:10.1055/s-2007-964848
14. Baggish AL, Weiner RB, Kanayama G, et al. Cardiovascular Toxicity of Illicit Anabolic-Androgenic Steroid Use. *Circulation.* 2017;135(21):1991-2002. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026945
15. Luijckx T, Velthuis BK, Backx FJ, et al. Anabolic androgenic steroid use is associated with ventricular dysfunction on cardiac MRI in strength trained athletes. *Int J Cardiol.* 2013;167(3):664-8. DOI:10.1016/j.ijcard.2012.03.072
16. Sondergaard EB, Thune JJ, Gustafsson F. Characteristics and outcome of patients with heart failure due to anabolic-androgenic steroids. *Scand Cardiovasc J.* 2014;48(6):339-42. DOI:10.3109/14017431.2014.976837
17. Santora LJ, Marin J, Vangrow J, et al. Coronary calcification in body builders using anabolic steroids. *Prev Cardiol.* 2006;9(4):198-201. DOI:10.1111/j.1559-4564.2006.05210.x
18. Montisci M, El Mazloum R, Cecchetto G, et al. Anabolic androgenic steroids abuse and cardiac death in athletes: morphological and toxicological findings in four fatal cases. *Forensic Sci Int.* 2012;217(1-3):e13-8. DOI:10.1016/j.forsciint.2011.10.032 d
19. Fineschi V, Riezzo I, Centini F, et al. Sudden cardiac death during anabolic steroid abuse: morphologic and toxicologic findings in two fatal cases of bodybuilders. *Int J Legal Med.* 2007;121(1):48-53. DOI:10.1007/s00414-005-0055-9
20. López B, González A, Ravassa S, et al. Circulating Biomarkers of Myocardial Fibrosis: The Need for a Reappraisal. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(22):2449-56. DOI:10.1016/j.jacc.2015.04.026

Статья поступила в редакцию /

The article received:

08.07.2024

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

28.10.2024



OMNIDOCTOR.RU

LOX-1 в роли биологического маркера и терапевтической мишени при сердечно-сосудистой патологии (обзор литературы)

А.М. Алиева^{✉1}, И.Е. Байкова¹, Е.В. Резник¹, Н.В. Теплова¹, Р.К. Валиев², М.Х. Гызыева³, А.Б. Султангалиева¹, И.А. Котикова¹, Н.А. Новикова⁴, С.А. Корвяков⁴, И.Г. Никитин¹

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

²ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логанова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Пятигорск, Россия;

⁴ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия

Аннотация

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) представляют собой глобальную медицинскую, социальную и экономическую проблему. В настоящее время продолжают поиск и изучение новых биологических маркеров, способных обеспечить раннюю диагностику ССЗ, служить лабораторным инструментом оценки эффективности проводимого лечения или использоваться в качестве прогностических маркеров и критериев стратификации риска. Интерес ученых сосредоточен на изучении лектиноподобного рецептора 1-го типа для окисленных липопротеидов низкой плотности (LOX-1) в качестве диагностического и прогностического маркера при ССЗ. В представленном литературном обзоре подчеркивается потенциальная значимость исследования LOX-1 как диагностического и прогностического лабораторного инструмента при ССЗ. Предполагается, что будущие клинические и экспериментальные исследования подтвердят возможность применения LOX-1 в качестве дополнительного неинвазивного инструмента для диагностики и оценки прогноза у пациентов с ССЗ. Модуляция уровней и экспрессии LOX-1 с использованием фармакологических препаратов может оказаться перспективным направлением для терапии ССЗ.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, биологический маркер, окисленные липопротеиды низкой плотности, LOX-1

Для цитирования: Алиева А.М., Байкова И.Е., Резник Е.В., Теплова Н.В., Валиев Р.К., Гызыева М.Х., Султангалиева А.Б., Котикова И.А., Новикова Н.А., Корвяков С.А., Никитин И.Г. LOX-1 в роли биологического маркера и терапевтической мишени при сердечно-сосудистой патологии (обзор литературы). Consilium Medicum. 2024;26(10):666–673. DOI: 10.26442/20751753.2024.10.202945

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

LOX-1 as a biological marker and therapeutic target in cardiovascular pathology (literature review)

Amina M. Alieva^{✉1}, Irina E. Baykova¹, Elena V. Reznik¹, Natalia V. Teplova¹, Ramiz K. Valiev², Malika Kh. Gyzyeva³, Albina B. Sultangalieva¹, Irina A. Kotikova¹, Natalia A. Novikova⁴, Sergey A. Korvyakov⁴, Igor G. Nikitin¹

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

²Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

³Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia;

⁴Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

Abstract

Cardiovascular diseases (CVD) are a global medical, social and economic problem. Currently, the search and study of new biological markers that can provide early diagnosis of CVD, serve as a laboratory tool for evaluating the effectiveness of treatment or be used as prognostic markers and criteria for risk stratification continues. The interest of scientists is focused on the study of the type 1 lectin-like receptor for oxidized low-density lipoproteins (LOX-1) as a diagnostic and prognostic marker in CVD. The presented literature review highlights the potential significance of the LOX-1 study as a diagnostic and prognostic laboratory tool in CVD. It is expected that future clinical and experimental studies will confirm the possibility of using LOX-1 as an additional non-invasive tool for diagnosis and prognosis assessment in patients with CVD. Modulation of LOX-1 levels and expression using pharmacological drugs may prove to be a promising direction for the treatment of CVD.

Keywords: cardiovascular diseases, atherosclerosis, coronary heart disease, biological marker, ox-LDL, LOX-1

For citation: Alieva AM, Baykova IE, Reznik EV, Teplova NV, Valiev RK, Gyzyeva MKh, Sultangalieva AB, Kotikova IA, Novikova NA, Korvyakov SA, Nikitin IG. LOX-1 as a biological marker and therapeutic target in cardiovascular pathology (literature review). Consilium Medicum. 2024;26(10):666–673. DOI: 10.26442/20751753.2024.10.202945

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; SPIN-код: 2749-6427

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; SPIN-код: 3054-8884

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

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

Введение

Согласно исследованиям Американской кардиологической ассоциации и Всемирной организации здравоохранения сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) представляют собой главную причину преждевременной смерти [1–3]. Актуальными задачами кардиологии являются выявление и анализ новых биологических маркеров [4–6]. Эти биомаркеры стали важной частью клинической практики, предоставляя эффективные и простые методы диагностики и мониторинга состояния пациентов [4–6]. Преимущество биомаркеров заключается в их способности выявлять заболевания на ранних стадиях, до появления серьезных симптомов или значительных изменений органов [4–6]. Важным аспектом их использования является «биомониторинг» во время терапии, поскольку волнообразный характер сердечно-сосудистой патологии требует регулярного контроля состояния пациента и может усложнять корректировку лечения [4–6]. Применение биомаркеров для оценки результатов лечения или для раннего обнаружения ухудшения состояния существенно снижает риск сердечно-сосудистых осложнений [4–6]. К тому же биомаркеры помогают понять сложные патофизиологические процессы в организме и выявляют терапевтические цели для патогенетической терапии [4–6].

В настоящее время интерес ученых сосредоточен на изучении лектиноподобного рецептора 1-го типа для окисленных липопротеидов (ЛП) низкой плотности (оксЛПНП) – LOX-1 в качестве диагностического и прогностического маркера при сердечно-сосудистой патологии [7–9]. LOX-1 представляет собой трансмембранный гликопротеин, который связывает и интернализирует оксЛПНП. LOX-1 является основным рецептором для оксЛПНП, ключевого игрока атеросклеротического поражения [7–9]. Экспрессия LOX-1 индуцируется под влиянием провоспалительных и прооксидативных стимулов в эндотелиальных клетках сосудов, сосудистых гладкомышечных клетках (СГМК), макрофагах, тромбоцитах и кардиомиоцитах [8–10]. Исследования *in vitro* и *in vivo* предоставили убедительные доказательства того, что LOX-1 способствует эндотелиальной дисфункции и атерогенезу, индуцированному оксЛПНП [7–12].

Цель обзора – анализ актуальных исследований, посвященных изучению LOX-1 в качестве биологического маркера при сердечно-сосудистой патологии.

Методология поиска источников

В статье представлен анализ современных публикаций на заданную тему. Мы провели исследование литературных источников, охватывающее все значимые материалы по состоянию на 19 августа 2024 г., с использованием таких баз данных, как PubMed, РИНЦ, MedLine, Google Scholar и Science Direct. В процессе поиска научных статей задействованы следующие ключевые термины: «биомаркеры», «сердечно-сосудистые заболевания», «лектиноподобный рецептор 1-го типа», «окисленные липопротеиды низкой плотности», «biological markers», «cardiovascular diseases», «LOX-1», «oxidized low-density lipoprotein receptor 1». В наш обзор вошло 58 источников, включая актуальные экспериментальные и клинические исследования, а также обзорные статьи.

Биологические аспекты LOX-1

LOX-1 (OLR1, CLEC8A, SCARE1, oxidized low-density lipoprotein receptor 1, C-type lectin domain family 8 member A, lectin-like oxidized LDL receptor 1, lectin-type oxidized LDL receptor 1) представляет собой трансмембранный гликопротеин с молекулярной массой 50 кДа; его структура высоко консервативна у всех видов млекопитающих [7–9]. LOX-1 относится к суперсемейству лектинов С-типа и состоит из 273 аминокислот [7–9], включает четыре домена: короткий N-концевой цитоплазматический домен, трансмембранный домен, шейный домен и лектиноподобный внеклеточный C-концевой домен (CTLD) [7–9]. CTLD, соединяясь с оксЛПНП, образует дисульфид-связанный сердцевидный гомодимер и создает более крупные функциональные олигомеры за счет нековалентного взаимодействия [7–9]. LOX-1 экспрессируется в макрофагах, СГМК, кардиомиоцитах, тромбоцитах и фибробластах [8, 9]. LOX-1 кодируется геном *OLR1*, расположенным в области p12.3-p13 на коротком плече хромосомы 12 [7–9].

Экспрессия LOX-1 индуцируется фактором некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкином (ИЛ)-1, 6, интерфе-

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; SPIN-код: 3494-9080

Теплова Наталья Вадимовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: teplova.nv@yandex.ru; SPIN-код: 9056-1948

Валиев Рамиз Камрадинович – канд. мед. наук, зав. отд-нием онкохирургии тазового дна ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: radiosurgery@bk.ru; SPIN-код: 2855-2867

Гызыева Малика Хасымовна – студентка Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ

Султангалиева Альбина Булатовна – студентка ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: albina_sult_2002@mail.ru

Котикова Ирина Александровна – студентка ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: kotikova.ia@mail.ru; SPIN-код: 1423-7300

Новикова Наталия Александровна – канд. мед. наук, врач отд-ния рентгенохирургии Научно-клинического центра №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

Корвяков Сергей Александрович – канд. мед. наук, врач 2-го терапевтического отд-ния Научно-клинического центра №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

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

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

Natalia V. Teplova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: teplova.nv@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7181-4680

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

Malika Kh. Gyzyeva – Student, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of the Volgograd State Medical University. ORCID: 0009-0008-9105-1191

Albina B. Sultangalieva – Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: albina_sult_2002@mail.ru; ORCID: 0009-0008-4194-8486

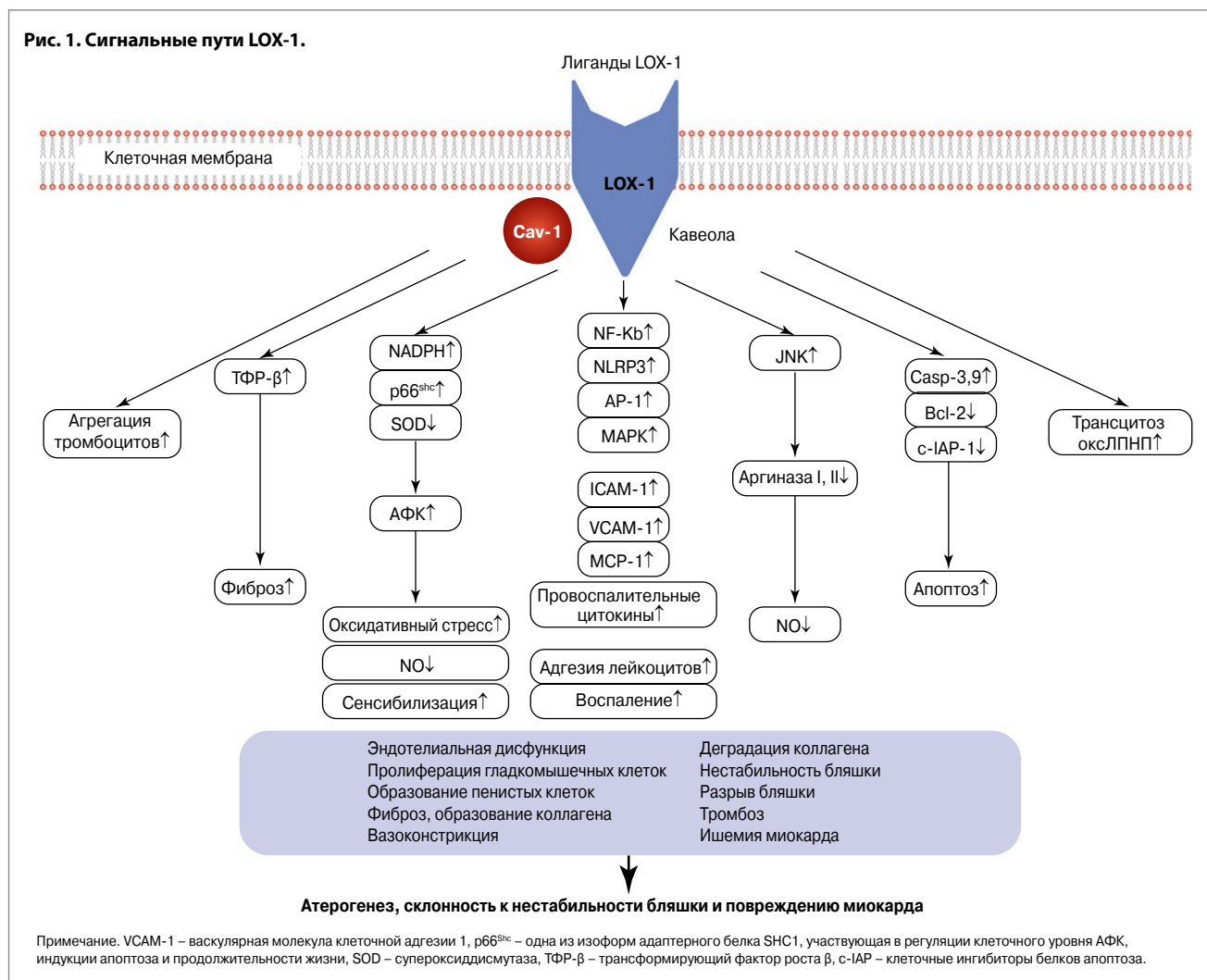
Irina A. Kotikova – Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: kotikova.ia@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5352-8499

Natalia A. Novikova – Cand. Sci. (Med.), Petrovsky National Research Centre of Surgery. ORCID: 0000-0002-3639-270X

Sergey A. Korvyakov – Cand. Sci. (Med.), Petrovsky National Research Centre of Surgery. ORCID: 0000-0002-0237-524X

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

Рис. 1. Сигнальные пути LOX-1.



роном γ, ангиотензином II, эндотелином-1, С-реактивным белком (СРБ), липополисахаридами, модифицированными ЛП, высокой концентрацией глюкозы, гомоцистеином и свободными радикалами [9]. LOX-1 принимает участие в трансцитозе оксЛПНП, приводящем к трансформации макрофагов в пенистые клетки и пролиферации СГМК [9].

Связывание лиганда с LOX-1 стимулирует различные нисходящие сигнальные пути (рис. 1) [13]. Связывание оксЛПНП с LOX-1 стимулирует RhoA (семейство клеточных сигнальных белков, «малых» G-белков, относящихся к суперсемейству Ras – зависимое подавление эндотелиальной синтазы оксида азота – eNOS) и Rac (внутриклеточный белок из суперсемейства GTPases – большое семейство ферментов гидролаз, которые связывают и гидролизуют гуанозинтрифосфат, – относится к «малым» G-белкам) – опосредованную активацию никотинамид-β-аденин динуклеотида фосфата (NADPH) и продукцию активных форм кислорода (АФК) [13]. Активация LOX-1 увеличивает фосфорилирование p66Shc (одна из изоформ адаптерного белка SHC1, участвующая в регуляции клеточного уровня АФК, индукции апоптоза и продолжительности жизни), что приводит к увеличению окислительного стресса и выработке АФК [13]. Супероксид является мощным поглотителем оксида азота (NO), который необходим для NO-опосредованной вазодилатации [13]. Активированный LOX-1 стимулирует Jun N-концевая киназа (JNK)-зависимую активацию аргиназы-I, которая подавляет L-аргинин, еще больше снижая доступность NO [13]. Активация LOX-1 также стимулирует воспалительные пути, моделируя активность ядерного фактора каппа-би (NF-κB), активирующего белка-1 и Nod-подобных рецепторов (класс цитоплазматических клеточных

рецепторов, относящихся к так называемым образраспознающим рецепторам), криопирин (NLRP3), что приводит к увеличению продукции ИЛ-1β и усилению воспалительной реакции [13]. Все это, в свою очередь, стимулирует экспрессию LOX-1, что приводит к дальнейшему усилению передачи сигналов LOX-1 [13]. Дополнительные сигнальные пути, индуцированные активацией LOX-1, включают митоген-активируемую протеинкиназу (МАРК), протеинкиназу С, октамер-связывающий белок-1 и фосфоинозитид-3-киназа/Akt (протеинкиназа B α) [13].

LOX-1 при ССЗ: данные клинических исследований

В проспективном исследовании, охватывающем 2437 участников, наблюдавшихся на протяжении 11 лет, выяснили, что люди с наивысшими уровнями LOX-1 имеют риск инсульта, увеличенный в 1,7 раза, и двойной риск ишемической болезни сердца (ИБС) по сравнению с обладающими низкими уровнями этого маркера [14]. В другом исследовании, охватившем 4703 человека, установлено, что у участников с максимальными показателями LOX-1 риск инсульта возрос на 75% по сравнению с теми, у кого уровень являлся минимальным [15]. Согласно данным T. Skarpengland и соавт. концентрации LOX-1 повышены у пациентов с ишемическим инсультом и транзиторной ишемической атакой независимо от причины и времени, прошедшего с момента ишемического события [16].

T. Otsuki и соавт. определяли концентрацию LOX-1 в плазме крови и скорость пульсовой волны (СПВ) у 143 человек в возрасте от 51 до 83 лет. Концентрация LOX-1 коррелировала с показателем СПВ ($r=0,288$; $p=0,0005$). Концен-

трация LOX-1 связана с СПВ после поправки на возраст, индекс массы тела (ИМТ), артериальное давление, частоту сердечных сокращений, уровни холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), глюкозы, гликированного гемоглобина, инсулина в крови, использование антигипертензивных и гиполипидемических лекарств ($R(2)=0,575$; $p<0,0001$). Кроме того, концентрация LOX-1 независимо связана с повышенным показателем СПВ ($\geq 14,0$ м/с, отношение шансов 1,01, 95% доверительный интервал – ДИ 1,00–1,03; $p=0,03$). Эти результаты позволяют предположить, что уровень LOX-1 связан с жесткостью сосудистой стенки [17].

Целью исследования Q. Zhang и соавт. являлось изучение взаимосвязи между однонуклеотидными полиморфизмами в генах *LOX-1*, *LAL*, *ACAT1* и наличием бляшек сонных артерий (СА). Генотипы *LOX-1* (rs1050286) AA и LAL (rs11203042) TT значимо связаны с повышенным риском образования бляшек СА ($p<0,05$) [18]. P. Salehipour и соавт. обнаружили значительную связь между полиморфизмами *OLR1* (rs1050283 и rs3736235) с ИБС [19].

В исследовании X. Xu и соавт. включены 536 пациентов с диагнозом эссенциальной артериальной гипертензии. Пациенты распределены на группы: с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) – ГЛЖ+ ($n=143$) и без – ГЛЖ- ($n=393$). Генотипированы три однонуклеотидных полиморфизма, т.е. интрон 4 (G→A), интрон 5 (T→G) и 3'-UTR (T→C) гена *LOX-1*. Частоты генотипов интрона 4 G>A и 3'UTR T>C существенно не различались между группами ГЛЖ+ и ГЛЖ- ($p>0,05$), однако частоты 501G>C существенно различались между этими двумя группами ($p=0,007$). Носители генотипа 501CC имели заметно более высокий уровень LOX-1 в сыворотке крови и повышенный риск развития ГЛЖ (скорректированное отношение шансов 2,444, скорректированное $p=0,002$). Выявлена положительная корреляция между уровнем LOX-1 в сыворотке крови и индексом массы миокарда ЛЖ – ММЛЖ ($r=0,907$; $p<0,001$); пороговое значение 1,0 нг/мл для LOX-1 применялось для достоверной дифференциации пациентов с ГЛЖ+ от пациентов с ГЛЖ- с чувствительностью 84% и специфичностью 86% [20].

Исследование, проведенное M. Sheikh и соавт., включало 226 пациентов со стабильной ИБС, 138 – с нестабильной ИБС, а также 75 здоровых добровольцев. Уровень LOX-1 в плазме крови оказался значительно выше у пациентов со стабильной ИБС, увеличившись в 4,5 раза, и у пациентов с нестабильной ИБС, где он возрос в 5,8 раза по сравнению с контрольной группой. Важно отметить, что показатели LOX-1 также существенно различались между группами со стабильной и нестабильной ИБС ($p<0,001$) [21].

В исследовании A. Md Sayed и соавт. включены 30 пациентов с ИБС без метаболического синдрома (МС), 30 пациентов с ИБС и МС, 30 с МС и 30 здоровых лиц. Уровень LOX-1 в сыворотке крови оказался самым высоким в группе ИБС+МС; разница между контрольной группой и группой заболевания являлась статистически значимой. Уровень адипонектина имел самое низкое значение в группе ИБС+МС; разница между контрольной группой и группами с заболеваниями являлась статистически значимой. Уровень LOX-1 в сыворотке крови изменялся отрицательно и линейно коррелировал с уровнем адипонектина. Таким образом, комбинированные измерения уровней LOX-1 и адипонектина в сыворотке крови могут быть полезны для оценки тяжести ИБС и МС [22].

В исследовании N. Kobayashi и соавт. проводилось сравнение диагностической точности LOX-1, креатинкиназы-МВ и тропонина Т у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). При валидированном пороговом значении 91 нг/мл LOX-1 продемонстрировал чувствительность 89,6% и специфичность 82,4% для инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST), а для ИМ без подъема ST (ИМбпST) – 79,5 и 82,4% соответственно. Чувствительность LOX-1 составила 93% в начале госпитализации, что

значительно выше по сравнению с другими маркерами, но не через 24 ч после индексного события [23].

R. Hussein и соавт. провели исследование, в котором проанализировано содержание LOX-1 у 30 пациентов с ОКС, сравнивались данные с контрольной группой из 30 здоровых людей. В группе пациентов с ИМ среднее значение LOX-1 составило 476,17 пг/мл, что значительно превышало показатели у пациентов с нестабильной стенокардией, где медиана равнялась 289,1 пг/мл, и у контрольной группы с медианой 144,52 пг/мл. Медианное соотношение LOX-1/оксЛПНП у больных с ИМ составило 64,6, что также значительно выше по сравнению с нестабильной стенокардией (медиана – 37,6) и контрольной группой (медиана – 25,29). Это свидетельствует о повышенных уровнях LOX-1 при ОКС [24].

В исследовании Z. Zhao и соавт. оценена предсказательная функция LOX-1 в отношении долгосрочных серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий (МАССЕ) у больных с ИБС, которым проведено первичное чрескожное коронарное вмешательство. В исследование вошли 1011 больных, которых наблюдали на протяжении 2 лет. Данные о МАССЕ за этот период оказались связаны с уровнем LOX-1 в сыворотке крови (отношение рисков 1,278, 95% ДИ 1,019–1,604; $p=0,034$) и поражением ствола левой коронарной артерии (отношение рисков 2,938, 95% ДИ 1,246–6,925; $p=0,014$). Уровень LOX-1 в сыворотке 1,10 нг/мл продемонстрировал наибольшую чувствительность и специфичность для предсказания 2-летних МАССЕ ($p<0,001$). У больных с повышенным содержанием LOX-1 отмечалась значительно большая частота МАССЕ ($p<0,001$). Таким образом, изначально высокий уровень LOX-1 в крови является прогностическим фактором для МАССЕ и может предоставлять дополнительную информацию по сравнению с традиционными факторами риска у больных после первичного чрескожного коронарного вмешательства [25].

Исследование F. Besli и соавт. включало 55 пациентов с диагнозом систолической сердечной недостаточности (СН) и 25 пациентов без систолической СН. Уровни LOX-1 и N-концевого пропептида натрийуретического гормона в сыворотке крови оказались значительно выше в группе с СН и демонстрировали положительную корреляцию с концевым пропептидом натрийуретического гормона и отрицательную с фракцией выброса ЛЖ. Данное исследование продемонстрировало значимость определения LOX-1 в сыворотке крови при диагностике систолической СН [26].

T. Stankova и соавт. изучали возможную роль ХС ЛПНП, нитротирозина (NT) и LOX-1 в роли потенциальных биомаркеров прогрессирования заболевания и осложнений у пациентов с плохо контролируемым сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) с микроальбуминурией и без нее (60 пациентов с СД 2 и 35 лиц без него). У пациентов как без микроальбуминурии ($n=34$), так и с микроальбуминурией ($n=26$) уровни ХС ЛПНП и NT в сыворотке крови оказались значительно выше, чем у здоровых людей из контрольной группы, но уровень LOX-1 являлся повышенным только в подгруппе с микроальбуминурией ($p<0,05$). Карбамилированные ЛПНП положительно коррелировали с NT у пациентов с СД 2 ($rs=0,266$; $p=0,04$). Концентрация LOX-1 в сыворотке крови достоверно коррелировала с уровнем в крови глюкозы натощак ($rs=0,441$; $p<0,001$), гликированного гемоглобина ($rs=0,328$; $p=0,01$) и микроальбуминурией ($rs=0,272$; $p=0,035$) во всей когорте пациентов с СД 2. Исследование подчеркивает потенциал ХС ЛПНП, NT и LOX-1 как возможных маркеров осложнений при СД 2 [27].

В исследовании A. Lee и соавт. внутрикoronарные тромбы аспирировали путем интервенционной тромбоаспирации у пациентов с ИМпST ($n=32$) и у пациентов с ИМбпST ($n=12$). Уровень LOX-1 оказался выше в тромбах у пациентов с ИМпST, чем у пациентов с ИМбпST. Во всех аспирированных тромбах LOX-1 локализовался совместно с

аполипопротеином В100. Концентрация LOX-1 в плазме крови оказалась выше у пациентов с ИМпСТ ($n=33$), чем у пациентов с ИМбпСТ ($n=25$) [28].

В исследовании D. Li и соавт. изучались связи между цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВИ) и уязвимостью атеросклеротических бляшек СА. Всего в исследование привлечены 42 пациента с атеросклерозом СА (группа наблюдения) и 30 здоровых добровольцев (контрольная группа). Положительная частота ЦМВИ оказалась значительно выше в группе наблюдения по сравнению с контрольной группой, а концентрации матриксной металлопротеиназы 9 (ММР-9), ФНО- α и LOX-1 также являлись повышенными в группе наблюдения по сравнению с таковыми в контрольной группе. У пациентов с атеросклерозом СА частота обнаружения нестабильных бляшек оказалась значительно выше в группе ЦМВИ по сравнению с контрольной группой. ЦМВИ достоверно положительно коррелировала с уязвимостью бляшек СА и уровнями экспрессии ММР-9, ФНО- α и LOX-1 у пациентов с атеросклеротическим поражением СА [29].

В исследовании I. Dogan и соавт. вошли в общей сложности 120 пациентов (53 женщины и 67 мужчин), получавших гемодиализ 3 раза в неделю в течение как минимум 6 мес, а также контрольная группа, соответствующая по возрасту и полу. Уровни асимметричного диметиларгинина (ADMA), апелина-13 и LOX-1 в сыворотке крови оказались значительно выше в группе гемодиализа, чем в контрольной группе ($p<0,001$; $p<0,001$ и $p<0,001$ соответственно). Толщина комплекса интима-медиа СА, уровни высокочувствительного СРБ и соотношения нейтрофилов и лимфоцитов также оказались значительно выше в группе гемодиализа ($p<0,05$; $p<0,001$; $p<0,001$ соответственно). Значительные корреляции наблюдались между уровнями ADMA, апелина-13 и LOX-1 в сыворотке крови. Более того, обнаружены заметные положительные корреляции между этими тремя биомаркерами и ММЛЖ, индексом ММЛЖ, высокочувствительным СРБ и толщиной комплекса интима-медиа СА. Таким образом, уровни АДМА, апелина-13 и LOX-1 в сыворотке крови могут быть индикаторами ССЗ у больных, получающих гемодиализ [30].

В исследовании, проведенном Н. Taskin и соавт., анализировалось влияние рукавной гастрэктомии на уровни LOX-1 и оксЛПНП среди пациентов с морбидным ожирением. Длительность наблюдения составила 12 мес. На начальном этапе выявлены статистически значимые различия значений LOX-1 и оксЛПНП между хирургической группой ($n=20$) и контрольной ($n=20$); $p<0,001$. Через 12 мес после проведения операции отмечено значительное снижение ИМТ ($p<0,001$). Установлено, что уровни оксЛПНП и LOX-1 существенно уменьшились через 1 год после рукавной гастрэктомии. Результаты исследования показали, что повышенные начальные значения этих биомаркеров уменьшились на фоне снижения ИМТ. Это может свидетельствовать о том, что LOX-1 способен служить маркером атеросклероза у пациентов с тяжелым ожирением, а бариатрическая хирургия может играть важную роль в профилактике ССЗ [31].

Ингибиторы LOX-1: природные и синтетические соединения

Представленные данные подтверждают, что LOX-1 может быть важной терапевтической мишенью для атеросклероза и связанных с ним заболеваний. Ниже приведен обзор различных веществ, природных и синтетических, которые могут модулировать экспрессию LOX-1.

A. Vavere и соавт. в своей работе сосредоточились на исследовании безопасности и эффективности MEDI6570, высокоаффинного моноклонального антитела, блокирующего LOX-1. Это исследование стало первым плацебо-контролируемым испытанием I фазы (NCT03654313). В него вошли 88 пациентов с СД 2, которые рандомизированы

для получения однократных (10, 30, 90, 250 или 500 мг) или множественных доз (90, 150 или 250 мг 1 раз в месяц на протяжении 3 мес) MEDI6570 или плацебо. Средний возраст составил 57,6/58,1 года в группах однократного и многократного возрастания доз, 31,3%/62,5% – женщины, а средняя продолжительность СД 2 – 9,7/8,7 года. Частота побочных эффектов являлась сопоставимой в обеих группах. MEDI6570 продемонстрировал нелинейную фармакокинетику, при этом терминальный период полувыведения увеличился с 4,6 (30 мг) до 11,2 дня (500 мг). Наблюдалось дозозависимое снижение уровней LOX-1 в крови по сравнению с исходным уровнем (>66% через 4 нед и 71,61–82,96% через 10 нед в группах однократного и многократного повышения доз соответственно). Исследование подтвердило хорошую переносимость MEDI6570 и его способность подавлять LOX-1 в зависимости от дозы [32].

D. Sui и соавт. изучали противоатеросклеротическое действие апремиласта (пероральное лекарственное средство, относится к группе избирательных иммунодепрессантов, которые модулируют работу медиаторов воспаления). Лечение апремиластом снижает уровень экспрессии провоспалительных факторов и накопление липидов. Уровни TG, ХС снизились в макрофагах, обработанных оксЛПНП. Механически апреиласт воздействует на сиртуин 1 и увеличивает его экспрессию. Лечение апреиластом снижало уровни LOX-1. Эти данные свидетельствуют о защитном эффекте апреиласта через сиртуин 1 при атеросклерозе [33].

Никлозамид – пероральный противоглистный препарат, используемый для лечения паразитарных инфекций. Возможно, никлозамид найдет широкое клиническое применение для лечения ряда других заболеваний: злокачественных опухолей, метаболических заболеваний, бронхиальной астмы, ревматоидного артрита, реакции «трансплантат против хозяина» и др. В своем исследовании T. Yang и соавт. показали, что ингибирующее действие никлозамида на LOX-1 и коллаген I типа связано с инактивацией сигнального пути NF- κ B [34].

В исследовании Н. Liu и соавт. сарпогрелат (селективный антагонист 5-HT_{2A}-рецепторов) в сочетании с розувастатином (гиполипидемическое лекарственное средство IV поколения из группы статинов) или только розувастатин вводили самцам мышей ApoE (аполипопротеин E)-/-, получавших диету с высоким содержанием жиров (HFD) в течение 8 нед. Лечение сарпогрелатом в сочетании с розувастатином значительно снижало уровни общего ХС (ОХС) и ХС ЛПНП в сыворотке крови, а также уменьшало гиперплазию интимы и отложение липидов, что сопровождалось снижением инфильтрации воспалительными клетками и более низкими уровнями экспрессии воспалительных цитокинов по сравнению с монотерапией розувастатином. Кроме того, лечение сарпогрелатом в сочетании с розувастатином значительно снижало уровни экспрессии LOX-1 и киназы p-ERK. В совокупности эти результаты позволяют предположить, что положительный эффект сарпогрелата в сочетании с розувастатином может быть связан с регуляцией сигнального пути LOX-1/p-ERK [35].

Донепезил – лекарственное средство, ингибитор ацетилхолинэстеразы центрального действия, применяемый в терапии болезни Альцгеймера. S. Zhou и соавт. обнаружили, что донепезил может снижать экспрессию LOX-1 в эндотелиальных клетках аорты человека. Донепезил может более чем в 2 раза подавлять экспрессию молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), а также значительно снижать экспрессию рецептора ФНО- α , ИЛ-6 и тканевого фактора. Эти данные доказывают, что донепезил оказывает протективное действие при атеросклерозе [36].

Использование антител к LOX-1 оказывает положительное влияние при атеросклерозе. Например, исследования *in vitro* показали, что моноклональные антитела против LOX-1 снижают образование АФК, индуцированных

оксЛПНП, и увеличивают продукцию внутриклеточного NO в эндотелиальных клетках пупочной вены человека (HUVES) [12]. Липосомы, модифицированные антителами LOX-1, могут воздействовать на пенистые клетки при атеросклеротических поражениях, обеспечивая потенциальный путь для доставки различных лекарств или обнаружения атеросклеротических очагов [37].

Инклизирин – новый гиполипидемический препарат, ингибирующий синтез пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 с помощью процесса, называемого «РНК-интерференция» (процесс подавления экспрессии гена на стадии транскрипции, трансляции, деаденилирования или деградации матричной РНК при помощи малых молекул РНК). В исследовании Z. Wang и соавт. изучали влияние инклизирана на образование пенистых клеток, индуцированное оксЛПНП. Клетки Raw264.7 обрабатывали оксЛПНП, чтобы индуцировать образование пенистых клеток. Инклизирин дозозависимо уменьшал накопление липидов в макрофагах, обработанных оксЛПНП. Инклизирин значительно ингибировал уровни ОХС, свободного ХС и эфиров ХС в супернатанте клеток Raw264.7. Инклизирин снижал поглощение оксЛПНП и повышал жизнеспособность клеток Raw264.7. Инклизирин подавлял экспрессию LOX-1 и CD36 (мембранный белок, экспрессированный на поверхности клеток нескольких типов, особенно макрофагах; относится к классу В сквенджер-рецепторов – SR) и повышал экспрессию SR-BI (SR класса В, типа I), ApoE и белка, регулирующего отток ХС (ABCA1). Инклизирин повышал активность рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором γ , и снижал активность NF- κ B [38].

В своем исследовании L. Zhang и соавт. изучили, ингибирует ли аторвастатин (гиполипидемическое лекарственное средство III поколения из группы статинов) индуцированную пероксидом водорода (H_2O_2) экспрессию LOX-1 и апоптоз кардиомиоцитов H9c2, а также лежащий в основе данного процесса сигнальный путь. Обработка кардиомиоцитов H9c2 H_2O_2 приводила к повышенной экспрессии LOX-1, а также к увеличению экспрессии каспаз (Casp)-3/9 и усилению клеточного апоптоза. H_2O_2 -индуцированная экспрессия LOX-1, экспрессия Casp-3/9 и апоптоз кардиомиоцитов оказались ослаблены под влиянием аторвастатина. Аторвастатин активировал H_2O_2 -ингибированное фосфорилирование Akt в зависимости от концентрации [39]. В настоящее время представлены доказательства того, что статины могут ингибировать связывание оксЛПНП с LOX-1 путем прямого взаимодействия с CTLD [40].

Q. Xiong и соавт. мышам с нокаутом ApoE, получавшим HFD, ежедневно в течение 14 нед вводили экзогенный донор газообразного сероводорода гидросульфид натрия (NaHS) или правастатин (гиполипидемическое средство, ингибитор 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А редуктазы). NaHS значительно повышал стабильность бляшек за счет увеличения толщины фиброзной оболочки и содержания коллагена по сравнению с контрольной группой, обработанной носителем. Лечение NaHS также снизило уровень липидов в крови и образование бляшек. Сохранение стабильности бляшек под действием NaHS связано со снижением апоптоза СГМК и экспрессией расщепляющего коллаген фермента MMP-9 в бляшках. В то же время правастатин увеличивал толщину фиброзной капсулы и уменьшал апоптоз СГМК, но не увеличивал содержание коллагена бляшек и не снижал значительно уровень MMP-9, что позволяет предположить различные механизмы стабилизации бляшек. NaHS *in vitro* также снижал экспрессию MMP-9 в макрофагах, стимулированных ФНО- α , ингибируя фосфорилирование ERK (сигнальный путь ERK – это один из ключевых и наиболее хорошо изученных сигнальных путей MAPK)/JNK и ядерную транслокацию активирующего белка-1. Более того, NaHS снижал

активность Casp-3/9, соотношение Bax/регулятора апоптоза (Bcl-2) и экспрессию матричной РНК LOX-1 в СГМК, стимулированных оксЛПНП [41].

Z. Yu и соавт. мышам ApoE^{-/-}, находившимся на HFD, вводили миреоцин (органическое вещество естественного происхождения, атипичная аминокислота, антибиотик; является сильным ингибитором серинпальмитойлтрансферазы – фермента, обеспечивающего I этап синтеза сфингозина), d-PDMP (d-трео-1-фенил-2-деcanoиламино-3-морфолино-1-пропанол, ингибитор гликофинголипидов) или аторвастатин в течение 12 нед. Эффекты миреоцина и d-PDMP оказались сопоставимы с аторвастатином. Миреоцин и d-PDMP подавляли экспрессию моноцитарного хемотаксического белка 1 (MCP-1) и его рецептора хемоаттрактанта цитокина 2, которые играют ключевую роль в рекрутировании моноцитов. Они также подавляли активность провоспалительных моноцитов и влияли на поглощение модифицированных ЛПНП путем подавления экспрессии CD36 и LOX-1 [42].

Целью исследования L. Yan и соавт. являлось изучение влияния физетина (растительный флавонол из группы флавоноидов полифенолов) и аторвастатина на атеросклеротические процессы у мышей ApoE^{-/-}, получавших HFD. После лечения физетином и аторвастатином накопление липидов в синусе аорты значительно уменьшилось, а экспрессия пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9, LOX-1 и маркеров старения (белки p53, p21 и p16) снизилась [43].

В работе T. Chiu и соавт. изучали протективную роль схизаненола (состав, извлеченный из плодов лимонника рубифлора) при повреждении эндотелия, опосредованного оксЛПНП. HUVES предварительно обрабатывали схизаненолом в течение 2 ч, а затем подвергали воздействию оксЛПНП. Установлено, что схизаненол снижает экспрессию LOX-1, усиленную оксЛПНП [44].

В исследовании H. Lee и соавт. оценивалась антиоксидантная активность куркумина (основной куркуминоид, входящий в состав корня куркумы). В HUVES, стимулированных ФНО- α , куркумин значительно подавлял экспрессию внутриклеточных АФК, LOX-1 и молекул адгезии, деградацию ядерного фактора, усилителя гена легкого полипептида каппа в ингибиторе В-клеток (I κ B α), и транслокацию NF- κ B, одновременно индуцируя NO за счет фосфорилирования eNOS ($p < 0,05$) [45]. Согласно данным R. Luo и соавт. куркумин подавляет продукцию LOX-1, вызванную пальмитиновой кислотой [46].

Таншинон IIА – это фармакологически активное соединение, извлеченное из корневища китайской травы *Salvia miltiorrhiza* Bunge. S. Xu и соавт. установили, что таншинон IIА уменьшает выработку LOX-1 за счет подавления ядерной транслокации субъединицы p65 NF- κ B. Кроме того, в исследовании *in vivo* у ApoE^{-/-} мышей пероральный прием таншинона IIА снижает экспрессию LOX-1 с выраженным уменьшением размера атеросклеротического поражения [47]. Согласно данным J. Wen и соавт. таншинон IIА заметно снижал активацию инфламмосомы NLRP3, индуцированную оксЛПНП [48].

Z. Feng и соавт. показали, что гинкголид В (фитокомпонент из гинкго двулопастного) подавлял экспрессию LOX-1 в HUVES и мышинных макрофагах RAW246.7, обработанных оксЛПНП, что в итоге приводило к уменьшению отложений ХС. Повышенная экспрессия многих воспалительных цитокинов в макрофагах RAW246.7, индуцированных оксЛПНП, значительно снижалась после лечения гинкголидом В. Гинкголид В также продемонстрировал атеропротекторные свойства за счет подавления повышенной экспрессии MMP-1 и циклооксигеназы-2 в макрофагах RAW246.7, стимулированных оксЛПНП [49]. Исследование G. Wang и соавт. *in vitro* и *in silico* установило, что гинкголид В подавляет воспалительные каскады, индуци-

рованные оксЛПНП, и изменяет липидный метаболизм в HUVEC путем подавления PCSK-9 [50].

Q. Xu и соавт. изучали влияние апигенина (один из наиболее распространенных агликонов флавонов) на экспрессию LOX-1, регуляторов апоптоза Bcl-2 и Вах у крыс с гиперлипидемией. После лечения апигенином уровни ОХС, ТГ, ЛПНП и экспрессии белка LOX-1 заметно снижались ($p < 0,01$), тогда как уровни ЛП высокой плотности и соотношение Bcl-2/Вах повышались ($p < 0,01$) [51].

Цель исследования X. Bai и соавт. состояла в изучении влияния флавоноидов листьев боярышника (ФЛБ) *in vivo* и *in vitro* на образование пенистых клеток. ФЛБ снижали уровни ОХС, ТГ, ХСЛПНП, ИЛ-6, 8, ФНО- α и ИЛ-1 β ($p < 0,001$), а также значительно уменьшали экспрессию секреторной фосфолипазы A2 (sPLA2), белка 2, связывающего регуляторный элемент стерола, рецептора ЛПНП, 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А редуктазы и LOX-1 ($p < 0,05$) [52].

Гуманин (HN), пептид митохондриального происхождения, оказывает защитную роль при эндотелиальной дисфункции и прогрессировании атеросклероза, индуцированного оксЛПНП. В своей работе Y. Ding и соавт. исследовали влияние аналога HN (HNG) на накопление оксЛПНП в HUVEC и лежащие в его основе механизмы. HUVEC предварительно инкубировали с HNG в течение 1 ч перед добавлением оксЛПНП. HNG снижал накопление оксЛПНП в HUVEC. Кроме того, HNG ингибировал индуцированный оксЛПНП апоптоз HUVEC. HNG также снижал содержание белка LOX-1. Данное исследование показало, что HNG снижает агрегацию липидов и апоптоз в HUVEC LOX-1-зависимым образом [53].

Галлат эпигаллокатехина – это тип катехина (органическое вещество из группы флавоноидов), содержащийся в больших количествах в зеленом чае. В исследовании J. Yu и соавт. показано, что данное вещество обладает антиоксидантным и противовоспалительным потенциалом, а его молекулярный механизм может быть связан с ингибированием сигнального пути NF- κ B и активацией сигнального пути HO-1 (гемоксигеназа 1)/Nrf2 (ядерный фактор эритроидного происхождения 2) [54].

Q. Li и соавт. изучали роль лактукопикрина, содержащегося в овощах семейства сложноцветных, на атеросклеротические процессы у мышей. Согласно полученным результатам лактукопикрин ингибирует образование пенистых клеток, оксЛПНП в воспалительных макрофагах. Этот эффект обусловлен не модуляцией оттока ХС, а уменьшением притока ХС, опосредованного LOX-1. Лактукопикрин избирательно снижает содержание LOX-1 в липидных рафтах. У мышей ApoE $^{-/-}$, получавших HFD и лактукопикрин в течение 12 нед, обнаружено меньше пенистых клеток в атеросклеротических бляшках по сравнению с контрольными мышами [55].

Фенетилизотиоцианат – это природный изотиоцианат, обнаруженный в овощах семейства крестоцветных, который обладает разнообразной активностью, включая антиоксидантные и противовоспалительные свойства. Y. Im и соавт. доказали, что фенетилизотиоцианат подавляет экспрессию LOX-1, CD36, SR-A1 и NF- κ B [56].

S. Pengnet и соавт. продемонстрировали, что лечение нарингином (один из флавоноидов, который содержится в ряде растений) крыс с гиперхолестеринемией повышало уровень NO и восстанавливало эндотелий-зависимые ответы на ацетилхолин в аорте. Кроме того, лечение нарингином снижало экспрессию LOX-1, субъединиц NADPH-оксидазы (p47phox, Nox2 и Nox4) и индуцируемой NO-синтазы, а также выработку маркеров окислительного повреждения: 3-нитротирозин (3-NT) и 4-гидроксинафеналь (4-HNE) [57].

Исследование M. Manogaran и соавт. проводилось для определения основного механизма воздействия этанолового экстракта гаультерии лежачей (*Gaultheria procumbens*, растение семейства вересковые) и ее фракций на образова-

ние пенистых клеток. Этаноловый экстракт *G. procumbens* и его фракции уменьшали накопление капель липидов и ОХС в макрофагах, обработанных оксЛПНП, вместе со значительным снижением секреции ФНО- α и ИЛ-1 β в супернатантах макрофагов, обработанных оксЛПНП. Экспрессия гена LOX-1 значительно снижалась при добавлении этанолового экстракта *G. procumbens* и его фракций в макрофаги, обработанные оксЛПНП [58].

Заключение

В современном мире активно развиваются высокие технологии, позволяющие выявлять новые биологические маркеры, что делает актуальным создание мультибиомаркерной модели диагностики и прогноза сердечно-сосудистой патологии. Для реализации данного подхода необходимо улучшение биоинформационных методов, которые помогут в анализе обширных массивов данных. В литературном обзоре подчеркивается потенциальная значимость исследования LOX-1 как диагностического и прогностического инструмента. Предполагается, что будущие клинические и экспериментальные исследования подтвердят возможность применения LOX-1 в качестве дополнительного лабораторного показателя для диагностики и оценки прогноза у пациентов с ССЗ. Модуляция уровней и экспрессии LOX-1 с использованием фармакологических средств может оказаться перспективным направлением для терапии ССЗ.

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

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update from the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982-3021. DOI:10.1016/j.jacc.2020.11.010
2. Deng P, Fu Y, Chen M, et al. Temporal trends in inequalities of the burden of cardiovascular disease across 186 countries and territories. *Int J Equity Health.* 2023;22(1):164. DOI:10.1186/s12939-023-01988-2
3. Silva S, Fatumo S, Nitsch D. Mendelian randomization studies on coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2024;13(1):29. DOI:10.1186/s13643-023-02442-8
4. Алиева А.М., Теплова Н.В., Батов М.А., и др. Пентраксин-3 – перспективный биологический маркер при сердечной недостаточности: литературный обзор. *Consilium Medicum.* 2022;24(1):53-9 [Aliieva AM, Teplova NV, Batov MA, et al. Pentraxin-3 – a promising biological marker in heart failure: literature review. *Consilium Medicum.* 2022;24(1):53-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2022.1.201382
5. Алиева А.М., Резник Е.В., Пинчук Т.В., и др. Фактор дифференцировки роста-15 (GDF-15) как биологический маркер при сердечной недостаточности. *Архив внутренней медицины.* 2023;13(1):14-23 [Aliieva AM, Reznik EV, Pinchuk TV, et al. Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15) is a Biological Marker in Heart Failure. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2023;13(1):14-23 (in Russian)]. DOI:10.20514/2226-6704-2023-13-1-14-23
6. Алиева А.М., Теплова Н.В., Кисляков В.А., и др. Биомаркеры в кардиологии: микроРНК и сердечная недостаточность. *Терапия.* 2022;1:60-70 [Aliieva AM, Teplova NV, Kislyakov VA, et al. Biomarkers in cardiology: mikroRNK i serdechnaya nedostatochnost'. *Terapiya.* 2022;1:60-70 (in Russian)]. DOI:10.18565/therapy.2022.1.60-70

7. Lubrano V, Balzan S, Papa A. LOX-1 variants modulate the severity of cardiovascular disease: state of the art and future directions. *Mol Cell Biochem. Epub* 2023 Oct 3. DOI:10.1007/s11010-023-04859-0
8. Sánchez-León ME, Loeza-Reyes KJ, Matias-Cervantes CA, et al. LOX-1 in Cardiovascular Disease: A Comprehensive Molecular and Clinical Review. *Int J Mol Sci.* 2024;25(10):5276. DOI:10.3390/ijms25105276
9. Bagheri B, Khatibyan Feyzabadi Z, Nouri A, et al. Atherosclerosis and Toll-Like Receptor4 (TLR4), Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein-1 (LOX-1), and Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type9 (PCSK9). *Mediators Inflamm.* 2024;2024:5830491. DOI:10.1155/2024/5830491
10. Truthe S, Klassert TE, Schmelz S, et al. Role of Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 in Inflammation and Pathogen-Associated Interactions. *J Innate Immun.* 2024;16(1):105-32. DOI:10.1159/000535793
11. Pyrryris N, Dimitriadis K, Beneki E, et al. LOX-1 Receptor: A Diagnostic Tool and Therapeutic Target in Atherogenesis. *Curr Probl Cardiol.* 2024;49(1 Pt C):102117. DOI:10.1016/j.cpcardiol.2023.102117
12. Munno M, Mallia A, Greco A, et al. Radical Oxygen Species, Oxidized Low-Density Lipoproteins, and Lectin-like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor 1: A Vicious Circle in Atherosclerotic Process. *Antioxidants (Basel).* 2024;13(5):583. DOI:10.3390/antiox13050583
13. Barreto J, Karathanasis SK, Remaley A, et al. Role of LOX-1 (Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor 1) as a Cardiovascular Risk Predictor: Mechanistic Insight and Potential Clinical Use. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021;41(1):153-66. DOI:10.1161/ATVBAHA.120.315421
14. Inoue N, Okamura T, Kokubo Y, et al. LOX index, a novel predictive biochemical marker for coronary heart disease and stroke. *Clin Chem.* 2010;56(4):550-8. DOI:10.1373/clinchem.2009.140707
15. Markstad H, Edsfeldt A, Yao Mattison I, et al. High Levels of Soluble Lectinlike Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 Are Associated With Carotid Plaque Inflammation and Increased Risk of Ischemic Stroke. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(4):e009874. DOI:10.1161/JAHA.118.009874
16. Skarpengland T, Skjelland M, Kong XY, et al. Increased Levels of Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 in Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(2):e006479. DOI:10.1161/JAHA.117.006479
17. Otsuki T, Maeda S, Mukai J, et al. Association between plasma sLOX-1 concentration and arterial stiffness in middle-aged and older individuals. *J Clin Biochem Nutr.* 2015;57(2):151-5. DOI:10.3164/jcbn.15-27
18. Zhang Q, Chu Y, Jin G, et al. Association Between LOX-1, LAL, and ACAT1 Gene Single Nucleotide Polymorphisms and Carotid Plaque in a Northern Chinese Population. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2020;24(3):138-44. DOI:10.1089/gtmb.2019.0209
19. Salehipour P, Rezagholizadeh F, Mahdianasser M, et al. Association of OLR1 gene polymorphisms with the risk of coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Heart Lung.* 2021;50(2):334-43. DOI:10.1016/j.hrtng.2021.01.015
20. Xu X, Hou X, Liang Y, et al. The gene polymorphism of LOX1 predicts the incidence of LVH in patients with essential hypertension. *Cell Physiol Biochem.* 2014;33(1):88-96. DOI:10.1159/000356652
21. Sheikh MSA. Circulatory soluble LOX-1 is a novel predictor for coronary artery disease patients. *Cardiovasc J Afr.* 2023;34(2):104-8. DOI:10.5830/CVJA-2022-038
22. Md Sayed AS, Zhao Z, Guo L, et al. Serum lectin-like oxidized-low density lipoprotein receptor-1 and adiponectin levels are associated with coronary artery disease accompanied with metabolic syndrome. *Iran Red Crescent Med J.* 2014;16(8):e12106. DOI:10.5812/ircmj.12106
23. Kobayashi N, Hata N, Kume N, et al. Soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 as an early biomarker for ST elevation myocardial infarction: time-dependent comparison with other biomarkers: time-dependent comparison with other biomarkers. *Circ J.* 2011;75(6):1433-9. DOI:10.1253/circj.10-0913
24. Hussein RA, Abdul-Rasheed OF, Basheer M. Evaluation of soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (sLOX-1) and sLOX-1/oxidized LDL ratio as novel biomarkers of acute coronary syndrome. *Acta Biochim Pol.* 2022;69(2):309-14. DOI:10.18388/abp.2020_5735
25. Zhao ZW, Xu YW, Li SM, et al. Baseline Serum sLOX-1 Concentrations Are Associated with 2-Year Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events in Patients after Percutaneous Coronary Intervention. *Dis Markers.* 2019;2019:4925767. DOI:10.1155/2019/4925767
26. Besli F, Gullulu S, Sag S, et al. The relationship between serum lectin-like oxidized LDL receptor-1 levels and systolic heart failure. *Acta Cardiol.* 2016;71(2):185-90. DOI:10.2143/AC.71.2.3141848
27. Stankova TR, Delcheva GT, Maneva AI, et al. Serum Levels of Carbamylated LDL, Nitrotyrosine and Soluble Lectin-like Oxidized Low-density Lipoprotein Receptor-1 in Poorly Controlled Type 2 Diabetes Mellitus. *Folia Med (Plovdiv).* 2019;61(3):419-25. DOI:10.3897/folmed.61.e39343
28. Lee AS, Wang YC, Chang SS, et al. Detection of a High Ratio of Soluble to Membrane-Bound LOX-1 in Aspirated Coronary Thrombi from Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(2):e014008. DOI:10.1161/JAHA.119.014008
29. Li D, Li B, Yang L, et al. Human cytomegalovirus infection is correlated with atherosclerotic plaque vulnerability in carotid artery. *J Gene Med.* 2020;22(10):e3236. DOI:10.1002/jgm.3236
30. Dogan I, Dogan T, Yetim M, et al. Relation of Serum ADMA, Apelin-13 and LOX-1 Levels with Inflammatory and Echocardiographic Parameters in Hemodialysis Patients. *Ther Apher Dial.* 2018;22(2):109-17. DOI:10.1111/1744-9987.12613
31. Taskin HE, Kocaal A, Kocaal P, et al. Original contribution: sleeve gastrectomy reduces soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (sLOX-1) levels in patients with morbid obesity. *Surg Endosc.* 2022;36(4):2643-52. DOI:10.1007/s00464-021-08989-8
32. Vavere AL, Sinsakul M, Ongstad EL, et al. Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor 1 Inhibition in Type 2 Diabetes: Phase 1 Results. *J Am Heart Assoc.* 2023;12(3):e027540. DOI:10.1161/JAHA.122.027540
33. Sui D, Yu H. Protective roles of apremilast via Sirtuin 1 in atherosclerosis. *Bioengineered.* 2022;13(5):13872-81. DOI:10.1080/21655979.2022.2085390
34. Yang T, Minami M, Yoshida K, et al. Niclosamide downregulates LOX-1 expression in mouse vascular smooth muscle cells and changes the composition of atherosclerotic plaques in ApoE^{-/-} mice. *Heart Vessels.* 2022;37(3):517-27. DOI:10.1007/s00380-021-01983-z
35. Liu H, Xu S, Li G, et al. Sarpogrelate and rosuvastatin synergistically ameliorate aortic damage induced by hyperlipidemia in apolipoprotein E-deficient mice. *Exp Ther Med.* 2020;20(6):170. DOI:10.3892/etm.2020.9300
36. Zhou S, Li Z, Liu P, et al. Donepezil Prevents ox-LDL-Induced Attachment of THP-1 Monocytes to Human Aortic Endothelial Cells (HAECs). *Chem Res Toxicol.* 2020;33(4):975-81. DOI:10.1021/acs.chemrestox.9b00509
37. Togami K, Zhan X, Ishizawa K, et al. Development of LOX-1 Antibody Modified Immuno-liposomes as Drug Carriers to Macrophages in Atherosclerotic Lesions. *Pharmazie.* 2023;78(8):113-6. DOI:10.1691/ph.2023.3004
38. Wang Z, Chen X, Liu J, et al. Inclisiran inhibits oxidized low-density lipoprotein-induced foam cell formation in Raw264.7 macrophages via activating the PPAR γ pathway. *Autoimmunity.* 2022;55(4):223-32. DOI:10.1080/08916934.2022.2051142
39. Zhang L, Cheng L, Wang Q, et al. Atorvastatin protects cardiomyocytes from oxidative stress by inhibiting LOX-1 expression and cardiomyocyte apoptosis. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2015;47(3):174-82. DOI:10.1093/abbs/gmu131
40. Biocca S, Iacovelli F, Matarazzo S, et al. Molecular mechanism of statin-mediated LOX-1 inhibition. *Cell Cycle.* 2015;14(10):1583-95. DOI:10.1080/15384101.2015.1026486
41. Xiong Q, Wang Z, Yu Y, et al. Hydrogen sulfide stabilizes atherosclerotic plaques in apolipoprotein E knockout mice. *Pharmacol Res.* 2019;144:90-8. DOI:10.1016/j.phrs.2019.04.006
42. Yu Z, Peng Q, Li S, et al. Myricetin and d-PDMP ameliorate atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice via reducing lipid uptake and vascular inflammation. *Clin Sci (Lond).* 2020;134(5):439-58. DOI: 10.1042/CS20191028
43. Yan L, Jia Q, Cao H, et al. Fisetin ameliorates atherosclerosis by regulating PCSK9 and LOX-1 in apoE^{-/-} mice. *Exp Ther Med.* 2021;21(1):25. DOI:10.3892/etm.2020.9457
44. Chiu TH, Ku CW, Ho TJ, et al. Schisanhenol ameliorates oxLDL-caused endothelial dysfunction by inhibiting LOX-1 signaling. *Environ Toxicol.* 2023;38(7):1589-96. DOI:10.1002/tox.23788
45. Lee HS, Lee MJ, Kim H, et al. Curcumin inhibits TNF-alpha-induced lectin-like oxidised LDL receptor-1 (LOX-1) expression and suppresses the inflammatory response in human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) by an antioxidant mechanism. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2010;25(5):720-9. DOI:10.3109/14756360903555274
46. Luo R, Zhao L, Li S, et al. Curcumin Alleviates Palmitic Acid-Induced LOX-1 Upregulation by Suppressing Endoplasmic Reticulum Stress in HUVECs. *Biomed Res Int.* 2021;2021:9983725. DOI:10.1155/2021/9983725
47. Xu S, Liu Z, Huang Y, et al. Tanshinone II-A inhibits oxidized LDL-induced LOX-1 expression in macrophages by reducing intracellular superoxide radical generation and NF-kappaB activation. *Transl Res.* 2012;160:114-24. DOI:10.1016/j.trsl.2012.01.008
48. Wen J, Chang Y, Huo S, et al. Tanshinone IIA attenuates atherosclerosis via inhibiting NLRP3 inflammasome activation. *Aging.* 2020;13:910-32. DOI:10.18632/aging.202202
49. Feng Z, Yang X, Zhang L, et al. Ginkgolide B ameliorates oxidized low-density lipoprotein-induced endothelial dysfunction via modulating Lectin-like ox-LDL-receptor-1 and NADPH oxidase 4 expression and inflammatory cascades. *Phytother Res.* 2018;32(12):2417-27. DOI:10.1002/ptr.6177
50. Wang G, Liu Z, Li M, et al. Ginkgolide B Mediated Alleviation of Inflammatory Cascades and Altered Lipid Metabolism in HUVECs via Targeting PCSK-9 Expression and Functionality. *Biomed Res Int.* 2019;2019:7284767. DOI:10.1155/2019/7284767
51. Xu Q, Li YC, Du C, et al. Effects of Apigenin on the Expression of LOX-1, Bcl-2, and Bax in Hyperlipidemia Rats. *Chem Biodivers.* 2021;18(8):e2100049. DOI:10.1002/cbdv.202100049
52. Bai X, Wang S, Shu L, et al. Hawthorn leaf flavonoids alleviate the deterioration of atherosclerosis by inhibiting SCAP-SREBP2-LDLR pathway through sPLA2-IIA signaling in macrophages in mice. *J Ethnopharmacol.* 2024;327:118006. DOI:10.1016/j.jep.2024.118006
53. Ding Y, Feng Y, Zhu W, et al. [Gly14]-Humanin Prevents Lipid Deposition and Endothelial Cell Apoptosis in a Lectin-like Oxidized Low-density Lipoprotein Receptor-1-Dependent Manner. *Lipids.* 2019;54(11-12):697-705. DOI:10.1002/lipid.12195
54. Yu J, Zhou L, Song H, et al. (-)-Epicatechin gallate blocked cellular foam formation in atherosclerosis by modulating CD36 expression in vitro and in vivo. *Food Funct.* 2023;14(5):2444-58. DOI:10.1039/d2fo03218j
55. Li Q, Liu X, Zhang X, et al. Terpene Lactucopirin Limits Macrophage Foam Cell Formation by a Reduction of Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 in Lipid Rafts. *Mol Nutr Food Res.* 2022;66(4):e2100905. DOI:10.1002/mnfr.202100905
56. Im YS, Gwon MH, Yun JM. Protective effects of phenethyl isothiocyanate on foam cell formation by combined treatment of oxidized low-density lipoprotein and lipopolysaccharide in THP-1 macrophage. *Food Sci Nutr.* 2021;9(6):3269-79. DOI:10.1002/fsn3.2293
57. Pengnet S, Prommaouan S, Sumarithum P, et al. Naringin Reverses High-Cholesterol Diet-Induced Vascular Dysfunction and Oxidative Stress in Rats via Regulating LOX-1 and NADPH Oxidase Subunit Expression. *Biomed Res Int.* 2019;2019:3708497. DOI:10.1155/2019/3708497
58. Manogaran M, Vuanghao L, Mohamed R. Gynura procumbens ethanol extract and its fractions inhibit macrophage derived foam cell formation. *J Ethnopharmacol.* 2020;249:112410. DOI:10.1016/j.jep.2019.112410

Статья поступила в редакцию /

The article received:

20.08.2024

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

28.10.2024



OMNIDOCTOR.RU

Прогнозирование сердечно-сосудистых событий: расширение показаний к применению высокочувствительного теста на тропонин I

В.В. Фомин✉

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

Аннотация

Представлены данные клинических и популяционных исследований, демонстрирующих значение высокочувствительного теста на тропонин I в прогнозировании сердечно-сосудистых заболеваний в общей популяции и у пациентов, не имеющих признаков острого коронарного синдрома/острого инфаркта миокарда. Обсуждаются новые показания к применению высокочувствительного теста на тропонин I.

Ключевые слова: сердечно-сосудистый риск, прогноз, общая популяция, тропонин I

Для цитирования: Фомин В.В. Прогнозирование сердечно-сосудистых событий: расширение показаний к применению высокочувствительного теста на тропонин I. Consilium Medicum. 2024;26(10):674–678. DOI: 10.26442/20751753.2024.10.202986

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Prediction of cardiovascular events: extension of indications for the use of a highly sensitive troponin I test. A review

Victor V. Fomin✉

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

Abstract

Data from clinical and population studies demonstrating the value of a highly sensitive troponin I test in predicting cardiovascular disease in the general population and patients without signs of acute coronary syndrome/acute myocardial infarction are presented. New indications for using a highly sensitive troponin I test are discussed.

Keywords: cardiovascular risk, prognosis, general population, troponin I

For citation: Fomin VV. Prediction of cardiovascular events: extension of indications for the use of a highly sensitive troponin I test. A review. Consilium Medicum. 2024;26(10):674–678. DOI: 10.26442/20751753.2024.10.202986

В течение последних нескольких лет диагностическое значение тропонинов – белков, с наибольшей специфичностью демонстрирующих повреждение кардиомиоцитов, подверглось значительному переосмыслению. Ранее рассматривавшийся только как маркер острого коронарного синдрома, динамика величины которого также позволяла оценить риск неблагоприятного исхода, в настоящее время высокочувствительный тест на тропонин I (hsTnI) занял заметные позиции как показатель сердечно-сосудистого риска (ССР) в общей популяции [1].

Тропонин I (TnI) – представитель белков семейства тропонинов, считающихся относительно кардиоспецифичными, обладающий способностью ингибировать стимулируемую кальцием магний-аденозинтрифосфатазу актомиозина кардиомиоцита [2]. NH2-участок TnI непосредственно взаимодействует с поверхностью N-домена TnI C, формируя один из основных локусов, связывающих ион кальция, и таким образом модулируя процесс сокращения кардиомиоцитов [3]. Именно поэтому высвобождение TnI является одним из надежных признаков миокардиального повреждения, в том числе минимального [4, 5]. Крупные мультицентровые исследования [6] четко показали, что даже однократное определение hsTnI достоверно характеризует прогноз пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ): величина данного показателя, составляющая <5 нг/мл, регистрируется

более чем у 1/2 пациентов, в течение последующих 30 дней не демонстрирующих признаки ОИМ и не погибающих от коронарных событий. Таким образом, hsTnI – надежный маркер вероятности ОИМ у пациентов с предполагаемым острым коронарным синдромом [7]. Также установлено, что рост уровня TnI сопряжен с нарастанием частоты неблагоприятных исходов в период пребывания в стационаре и смертности от любых причин у нормотензивных пациентов с тромбозом легочной артерии [8].

Со второй половины 2010-х годов накоплен достаточный массив данных – прежде всего результатов популяционных исследований, свидетельствующих о том, что определение TnI высокочувствительным методом может быть с успехом применено для прогнозирования сердечно-сосудистых событий как у стабильных пациентов с высоким ССР (атеротромбозом, сахарным диабетом – СД), так и в общей популяции. Соответственно, это может существенно расширить показания к использованию данного диагностического теста. Вместе с тем в общей популяции hsTnI может использоваться не только для более четкой стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений, но и для описания его динамики, поскольку отвечает на мероприятия по изменению образа жизни и применение лекарственных средств, воздействующих на соответствующие факторы риска [9].

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

Так, в одном из анализов популяции широко известного исследования HOPE [10], обосновавшего многие составляющие современной профилактической стратегии в кардиологии, у 2572 пациентов высокого ССР определен TnI высокочувствительным методом. Установлено, что у тех из них, у кого уровень TnI был >6 нг/л, на 38% оказалась выше вероятность достижения первичной конечной точки (инфаркт миокарда – ИМ, мозговой инсульт и сердечно-сосудистая смерть). Более того, при уровне TnI >10 нг/л риск сердечно-сосудистой смерти возрастал в 2,15 раза, риск ИМ – в 1,49 раза. В исследовании HIMS [11], включавшем 1151 мужчину в возрасте от 70 до 89 лет – жителей Западной Австралии, не имевших исходно документированных болезней системы кровообращения, при 10-летнем наблюдении у 252 (22%) зарегистрированы сердечно-сосудистые осложнения. В сравнении с применением только Фремингемской шкалы риска дополнительное определение TnI высокочувствительным методом привело к тому, что в группе без сердечно-сосудистых осложнений доля лиц, отнесенных к категории высокого риска, уменьшилась на 7%, в то время как в группе с сердечно-сосудистыми осложнениями доля указанных лиц, напротив, увеличилась. Эти данные четко свидетельствуют о том, что hsTnI эффективно работает как достоверный маркер риска в популяционных группах, характеризующихся наиболее неблагоприятным прогнозом. Результаты исследования HIMS в этом отношении тем более интересны, поскольку демонстрируют прогностическое значение hsTnI в популяции пожилых мужчин, при прочих равных характеризующихся наибольшим риском сердечно-сосудистых осложнений.

Другим примером, демонстрирующим прогностическое значение hsTnI, является популяция лиц с СД 2-го типа. К. Yü и соавт. (2014) г. показали, что более чем у 99% пациентов с СД 2-го типа уровень TnI удается определить высокочувствительным методом, в том числе у 21% пациентов его величина оказывается повышенной: у мужчин $>8,5$ нг/л, у женщин – $>7,6$ нг/л (Abbott, Architect) [12]. В течение как минимум 4 лет наблюдения установлено, что рост концентрации TnI, определенной высокочувствительным методом, сопряжен с достоверным нарастанием частоты основных сердечно-сосудистых осложнений (сердечная недостаточность, ИМ и сердечно-сосудистая смерть).

Значение hsTnI как маркера высокого риска сердечно-сосудистых осложнений в определенной степени подтверждается установленными корреляциями между данным показателем и распространенностью атеросклероза коронарных артерий. А. Tahhan и соавт. (2018 г.) обследовали 3087 пациентов (возраст от 49 до 75 лет; 64% мужчины), у которых при коронароангиографии не выявлено признаков ОИМ [13]. Выраженность атеросклероза коронарных артерий оценена по шкале Gensini и числу крупных коронарных артерий, стеноз которых составлял $\geq 50\%$. Повышенный уровень TnI, определенный высокочувствительным методом, ассоциирован с большей выраженностью атеросклеротического поражения коронарных артерий по шкале Gensini и его прогрессированием. Кроме того, концентрация TnI оказалась независимым предиктором смерти, в том числе сердечно-сосудистой, ИМ, реваскуляризации и госпитализаций, обусловленных болезнями системы кровообращения. Предиктивная роль TnI не зависела от расы, пола, возраста, курения, индекса массы тела, функции почек, а также наличия у пациента артериальной гипертензии и СД. По результатам анализа популяции исследования PEACE [14], включавшего более 3500 пациентов со стабильной стенокардией (98,5% из них демонстрировали повышенный уровень TnI), величины концентрации TnI, относившиеся к верхнему квартилю значений, ассоциированы с ростом числа случаев сердечной недостаточности и сердечно-сосудистой смерти в 1,88 раза в сравнении с 3 другими квартилями значений.

В исследовании TRA 2oP TIMI более чем у 15 800 пациентов со стабильным атеросклерозом (перенесенные ранее ИМ, мозговой инсульт или наличие доказанного атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей) определен уровень TnI высокочувствительным методом [15]. Повышенная величина данного показателя ассоциирована с более старшим возрастом, большей выраженностью атеросклероза, а также с мужским полом. Рост уровня TnI оказался связан с ростом риска сердечно-сосудистой смерти, ИМ и мозгового инсульта в течение 3 лет на 5,0–18,6%; данная зависимость сохраняла свою достоверность независимо от уровней С-реактивного белка, натрийуретического пептида В-типа, а также клинических показателей, характеризующих ССР. Исследование SCOT-Heart Trial [16], в котором у пациентов с предполагаемой стабильной стенокардией выраженность атеросклероза коронарных артерий определена с помощью компьютерной томографии (КТ), показало, что рост концентрации TnI в разбивке по квантилям ассоциирован с 5-кратным увеличением вероятности наличия обструктивного поражения коронарных артерий. Аналогичные данные, подтверждающие связь между уровнем TnI и выраженностью коронарного кальциноза, определенной с помощью КТ, получены также в исследовании PROMISE [17]. Взаимосвязь между величиной концентрации TnI, определенной высокочувствительным методом, и тяжестью атеросклеротического поражения коронарных артерий подтверждена также и в более специфических популяциях, например у женщин, страдающих ревматоидным артритом [18].

Фармакоэкономическое обоснование внедрения скрининга hsTnI в реальную практику

Скрининг hsTnI может рассматриваться как один из показателей эффективности фармакологических стратегий, направленных на снижение ССР. Так, в исследовании WOSCOPS [19] показано, что верхний квартиль значений уровня TnI в сравнении с нижним ассоциирован с ростом частоты ИМ и смерти от ишемической болезни сердца в 2,3 раза. В свою очередь применение статинов обуславливало достоверное снижение уровня TnI на 13% и в 2 раза увеличивало число мужчин, у которых величина данного показателя снизилась более чем на 1/4. Таким образом, лекарственные средства, у которых способность уменьшать ССР доказана, одновременно оказывают влияние и на величину концентрации TnI, определенной высокочувствительным методом, что дополнительно подтверждает их положительное влияние на долгосрочный прогноз.

В крупном исследовании JUPITER [20], в котором оценивали возможности статинов в первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений, до рандомизации почти у 13 тыс. участников оценен уровень TnI, оказавшийся соответственно у 2,9% мужчин и 4,1% женщин выше референтных значений (99 гендерспецифического перцентиля). Величина концентрации TnI, относящаяся к верхнему тертилю значений, оказалась ассоциированной с ростом вероятности «большого» сердечно-сосудистого осложнения в 2,19 раза, смерти от любой причины – в 2,61 раза. Эти данные, безусловно, могут рассматриваться как обоснование использования hsTnI для оценки ССР в общей популяции.

Данные исследования JUPITER стали I этапом формирования доказательной базы, свидетельствующей в пользу роли TnI как общепопуляционного прогностического маркера, по объему соответствующей требованиям медицины больших данных (big data). Крупный проект BiomarCaRe [21], объединивший данные 10 крупных исследований (почти 75 тыс. пациентов, в том числе пациенты, включенные в исследование JUPITER), показал, что рост уровня TnI, определенного высокочувствительным методом, сопряжен с увеличением риска сердечно-сосудистой смерти в 1,37 раза, болезней системы кровообращения – в

1,23 раза, смерти от любой причины – в 1,24 раза. Эти данные стали во многом основанием для рассмотрения TnI как самостоятельного маркера риска в общей популяции.

По итогам крупного исследования Nord-Trøndelag Health (HUNT) Study [22], у 9005 участников которого измерен уровень TnI, в течение в среднем 13,9 года показано, что повышение этого показателя >12 нг/л у мужчин и >10 нг/л у женщин определяло увеличение частоты госпитализаций, обусловленных ИМ, сердечной недостаточностью и сердечно-сосудистой смертью (первичная конечная точка), в 3,61 раза. В зависимости от уровней TnI исследователи предложили следующую классификацию ССР (табл. 1).

Позже в данном исследовании [23] установлено, что надежным маркером риска может служить как абсолютный, так и относительный прирост TnI.

В общей популяции (а не только у пациентов со стабильной стенокардией) при скрининге с помощью КТ удалось продемонстрировать связь между концентрацией TnI и кальцинозом коронарных артерий [24]. Надежность TnI как маркера риска сердечно-сосудистых осложнений убедительно подтверждена в популяции пациентов с СД 2-го типа [25]. Следует еще раз подчеркнуть, что уровень TnI отвечает на фармакологические стратегии, реально снижающие риск сердечно-сосудистых осложнений, например на антигипертензивную терапию [26].

Р. Jülicher и соавт. (2022 г.) исследовали экономическую эффективность использования hsTnI для оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в общей популяции в целях первичной профилактики [27]. Анализ проведен в стране с низким риском ССЗ (Германия) и высоким (Казахстан). В своей работе авторы сравнили стратегию скрининга (использование hsTnI) и профилактики среди населения трудоспособного возраста со стратегией бездействия. Профилактическое лечение на основе повышенных значений hsTnI привело к снижению риска ССЗ на 9%, снижению смертности от ССЗ на 8,8% (Германия) или 9,8% (Казахстан) и увеличению периода здоровой жизни (без ССЗ) на 27 лет (Германия) и 28 лет (Казахстан) до наступления пенсионного возраста на 1 тыс. человек. В обеих странах <200 человек должны были бы пройти скрининг, чтобы предотвратить одно ССЗ.

Позднее Р. Jülicher и соавт. (2024 г.) провели анализ сравнения применения шкалы Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE) и скрининга hsTnI в сочетании со шкалой SCORE (S-SCORE) [28]. В группе SCORE лишь 9,4% человек получали профилактическое лечение, тогда как в S-SCORE – 14,5%. При этом 7,5% людей, не получавших лечение в SCORE, отнесены к группе более высокого риска и получали профилактическое лечение в S-SCORE; у 2,5% людей, получавших лечение в SCORE, категория риска была понижена в S-SCORE. Частота сердечно-сосудистых событий в группе SCORE составила 5,38% по сравнению с 4,85% в S-SCORE ($p<0,001$). Статистически значимое снижение наблюдалось для всех клинических конечных точек. Стратегия S-SCORE привела к относительному снижению риска для событий ССЗ на 9,9% (95% доверительный интервал 7,3–13,5%).

Возможности расширения области применения hsTnI

Показания к применению hsTnI в ближайшие годы, очевидно, будут расширяться, в том числе за счет так называемых некоронарогенных поражений миокарда, например тиреотоксической кардиомиопатии [29]. Определенные перспективы данный тест имеет в диагностике поражения сердца, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) [30], нередко являющегося неблагоприятным прогностически и, как ясно уже сейчас, далеко не всегда своевременно выявляемого. Кроме того, TnI можно рассматривать в качестве потенциального маркера для оценки ССР у пациентов, перенесших COVID-19. Недавно

Таблица 1. Классификация ССР

ССР	Уровень hsTnI (Abbott), нг/л	
	мужчины	женщины
Низкий	<6	<4
Средний	6–12	4–10
Высокий	>12	>10

проведенные исследования показывают степень вовлеченности сердца в фазу выздоровления после перенесенного COVID-19: активное воспаление миокарда и формирование рубца. TnI может играть ключевую роль в выявлении пациентов с высоким риском повреждения миокарда на стадии восстановления [31].

В 2022 г. Европейская ассоциация кардиологов опубликовала руководство по ведению онкологических пациентов [32], где рекомендована оценка уровня cTn I или натрийуретических пептидов (В-типа или N-концевого пропептида) для стратификации риска ССЗ у пациентов, получающих химиотерапию. Данный скрининг позволит выявить пациентов, нуждающихся в кардиопротективной терапии, и снизить кардиотоксичность во время проведения терапии онкологического заболевания.

Также в руководстве по ведению пациентов, перенесших некардиохирургические операции [33], рекомендована оценка уровня hsTnI T/I у пациентов с известными ССЗ, факторами риска ССЗ (включая возраст ≥65 лет) или симптомами, указывающими на ССЗ, через 24 и 48 ч после хирургического вмешательства среднего и высокого уровня риска. Повышение концентрации hs-cTn выше верхней границы нормы на 1 или 2-й день после операции в сравнении с предоперационным уровнем определяется как периперационный ИМ. При отсутствии данных об уровне hs-cTn T/I до операции высокая его концентрация в первые сутки после операции (например, более чем 5-кратное повышение) или динамический рост в течение 2 сут также достоверно свидетельствуют о периперационном ИМ.

Перспективы применения hsTnI

В связи с высокой надежностью наиболее определенная перспектива применения hsTnI – это четкое выявление лиц с высоким ССР в общей популяции. D. Farmakis и соавт. на основе анализа имеющихся данных о hsTnI пришли к выводу, что добавление оценки уровня hsTnI к стандартной стратификации риска по SCORE позволит уделить особое внимание пациентам категории среднего риска (SCORE ≥1% и <5%) [9]. Такой подход может способствовать модификации терапии, что в конечном итоге будет удерживать пациентов от перехода в группу высокого риска.

Полученные результаты легли в основу работы по определению прогностической значимости hsTnI в оценке ССР в российской популяции [34]. В качестве материала для анализа использованы результаты российских наблюдательных многоцентровых исследований ЭССЕ-РФ1 и ЭССЕ-РФ2, в которых изучалась распространенность основных поведенческих и биологических факторов риска в российской популяции. Анализ данных 13 976 мужчин и женщин в возрасте 25–64 лет показал, что повышенная концентрация hsTnI статистически значимо ассоциируется с более высокой частотой любых сердечно-сосудистых событий у людей 35–64 лет без ИМ и острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе. Отмечено, что у мужчин индекс реклассификации риска для жесткой конечной точки выше, чем у женщин. Добавление оценки уровня hs-cTnI к модели риска SCORE достоверно повышает точность определения ССР. Так, после добавления к модели риска уровня hs-cTnI 201 (7%) человек перешел в группу высокого риска.

Безусловно, диагностическое значение hsTnI нуждается в дальнейшей отработке на различных категориях пред-

ставителей российской общей популяции – в том числе у пациентов с СД, пожилых, имеющих хроническую болезнь почек, а также перенесших COVID-19. Однако результаты подобных проектов могут обосновывать расширение показаний к назначению hsTnI, прежде всего в амбулаторных условиях – при проведении диспансеризации, предварительных и периодических медицинских осмотров у отдельных категорий населения.

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 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.

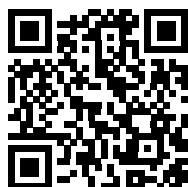
Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Passimo C, Almo A, Masotti S, et al. Cardiac troponins as biomarkers for cardiac disease. *Biomark Med.* 2019;13(5):325-30.
- Perry SV. Troponin I: inhibitor or facilitator. *Moll Cell Biochem.* 1999;190(1-2):9-32.
- Kachoei E, Cordina NM, Potluri PR, et al. Phosphorylation of troponin I finely controls the positioning of troponin for the optimal regulation of cardiac muscle contraction. *J Moll Cell Cardiol.* 2021;150:44-53.
- Ni CY. Cardiac troponin I: a biomarker for detection and risk stratification of minor myocardial damage. *Clin Lab.* 2001;47(9-10):483-92.
- Katrakha IA, Katrukha AG. Myocardial injury and the release of troponin I and in blood of patients. *Clin Chem.* 2021;67(1):124-30.
- Sandoval Y, Nowak R, deFilippi CR, et al. Myocardial infarction risk stratification with a single management of high-sensitivity troponin I. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(3):271-82.
- Chapman AR, Lee KK, McAllister DA, et al. Association of high-sensitivity cardiac troponin I concentration with cardiac outcomes in patients with suspected acute coronary syndrome. *JAMA.* 2017;318(19):1913-24.
- Ebner M, Guddat N, Keller K, et al. High-sensitivity troponin I in risk stratification in normotensive pulmonary embolism. *ERJ Open Res.* 2020;6(4):00625-2020.
- Farmakis D, Mueller C, Apple FS. High sensitivity cardiac troponin I assays for cardiovascular risk stratification in the general population. *Eur Heart J.* 2020;40(41):4050-6.
- Kavsak PA, Xu L, Yusuf S, McQueen MJ. High-sensitivity cardiac troponin I management for risk stratification in stable high-risk population. *Clin Chem.* 2011;57(8):1146-53.
- Ran NSR, Bell DA, McCaul KA, et al. High sensitivity cardiac troponin I improves cardiovascular risk prediction in older men: HIMS (The Health In Men Study). *J Am Heart Assoc.* 2019;8(5):e011818.
- Yiu KH, Lau KK, Zhao CT, et al. Predictive value of high-sensitivity troponin-I for future adverse cardiovascular outcomes in stable patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovascular Dabetol.* 2014;13:63.
- Tahhan AS, Sandesara P, Hayek SS, et al. High-sensitivity troponin I levels and coronary arteries disease severity, progression, and long-term outcomes. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(5):e007914.
- Omland T, Pfeffer MA, Solomon SD, for PEACE Investigators. Prognostic value of cardiac troponin I measured with a highly sensitive assay in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:1240-9.
- Eisen A, Bonaca MP, Jarolim P, et al. High-sensitivity troponin I in stable patients with atherosclerotic disease in TRA 2-P TIMI trial. *Clin Chem.* 2017;63(1):307-15.
- Adamson PD, Hunter A, Madsen DM, et al. High sensitivity cardiac troponin I and the diagnosis of coronary artery disease in patients with suspected angina pectoris. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2018;11:e004227.
- Januzzi JL, Suchindran S, Coles A, et al. on behalf of PROMISE Investigators. High sensitivity troponin I and coronary computed tomography in symptomatic patients with suspected CAD. Insights from the PROMISE Trial. *JACC Cardiovasc Imag.* 2019;12(6):1047-55.
- Hromadka M, Seidlerova J, Baxa J, et al. Relationship between hsTnI and coronary stenosis in asymptomatic women with rheumatoid arthritis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16(1):184.
- Ford I, Shah ASV, Zhang R, et al. High sensitivity cardiac troponin, statin therapy and risk of coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(25):2719-28.
- Everett BM, Zeller T, Glynn RJ, et al. High sensitivity cardiac troponin I and B-type natriuretic peptide as predictors of vascular events in primary prevention. Impact of statin therapy. *Circulation.* 2015;131:1851-60.
- Blankenberg S, Salomaa V, Makarova N, et al. for BiomarCaRe Investigators. Troponin I and cardiovascular risk prediction in the general population: the BiomarCaRe consortium. *Eur Heart J.* 2016;37(30):2428-37.
- Sigurdardottir FD, Lyngbakken MN, Holmen OL, et al. Reactive prognostic value of cardiac troponin I and C-reactive protein in the general population (from the Nord-Trøndelag Health (HUNT) Study). *Am J Cardiol.* 2018;121:949-51.
- Lyngbakken ML, Rosjo H, Holmen OL, et al. Events in the general population: Nord-Trøndelag Health Study. *Clin Chem.* 2019;65(7):871-81.
- Olson F, Engborg J, Gronhøj MH, et al. Association between high-sensitive troponin I and coronary artery calcification in Danish general population. *Atherosclerosis.* 2016;245:88-93.
- Tang O, Matsushita K, Coresh J, et al. High-sensitivity cardiac troponin I and T for cardiovascular risk stratification in adults with diabetes. *Diabetes Care.* 2020;43:e144-6.
- Jagodzinski A, Neumann JT, Ojeda F, et al. Cardiovascular biomarkers in hypertensive patients with medical treatment – results from the randomized TEAMSTA Protect I Trial. *Clin Chem.* 2017;63(12):1877-85.
- Jülicher P, Varounis C. Estimating the cost-effectiveness of screening a general population for cardiovascular risk with high-sensitivity troponin-I. *Eur Heart J.* 2022;8(3):342-51. DOI:10.1093/ehjqqo/qcab005
- Jülicher P, Makarova N, Ojeda F, et al. Costeffectiveness of applying high-sensitivity troponin I to a score for cardiovascular risk prediction in asymptomatic population. *PLoS ONE.* 2024;19(7):e0307468. DOI:10.1371/journal
- Watanabe N, Noh JY, Hattori N, et al. Cardiac troponin is elevated in patients with thyrotoxicosis and decreases as thyroid function improves and brain natriuretic peptide levels decrease. *Eur Thyroid J.* 2020;10(6):468-75.
- Wu X, Deng KQ, Li C, et al. Cardiac involvement in recovered patients from COVID-19: a preliminary 6-month follow-up study. *Front Cardiovasc Med.* 2021;13(8):654405.
- Maino A, Di Stasio E, Grimaldi MC, et al. Prevalence and characteristics of myocardial injury during COVID-19 pandemic: A new role for high-sensitive troponin. *Int J Cardiol.* 2021;338(4):278-85. DOI:10.1016/j.ijcard.2021.06.028
- 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J Cardiovasc Imag.* 2022;10:e333-465.
- Halvorsen S, Mehili J, Cassese S, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery: Developed by the task force for cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC). *Eur Heart J.* 2022;43(39):3826-924.
- Драпкина О.М., Шальнова С.А., Концевая А.В., и др. Прогностическая значимость тропонина I в оценке сердечно-сосудистого риска в российской популяции. По результатам многоцентровых исследований ЭССЕ-РФ1 и ЭССЕ-РФ2. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2023;22(5):3548 [Drapkina OM, Shalnova SA, Kontsevaya AV, et al. Prognostic significance of troponin I in assessing cardiovascular risk in the Russian population. Data from ESSE-RF1 and ESSE-RF2 multicenter studies. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023;22(5):3548 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2023-3548

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.09.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.10.2024



OMNIDOCTOR.RU

Проблемы приверженности терапии у пациентов с подагрой в реальной клинической практике

Е.В. Щемелева✉, Е.А. Скородумова

ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Цель. Оценить приверженность лечению среди пациентов с подагрой.

Материалы и методы. Обследованы 138 пациентов с подагрой на базе ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе», 89,9% из них – мужчины, 10,1% – женщины. Средний возраст исследуемых составил $58,1 \pm 1,1$ года, средняя длительность заболевания – $8,4 \pm 0,7$ года. Все больные заполнили опросник, где указали давность заболевания, количество приступов подагры в течение последних 12 мес, соблюдение низкопуриновой диеты, прием уратснижающих препаратов, их дозу и длительность терапии, а также обращение к ревматологу и регулярность наблюдения специалистом. Все обследуемые также осмотрены для выявления тофусов, у них бралась кровь для определения уровня мочевой кислоты (МК). Выполнена статистическая обработка результатов, различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Тофусы выявлены у 31,9% пациентов. Средний уровень МК у всех обследованных – $8,1 \pm 0,2$ мг/дл, при этом целевой уровень ($< 6,0$ мг/дл) выявлен только у 10,1%. Из всех опрошенных только 13,0% больных не имели приступов артрита за последние 12 мес, у остальных 87,0% пациентов отмечен по меньшей мере 1 приступ за этот период; 36,2% человек никогда не принимали уратснижающую терапию (УСТ). Регулярно получали уратснижающие препараты 39,1% больных, большинство (20,3%) из них принимали аллопуринол в дозе 100 мг/сут, при этом только 2 из них имели целевой уровень МК $< 6,0$ мг/дл; 13,7% опрошенных принимали аллопуринол в другой дозировке (50 мг/сут; 150–400 мг/сут); 5,1% пациентов принимали фебуксостат. Самостоятельно отменили себе препарат 13,8% больных после кратковременного курса приема, 8,0% получали УСТ эпизодически, 2,9% не переносят уратснижающие препараты. Средний уровень МК в группе получающих УСТ составил $7,5 \pm 0,2$ мг/дл, а в выборке без терапии – $8,5 \pm 0,3$ мг/дл ($p < 0,05$); 70,3% опрошенных пациентов сообщили, что не соблюдают диету, только 13%, с их слов, соблюдают, и 16,7% стараются соблюдать необходимые ограничения в питании. Так, 44,2% больных из группы никогда не обращались к ревматологу, 33,3% обращались однократно за весь период болезни, 19,6% наблюдаются время от времени, и только 2,9% из всей группы наблюдаются ревматологом регулярно. При сравнении групп пациентов, никогда не обращавшихся к ревматологу (1-я группа), и больных, хотя бы однократно осмотренных специалистом (2-я группа), приверженность УСТ и низкопуриновой диете достоверно выше во 2-й группе.

Заключение. У обследованных нами пациентов отмечена низкая приверженность лечению подагры: только 39,1% из них регулярно принимали УСТ, при этом у 70,4% получающих терапию сохраняются приступы артрита и 75,9% этих больных не достигли целевого уровня МК. Неудовлетворительный контроль подагры связан прежде всего с недостаточной дозой принимаемых уратснижающих препаратов, отсутствием индивидуального подбора терапии по уровню МК. Путиями к решению проблемы, по нашему мнению, являются повышение уровня знаний врачей первичного звена об особенностях лечения и подбора уратснижающих препаратов, повышение информированности лиц с подагрой о своем заболевании, а также более активное направление таких пациентов к ревматологу.

Ключевые слова: подагра, гиперурикемия, мочевая кислота, уратснижающая терапия, аллопуринол, фебуксостат, приверженность лечению, низкопуриновая диета

Для цитирования: Щемелева Е.В., Скородумова Е.А. Проблемы приверженности терапии у пациентов с подагрой в реальной клинической практике. Consilium Medicum. 2024;26(10):679–683. DOI: 10.26442/20751753.2024.10.202971

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Подагра – наиболее распространенная форма воспалительного артрита, обусловленная длительным высоким уровнем соли мочевой кислоты (МК) – моноурата натрия – в крови, которая характеризуется периодически возникающими приступами острого артрита и в конечном итоге может стать причиной формирования тофусов и развития деструктивной артропатии. Распространенность подагры ежегодно увеличивается, что обусловлено рядом факторов, в том числе старением населения и увеличением числа сопутствующих заболеваний [1, 2]. Согласно действующим клиническим рекомендациям лечение подагры включает снижение уровня МК в сыворотке крови ниже 6,0 мг/дл или 360 мкмоль/л для уменьшения риска последующих обострений [3]. Кроме того, в ряде современных исследований показано, что достижение целевого уровня МК ассоциировано с улучшением прогноза по сопутствующей патологии, в том числе сердечно-сосудистым заболеваниям и почечной дисфункции [4].

В нашей стране для снижения уровня МК сыворотки крови используются препараты аллопуринол и фебуксостат, которые относятся к группе ингибиторов ксантинок-

сидазы. При этом начальная доза аллопуринола составляет 50–100 мг/сут, и во многих случаях требуется постепенная титрация дозы с интервалом 2–4 нед до достижения целевого уровня МК. Суточная доза фебуксостата составляет 80–120 мг/сут, в большинстве случаев коррекция дозы препарата не требуется.

Несмотря на эффективность и общедоступность уратснижающих препаратов, высокому проценту пациентов не удается достичь целевых уровней МК. Это обусловлено как ошибками назначения, подбора дозы и оценки эффективности уратснижающей терапии (УСТ) лечащим врачом, так и низкой приверженностью самих пациентов лечению.

Цель исследования – оценить приверженность лечению среди пациентов с подагрой.

Материалы и методы

Нами проведено одномоментное наблюдательное исследование 138 пациентов с подагрой, госпитализированных в ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе» с различными заболеваниями или пришедших на прием амбулаторно. Диагноз «подагра» всем пациентам подтвержден согласно критериям Американского колледжа ревматологии

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Щемелева Елена Владимировна** – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. неотложной кардиологии и ревматологии ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе». E-mail: schemeleva@yandex.ru

Скородумова Елена Андреевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. неотложной кардиологии и ревматологии ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе»

✉ **Elena V. Shchemeleva** – Cand. Sci. (Med.), Dzhanelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency Care. E-mail: schemeleva@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3566-6761

Elena A. Skorodumova – D. Sci. (Med.), Dzhanelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency Care. ORCID: 0000-0002-5017-0214

Problems of adherence to therapy in patients with gout in real clinical practice

Elena V. Shchemeleva✉, Elena A. Skorodumova

Dzhanelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency Care, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To evaluate treatment adherence among patients with gout.

Materials and methods. One hundred thirty eight patients with gout were examined in the Dzhanelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency Care; 89.9% of them are men and 10.1% are women. The average age of the subjects was 58.1 ± 1.1 years, the average duration of the disease was 8.4 ± 0.7 years. All patients answered a questionnaire in which they indicated the prescription of the disease, the number of gout attacks over the past 12 months, adherence to a low-purine diet, taking urate-lowering drugs, dose and duration of therapy, as well as contacting a rheumatologist and the regularity of observation by a specialist. All the subjects were also examined to identify tofuses, and blood was taken from them to determine the level of uric acid. Results were statistically processed, considering the differences as significant at $p < 0.05$.

Results. Tophi were detected in 31.9% of patients. The average uric acid level in all examined patients was 8.1 ± 0.2 mg/dl, while the target level of less than 6.0 mg/dl was detected only in 10.1%. Of all the respondents, only 13.0% of patients had no arthritis attacks in the last 12 months, the remaining 87.0% of patients had at least one attack during this period; 36.2% of people had never taken urate-lowering therapy; 39.1% of patients regularly received urate-lowering drugs, most of them (20.3%) took allopurinol at a dose of 100 mg/day, while only two of them had a target uric acid level of less than 6.0 mg/dl; 13.7% of respondents took allopurinol at a different dosage (50 mg/day; 150–400 mg/day); 5.1% of patients took febuxostat; 13.8% of patients independently canceled the drug after a short course of administration, 8.0% received urate-lowering therapy sporadically, 2.9% do not tolerate urate-lowering drugs. The average uric acid level in the group receiving urate-lowering therapy was 7.5 ± 0.2 mg/dl, and in the sample without therapy – 8.5 ± 0.3 mg/dl ($p < 0.05$); 70.3% of the surveyed patients reported that they did not follow a diet, only 13%, according to words, comply and 16.7% try to comply with the necessary restrictions in nutrition. 44.2% of patients from the group have never seen a rheumatologist, 33.3% have been treated once during the entire period of the disease, 19.6% are observed from time to time and only 2.9% of the entire group was regularly observed by a rheumatologist. When comparing groups of patients who have never seen a rheumatologist (group 1) and patients who have been examined at least once by a specialist (group 2), adherence to urate-lowering therapy and a low-purine diet is significantly higher in the second group.

Conclusion. The patients we examined showed low adherence to the treatment of gout: only 39.1% of them regularly took urate-lowering therapy, while 70.4% of those receiving therapy retained arthritis attacks and 75.9% of these patients did not reach the target uric acid level. Unsatisfactory control of gout is primarily associated with an insufficient dose of urate-lowering drugs taken, the lack of individual selection of therapy according to the level of uric acid. Ways to solve the problem, in our opinion, are to increase the level of knowledge of primary care physicians about the specifics of treatment and selection of anti-inflammatory drugs, increase awareness of people with gout about their disease, as well as more actively refer such patients to a rheumatologist.

Keywords: gout, hyperuricemia, uric acid, urate-lowering therapy, allopurinol, febuxostat, adherence to treatment, low-purine diet

For citation: Shchemeleva EV, Skorodumova EA. Problems of adherence to therapy in patients with gout in real clinical practice. Consilium Medicum. 2024;26(10):679–683. DOI: 10.26442/20751753.2024.10.202971

и Европейской лиги по борьбе с ревматизмом 2015 г. [3]. Критериями включения пациентов стали имеющийся диагноз «подагра» и подписанное согласие на опрос и осмотр, а также взятие образцов крови на анализ. Критерием исключения явились неудовлетворительные когнитивные возможности больного, препятствующие сбору анамнеза. Из 138 пациентов 124 (89,9%) – мужчины, женщин – 14 (10,1%). Средний возраст исследуемых – $58,1 \pm 1,1$ года. Длительность заболевания – от 1 года до 40 лет, в среднем – $8,4 \pm 0,7$ года.

Все пациенты заполнили опросник, в котором указали давность заболевания, количество приступов подагры в течение последних 12 мес, информацию о соблюдении низкопуриновой диеты, прием уратснижающих препаратов, их дозу и длительность терапии, а также обращение к ревматологу и регулярность наблюдения специалистом. Все обследуемые также осмотрены для выявления тофусов, в тот же день у них взята кровь для определения уровня МК сыворотки.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics v.26. Использовались методы описательной статистики. Нормальность распределения в выборке оценивалась при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. Для оценки достоверности различий применялся расчет t-критерия Стьюдента для сравнения средних и относительных величин. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При осмотре пациентов тофусы диагностированы у 44 (31,9%) из них, бестофусная форма подагры – у 94

Таблица 1. Количество приступов артрита за 12 мес	
Количество приступов	Число пациентов (n=138), абс. (%)
0	18 (13,0)
1–3	63 (45,7)
4–9	26 (18,8)
10 и более	31 (22,5)
Всего имели приступы	120 (87,0)

(68,1%) больных. Такое соотношение в целом соответствует литературным данным, согласно которым тофусная подагра развивается у 30% больных в отсутствие адекватной УСТ [5].

Средний уровень МК у всех обследованных – $8,1 \pm 0,2$ мг/дл. Целевой уровень МК $< 6,0$ мг/дл выявлен только у 14 (10,1%) пациентов. Тринадцать из них получают УСТ, 1 больной имеет тофусную форму подагры. Наличие тофусов в сочетании с характерными проявлениями подагрического артрита делает диагноз подагры у такого пациента несомненным, а нормоурикемия без УСТ у больных хронической тофусной подагрой неоднократно описана в литературе [6, 7].

Из всех опрошенных только 18 (13,0%) человек не имели приступов артрита за последние 12 мес, у остальных 120 (87,0%) больных наблюдался по меньшей мере 1 приступ за этот период, что говорит о неудовлетворительном контроле подагры у большинства лиц в группе. Распределение пациентов по количеству приступов представлено в табл. 1.

Таблица 2. Уратснижающая терапия

Терапия	Число пациен- тов (n=138), абс. (%)	Регулярно получа- ют/не получают УСТ, абс. (%)
Аллопуринол 50 мг/сут	1 (0,7)	54 (39,1)
Аллопуринол 100 мг/сут	28 (20,3)	
Аллопуринол 150–400 мг/сут	18 (13,0)	
Фебуксостат 80 мг/сут	7 (5,1)	
Самостоятельная отмена аллопуринола	19 (13,8)	84 (60,9)
Аллопуринол эпизодически	11 (8,0)	
Непереносимость УСТ	4 (2,9)	
Никогда не получали УСТ	50 (36,2)	

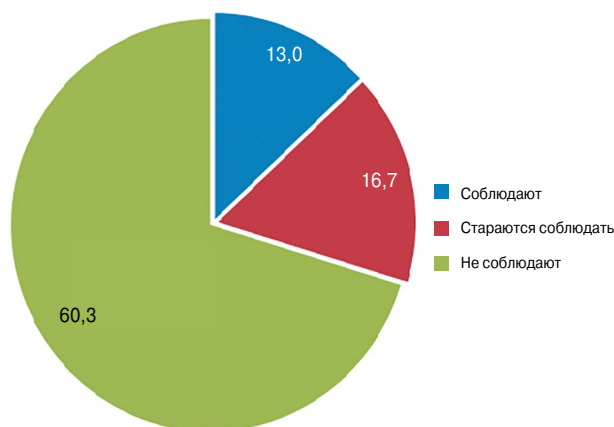
Таблица 3. Количество приступов подагры за последние 12 мес у пациентов с УСТ и без нее

Количество приступов	Пациенты с УСТ (n=54), абс. (%)	Пациенты без УСТ (n=84), абс. (%)	p
0	16 (29,6)	3 (3,6)	<0,05
1–3	19 (35,2)	44 (52,4)	<0,05
4–9	8 (14,8)	18 (21,4)	>0,05
10 и более	11 (20,4)	19 (22,6)	>0,05
Всего имели приступы	38 (70,4)	81 (96,4)	<0,05

Среди всех опрошенных больных 50 (36,2%) сообщили, что никогда не принимали УСТ. В эту группу вошли лица, которым такие препараты не назначались, а также те, кто проигнорировал рекомендации лечащего врача. Регулярно получали уратснижающие препараты 54 (39,1%) пациента, наибольшее число из них (28 человек – 20,3%) принимали аллопуринол в дозе 100 мг/сут, при этом только 2 больных имели целевой уровень МК <6,0 мг/дл (табл. 2). Девятнадцать (13,7%) опрошенных принимали аллопуринол в другой дозировке (50 мг/сут; 150–400 мг/сут). Семь (5,1% всей группы) пациентов принимали фебуксостат. Среди не принимающих УСТ лиц самостоятельно отменили себе препарат 19 (13,8%) человек после кратковременного курса приема. Причиной отмены согласно опросу являлись: сохраняющиеся, несмотря на прием, приступы артрита; отсутствие приступов на фоне УСТ; обострение подагры при начале приема препарата, а также неготовность пациента к неопределенно длительному лечению. Одиннадцать (8,0%) пациентов принимали УСТ эпизодически, время от времени. При этом 4 из них использовали препарат во время приступа артрита с целью его купирования, что свидетельствует о низкой информированности этих пациентов о своем заболевании и принципах лечения подагры. Четверо (2,9%) опрошенных заявили о непереносимости уратснижающих препаратов.

Низкая приверженность терапии пациентами с подагрой описывается исследователями в разных странах. Так, в Австралии при исследовании количества выписанных рецептов на аллопуринол в период 2014–2019 гг. выяснилось, что 34% больных прекратили прием 300 мг аллопуринола в течение первого месяца. Средняя длительность лечения аллопуринолом составила 5 мес. При этом примерно у 63% пациентов эта терапия не превышала 12 мес [8]. По данным японских исследователей, продолжение УСТ у лиц с впервые диагностированной гиперурикемией и/или подагрой отмечено в 54,4% случаев через 12 мес после постановки диагноза. Этот показатель оказался значительно ниже, чем продолжение приема антигипертензивных препаратов у больных артериальной гипер-

Рис. 1. Соблюдение диеты пациентами, %.



тензией (66,7%) или противодиабетических средств у лиц с сахарным диабетом (74,9%) [8].

По результатам метаанализа, выполненного L. Scheepers и соавт. (2017 г.), совокупная доля больных, придерживающихся лечения, составила 46% (45% в исследованиях, проведенных в США, и 48% – в других странах). При этом нужно отметить, что приверженность, оцененная по сообщениям пациентов, оказалась намного выше, чем в исследованиях с использованием данных о рецептах на уратснижающие препараты [9]. По нашим данным, доля регулярно получающих УСТ составляет 39,1%, что является низким значением и в целом соответствует результатам других исследований.

Средний уровень МК в группе получающих УСТ составил $7,5 \pm 0,2$ мг/дл, а в выборке больных, не получающих УСТ, – $8,5 \pm 0,3$ мг/дл, различия статистически достоверны ($p < 0,05$).

Обращает внимание, что только 24,1% (13 пациентов) из получающих УСТ достигли целевого уровня МК – <6,0 мг/дл. Также у большинства пациентов с УСТ (70,4%) приступы подагрического артрита за последние 12 мес, несмотря на терапию, сохранялись. Однако при сравнении групп больных, получающих и не получающих УСТ, по количеству приступов подагры в течение последнего года (табл. 3) в выборке принимающих уратснижающие препараты достоверно меньшее число пациентов имели такие приступы.

Полученные результаты – сохраняющиеся приступы артрита и недостижение целевых значений МК у большинства больных, получающих лечение, – говорят прежде всего о неадекватной УСТ у таких людей. Неудовлетворительный контроль подагры в большинстве случаев обусловлен недостаточной дозой принимаемых уратснижающих препаратов и отсутствием индивидуального подбора терапии по уровню МК.

Наши данные также согласуются с результатами других исследований в мире, которые показывают, что лишь часть пациентов, получающих УСТ, достигают целевых значений МК сыворотки крови. Данные японских авторов, опубликованные в 2019 г., продемонстрировали, что только 37,5% больных подагрой достигли целевого уровня МК через 12 мес [10], а исследование, проведенное на Филиппинах, показало, что 37,7 и 26,2% пациентов достигли целевого уровня МК через 6 и 12 мес соответственно [11].

Помимо уратснижающих препаратов в лечении больных подагрой существенное значение имеет и низкопуриновая диета. В настоящее время пересматриваются подходы к ограничениям в питании таких пациентов в сторону их ослабления, однако в действующих клинических рекомендациях сохраняются указания на уменьшение в пищевом

рационе богатых пуринами продуктов животного происхождения, алкоголя и фруктозосодержащих продуктов, прежде всего подслащенных напитков [3]. Все из опрошенных нами лиц знали о необходимости соблюдения диеты, большинство из них имели верное представление о том, употребление каких продуктов нужно снизить или исключить из рациона. Однако более 2/3 – 97 (70,3%) больных – заявили, что диету не соблюдают. Только 18 (13%), с их слов, соблюдают, и 23 (16,7%) стараются соблюдать необходимые ограничения в питании (рис. 1).

Опубликованные данные других авторов также подтверждают низкую приверженность пациентов с подагрой соблюдению низкопуриновой диеты. Так, китайское исследование (F. Sheng и соавт., 2017) показало, что среди 341 опрошенного лица с подагрой соблюдение диеты, которое определялось как употребление алкоголя, морепродуктов и субпродуктов реже 1 раза в месяц, а также сокращение потребления красного мяса, составило 44,2%. При этом пожилой возраст (относительный риск – ОР 7,90, 95% доверительный интервал – ДИ 2,49–25,04; $p < 0,001$ для возраста ≥ 60 лет), более высокие уровни МК в сыворотке крови (ОР 3,53, 95% ДИ 1,42–8,75; $p = 0,01$) и тофусы (ОР 2,31, 95% ДИ 1,12–4,77; $p = 0,02$) оказались независимо связаны с соблюдением диеты больными [12].

Наблюдение ревматолога для больных подагрой необходимо для текущей оценки состояния пациента, лучшего подбора терапии и в конечном итоге достижения целей лечения – снижения уровня МК до целевого и уменьшения количества приступов подагрического артрита. При этом большая часть опрошенных – 61 (44,2%) – никогда не обращались к ревматологу, подагра диагностирована врачами других специальностей: терапевтами, травматологами, хирургами. Сорок шесть (33,3%) из включенных больных обращались к ревматологу однократно за весь период болезни, контроль состояния не проводился. Приблизительно такое же число опрошенных больных – 27 (19,6%) – наблюдаются нерегулярно, время от времени, и только 4 (2,9%) из всей группы сообщили, что наблюдают у ревматолога регулярно (рис. 2).

Мы разделили обследованных нами больных на 2 группы: 1-ю ($n=61$) составили пациенты, которые за время болезни никогда не обращались к ревматологу, во 2-ю ($n=77$) вошли те опрошенные, которые как минимум однократно осмотрены специалистом. Средняя длительность заболевания в 1-й группе составила $6,5 \pm 0,8$ года, во 2-й группе – $10,2 \pm 0,9$ года ($p < 0,05$). Ожидаемо, пациентов, которые получали УСТ и соблюдали или старались соблюдать низкопуриновую диету, оказалось значимо больше во 2-й группе: УСТ – 18 (29,5%) и 36 (46,8%), диета – 10 (16,4%) и 31 (40,3%) соответственно ($p < 0,05$); рис. 3.

Относительно большее число пациентов с тофусами и значительный процент пациентов с частыми приступами подагры, так же как и большая средняя длительность заболевания во 2-й группе, косвенно свидетельствуют о позднем обращении больных к ревматологу, когда приступы подагрического артрита становятся регулярными.

Важной задачей врача-ревматолога является информирование пациента с подагрой о болезни, факторах риска, методах лечения, образе жизни и принципах диетотерапии, что значительно увеличивает приверженность лечению у таких людей [13]. С. Науес и соавт. (2021 г.) продемонстрировали, что из 491 больного подагрой, находящегося под наблюдением специалистов первичной медицинской помощи, только 49% достигли целевого уровня МК < 6 мг/дл в течение 1 года [14]. В работе Т. Романо и соавт. (2023 г.) показано, что 75,8% пациентов, которые получали лечение в ревматологической клинике, достигли целевого уровня МК $< 6,0$ мг/дл по сравнению с 30,6% человек, наблюдающихся специалистами первичной медицинской помощи (отношение шансов 7,09, 95% ДИ 3,28–16,11;

Рис. 2. Наблюдение пациентов ревматологом, %.

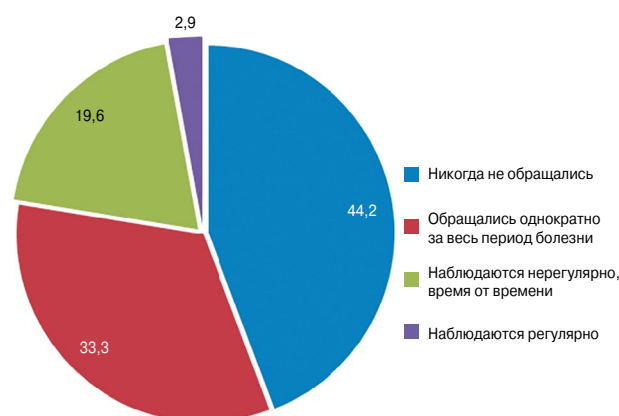
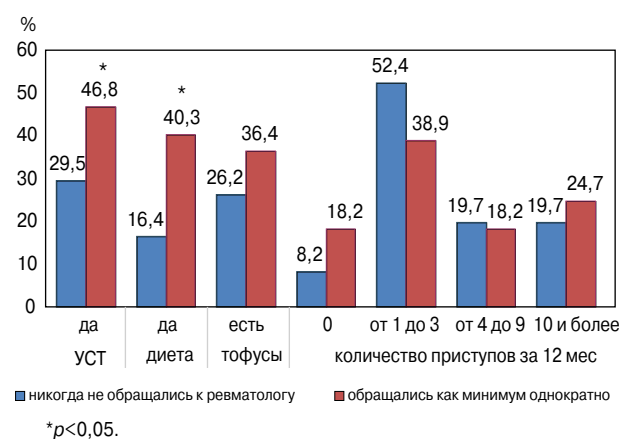


Рис. 3. Характеристики групп пациентов, никогда не обращавшихся к ревматологу и обращавшихся как минимум однократно.



$p < 0,001$). Пациенты в группе, контролируемой ревматологами, также достигли большего снижения среднего уровня МК ($-36,7\%$ против $-26,9\%$ соответственно; $p = 0,001$) [15].

Заключение

У обследованных нами пациентов наблюдалась низкая приверженность лечению подагры: только 39,1% из них регулярно принимали УСТ, при этом у 70,4% получающих терапию сохраняются приступы артрита и 75,9% этих больных не достигли целевого уровня МК. Неудовлетворительный контроль подагры связан прежде всего с недостаточной дозой принимаемых уратснижающих препаратов, отсутствием индивидуального подбора терапии по уровню МК. Это, в свою очередь, во многом обусловлено недостаточной информированностью пациентов о своем заболевании, методах и задачах лечения. Аналогичная причина лежит в основе низкой приверженности лечению в целом у таких больных. Пути к решению проблемы, по нашему мнению, являются: повышение уровня знаний врачей первичного звена об особенностях терапии и подборе уратснижающих препаратов, повышение информированности лиц с подагрой о своем заболевании, а также более активное их направление к ревматологу.

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. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

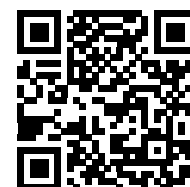
Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

1. Danve A, Neogi T. Rising Global Burden of Gout: Time to Act. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(11):1786-8. DOI:10.1002/art.41453
2. Dehlin M, Jacobsson L, Roddy E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(7):380-90. DOI:10.1038/s41584-020-0441-1
3. Ассоциация ревматологов России. Клинические рекомендации «Подагра». М., 2018 [Assotsiatsiia revmatologov Rossii. Klinicheskie rekomendatsii "Podagra". Moscow, 2018 (in Russian)].
4. Bredemeier M, Lopes LM, Eisenreich MA, et al. Xanthine oxidase inhibitors for prevention of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18(1):24. DOI:10.1186/s12872-018-0757-9
5. Abdel-Khalek A, Tariq A, White JA, et al. Atypical Presentation of Gout: A Case Report. *Cureus*. 2023;15(3):e36707. DOI:10.7759/cureus.36707
6. Song Y, Kang ZW, Liu Y. Multiple gouty tophi in the head and neck with normal serum uric acid: A case report and review of literatures. *World J Clin Cases*. 2022;10(4):1373-80. DOI:10.12998/wjcc.v10.i4.1373
7. Song Y, Kang ZW, Liu Y. Multiple gouty tophi in the head and neck with normal serum uric acid: A case report and review of literatures. *World J Clin Cases*. 2022;10(4):1373-80. DOI:10.12998/wjcc.v10.i4.1373
8. Akari S, Nakamura T, Furusawa K, et al. The reality of treatment for hyperuricemia and gout in Japan: A historical cohort study using health insurance claims data. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2022;24(8):1068-75. DOI:10.1111/jch.14539
9. Scheepers LEJM, van Onna M, Stehouwer CDA, et al. Medication adherence among patients with gout: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;47(5):689-702. DOI:10.1016/j.semarthrit.2017.09.007
10. Katayama A, Yokokawa H, Fukuda H, et al. Achievement of Target Serum Uric Acid Levels and Factors Associated with Therapeutic Failure among Japanese Men Treated for Hyperuricemia/Gout. *Intern Med*. 2019;58(9):1225-31. DOI:10.2169/internalmedicine.1899-18
11. Quilisadio JEC, Salido EO, Penserga EG. Achievement of the target serum urate level among patients with gout treated with allopurinol or febuxostat in an arthritis clinic in the Philippines. *Mod Rheumatol*. 2021;31(3):755-61. DOI:10.1080/14397595.2020.1800557
12. Sheng F, Fang W, Zhang B, et al. Adherence to gout management recommendations of Chinese patients. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(45):e8532. DOI:10.1097/MD.00000000000008532
13. Coleshill MJ, Day RO, Tam K, et al. Persistence with urate-lowering therapy in Australia: A longitudinal analysis of allopurinol prescriptions. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(11):4894-901. DOI:10.1111/bcp.15435
14. Hayes C, Freund J, Mauerman A, Michaud JB. Evaluation of gout management in primary care. Paper presented at: Program and Abstracts of the Wisconsin Pharmacy Residency Conference (WPRC). April 14–15, 2021; Virtual.
15. Romano T, Michaud JB, Schmidt K, et al. Achievement of serum uric acid target by rheumatology clinic pharmacists compared with primary care providers in patients with gout. *J Am Pharm Assoc*. 2023;63(4S):S8-13. DOI:10.1016/j.japh.2022.11.011

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.05.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.10.2024



OMNIDOCTOR.RU

Заболевания почек, связанные с ВИЧ-инфекцией и коинфекцией вирусными гепатитами В и С

А.Ю. Мартынов^{✉1}, С.А. Кривушкин², М.М. Иркабаева¹, Д.О. Черенкова³

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В статье представлены основные патоморфологические, патогенетические, классификационные, диагностические сведения и клинические случаи заболеваний почек, развивающихся на фоне ВИЧ-инфекции и коинфекции вирусными гепатитами В и С. Приведены 2 наблюдения волчаночноподобного гломерулонефрита и редкий случай С3-гломерулопатии на фоне ВИЧ, характеризующиеся различной тяжестью течения и разнообразной клинической картиной поражения почек, демонстрирующие роль не только изолированной ВИЧ-инфекции, но и коинфекции вирусными гепатитами В и С в поражении клубочков почек.

Ключевые слова: ВИЧ, заболевания почек, коинфекция вирусным гепатитом В, коинфекция вирусным гепатитом С, волчаночноподобный гломерулонефрит, С3-гломерулопатия

Для цитирования: Мартынов А.Ю., Кривушкин С.А., Иркабаева М.М., Черенкова Д.О. Заболевания почек, связанные с ВИЧ-инфекцией и коинфекцией вирусными гепатитами В и С. Consilium Medicum. 2024;26(10):684–691. DOI: 10.26442/20751753.2024.10.202670

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

CASE REPORT

The kidney diseases associated with HIV infection and coinfection with viral hepatitis B and C. Case report

Alexey Yu. Martynov^{✉1}, Sergey A. Krivushkin², Malika M. Irkabaeva¹, Darya O. Cherenkova³

¹Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

²Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia;

³Russian Scientific Center of Roentgenology and Radiology, Moscow, Russia

Abstract

The article presents the main pathomorphological, pathogenetic, classification, diagnostic information and clinical cases of kidney disease in patients with HIV infection and viral hepatitis B and C coinfection. Two cases of lupus-like glomerulonephritis and a rare case of C3-glomerulopathy due to HIV are described, which characterized by different disease severity and a diverse kidney damage clinical manifestation, demonstrating the role of isolated HIV infection and coinfection with viral hepatitis B and C in glomerular injury.

Keywords: HIV, kidney disease, coinfection with viral hepatitis B, coinfection with viral hepatitis C, lupus-like glomerulonephritis, C3-glomerulopathy

For citation: Martynov AYU, Krivushkin SA, Irkabaeva MM, Cherenkova DO. The kidney diseases associated with HIV infection and coinfection with viral hepatitis B and C. Case report. Consilium Medicum. 2024;26(10):684–691. DOI: 10.26442/20751753.2024.10.202670

Введение

По данным на 2023 г., заболеваемость ВИЧ в Российской Федерации составила 20,4 человека на 100 тыс. населения [1]. Среди людей с ВИЧ-инфекцией чаще, чем в общей популяции, распространены заболевания почек, которые могут прогрессировать вплоть до терминальной почечной недостаточности (ТПН) [2].

При гистологическом исследовании почек пациентов с заболеваниями, возникающими при ВИЧ-инфекции, выделяют изменения с доминирующим поражением гломерул, канальцев и интерстициальной ткани, сосудов почек, а также другие поражения на фоне ВИЧ. Поражения гломерул

в первую очередь связаны с подоцитопатией, которая характеризуется сглаживанием и слиянием отростков ножек подоцитов. Классически ВИЧ-ассоциированная нефропатия (ВИЧ-АН) проявляется сегментарным или глобальным коллапсом клубочка с гипертрофией и гиперплазией подоцитов. Кроме того, выявляются фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), диффузная гиперклеточность мезангия, минимальные изменения. Другой механизм связан с отложением иммунных комплексов (ИК) в клубочке. Иммунокомплексное повреждение почек связано с отложением мезангиально и эндокапиллярно всего набора иммуноглобулинов (Ig) – IgG, A, M, компонентов

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Мартынов Алексей Юрьевич** – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: martynov-ayu@rudn.ru

Кривушкин Сергей Александрович – зав. нефрологическим отд-нием ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина»

Иркабаева Малика Мансуровна – ассистент каф. госпитальной терапии ФГАОУ ВО РУДН

Черенкова Дарья Олеговна – клин. ординатор ФГБУ РНЦРР

[✉]**Alexey Yu. Martynov** – Cand. Sci. (Med.), Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia. E-mail: martynov-ayu@rudn.ru; ORCID: 0000-0002-2438-2862

Sergey A. Krivushkin – Department Head, Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department. ORCID: 0000-0003-0294-6257

Malika M. Irkabaeva – Assist. Prof., Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia. ORCID: 0000-0003-0346-8920

Darya O. Cherenkova – Clinical Resident, Russian Scientific Center of Roentgenology and Radiology

системы комплемента (СК) – C3, 4 и 1q, типичного для волчаночного нефрита, или только с отложением IgA, который характерен для IgA-нефропатии.

Тубулоинтерстициальное повреждение представлено в виде атрофии канальцев, интерстициального фиброза, эндотелиальных тубулоретикулярных включений и микрокистозной дилатации канальцев [3].

Полный спектр заболеваний почек, выявляемых при биопсии на фоне ВИЧ-инфекции, представлен в табл. 1 [4, 5].

Патогенез заболеваний почек на фоне ВИЧ связан с прямым цитопатическим воздействием вируса, который реплицируется в почечных клетках [6]. В различных исследованиях у пациентов с ВИЧ-нефропатией не обнаружена экспрессия корецепторов проникновения ВИЧ-хемокиновых рецепторов CCR5 и CXCR4 во внутренних клубочковых, канальцевых и реноваскулярных клетках. При наличии тубулоинтерстициального воспаления экспрессия CCR5 и CXCR4 локализовалась в инфильтрирующих мононуклеарных лейкоцитах [7], что предполагает нерецепторный механизм проникновения вируса. Имеются данные о роли трансмембранного фактора некроза опухоли α (ФНО- α) в облегчении проникновения вируса и интеграции ВИЧ в ДНК почечных эпителиальных клеток. Показано, что сверхэкспрессия трансмембранного ФНО- α на фоне ВИЧ-инфекции вызывает воспаление в эпителиальных клетках почек и подоцитах, что «подготавливает» почечные клетки к инфицированию ВИЧ-1. Обнаружено, что ФНО- α активизирует нуклеарный фактор каппа-би и интеграцию ВИЧ в ДНК подоцитов. Вхождение ВИЧ в подоциты происходит через липидные рафты. Кроме того, вирус может передаваться напрямую от клетки к клетке за счет туннельных нанотрубок через уже инфицированные мононуклеары [8–12].

ВИЧ-АН – наиболее распространенное заболевание среди лиц, не получающих высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ). Заболевание проявляется при тяжелой иммуносупрессии, заключающейся в малом количестве CD4+-клеток и высокой вирусной нагрузке. ВИЧ-АН встречается среди представителей негроидной расы, у которых значительно распространены определенные аллели гена апополипротеина L1 – варианты G1 и/или G2, ассоциированные с высоким риском заболеваний почек, в частности ВИЧ-АН [13]. Клинически ВИЧ-АН проявляется протеинурией нефротического диапазона, быстрым прогрессированием до ТПН, отсутствием гипертонии и изменений в мочевом осадке. Ввиду отсутствия патогномичных признаков и наличия ряда альтернативных заболеваний для постановки диагноза необходима биопсия почки. Основу лечения составляют скорейшее начало или продолжение ВААРТ, отказ от препаратов, обладающих нефротоксичностью, а также назначение ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которые улучшают выживаемость и задерживают прогрессирование до ТПН [14, 15].

Иммунокомплексный гломерулонефрит (ГН) на фоне ВИЧ – морфологически неоднородная группа заболеваний, которая включает как патогенетически связанные с ВИЧ варианты, в частности IgA-нефропатию, волчаночноподобный ГН, мембранозный ГН, мембранопротеративный ГН, иммунотактоидный ГН, так и постинфекционный ГН, опосредованный системной инфекцией за счет грамположительной кокковой флоры или вследствие инфекций-оппортунистов [16].

Волчаночноподобный ГН на фоне ВИЧ морфологически напоминает нефрит при системной красной волчанке, но в отсутствие ее иммунологических маркеров, в частности антинуклеарных антител, антител к двухпочечной ДНК (анти-dsДНК), антител к экстрагируемому ядерному антигену Sm. При световой микроскопии, как и при системной красной волчанке, можно наблюдать различную

Таблица 1. Классификация заболеваний почек, связанных с ВИЧ

I. Гломерулярно-доминантные	
А. Подоцитопатии	Классическая ВИЧ-АН
	ФСГС на фоне ВИЧ
	Заболевание с минимальными изменениями на фоне ВИЧ
	Диффузная мезангиальная гиперклеточность на фоне ВИЧ
В. Иммунокомплексные заболевания клубочков	Другие подоцитопатии на фоне ВИЧ
	IgA-нефропатия на фоне ВИЧ
	Волчаночноподобный ГН на фоне ВИЧ
	Волчаночный нефрит на фоне ВИЧ
	Мембранозная нефропатия на фоне ВИЧ
	Мембранопротеративный ГН на фоне ВИЧ
	Эндокапиллярный пролиферативный и экссудативный ГН на фоне ВИЧ. Постстрептококковые, ассоциированные со стафилококком, другие
	Фибриллярный или иммунотактоидный ГН на фоне ВИЧ
	Другие иммунокомплексные заболевания на фоне ВИЧ
II. Тубулоинтерстициально-доминантное поражение	
А. Тубулоинтерстициальное повреждение на фоне классического ВИЧ	Гиалиновая капельная тубулопатия
	Трубочатые микроцисты
	Тубулоинтерстициальное воспаление
В. Острое повреждение канальцев или острый некроз канальцев	Ишемическое
	Токсическое (связанное с ВААРТ) по сравнению с другими
С. Тубулоинтерстициальный нефрит, вызванный лекарственными препаратами (кроме ВААРТ)	Антибиотики
	Ингибиторы протонной помпы
	НПВП
	Другие
D. Тубулоинтерстициальное воспаление, связанное с иммунологической дисфункцией	Синдром диффузного инфильтративного лимфоцитоза
	Воспалительный синдром восстановления иммунитета
	Другое тубулоинтерстициальное воспаление на фоне ВИЧ
Е. Прямое инфицирование почечной паренхимы патогенами	Бактериальными
	Вирусными
	Грибковыми
	Простейших и др.
III. Сосудисто-доминантное	
А. Тромботическая микроангиопатия на фоне ВИЧ	
В. Артериосклероз	
IV. Другие поражения на фоне ВИЧ-инфекции	
А. Диабетическая нефропатия	
В. Возрастной нефросклероз	
С. Гипертоническая нефропатия	
D. СЗ-ГП	
Е. Амилоидоз	
F. Прогрессирующее хроническое повреждение неопределенной этиологии	
Примечание. НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.	

гистологическую картину, в частности мезангиальный минимальный или пролиферативный нефрит, очаговый или диффузный пролиферативный ГН с субэндотелиальным отложением «проволочных петель» и полулуний, мембранозный и склерозирующий ГН [17]. При иммунофлуоресцентной микроскопии выявляется так называемый "full house" – свечение IgA, M, G и компонентов СК C3, C1q. Патогенез волчаночноподобного ГН при ВИЧ до конца не изучен, обнаружены циркулирующие ИК, состоящие из антигенов ВИЧ (gp41, gp20, p24) и антител IgG и A, с ними связанных. В нескольких исследованиях рассматриваются механизмы, связанные с развитием поликлональной гипергаммаглобулинемии, которая развивается на фоне хронического персистирования ВИЧ [18]. У пациентов чаще всего наблюдались микроскопическая гематурия, массивная протеинурия и нарушение функции почек, прогрессирующее до ТПН. Применение ВААРТ в отношении иммунокомплексных ГН, в отличие от ВИЧ-АН, значительно не повлияло на прогрессирование почечных заболеваний. Существуют сообщения об успешном применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, системных глюкокортикостероидов и микофеноловой кислоты [17, 19].

Патогенез мембранозного ГН также не ясен, а одним из предполагаемых механизмов является активная репликация ВИЧ в клетках, подтверждением чему служит нахождение генома вируса при биопсии ткани почки, а также в патогенезе имеет место дисрегуляция иммунной системы, которая способствует вхождению вируса в клетку [20]. Существует предположение о том, что ВИЧ не напрямую приводит к поражению клубочков, а вызывает аутоиммунный ответ, подобно вирусным гепатитам В (ВГВ) и С (ВГС), в виде синтеза аутоантител к внутренним клубочковым антигенам, таким как PLA2R (рецептор фосфолипазы A2). Однако при такой ситуации представляется затруднительным исключить первичный PLA2R-ассоциированный мембранозный ГН [21].

В структуре ГН на фоне ВИЧ-инфекции С3-гломерулопатия (С3-ГП) является редкой патологией и представляет собой гетерогенную группу заболеваний, выявляемую гистологически и состоящую из болезни плотных отложений и С3-ГП. Морфологически болезнь плотных отложений проявляется гломерулярными отложениями плотного осmioфильного материала и С3-ГП – менее плотными мезангиальными, субэндотелиальными и субэпителиальными отложениями [22]. Причинами являются активация (дисрегуляция) альтернативного пути СК из-за приобретенных аутоантител к регуляторным факторам (CFH, CFI, CFD), С3-конвертазе, нефритическим факторам (NeF) СК (C3NeF, C4NeF, C5NeF) и генетические мутации в тех же регуляторных белках СК, CFHR5, С3-факторе. Перечисленные белки участвуют в инактивации активного С3b-фактора, который откладывается на гломерулярной базальной мембране. Кроме того, даже в норме присутствует персистирующая выработка С3b-компонента (работа вхолостую – "tick over"), что в условиях дефицита ингибирующих факторов приводит к избыточному накоплению С3b-фракции и возникновению С3-ГП. Клинические проявления варьируют от бессимптомной гематурии до массивного нефротического синдрома. Для постановки диагноза необходимо исследовать компоненты СК, Ig, криоглобулины в сыворотке крови. Выявляют снижение С3 и нормальный уровень С4-фракции. При световой микроскопии и иммунофлуоресценции свечение С3-компонента будет как минимум на 2 порядка выше, чем свечение Ig, C1q, C4. Для уточнения ультраструктуры ГП требуется осуществить электронную микроскопию. После установления гистологического диагноза С3-ГП следует провести иммунологические тесты на антитела и генетические тесты на мутации перечисленных белков СК [23].

Сочетание ВИЧ с ВГВ, ВГС повышает риск заболевания почек и может вызвать иммунокомплексно-ассоциированную нефропатию смешанной этиологии. ВГВ способствует возникновению таких заболеваний клубочков почек, как мембранозный ГН, мембранопротрофиеративный ГН, IgA-нефропатия, криоглобулинемическая нефропатия. Механизм данных изменений состоит в образовании ИК, однако остается дискуссионным вопрос о том, поступают ли ИК из кровотока, а затем фиксируются в клубочках, или они образуются *in situ*. ИК предположительно состоят из маркера ВГВ HBeAg и IgG/C3 [24, 25]. При ВГС обнаруживаются мембранопротрофиеративный ГН с/без криоглобулинемии, мембранозный ГН, ФСГС, связанный с антителами к кардиолипину, иммунотактоидный ГН [26]. Чаще всего встречается мембранопротрофиеративный ГН с криоглобулинемией 2 или 3-го типа. Патогенез связан со способностью белков ВГС имитировать аутоантигены хозяина и активировать, соответственно, В-лимфоциты, которые продуцируют огромное количество аутоантител, в результате чего образуются ИК, из которых собираются крупные сложные агрегаты – криоглобулины, выпадающие в осадок под воздействием низких температур [27].

Далее приведем серию клинических случаев пациентов с заболеваниями почек на фоне ВИЧ-инфекции.

Клинический случай 1

Пациент М., 42 года. 15 февраля 2021 г. в плановом порядке госпитализирован в нефрологическое отделение ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина» с жалобами на слабость, повышение артериального давления (АД), отеки нижних конечностей до средних третей голени, лица.

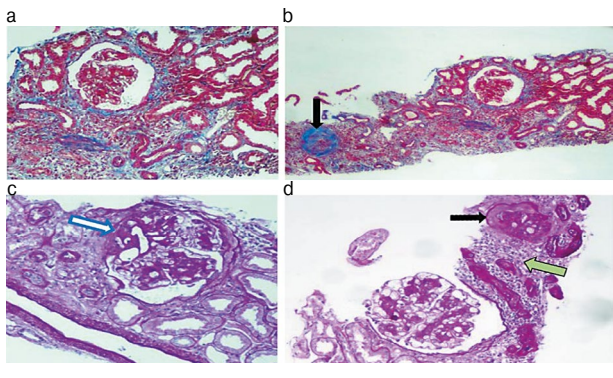
Анамнез заболевания. С 1999 г. отмечает повышение АД максимально до 220/110 мм рт. ст., адаптирован к 160/100 мм рт. ст. Медикаментозную терапию не получал. Летом 2020 г. стали опухать нижние конечности, снизился диурез. С января 2021 г. после ежедневного приема алкоголя на протяжении месяца сильно отекало лицо, в связи с чем неоднократно обращался к терапевту в поликлинику, где ему назначили гипотензивную терапию, которую пациент регулярно не принимал и за цифрами АД не следил. По результатам амбулаторного обследования выявлено в биохимическом анализе крови: креатинин – 79 мкмоль/л, мочевины – 4,1 ммоль/л, альбумин – 26 г/л, в общем анализе мочи (ОАМ): белок – до 3 г/л, активный мочевого осадок (+++), в связи с чем пациент направлен в нефрологическое отделение ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина».

Анамнез жизни. Работает дальнотойщиком. Abusus. Курит 2–3 пачки в день на протяжении 20 лет. Индекс курильщика – 50 пачка/лет. Прием наркотических средств отрицает. Семейный анамнез не отягощен. Инфекционные заболевания в анамнезе отрицает.

Результаты физического обследования. Общее состояние средней тяжести. Сознание ясное. Кожные покровы розовые, нормальной влажности. Температура тела 36,5°C. Отеки лица, стоп, голени до средних третей. Дыхание ровное, ритмичное, частота дыхательных движений (ЧДД) – 16 в минуту. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Границы сердца не расширены. Тоны сердца ясные, ритмичные, сердечные шумы не выслушиваются. АД – 190/100 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 82 в минуту. Язык розовый, влажный. Живот симметричный, мягкий, безболезненный. Печень пальпаторно не определяется. Стул оформленный, регулярный. Симптом поколачивания отрицательный. Мочеиспускание свободное, произвольное.

Клинический анализ крови (16.02.2021): без особенностей. **Биохимический анализ крови (15.02.2021):** общий белок (ОБ) – 72 г/л (n=64–82), альбумин – 21,5 г/л (n=34–50), билирубин общий – 4,5 мкмоль/л (n=3–17), мочевины (МК) – 520 мкмоль/л (n=155–357), моче-

Рис. 1. Фокальный пролиферативный и склерозирующий ГН:
 а, б – гиперклеточность клубочков за счет мезангиальной и сегментарной эндокапиллярной пролиферации, склерозированный клубочек (черная стрелка), склероз интерстиция и атрофия канальцев. Окраска трихром по Массону $\times 200$ (а), окраска трихром по Массону $\times 100$ (б); в – синехии с капсулой Боумена (белая стрелка). ШИК-реакция $\times 250$; д – диффузно-очаговая инфильтрация мононуклеарами и большим количеством плазматических клеток (зеленая стрелка), склерозированный клубочек (черная стрелка). Окраска Г-Э $\times 200$.



вина – 9,5 ммоль/л (n=2,4–6,4), креатинин – 106 мкмоль/л (n=53–115), аспаратаминотрансфераза (АСТ) – 25 Ед/л (n=15–37), аланинаминотрансфераза – 40 Ед/л (n=10–49).

Иммунологическое исследование (16.02.2021): С3-комplement – 0,82 г/л (0,9–1,8), С4-комplement – 0,21 г/л (0,1–0,4), антитела к кардиолипину IgM – 6,9 Ед/мл (n<7), антитела к кардиолипину IgG – 29,69 Ед/мл (n<10), антитела IgG к фосфолипидам – 18,9 МЕ/мл (n<10). **Диагностика парентеральных инфекций (19.02.2021):** реакция Вассермана (RW) – отр., поверхностный антиген ВГВ – отр., иммуноферментный анализ (ИФА) на ВИЧ: HIV Ag-Ab COMBO 749,00 – положит.

ОАМ (17.02.2021): цвет желтый, прозрачность – полная, относительная плотность – 1019 г/л (n=1012–1022), уровень кислотности (pH) мочи – 5,5 (n=4–7), белок – 3,22 г/л (n=0–0,14), кетоновые тела – 0,5 ммоль/л (n = не опр.), лейкоциты – 9–19 в п/зр (n=0–5), реакция на кровь – 300 эр./мкл, эритроциты смешанные – 5–9 (n=0–6 в п/зр), бактерии – умеренное количество (n = не опр.), эпителий плоский, умеренно, глюкоза, билирубин, нитриты мочи – не обнаружены, суточная протеинурия (СПУ) – 3,40 г/сут.

Компьютерная томография (КТ) брюшной полости (18.02.2021): КТ-картина гиперденсной высокоплотной структуры размерами 8,2 $\times$ 5,6 мм в нижней трети левого мочеточника (может соответствовать конкременту), признаки пиелокаликоуретерозектазии слева.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) почек, надпочечников и забрюшинного пространства (17.02.2021): УЗ-картина без структурных изменений.

Гистологическое исследование нефробиоптатов (15.02.2021, рис. 1): проведены окраска гематоксилин-эозином (Г-Э), реакция Шифф-йодной кислотой (ШИК-реакция), окраска трихром по Массону. При световой микроскопии: в препарате 6 клубочков, 2 из них полностью склерозированы. Оставшиеся клубочки увеличены в размерах и выглядят гиперклеточными за счет преимущественно мезангиальной (до 7–8 клеток на зону мезангия) и сегментарной эндокапиллярной (в 1 клубочке) пролиферации. Имеются синехии с капсулой Боумена. Стенки капиллярных петлей не утолщены, одноконтурные. Диффузно-очаговый склероз интерстиция и атрофия канальцев, занимающая около 25–30% почечной паренхимы. Диффузно-очаговая, достаточно плотная инфильтрация интерстиция мононуклеарами с примесью большого числа плазма-

тических клеток без явлений тубулит. Артериолы – без особенностей. Артерии в препарате отсутствуют. При иммунофлуоресценции: IgG – то же, что С3+; IgA – негативно; IgM – то же, что С3+; C1q – негативно; С3 – мезангий и периферия капиллярных петлей гранулярно+++; Карра – то же, что С3+; Lambda – то же, что С3+; фибриноген – нет. **Заключение.** Фокальный пролиферативный и склерозирующий ГН. Комментарии: данная морфологическая картина наиболее характерна для иммунокомплексного ГН, однако, учитывая преобладание свечения С3-фрагмента комплемента, нельзя исключать С3-ГП.

Клинический диагноз. Основное заболевание: ВИЧ-инфекция (неуточненной стадии). С3-ГП на фоне ВИЧ. Морфологически – фокальный пролиферативный и склерозирующий ГН. Хроническая болезнь почек (ХБП) С2А3 (расчетная скорость клубочковой фильтрации – рСКФ – 74,2 мл/мин/1,73 м² по СКД-EPI).

Осложнения основного заболевания: нефротический синдром. Артериальная гипертензия (АГ) 3-й степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 4-й степени.

Сопутствующие заболевания: мочекаменная болезнь, конкремент левого мочеточника. Пиелокаликоуретерозектазия слева. Гиперурикемия.

С 15 февраля 2021 г. на протяжении 3 мес получал следующее лечение: таблетки преднизолон 40 мг 1 раз в день, с 15 по 19 февраля 2021 г. – таблетки бисопролола 2,5 мг, нифедипина 30 мг, фозиноприла 40 мг, аллопуринола 100 мг, омепразола 20 мг.

Клинический случай 2

Пациентка Г., 38 лет. 23 июля 2020 г. в плановом порядке госпитализирована в нефрологическое отделение ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина» с жалобами на общую слабость, одышку при минимальной физической нагрузке, потемнение мочи и отеки нижних конечностей до уровня коленных суставов, пальцев рук, передней брюшной стенки, лица.

Анамнез заболевания. С юности страдает хроническим пиелонефритом (ХП) с обострениями 1 раз в 5 лет, по поводу которых принимает антибактериальную терапию. В 2009 г. диагностирован ВГС, в 2016 г. – ВИЧ, на данный момент регулярно получает ВААРТ: ламивудин 150 мг, абакавир 600 мг, лопинавир/ритонавир по 2 таблетки 2 раза в день. Иммунный статус от 18 мая 2020 г.: CD4 – 118 кл/мкл, CD8 – 602 кл/мкл, CD8 – 57%, CD4/8 – 0,19, РНК ВИЧ – 1251 коп/мл. В 2019 и 2020 г. госпитализирована в связи с проявлениями мочевого синдрома, которые расценивали как обострения ХП. При последней госпитализации 15 июня 2020 г. отмечено нарастание протеинурии (СПУ – 11,24 г/сут), гипопроteinемии (альбумин – 18 г/л), эритроцитурии – до 99 в п/зр. После выписки состояние прогрессивно ухудшалось. Нарастала слабость, возникали отеки, потемнела моча. Направлена в ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина».

Анамнез жизни. Не работает, инвалидность 3-й группы. Употребление алкоголя и наркотических средств отрицает. Курит на протяжении 15 лет по 1 пачке в день. Отказалась от курения в 2019 г. Индекс курильщика – 15 пачка/лет. Семейный анамнез не отягощен. Инфекционные заболевания в детстве отрицает.

Результаты физикального обследования. Состояние средней тяжести. Сознание ясное. Кожные покровы бледные, теплые, нормальной влажности. Отеки стоп, голеней до уровня коленных суставов, пальцев рук, передней брюшной стенки, лица. Температура 36,8°C. Дыхание ровное, ритмичное. ЧДД – 19 в минуту. В легких дыхание везикулярное усиленное. Границы сердца не расширены. Тоны сердца ясные, ритмичные, сердечные шумы не выслушиваются. АД – 130/80 мм рт. ст. ЧСС – 70 в минуту. Язык розовый, влажный, с налетом белого цвета. Живот симме-

тричный, мягкий, безболезненный. Печень пальпаторно по краю реберной дуги. Стул оформленный, регулярный. Симптом поколачивания отрицательный. Мочеиспускание свободное, произвольное. Моча темно-желтого цвета, объемом за предыдущие сутки – 1000 мл.

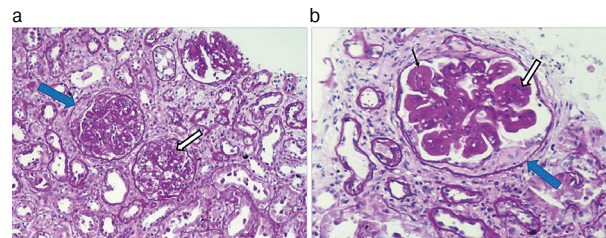
Клинический анализ крови (23.07.2020): гемоглобин – 79,0 г/л, гематокрит – 23,8, эритроциты – $2,40 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты – 97×10^9 /л, лейкоциты – $3,7 \times 10^9$ /л, лимфоциты – 28%, моноциты – 12,8%, базофилы – 0,3%. **Биохимический анализ крови (23.07.2020):** ОБ – 48 г/л (n=64–82), альбумин – 15 г/л (n=34–50), билирубин общий – 3,4 мкмоль/л (n=3–17), МК – 343 мкмоль/л (n=155–357), мочевины – 33,7 ммоль/л (n=2,4–6,4), креатинин – 243 мкмоль/л (n=53–115), щелочная фосфатаза – 89 Ед/л (n=50–136), лактатдегидрогеназа – 201 Ед/л (n=81–234), АСТ – 39 Ед/л (n=15–37). **Диагностика парентеральных инфекций (23.07.2020):** RW – отр., антитела к ВГС – положит., ИФА на ВИЧ: HIV Ag-Ab COMBO 976,00 – положит. **Иммунологическое исследование (31.07.2020):** С3-комplement – 1,51 г/л (0,9–1,8), С4-комplement – 0,35 г/л (0,1–0,4). Антинуклеарный фактор – обнаружен (титр 1:320), анти-dsДНК – 1,8 МЕ/мл (n<4,9).

ОАМ (23.07.2020): цвет желтый, прозрачность – мутная, относительная плотность – 1019 г/л (n=1012–1022), рН мочи – 5,5 (n=4–7), белок – 5,12 г/л (n=0–0,14), лейкоциты – 1–3 в п/зр (n=0–5), реакция на кровь – 300 эр./мкл, эритроциты смешанные – 49–99 (n=0–6 в п/зр), бактерии – умеренно (n = не опр.), эпителий плоский, умеренно, глюкоза, кетоновые тела, билирубин, нитриты мочи – не обнаружены, СПУ – 6,10 г/сут.

КТ брюшной полости и забрюшинного пространства с болюсным контрастированием (27.07.2020): КТ-признаки свободной жидкости в брюшной полости и в полости малого таза; единичный конкремент левой почки (диаметром до 5 мм); простая киста левой почки. **УЗИ почек, надпочечников и забрюшинного пространства (30.07.2020):** УЗ-признаки кисты (13 мм) и конкремента (3,8 мм) левой почки. **Гистологическое исследование нефробиоптатов (30.07.2020, рис. 2):** проведены окраска Г-Э, ШИК-реакция, окраска трихром по Массону. При световой микроскопии: в препарате 11 клубочков, один из них полностью склерозирован. В нем определяются фрагменты фиброзного полулуния, еще в 3 клубочках – участки сегментарного склероза капиллярных петель с образованием сегментарных фиброзных полулуний. Оставшиеся клубочки выглядят гиперклеточными за счет мезангиальной и эндокапиллярной пролиферации с сопутствующей экстракапиллярной реакцией и образованием в 4 из них сегментарных фиброзно-клеточных и клеточных полулуний. Стенки капиллярных петель резко утолщены, в 2 клубочках по типу «проволочных петель» имеются двойные контуры. Отек и диффузно-очаговый фиброз интерстиция с сопутствующей атрофией канальцев, занимающие около 30% почечной паренхимы. Выраженная дистрофия канальцевого эпителия. Артериолы – без особенностей. Артерии в препарате отсутствуют. При иммунофлуоресценции: IgG – периферия капиллярных петель и мезангий крупногранулярно +; IgA – то же, что IgG++; IgM – то же, что IgG++; C1q – следы; С3 – то же, что IgG+; Карра – то же, что IgG++; Lambda – то же, что IgG++; фибриноген – нет. **Заключение.** Диффузный пролиферативный ГН с 36% сегментарных фиброзно-клеточных полулуний, крупными субэндотелиальными депозитами и свечением всех классов Ig. Учитывая данные анамнеза, можно предполагать наличие волчаночноподобного ГН на фоне ВИЧ.

Клинический диагноз. Основное заболевание: ВИЧ-инфекция, стадия 4А, фаза прогрессирования на фоне ВААРТ. Волчаночноподобный иммунокомплексный ГН на фоне ВИЧ. Морфологически – диффузный пролиферативный ГН с 36% сегментарных фиброзно-клеточных полулуний,

Рис. 2. Диффузный пролиферативный ГН с 36% сегментарных фиброзно-клеточных полулуний и крупными субэндотелиальными депозитами: а – мезангиальная и эндокапиллярная пролиферация (белая стрелка) с образованием фиброзно-клеточных полулуний (синяя стрелка). Окраска Г-Э $\times 200$; б – мезангиальная пролиферация (белая стрелка) с полулунием (синяя стрелка) и субэндотелиальными депозитами в виде «проволочных петель» (черная стрелка). Окраска Г-Э $\times 250$.



IV класс А+С волчаночного нефрита. ХБП С4А4 (рСКФ – 21,93 мл/мин/1,73 м² по СКД-EP1).

Сочетанное заболевание: хронический ВГС.

Осложнения основного заболевания: нефротический синдром. АГ 3-й степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 3-й степени. Анемия средней степени тяжести. Панцитопения.

Сопутствующие заболевания: мочекаменная болезнь, конкремент левой почки. ХП, ремиссия.

Пациентка получала следующее лечение: 31 июля 2020 г. – раствор метилпреднизолона 1000 мг 1 раз день, с 1 по 2 августа 2020 г. – раствор метилпреднизолона 500 мг 1 раз день, с 3 по 11 августа 2020 г. – таблетки преднизолона 40 мг 1 раз в день, с 23 июля по 1 августа 2020 г. – раствор железа [III] гидроксида 100 мг внутривенно капельно, раствор рекомбинантный Эритропоэтина человека 2500 Ед подкожно, с 23 июля по 11 августа 2020 г. – таблетки моксонидина 0,2 мг, с 23 по 28 июля 2020 г. – таблетки амлодипина 10 мг, с 1 по 5 августа 2020 г. – таблетки метронидазола 100 мг (5 мг/мл).

Клинический случай 3

Пациентка М., 48 лет. 25 января 2021 г. в плановом порядке госпитализирована в нефрологическое отделение ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина» с жалобами на периодические ноющие двусторонние боли в пояснице, боли в спине в проекции позвоночника, с иррадиацией влево.

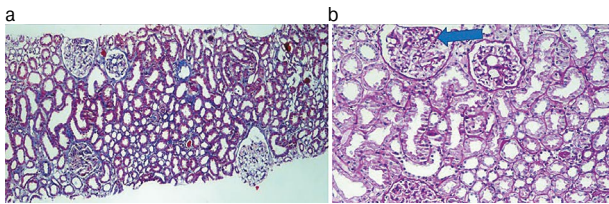
Анамнез заболевания. С 2014 г. периодически в вечернее время отмечала субфебрильную температуру 37,2–37,5°C с ознобом, по утрам судороги икроножных мышц, жидкий стул до 3–5 раз в сутки обычной окраски без патологических примесей, в последующее время – выпадение волос. В 2017 г. установлен диагноз «хронический ВГВ», противовирусную терапию не получала, уровень вирусной нагрузки не известен. В октябре 2020 г. после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции отметила покраснение мочи длительностью 2–3 нед, по поводу чего консультирована терапевтом. В анализе крови креатинин составил 128 мкмоль/л, в ОАМ белок – 0,3 г/л, мочевого осадок – более 10 эритроцитов/мкл. Терапевт назначил цефепим 400 мг 1 раз в день в течение 10 дней, что, со слов пациентки, дало положительный эффект. При амбулаторном обследовании от 11 января 2021 г. ОАМ – без особенностей, СПУ – отр. В плановом порядке направлена в нефрологическое отделение ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина».

Анамнез жизни. Не работает. Употребление алкоголя, наркотических средств отрицает. Курит. Индекс курильщика – 12 пачка/лет. Семейный анамнез не отягощен.

Результаты физикального обследования. Состояние средней тяжести. Сознание ясное. Кожные покровы ро-

Рис. 3. Минимальная мезангиальная пролиферация:

a, b – мезангиальная пролиферация (синяя стрелка). Окраска трихром по Массону $\times 100$ (a), ШИК-реакция $\times 200$ (b).



зовые, теплые, нормальной влажности. Температура тела $36,5^{\circ}\text{C}$. Отеков нет. Дыхание ровное, ритмичное. ЧДД – 17 в минуту. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Границы сердца не расширены. Тоны сердца ясные, ритмичные, сердечные шумы не выслушиваются. АД – 130/80 мм рт. ст. ЧСС – 76 в минуту. Язык розовый, влажный. Живот симметричный, мягкий, безболезненный. Печень пальпаторно по краю реберной дуги. Стул оформленный, регулярный. Симптом поколачивания сомнительный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, произвольное. Моча соломенного цвета, объем – 1400 мл/сут.

Клинический анализ крови (26.01.2021): гемоглобин – 100,0 г/л, гематокрит – 30,1, скорость оседания эритроцитов – 55 мм/ч, в остальном – без особенностей. **Биохимический анализ крови (25.01.2021):** ОБ – 89 г/л ($n=64-82$), альбумин – 34 г/л ($n=34-50$), билирубин общий – 3,5 мкмоль/л ($n=3-17$), МК – 269 мкмоль/л ($n=155-357$), мочевины – 6,1 ммоль/л ($n=2,4-6,4$), креатинин – 108 мкмоль/л ($n=53-115$), щелочная фосфатаза – 98 Ед/л ($n=50-136$), лактатдегидрогеназа – 212 Ед/л ($n=81-234$), АЛТ – 30 Ед/л ($n=10-49$), АСТ – 22 Ед/л ($n=15-37$). **Иммунологические исследования (25.01.2021):** ревматоидный фактор – 129,5 МЕ/л ($n=0-30$), С3 – 1,02 г/л ($n=0,7-1,8$), С4 – 0,24 г/л ($n=0,1-0,4$), антитела к циклическому цитруллиновому пептиду – 0,6 Ед/мл ($n<3$), анти-dsДНК <1 МЕ/мл ($n<4,9$), антитела к экстрагируемому ядерному антигену Sm $<0,2$ ($n<1$), антитела к кардиолипину IgM – 26,46 Ед/мл ($n<7$), антитела к кардиолипину IgG – 8,42 Ед/мл ($n<10$), антитела IgG к фосфолипидам – 5,62 МЕ/мл ($n<10$). **Диагностика парентеральных инфекций:** ИФА на ВИЧ (28.01.2021) – положит., иммуноблоттинг ВИЧ (29.01.2021) – положит., gp160+, gp120+, gp41+, p55+, p40+, p24+, p18+, p68+, p52+, p34+. RW (28.01.2021) – отр. Поверхностный антиген ВГС (28.01.2021) – положит. Анализ на антитела к ВГС (28.01.2021) – отр.

ОАМ (25.01.2021): цвет желтый, прозрачность – неполная, относительная плотность – 1012 г/л ($n=1012-1022$), рН мочи – 5,5 ($n=4-7$), лейкоциты – 5–9 в п/зр ($n=0-5$), реакция на кровь – 300 эр./мкл, эритроциты смешанные – 9–19 ($n=0-6$ в п/зр), бактерии – умеренное количество (n – не опр.), эпителий плоский, небольшое количество, белок, кетоновые тела, глюкоза, билирубин, нитриты мочи – не обнаружены, СПУ – 0,27 г/сут ($n=0-0,15$).

УЗИ почек, надпочечников и забрюшинного пространства (28.01.2021): УЗ-картина без структурных изменений.

Гистологическое исследование нефробиоптатов (26.01.2021, рис. 3): проведены окраска Г-Э, ШИК-реакция, окраска трихром по Массону. В препарате 7 клубочков, не увеличены в размерах, в одном из них отмечается небольшое расширение мезангия с сопутствующей мезангиальной пролиферацией до 3–4 клеток на зону мезангия. Стенки капиллярных петлей не утолщены, одноконтурные. Интерстиций не изменен. Артерии и артериолы – без особенностей. Иммунофлуоресценция: IgG – мезангий ++, IgA – то же, что IgG+, IgM – то же, что IgG++, C3 – то же, что IgG++, C1q – то же, что IgG++, Карра – следы, Lambda – то же, что IgG++. **Заключение.** Учитывая данные иммуно-

флуоресценции и минимальную мезангиальную пролиферацию, морфологическая картина наиболее характерна для I класса волчаночного нефрита.

Клинический диагноз. Основное заболевание: ВИЧ-инфекция, стадия 2Б. Волчаночноподобный иммунокомплексный ГН на фоне ВИЧ. Морфологически – минимальная мезангиальная пролиферация, класс II волчаночного нефрита. ХБП С3аА2 (рСКФ 52,25 мл/мин/1,73 м² СКД-EPI).

Сочетанное заболевание: хронический ВГВ.

Осложнения основного заболевания: анемия легкой степени тяжести.

С 25 января по 1 февраля 2021 г. пациентка получала таблетки лозартана 50 мг, железа [III] гидроксида 20 мг.

Обсуждение

У первого пациента с впервые выявленной и, вероятно, длительно персистирующей ВИЧ-инфекцией, а также с такими факторами риска ХБП, как неконтролируемая АГ более 20 лет, курение с высоким индексом курильщика – 50 пачка/лет, злоупотребление алкоголем, мочекаменная болезнь, клиническая картина поражения почек представлена внезапно развившимися на фоне злоупотребления алкоголем массивной протеинурией 3,40 г/сут, гипоальбуминемией, отеками лица и нижних конечностей. Кроме того, отмечалась стойкая АГ – АД 190/100 мм рт. ст. Такая клиническая картина не характерна для поражения почек при злоупотреблении алкоголем, где обычно отмечается умеренная протеинурия, а при гистологическом исследовании – IgA-нефропатия [28]. При биопсии почек выявлены характерные для ВИЧ-инфекции диффузно-очаговый склероз интерстиция и атрофия канальцев. При иммунофлуоресценции свечение С3-фракции было выше на 2 порядка по сравнению с IgG, М, А, С1q – негативно, что с учетом снижения С3-компонента СК при нормальном уровне С4-фракции в сыворотке крови позволяет предполагать С3-ГП. У данного пациента, вероятно всего, длительно персистирующая ВИЧ-инфекция самостоятельно или в совокупности с хронической интоксикацией алкоголем и курением табака привела к избыточной активации альтернативного пути СК [29]. Возможно, что указанные факторы привели к реализации генетической мутации или генного полиморфизма с изменением структуры регуляторных протеинов СК и нарушением их функции. При последующем наблюдении у больного отмечена микрогематурия, СКФ – 69,20 мл/мин/1,73 м². Клиническое течение нефропатии может расцениваться как доброкачественное.

У второй пациентки имело место сочетание ВГС и ВИЧ-инфекции, выявленных в 2009 и в 2016 г. соответственно. Имелись также факторы риска ХБП: ХП с редкими обострениями, табакокурение в анамнезе с невысоким индексом курильщика – 15 пачка/лет. По поводу ВИЧ-инфекции пациентка регулярно получала ВААРТ. Несмотря на терапию, сохранялась высокая активность ВИЧ. Клиническая картина поражения почек характеризовалась выраженным нефротическим синдромом со значительным ухудшением функции почек. Гистологически на биопсии почки выявлен диффузный пролиферативный ГН с образованием полулуний, что соответствует IV классу А+С по классификации ISN/RPS волчаночных нефритов. В отсутствие иммунологических критериев системной красной волчанки и данных иммунофлуоресценции – «full house» с преобладающим свечением всех Ig, данный иммунокомплексный волчаночноподобный ГН можно рассматривать как следствие ВИЧ-инфекции. Вероятно, причинами быстро прогрессирующего поражения почек стали длительное персистирование и высокая активность ВИЧ-инфекции. Однако с учетом длительного инфицирования пациентки ВГС нельзя исключить

сочетанного воздействия 2 вирусов на клубочки почек и связанную с этим тяжелую клиническую симптоматику в виде выраженного нефротического синдрома и прогрессирующего снижения функции почек. Приведенное предположение подтверждают данные различных исследований о влиянии коинфекции ВГС на заболевания почек, связанные с ВИЧ, где прослеживаются увеличение риска и более тяжелое течение поражения почек, проявляющееся в более частой необходимости диализа и/или большей смертности [30, 31]. Данная пациентка через месяц после выписки скончалась в инфекционной клинике от присоединившейся рожистой инфекции.

Третья пациентка с единственным фактором риска ХБП – курением, ВГВ, выявленным в 2017 г. и впервые выявленной ВИЧ-инфекцией характеризовалась клинически и гистологически доброкачественным течением нефрита. Информация о статусе ВГВ отсутствовала. При биопсии выявлена минимальная мезангиальная пролиферация. Данные изменения с учетом микрогематурии и микроальбуминурии могут соответствовать II классу волчаночного нефрита по классификации ISN/RPS. В отсутствие иммунологических маркеров системной красной волчанки и, несмотря на более длительный анамнез ВГВ, данный иммунокомплексный ГН интерпретировали как развившееся на фоне ВИЧ заболевание почек. По данным литературы, коинфекция ВГВ влияет на прогрессирование ХБП у ВИЧ-больных, хотя повреждающее действие ВГВ не связано с его активностью [32]. Клинические и гистологические проявления нефрита у больной не характерны для ВГВ, соответственно, роль данной инфекции в повреждении почек сомнительна. При последующем наблюдении у пациентки изменений в анализах мочи не отмечено, СКФ – 62,5 мл/мин/1,73 м². Клиническое течение нефропатии расценивается как доброкачественное.

Заключение

Во всех 3 клинических случаях заболевание почек развивалось на фоне ВИЧ-инфекции и связано с непосредственным или иммунокомплексным повреждением почек ВИЧ. Большой интерес представляет пациент с СЗ-ГП, которую на фоне ВИЧ-инфекции описывают крайне редко. В литературе приведены единичные наблюдения о такого рода этиопатогенетической связи [33]. У данных пациентов, как и в нашем случае, остается открытым вопрос о первичном или вторичном характере изменений в СК. Два случая иммунокомплексного волчаночноподобного нефрита, характерного для ВИЧ-инфекции, подтверждают более значимое повреждающее воздействие на почки ВИЧ, чем ВГВ и ВГС. У пациентки с высокой активностью ВИЧ и ВГС, несмотря на длительное применение ВААРТ, отмечено тяжелое течение нефрита с ярко выраженными клиническими проявлениями и значительным снижением СКФ с последующим летальным исходом. Приведенный случай подтверждают литературные данные о связи активности ВИЧ-инфекции с тяжестью повреждения почек, а также об ухудшении течения ГН и прогноза пациентов при длительном сочетании персистенции ВГС [31, 32]. В случае пациентки с хроническим ВГВ с минимальной клинической активностью и впервые выявленной ВИЧ-инфекцией волчаночноподобный нефрит протекал доброкачественно. Вероятнее всего, ВГВ не оказал такого повреждающего воздействия на почки и не повлиял на течение ГН. Рассматриваемый случай показывает индивидуальность иммунного ответа на персистенцию ВГВ и большую тропность ВИЧ-инфекции к почкам [33].

Антикардиолипидные антитела, найденные у 2 из 3 пациентов, никак не коррелируют с тромботическими изменениями по показателям коагулограмм, что также согласуется с литературными данными об их незначимости у ВИЧ-больных [34, 35].

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. 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 accompanying images within the manuscript.

Литература/References

1. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 30 июня 2023 г. Режим доступа: <https://files.antispidn.ru/uploads/docs/spec/vich2023.pdf>. Ссылка активна на 12.01.2024 г. [ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 30 июня 2023 г. Available at: <https://files.antispidn.ru/uploads/docs/spec/vich2023.pdf>. Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].
2. Wyatt CM. Kidney Disease and HIV Infection. *Top Antivir Med*. 2017;25(1):13-6.
3. Kudose S, Santoriello D, Bomback AS, et al. The spectrum of kidney biopsy findings in HIV-infected patients in the modern era. *Kidney Int*. 2020;97(5):1006-16. DOI:10.1016/j.kint.2020.01.018
4. Swanepoel CR, Atta MG, D'Agati VD, et al. Kidney disease in the setting of HIV infection: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2018;93(3):545-59. DOI:10.1016/j.kint.2017.11.007
5. Diana NE, Davies M, Mosiane P, et al. Clinicopathological correlation of kidney disease in HIV infection pre- and post-ART rollout. *PLoS One*. 2022;17(5):e0269260. DOI:10.1371/journal.pone.0269260
6. Herman ES, Klotman PE. HIV-associated nephropathy: Epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Semin Nephrol*. 2003;23(2):200-8. DOI:10.1053/snep.2003.50018
7. Eitner F, Cui Y, Hudkins KL, et al. Chemokine receptor CCR5 and CXCR4 expression in HIV-associated kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(5):856-67. DOI:10.1681/ASN.V115856
8. Bracq L, Xie M, Benichou S, Bouchet J. Mechanisms for Cell-to-Cell Transmission of HIV-1. *Front Immunol*. 2018;9:260. DOI:10.3389/fimmu.2018.00260
9. Eugenini EA, Gaskill PJ, Berman JW. Tunneling nanotubes (TNT) are induced by HIV-infection of macrophages: a potential mechanism for intercellular HIV trafficking. *Cell Immunol*. 2009;254(2):142-8. DOI:10.1016/j.cellimm.2008.08.005
10. Mikulak J, Singhal PC. HIV-1 entry into human podocytes is mediated through lipid rafts. *Kidney Int*. 2010;77(1):72-3. DOI:10.1038/ki.2009.366
11. Khatua AK, Taylor HE, Hildreth JE, Popik W. Non-productive HIV-1 infection of human glomerular and urinary podocytes. *Virology*. 2010;408(1):119-27. DOI:10.1016/j.virol.2010.09.005
12. Li J, Das JR, Tang P, et al. Transmembrane TNF-α Facilitates HIV-1 Infection of Podocytes Cultured from Children with HIV-Associated Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(3):862-75. DOI:10.1681/ASN.2016050564
13. Limou S, Nelson GW, Lecordier L, et al. Sequencing rare and common APOL1 coding variants to determine kidney disease risk. *Kidney Int*. 2015;88(4):754-63. DOI:10.1038/ki.2015.151
14. Atta MG. Diagnosis and natural history of HIV-associated nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010;17(1):52-8. DOI:10.1053/j.ackd.2009.08.005
15. Burns GC, Paul SK, Toth IR, Sivak SL. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 1997;8(7):1140-6. DOI:10.1681/ASN.V871140
16. Nochy D, Glotz D, Dosquet P, et al. Renal disease associated with HIV infection: a multicentric study of 60 patients from Paris hospitals. *Nephrol Dial Transplant*. 1993;8(1):11-9. DOI:10.1093/oxfordjournals.ndt.a092263

17. Haas M, Kaul S, Eustace JA. HIV-associated immune complex glomerulonephritis with "lupus-like" features: a clinicopathologic study of 14 cases. *Kidney Int.* 2005;67(4):1381-90. DOI:10.1111/j.1523-1755.2005.00215.x
18. Cohen SD, Kimmel PL. Immune complex renal disease and human immunodeficiency virus infection. *Semin Nephrol.* 2008;28(6):535-44. DOI:10.1016/j.semnephrol.2008.08.006
19. Tiong M, Wilson S, Pham A, Chrysostomou A. Successful treatment of HIV-associated lupus-like glomerulonephritis with mycophenolic acid. *Clin Case Rep.* 2020;8(9):1601-4. DOI:10.1002/ccr3.2955
20. Kimmel PL, Phillips TM, Ferreira-Centeno A, et al. HIV-associated immune-mediated renal disease. *Kidney Int.* 1993;44(6):1327-40. DOI:10.1038/ki.1993.386
21. Charu V, Andeen N, Walavalkar V, et al. Membranous nephropathy in patients with HIV: a report of 11 cases. *BMC Nephrol.* 2020;21(1):401. DOI:10.1186/s12882-020-02042-x
22. Cook HT, Pickering MC. Clusters Not Classifications: Making Sense of Complement-Mediated Kidney Injury. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(1):9-12. DOI:10.1681/ASN.2017111183
23. Schena FP, Esposito P, Rossini M. A Narrative Review on C3 Glomerulopathy: A Rare Renal Disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(2). DOI:10.3390/ijms21020525
24. Mazzaro C, Adinolfi LE, Pozzato G, et al. Extrahepatic Manifestations of Chronic HBV Infection and the Role of Antiviral Therapy. *J Clin Med.* 2022;11(21). DOI:10.3390/jcm11216247
25. Lai KN, Li PK, Lui SF, et al. Membranous nephropathy related to hepatitis B virus in adults. *N Engl J Med.* 1991;324(21):1457-63. DOI:10.1056/NEJM199105233242103
26. Kamar N, Rostaing L, Alric L. Treatment of hepatitis C-virus-related glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2006;69(3):436-9. DOI:10.1038/sj.ki.5000142
27. da Mata GF, Fernandes DE, Luciano EP, et al. Inflammation and kidney involvement in human viral diseases caused by SARS-CoV-2, HIV, HCV and HBV. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis.* 2021;27:e20200154. DOI:10.1590/1678-9199-JVATITD-2020-0154
28. Saha MK, Julian BA, Novak J, Rizk DV. Secondary IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2018;94(4):674-81. DOI:10.1016/j.kint.2018.02.030
29. Shen H, French BA, Liu H, et al. Increased activity of the complement system in the liver of patients with alcoholic hepatitis. *Exp Mol Pathol.* 2014;97(3):338-44. DOI:10.1016/j.yexmp.2014.09.004
30. Wyatt CM, Malvestutto C, Coca SG, et al. The impact of hepatitis C virus coinfection on HIV-related kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *AIDS.* 2008;22(14):1799-807. DOI:10.1097/QAD.0b013e32830e0152
31. Izzedine H, Sene D, Cacoub P, et al. Kidney diseases in HIV/HCV-co-infected patients. *AIDS.* 2009;23(10):1219-26. DOI:10.1097/QAD.0b013e32832ac36a
32. Mocroft A, Neuhaus J, Peters L, et al. Hepatitis B and C co-infection are independent predictors of progressive kidney disease in HIV-positive, antiretroviral-treated adults. *PLoS One.* 2012;7(7):e40245. DOI:10.1371/journal.pone.0040245
33. Kawakita C, Kinomura M, Otaka N, et al. HIV-associated Immune Complex Kidney Disease with C3-dominant Deposition Induced by HIV Infection after Treatment of IgA Nephropathy. *Intern Med.* 2019;58(20):3001-7. DOI:10.2169/internalmedicine.2439-18
34. Uthman IW, Gharavi AE. Viral infections and antiphospholipid antibodies. *Semin Arthritis Rheum.* 2002;31(4):256-63. DOI:10.1053/sarh.2002.28303
35. Ankri A, Bonmarchand M, Coutellier A, et al. Antiphospholipid antibodies are an epiphenomenon in HIV-infected patients. *AIDS.* 1999;13(10):1282-3. DOI:10.1097/00002030-199907090-00024

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.02.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.10.2024



OMNIDOCUTOR.RU

Симптом «гиперэхогенных пирамид» у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела

А.К. Миронова✉, И.М. Османов, О.И. Потянова

ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Определить частоту, маркеры риска и клиническое значение симптома «гиперэхогенных пирамид» (СГП) у детей, родившихся с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой (ЭНМТ) массой тела.

Материалы и методы. Проведен сравнительный анализ ультразвуковой картины органов мочевой системы у 756 детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, с момента рождения и до 3-летнего возраста. Выделены 3 группы: I – 133 ребенка с СГП в неонатальном периоде; II – 643 младенца без СГП в неонатальном периоде; III – 3000 доношенных новорожденных.

Результаты. СГП выявлен у 15% недоношенных детей (группа I) к концу 1-го месяца жизни (25 ± 6 дней) и у 23% доношенных детей (группа III) в возрасте первых 3–10 сут жизни. У 2% недоношенных детей до 2-месячного возраста обнаружены гиперэхогенные включения, дающие акустическую тень и симптом «мерцающего артефакта» в режиме цветового доплеровского картирования, которые интерпретированы как конкременты почек. Выявлены маркеры риска: потребность (100% vs 71%) и длительность (9,7 дня vs 2,8 дня) в искусственной вентиляции легких, а медикаментозная нагрузка и частота искусственного вскармливания (92% vs 19%) у группы I были выше, чем в группе II. К 12 мес скорректированного возраста признаки нефрокальциноза с гиперкальциурией в группе I сохранились у 74% пациентов, а к 36 мес – у 23%. У 2% детей с конкрементами почек, выявленными в первые месяцы жизни, данные изменения сохранялись до 3-летнего возраста.

Выводы. У детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, имеется высокий риск выявления СГП с тенденцией к уменьшению к 3-летнему возрасту. У части детей изменения носят стойкий характер с риском прогрессирования. К значимым маркерам риска относят внешние воздействия: длительную искусственную вентиляцию легких и кислородную зависимость, высокую медикаментозную нагрузку, а также искусственное вскармливание в неонатальном и грудном возрасте.

Ключевые слова: недоношенные дети, экстремально низкая масса тела, нефрокальциноз, симптом «гиперэхогенных пирамид», мочевая система, почки

Для цитирования: Миронова А.К., Османов И.М., Потянова О.И. Симптом «гиперэхогенных пирамид» у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Consilium Medicum. 2024;26(10):694–697. DOI:10.26442/20751753.2024.10.202974

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

The prevalence of the symptom of "hyperechoic pyramids" in children born with very low and extremely low body weight

Alyona K. Mironova✉, Ismail M. Osmanov, Olga I. Potyanova

Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To determine the frequency and factors contributing to the formation of c-ma "hyperechoic pyramids" in children born with very low and extremely low body weight, as well as to assess kidney function in this contingent of children in a three-year catamnesis.

Materials and methods. A comparative analysis of the ultrasound pattern of the urinary system was carried out in 756 premature babies, from birth to 3 years of age, two groups were identified: group I – 133 children who had hyperechoic pyramids in the neonatal period; group II – 643 children without hyperechoic pyramids in the neonatal period; group III – the comparison group – 3000 full-term neonates.

Results. The symptom of "hyperechoic pyramids" was detected in 15% of premature babies (group I) by the end of 1 month of life (25 ± 6 days), in full-term babies (group III) – in 23 at the age of the first 3–10 days of life. In 2% of premature infants up to 2 months of age, hyperechoic inclusions were diagnosed, giving an acoustic shadow, which were interpreted as kidney concretions. It was revealed that the need (100% vs 71%) and duration (9.7 days vs 2.8 days) for mechanical ventilation, drug load and frequency of artificial feeding (92% vs 19%) in the I group were higher than in the II group. By 12 months of age, signs of nephrocalcinosis with hypercalciuria in group I were detected in 74% of patients and by 36 months were preserved in 23%. In 2% children with renal nodules detected in the first months of life, these changes up to 36 months of life and by 3 years of age, the frequency in group I was 6.6%.

Conclusion. In children born with very low and extremely low body weight, there is a high frequency of detection of "hyperechoic pyramids," which tends to decrease with the growth of the child. In some children, the changes are persistent with a risk of progression in the absence of proper observation and treatment. Among the aggravating external influences, a significant role belongs to long-term mechanical ventilation and oxygen dependence, high drug load by various groups of drugs, as well as artificial feeding in neonatal and infancy.

Keywords: premature infants, extremely low body weight, nephrocalcinosis, symptom of "hyperechoic pyramids", urinary system, kidneys

For citation: Mironova AK, Osmanov IM, Potyanova OI. The prevalence of the symptom of "hyperechoic pyramids" in children born with very low and extremely low body weight. Consilium Medicum. 2024;26(10):694–697. DOI:10.26442/20751753.2024.10.202974

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Миронова Алена Константиновна** – д-р мед. наук, зав. Центром восстановительного лечения детей до 3 лет ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой». E-mail: MironovaAK@zdrav.mos.ru

Османов Исмаил Магомедович – д-р мед. наук, проф., глав. врач ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой»

Потянова Ольга Ивановна – врач-педиатр Центра восстановительного лечения детей до 3 лет ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой»

✉ **Alyona K. Mironova** – Cand. Sci. (Med.), Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital. E-mail: MironovaAK@zdrav.mos.ru; ORCID: 0000-0002-7864-5090

Ismail M. Osmanov – D. Sci. (Med.), Prof., Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital. ORCID: 0000-0003-3181-9601

Olga I. Potyanova – pediatrician, Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital. ORCID: 0000-0002-1693-2238

Введение

Дети, родившиеся с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой (ЭНМТ) массой тела, попадают в группу высокого риска по развитию различных нефропатий ввиду выраженной незрелости почек на момент рождения, особенностей внеутробного нефрогенеза и действия различных экзогенных факторов в первые месяцы жизни, связанных с тяжелым их состоянием и перинатальной патологией, что, безусловно, оказывает влияние на дальнейшую функцию почек [1–3]. Одним из таких патологических состояний является нефрокальциноз [4].

По данным мировой литературы частота нефрокальциноза у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, существенно варьирует, составляя 7–64% [5–7], что, вероятно, связано с типом изучаемой популяции, отличиями в выхаживании недоношенных детей и разными подходами к диагностике нефрокальциноза. В большинстве случаев нефрокальциноз впервые диагностируют при проведении ультразвукового исследования (УЗИ) почек, что проявляется в виде симптома «гиперэхогенных пирамид» (СГП) [8, 9].

В норме при проведении УЗИ медуллярные пирамиды почек у недоношенных детей, как и у доношенных, имеют более низкую эхогенность по сравнению с корковым веществом [8]. Повышение эхогенности почечных пирамид относительно эхогенности коркового вещества может быть обусловлено различными причинами [9]. Данный эхографический признак описан при различных заболеваниях, включая транзиторное состояние периода новорожденности – мочекаменный диатез, острое повреждение почек у новорожденных, дисметаболические нефропатии, гиперкальциурию, наследственные заболевания и др. [10].

В отдельных случаях СГП проходит без дополнительных вмешательств на фоне регидратации (в случае гипернатриемической дегидратации) и нормализации водно-питьевого режима, а в части случаев требуется своевременное назначение лекарственных средств [1, 8, 10]. В связи с мультифакториальным генезом рассматриваемого состояния целесообразно определить факторы риска его возникновения у данного контингента детей и отдаленный прогноз.

Материалы и методы

В исследование включены 756 детей, родившихся с ОНМТ (масса при рождении <1500 г) и ЭНМТ (масса при рождении <1000 г) и гестационным возрастом <32 нед, прошедших все три этапа выхаживания – два стационарных (отделение реанимации и интенсивной терапии и отделение патологии новорожденных) и амбулаторный (Центр восстановительного лечения детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, до 3 лет жизни) в ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой» за 2012–2021 гг., которые разделены на группы.

Группа I (СГП+) – 133 ребенка с СГП в неонатальном периоде.

Группа II (СГП-) – 643 ребенка без СГП в неонатальном периоде.

Группа III – группа сравнения, которую составили 3000 доношенных новорожденных (средний вес при рождении – 3325 г [2750–4120 г]), находившихся на лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии и патологии новорожденных.

Результаты

При проведении УЗИ органов мочевой системы СГП диагностирован у 133 (15%) недоношенных детей (группа I) за период первых двух этапов выхаживания. Вместе с тем у доношенных детей (группа III) в неонатальном периоде данные изменения выявлялись почти в 2 раза чаще – 23%. СГП в группе доношенных детей (группа III) во всех выявленных случаях (n=690, 23%) диагностирован в возрасте первых 3–10 сут жизни по результатам УЗИ.

Рис. 1. Ребенок в возрасте 6 мес. Родился со сроком гестации 28 нед, массой тела 790 г. На эхограммах почек – СГП, у входа в мочеточник определяется конкремент.

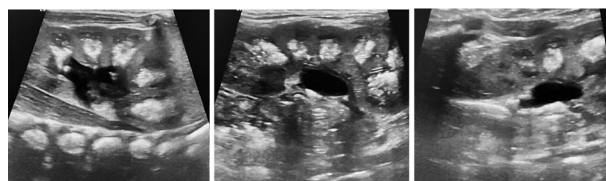


Таблица 1. Зависимость кислородной поддержки и СГП у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ

Показатель	Группа I (СГП+), n=133	Группа II (СГП-), n=643	p-value
ИВЛ, абс. (%)	133 (100,0)	457 (71,1)	<0,0001
Медианная продолжительность ИВЛ	9,7	3	<0,0001
Ревентилляция (2 эпизода и более), абс. (%)	48 (36,1)	32 (5,0)	<0,0001
Медианная продолжительность кислородотерапии	46	12,5	<0,0001

Таблица 2. Факторы риска при СГП у недоношенных детей

Показатель	Группа I (СГП+), n=133	Группа II (СГП-), n=643	p-value
Медианная масса тела при рождении, г	894	1325	
Медианный гестационный возраст	28	31	
Респираторные заболевания (пневмония, бронхолегочная дисплазия), абс. (%)	118 (88,7)	244 (37,9)	<0,0001
Медикаментозная нагрузка, в том числе, абс. (%):			
дексаметазон	47 (35,3)	45 (7,0)	<0,0001
сурфактант	125 (94,0)	315 (49,0)	<0,0001
фуросемид	77 (57,9)	142 (22,1)	<0,0001
антибактериальные препараты	95 (71,4)	116 (18,0)	<0,0001

У большинства недоношенных детей СГП выявлен к концу 1-го месяца жизни – 25 ± 6 дней. В группе I у 74% детей данные изменения носили двусторонний характер, а у 26% отмечены с одной стороны. При этом у 15 (2%) детей уже на II этапе выхаживания выявлены гиперэхогенные включения, дающие акустические тени и симптом «мерцающего артефакта» в режиме цветового доплеровского картирования, которые интерпретированы как конкременты почек. Эти дети продолжали амбулаторное наблюдение в постнеонатальном периоде (рис. 1).

Анализируя возможные факторы риска данного эхографического признака, мы оценивали перинатальный анамнез, преморбидный фон, характер вскармливания, а также продолжительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и поддерживающей кислородной терапии (табл. 1).

Обнаружено, что потребность в ИВЛ у группы СГП+ составила 100%, в то время как в группе СГП- – 71%. При этом длительность ИВЛ (медианная) также значительно различалась между двумя группами: 9,7 дня – в группе СГП+, 2,8 дня – в группе СГП-. При этом 40 (36%) недоношенным с признаками СГП потребовалась 2 раза и более ревентилляция по сравнению с 7 (5%) младенцами из группы СГП-. Медианная продолжительность кислородной зависимости у детей группы I была больше почти в 4 раза по сравнению с детьми группы II.

При анализе других факторов риска формирования СГП в неонатальном периоде отмечена более высокая медикаментозная нагрузка в группе СГП+ (табл. 2).

В процессе динамического наблюдения за данной группой детей к 12 мес корригированного возраста у 98 (74%) пациентов сохранялся СГП по результатам УЗИ, а к 36 мес корригированного возраста – у 31 (23%) ребенка из указанной группы. В анализах мочи у этих детей в постнеонатальном периоде отмечены изменения в виде гиперкальциурии наряду с оксалатно-кальциевой, фосфатной и уратной кристаллурией. Кроме того, почти у 1/3 ($n=39$, 29%) детей выявлены также признаки поражения интерстициальной ткани почек в виде микропротеинурии и микрогематурии. В биохимическом анализе мочи у большинства (83%) обнаружены повышение уровня кальция и нарушения процессов ацидо- и аммиониогенеза.

У 3 (2%) детей с конкрементами почек, выявленными в первые месяцы жизни, приведенные изменения сохранялись в корригированном возрасте 12, 24 и 36 мес жизни. Кроме того, к 36 мес корригированного возраста конкременты почек выявлены еще у 2 детей, а к 3 годам их частота в группе I составила 6,6%.

Обсуждение

У доношенных новорожденных СГП, выявленный в течение первых месяцев жизни, чаще всего обусловлен таким пограничным состоянием, как «мочекислый диатез», и связан с отложением мочевой кислоты в просвете собирательных трубочек и в папиллярных протоках [8]. По данным нашего анализа, СГП в группе доношенных детей (группа III) во всех случаях ($n=690$, 23%) впервые выявлен по результатам УЗИ органов мочевой системы в возрасте первых 3–10 сут жизни.

Что же касается глубоко недоношенных детей, то в силу анатомо-физиологических особенностей и выраженной морфофункциональной незрелости проявление мочекислового диатеза как пограничного состояния является исключительной редкостью, а характерный при этом СГП может служить признаком структурного дизэмбриогенеза почечной ткани в сочетании с повышенной медикаментозной нагрузкой в неонатальном периоде [3].

Как видно из представленных данных, потенциальными факторами риска возникновения СГП среди недоношенных детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, могут являться низкая масса тела, ранний гестационный возраст, который у детей из группы СГП+ значительно меньше (28 нед), чем в группе СГП- (31 нед). Обращает на себя внимание и высокая частота респираторной патологии, которая у детей с СГП практически в 3 раза выше (89 и 38% соответственно).

Курсы стероидных противовоспалительных препаратов получали 35% детей группы СГП+ и всего лишь 7% группы СГП-. В группе I отмечено большее число детей, получавших курсы фуросемида, – 58 и 22%, антибактериальных препаратов – 71 и 18% соответственно. Иными словами, медикаментозная нагрузка среди детей СГП+ по различным группам препаратов превышает в 2–5 раз таковую среди детей СГП-. Следует отметить также более длительные курсы антибактериальной терапии у детей в СГП+, средняя продолжительность которой составила 22 дня по сравнению с 5 днями у детей в СГП-.

Установлено также двукратное преобладание частоты применения сурфактанта в группе СГП+ (94 и 49% соответственно), что косвенно могло оказывать влияние на формирование данного симптома.

Среди других потенциальных факторов риска можно выделить характер вскармливания. Так, в группе детей СГП+ у 92% имело место искусственное вскармливание, 8% находились на смешанном, в то время как в группе СГП- 34% детей получали грудное молоко, 47% находились на смешанном, 19% – на искусственном вскармливании.

Более позднее выявление СГП по данным УЗИ органов мочевой системы – 25 ± 6 дней жизни по сравнению с доношенными детьми (III группа), у которых данные изменения выявлены в течение первых 10 дней жизни, может свидетельствовать об изменениях, не связанных с транзиторными состояниями новорожденных (с мочекислым диатезом) [11, 12]. В том числе это может объясняться тем, что у недоношенных детей в связи с выраженной незрелостью и заболеваниями бронхолегочной системы уровень цитрата в моче снижается, что может предрасполагать к возникновению нефрокальциноза, поскольку цитрат является ингибитором кальцификации почек у взрослых и детей [13].

Указанные факторы в конечном итоге могут приводить к выпадению в осадок кристаллов с последующим их агрегированием и камнеобразованием, чему способствует и низкая скорость клубочковой фильтрации у недоношенных детей, в результате которой снижается скорость потока жидкости в канальцах с последующим образованием кристаллов [13].

Что же касается роли антибактериальных препаратов в генезе нефрокальциноза, то основной механизм при этом, вероятно, заключается во вторичном кристаллообразовании в поврежденных канальцевых клетках. Это подтверждается и тем фактом, что у 15 (2%) детей, выписанных со II этапа выхаживания, диагностированы конкременты в почках.

Динамическое наблюдение за данной группой детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, показало, что к 12 мес корригированного возраста СГП сохранялся у 74% пациентов, а к 36 мес корригированного возраста – у 31 (23%) ребенка из указанной группы. Помимо изменения эхографической картины почек у этих детей выявлены изменения в анализах мочи в периоде раннего детства (в виде гиперкальциурии наряду с оксалатно-кальциевой, фосфатной и уратной кристаллурией, повышения уровня кальция и нарушения процессов ацидо- и аммиониогенеза по результатам биохимического анализа мочи), а у 1/3 ($n=39$, 29%) параллельно обнаружены и признаки поражения интерстициальной ткани почек в виде микропротеинурии и микрогематурии.

Наблюдение этих детей на протяжении первых 3 лет жизни продемонстрировало, что в 2% случаев конкременты почек, выявленные в первые месяцы жизни, сохраняются на протяжении длительного времени (вплоть до 36 мес жизни). К 36 мес корригированного возраста конкременты почек выявлены еще у 2 детей, а к 3 годам их частота в группе I составила 6,6%.

Заключение

Таким образом, полученные результаты позволяют судить о достаточно высокой частоте выявления СГП при УЗИ среди детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ. При этом частота указанной патологии имеет тенденцию к постепенному уменьшению в различные сроки периода раннего возраста. Однако у части детей изменения носят стойкий характер при отсутствии должного наблюдения и ведения. Данному обстоятельству, помимо выраженной незрелости почечной ткани у недоношенных детей, может способствовать и атипичность клинического течения с недостаточной информативностью на ранних стадиях общепринятых рутинных методов диагностики.

Важно отметить, что СГП, выявляемый по результатам УЗИ, у недоношенных детей может являться ранним признаком интрамедуллярного нефрокальциноза, который требует дальнейшего целенаправленного наблюдения.

Имеющиеся у недоношенных детей неблагоприятные факторы поражения почек, связанные с незрелостью почечной ткани и перинатальной патологией, усугубляются другими внешними воздействиями, в числе которых значимая роль принадлежит длительной ИВЛ и кислородной

зависимости, высокой медикаментозной нагрузке различными группами препаратов, а также искусственному вскармливанию в неонатальном и грудном возрасте.

Приведенные особенности определяют актуальность дальнейшего целенаправленного мониторингирования состояния органов мочевой системы у недоношенных детей на протяжении всего периода раннего возраста с целью предупреждения клинической манифестации и дальнейшего прогрессирования почечной патологии.

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

1. Fayard J, Pradat P, Lorthois S, et al. Nephrocalcinosis in very low birth weight infants: incidence, associated factors, and natural course. *Pediatr Nephrol*. 2022;37(12):3093-104. DOI:10.1007/s00467-021-05417-w
2. Sutherland M, Ryan D, Black MJ, Kent AL. Long-term renal consequences of preterm birth. *Clin Perinatol*. 2014;41(3):561-73. DOI:10.1016/j.clp.2014.05.006
3. Giapros V, Tsoni C, Challa A, et al. Renal function and kidney length in preterm infants with nephrocalcinosis: a longitudinal study. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(10):1873-80. DOI:10.1007/s00467-011-1895-9
4. Kist-van Holthe JE, van Zwieten PH, Schell-Feith EA, et al. Is nephrocalcinosis in preterm neonates harmful for long-term blood pressure and renal function? *Pediatrics*. 2007;119(3):468-75. DOI:10.1542/peds.2006-2639
5. Gagnadoux M-F. Néphrocalcinose de l'enfant. *EMC – Pédiatrie*. 2004; 1:198-202 (in French).
6. Mohamed GB, Ibrahim MA, Abdel Hameed WM. Nephrocalcinosis in pre-term neonates: a study of incidence and risk factors. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2014;25(2):326-2. DOI:10.4103/1319-2442.128524
7. Huynh M, Clark R, Li J, et al. A case control analysis investigating risk factors and outcomes for nephrocalcinosis and renal calculi in neonates. *J Pediatr Urol*. 2017;13(4):356.e1-5.e5. DOI:10.1016/j.jpurol.2017.06.018
8. Brennan S, Watson DL, Rudd DM, Kandasamy Y. Kidney growth following preterm birth: evaluation with renal parenchyma ultrasonography. *Pediatr Res*. 2023;93(5):1302-36. DOI:10.1038/s41390-022-01970-8
9. Daneman A, Navaro OM, Somers GR, et al. Renal pyramids: focused sonography of normal and pathologic processes. *Radiographics*. 2010;30(5):1287-307. DOI:10.1148/rg.305095222
10. Schell-Feith EA, Kist-van Holthe JE, van der Heijden AJ. Nephrocalcinosis in preterm neonates. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(2):221-30. DOI:10.1007/s00467-008-0908-9
11. Hemachandrar R, Boopathy V. Transient renal medullary hyperechogenicity in a term neonate. *BMJ Case Rep*. 2015;2015. DOI:10.1136/bcr-2015-211285
12. Khan SR, Kok DJ. Modulators of urinary stone formation. *Front Biosci*. 2004;9:1450-82. DOI:10.2741/1347.
13. Rockwell GF, Morgan MJ, Braden G, Campfield TJ. Preliminary observations of urinary calcium and osteopontin excretion in premature infants, term infants and adults. *Neonatology*. 2008;93(4):241-5. DOI:10.1159/000111103

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.07.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.10.2024



OMNIDOCTOR.RU

Возможности коррекции нефрогенной анемии у пациента с ВИЧ и хронической болезнью почек

В.В. Фомин✉

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

Аннотация

Анемия – отличительное проявление хронической болезни почек (ХБП), она выявляется уже с III стадии ХБП и наблюдается у подавляющего большинства больных с терминальной почечной недостаточностью. Основным механизмом почечной анемии – снижение продукции эндогенного эритропоэтина, но также в патогенезе важную роль играют дефицитные состояния, хроническое воспаление и гиперпаратиреоз. Основным методом лечения анемии при ХБП является применение эритропоэз-стимулирующих препаратов (ЭСП), которые делятся на коротко действующие и длительно действующие. У пациентов с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, приоритетный препарат для лечения анемии – эритропоэтин альфа. Однако в некоторых случаях развивается резистентность к ЭСП, что осложняет лечение. Одна из причин формирования резистентности к ЭСП – воспалительный процесс. В статье представлен клинический случай пациента с ВИЧ 1-го типа, вирусом гепатита С и терминальной ХБП, требующей программного гемодиализа, тяжелой анемией и резистентностью к проводимой терапии.

Ключевые слова: анемия, хроническая болезнь почек, вирус иммунодефицита человека, эритропоэтин альфа, эритропоэтин бета

Для цитирования: Фомин В.В. Возможности коррекции нефрогенной анемии у пациента с ВИЧ и хронической болезнью почек. Consilium Medicum. 2024;26(10):698–703. DOI: 10.26442/20751753.2024.10.203048

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

CASE REPORT

Options for correcting nephrogenic anemia in a patient with HIV and chronic kidney disease. Case report

Victor V. Fomin✉

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

Abstract

Anemia is a distinctive manifestation of chronic kidney disease (CKD); it occurs already from stage III CKD and is observed in the vast majority of patients with end-stage renal disease. The primary mechanism of renal anemia is a decrease in the production of endogenous erythropoietin; deficiency conditions, chronic inflammation, and hyperparathyroidism also play an essential role in pathogenesis. The main therapy for anemia in CKD is erythropoiesis-stimulating agents (ESAs), which are divided into short-acting and long-acting. In patients with end-stage renal disease on hemodialysis, the preferred treatment for anemia is erythropoietin alfa. However, in some cases, ESA resistance develops, which complicates treatment. One of the reasons for the emergence of ESA resistance is the inflammatory process. The article presents a clinical case of a patient with HIV type 1, hepatitis C infection, and ESRD requiring long term hemodialysis, severe anemia, and resistance to current therapy.

Keywords: anemia, chronic kidney disease, human immunodeficiency virus, erythropoietin alfa, erythropoietin beta

For citation: Fomin VV. Options for correcting nephrogenic anemia in a patient with HIV and chronic kidney disease. Case report. Consilium Medicum. 2024;26(10):698–703. DOI: 10.26442/20751753.2024.10.203048

Введение

Анемия является отличительным проявлением хронической болезни почек (ХБП) и формируется в результате сложного многофакторного влияния дисфункции почек. Анемия начинает регистрироваться уже с III стадии ХБП и наблюдается у подавляющего большинства больных с терминальной почечной недостаточностью (ТПН) [1]. Наряду с основным патогенетическим механизмом почечной анемии – снижением продукции эндогенного эритропоэтина (ЭПО) – значимую роль играют дефицитные состояния (железа, витаминов В₆, В₁₂), а также хроническое воспаление и гиперпаратиреоз.

Сегодня ТПН рассматривается как проблема общественного здравоохранения, она причиняет огромные человеческие страдания и накладывает катастрофическое экономи-

ческое бремя, главным образом на бедные страны, где менее 2% пациентов с ТПН имеют доступ к заместительной почечной терапии. Это приводит к преждевременной смерти, особенно среди тех, у кого ТПН диагностирована в возрасте до 20 лет [2]. Более того, прогнозируется рост заболеваемости ТПН в будущем, причем он будет более заметен в странах с низкими доходами, особенно в тех из них, где растет численность больных диабетом и гипертонией [3].

Почечная анемия обычно наблюдается при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин. При дальнейшем ее снижении ниже 43 мл/мин отмечается линейная зависимость между уровнем гемоглобина (Hb) и СКФ [4].

Установлено независимое влияние анемии на риск госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых осложне-

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

ний, риск смерти от любой причины, темпы прогрессирования ХБП до терминальной стадии [5].

В настоящее время в клинической практике для лечения нефрогенной анемии широко используются препараты рекомбинантного человеческого ЭПО, которые позволяют снизить заболеваемость и смертность больных с ХБП за счет уменьшения числа случаев сердечно-сосудистых и инфекционных осложнений.

Согласно национальным клиническим рекомендациям [6] пациентам с ХБП и уровнем Hb ниже 100 г/л рекомендуется назначение эритропоэз-стимулирующих препаратов (ЭСП), которые используются для лечения нефрогенной анемии с 1980-х годов [7, 8]. ЭПО является важнейшим фактором роста, необходимым для пролиферации и выживания эритроидных клеток-предшественников [9]. Это гематopoэтический фактор, синтезируемый в перитубулярных интерстициальных клетках, выстилающих корковое вещество почки [10]. Механизм его действия реализуется путем избирательного взаимодействия с ЭПО-рецепторами на поверхности стволовой клетки костного мозга. Под действием ЭПО стволовая клетка начинает делиться и дифференцироваться до зрелого эритроцита. Сила стимулирующего сигнала и величина ЭПО-ответа прямо пропорциональны сродству молекулы ЭПО к ЭПО-рецептору и числу простимулированных рецепторов и обратно пропорциональны времени взаимодействия ЭПО с ЭПО-рецептором [11], сигнал должен быть коротким и сильным. ЭПО высвобождается, главным образом, вследствие гипоксии. У пациентов, страдающих ТПН, высвобождение ЭПО недостаточно из-за эрозии нормальной микрососудистой сети почек, обнаруживающей кислород, повышенного перитубулярного давления кислорода, необходимого для высвобождения ЭПО, превращения перитубулярных интерстициальных клеток в матрикс, генерирующий фибробласты, агрегации провоспалительных цитокинов, препятствующих выработке ЭПО, и вегетативной симпатической дисрегуляции [12].

Стимуляторы ЭПО подразделяются на 2 большие категории: короткодействующие (эпоэтин альфа, эпоэтин бета, эпоэтин дельта, эпоэтин омега и эпоэтин тета) и длительно-го действия (дарбэпоэтин альфа, непрерывный активатор рецепторов ЭПО – CERA, пегинесатид) [9]. Эпоэтин альфа и эпоэтин бета представляют собой рекомбинантный человеческий ЭПО, который получают с использованием клеток яичника китайского хомячка, трансфицированных подлинным человеческим геном ЭПО [9, 12]. ЭПО альфа является приоритетным препаратом для лечения анемии у пациентов, находящихся на гемодиализе, в течение последних двух десятилетий [13, 14]. Эпоэтин альфа имеет самый короткий период полужизни из всех рекомбинантных эпоэтинов [15, 16], что исключает гиперстимуляцию и улучшает переносимость, обеспечивая эффективное и безопасное достижение целевого уровня Hb, а также является важным условием для установления повышенной выработки эритроцитов только тогда, когда это необходимо. Его использование сводит к минимуму необходимость переливания крови, смягчает симптомы анемии, увеличивает продолжительность жизни, снижает заболеваемость, связанную с сердечно-сосудистыми факторами, и повышает качество жизни [17].

Эпоэтин альфа и эпоэтин бета состоят из той же аминокислотной последовательности, что и эндогенный ЭПО, но эпоэтин бета содержит более высокую долю тетрасахаридов углеводных остатков, чем эпоэтин альфа (46% против 19%). Эпоэтин бета имеет более высокую молекулярную массу, содержит более широкий спектр изоформ и имеет более высокие доли основных изоформ, что соответствует меньшему количеству остатков сialiрированных гликанов, чем эпоэтин альфа [12]. Нужно отметить, что период полувыведения, эффективность и безопасность эпоэтина

альфа и эпоэтина бета у пациентов с ХБП и лиц, проходящих регулярный гемодиализ или перитонеальный диализ, различаются. Пациентам, находящимся на гемодиализе, эпоэтин альфа и эпоэтин бета в основном вводят внутривенно 3 раза в неделю, а пациентам на преддиализе, перитонеальном диализе и пациентам, перенесшим трансплантацию почки, – подкожно от 1 до 3 раз в неделю. В текущих клинических рекомендациях говорится, что эпоэтин альфа и эпоэтин бета (а также соответствующие биоаналоги эпоэтина) назначаются 3 раза в неделю внутривенно или подкожно как на этапе коррекции, так и на поддерживающей фазе [18].

Вопрос резистентности к ЭСП остается спорным, а доля пациентов с резистентностью очень варьирует в разных источниках. В исследовании III фазы применения препаратов рекомбинантного человеческого ЭПО у 333 пациентов с нефрогенной анемией менее 3% не достигли референсных значений Hb [19]. Большинство пациентов с ХБП адекватно реагируют на средства, стимулирующие эритропоэз [20]. Согласно европейским рекомендациям по лечению анемии у пациентов с хронической почечной недостаточностью [21] резистентность к средствам, стимулирующим эритропоэз, определяется как неспособность достичь целевого уровня Hb (11–12 г/дл) при дозах эпоэтина ниже 300 МЕ/кг в неделю (при массе тела пациента 80 кг недельная доза – ниже 24 000 МЕ) или дарбэпоэтина альфа 1,5 мкг/кг в неделю. В рекомендациях Инициативы по качеству результатов заболеваний Национального фонда почек (NKF KDOQI) гипочувствительность к терапии определяется по крайней мере одной из следующих ситуаций: значительное увеличение дозы ЭСП, необходимое для поддержания определенного уровня Hb, значительное снижение уровня Hb при постоянной дозе средств, стимулирующих эритропоэз, или неспособность повысить уровень Hb до более высоких значений, чем 11 г/дл, несмотря на введение дозы ЭСП, эквивалентной эпоэтину, выше 500 МЕ/кг в неделю (для пациента массой тела 80 кг недельная доза выше 40 000 МЕ).

Резистентность к эритропоэз-стимулирующим агентам связана с плохим исходом, увеличивая риск смертности [22, 23]. Важно помнить, что резистентность (или гипочувствительность к ЭСП) может быть как истинной – к ЭСП, так и за счет наличия у пациента сопутствующей патологии. Воспаление, онкологические заболевания, нарушение питания, неадекватный диализ, кровопотери, включая скрытые, медикаментозная терапия могут являться триггерными факторами развития резистентности. В этом случае важно убрать причины или нивелировать предрасполагающие к ее возникновению факторы.

Воспаление признано одной из причин гипочувствительности к терапии ЭСП, и в нескольких исследованиях сообщалось о связи между высокими уровнями маркеров воспаления и резистентностью к ЭСП у пациентов с ХБП [22, 24, 25]. Обычно у пациентов с гипертонической болезнью наблюдаются высокие уровни маркеров воспаления, а именно интерлейкина-6, С-реактивного белка, фактора некроза опухоли α , интерферона γ , и более низкие уровни альбумина в сыворотке крови. Однако подобная картина наблюдается и у пациентов, страдающих таким тяжелым заболеванием, как ВИЧ-инфекция. Степень, при которой провоспалительные цитокины связаны со снижением СКФ, остается неясной. Высокие уровни маркеров воспаления среди лиц с нормальной функцией почек предсказывают будущую ХБП [26]. Кроме того, воспаление при ХБП тесно связано с прогрессированием и последствиями ХБП, такими как сердечно-сосудистые заболевания [27] и анемия [28]. По сравнению с ВИЧ-неинфицированными ВИЧ-инфицированные подвержены более высокому риску развития ХБП [29]. Предыдущие исследования установили высокую распространенность

аномального белка в моче [30] и гиперфилтрации [31] у ВИЧ-инфицированных по сравнению с ВИЧ-неинфицированными, что является одновременно индикатором раннего повреждения почек и предвестником будущего снижения функции почек. Хотя другие факторы, вероятно, способствуют поражению почек у ВИЧ-инфицированных лиц, свою роль может играть воспаление, которое сохраняется даже при лечении ВИЧ-инфекции. Во многих исследованиях по этому вопросу анализировались отдельные маркеры воспаления, однако пути воспаления сложны и включают множество маркеров.

Клинический случай

Мужчина 52 лет переведен в Университетскую клиническую больницу №1 Сеченовского клинического центра. Из анамнеза известно, что у пациента – инфекция вируса иммунодефицита человека 1-го типа (ВИЧ-1), инфекция вируса гепатита С (ВГС) и ХБП С5Д (СКФ СКД-EPI 4,56 мл/мин/1,73 м²), программный гемодиализ. Был направлен на консультацию в связи с прогрессирующей ХБП и анемией, не поддающейся коррекции.

Известно, что диагноз ВИЧ-инфекции поставлен пациенту в 2001 г. после скринингового теста, который показал положительный результат. Его направили к инфекционисту, и примерно через 3 года больной начал принимать неуставленные антиретровирусные препараты. Схема антиретровирусной терапии (АРВТ) часто менялась, и в 2005 г. лечение было самостоятельно прекращено. В 2006 г. при проведении лабораторной диагностики выявлено снижение CD4+ Т-клеток до 0 на 1 мм³ (нормальный диапазон – от 350 до 1460). В течение последующих 9 лет несколько раз менялась схема АРВТ. В 2010 г. тестирование на генотипическую лекарственную устойчивость ВИЧ выявило множественные мутации в генах обратной транскриптазы и протеазы (табл. 1). Тестирование на тропизм показало, что вирус не чувствителен к антагонисту CCR5 маравироку.

В октябре 2010 г. начат новый режим АРВТ: дарунавир, одновременно вводимый с ритонавиром и препаратом с фиксированной дозой эмтрицитабина и тенофовира дигидрофосфата, и вирусная нагрузка РНК ВИЧ-1 в плазме снизилась до менее чем 50 копий на 1 мл. В июле 2011 г. пациент осмотрен врачом-инфекционистом по месту жительства, отмечено хорошее соблюдение назначенного режима АРВТ. Со слов пациента, диагноз ВГС поставлен несколькими годами ранее, после положительного стандартного скринингового теста, после чего назначено лечение пегилированным интерфероном и рибавирином в течение 24 нед без устойчивого вирусологического ответа.

Больной самостоятельно обратился в октябре 2011 г. к врачу-инфекционисту с жалобами на симметричное увеличение околоушных желез и отеки голеней и стоп. При физикальном осмотре пульс составлял 88 ударов в минуту, артериальное давление (АД) – 134/100 мм рт. ст., масса тела 89,4 кг. Вирусная нагрузка РНК ВИЧ была менее 50 копий на 1 мл, а количество CD4+ Т-клеток составило 949 на 1 мм³. В анализе мочи выявлены следы глюкозы, альбуминурия и макрогематурия (211 эр/мкл); альбумин-креатининовое соотношение – 511 мг/г (референсный диапазон <30 мг/г). Анализы мочи на нуклеиновые кислоты *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae* были отрицательными, как и туберкулиновая кожная проба. Заключение врача-инфекциониста свидетельствует о том, что изменения в анализах мочи расценены как транзиторная протеинурия, однако пациенту было рекомендовано обратиться к врачу-нефрологу для консультации. Текущий АРВТ-режим был продолжен, и пациент регулярно наблюдался у врача-инфекциониста по месту жительства, но врача-нефролога не посетил.

Таблица 1. Результаты генотипического тестирования на лекарственную устойчивость ВИЧ-1

Ген и мутации	АРВТ
Обратная транскриптаза	
M41L, L210W, T215Y	Нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы
K103N, Y181C	Ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы
Протеаза	
M46I, I54V, I84V, L90M, A71T, K20R	Ингибитор протеазы

В 2012 г. больной повторно прошел курс лечения от инфекции ВГС пегилированным интерфероном и рибавирином в течение 48 нед и имел устойчивый вирусологический ответ. После завершения лечения уровень аланинаминотрансферазы составил 179 ЕД/л (референсный диапазон – от 10 до 55), аспартатаминотрансферазы – 67 ЕД/л (референсный диапазон – от 10 до 40), а при серийных измерениях уровень триглицеридов колебался от 746 до 2072 мг/дл (от 8,42 до 23,39 ммоль/л; референсный диапазон – от 40 до 150 мг/дл). После комплексного обследования гепатолога, включавшего биопсию печени, пациенту поставлен диагноз неалкогольного стеатогепатита. В 2014 г. к схеме АРВТ добавлен ралтегравир. При серийных измерениях вирусная нагрузка РНК ВИЧ и РНК ВГС не обнаружена.

В период с 2015 по 2017 г. пациент самостоятельно принимал тиазидные диуретики (индапамид по 5–10 мг/сут) от нарастающих отеков нижних конечностей и повышения АД до 150/90 мм рт. ст. В мае 2017 г. он обратился к врачу-терапевту по месту жительства с жалобами на отеки и повышение АД до 170/110 мм рт. ст., отмечал краткосрочный положительный эффект при приеме индапамида. Лабораторные анализы выявили уровень креатинина в сыворотке 1,97 мг/дл и СКФ по формуле СКД-EPI 41 мл/мин/1,73 м²; в анализе мочи соотношение микроальбумин/креатинин составило 8808. Больной направлен в нефрологическое отделение районной больницы с диагнозом ХБП С3б, где ему провели биопсию почки и назначили лизиноприл 5 мг/сут.

Гистологическое описание тканей почки от 27.05.2017: при исследовании пункционной биопсии почки обнаружено 16 клубочков, из которых 3 склерозированы. В 5 клубочках выявлен сегментарный склероз, характеризующийся увеличением мезангиального матрикса, облитерацией просвета капилляров и спайками с капсулой Боумена. Стенки клубочковых капилляров нормальные. Имеет место очаговое тубулярное повреждение с уплощением эпителия. Примерно в 10% коры почки выявлен интерстициальный фиброз и канальцевая атрофия; в фиброзных областях наблюдается интерстициальное воспаление, состоящее из мононуклеарных клеток. Почечные артерии нормальные, в нескольких артериолах наблюдается гиалиноз.

Иммунофлуоресцентная микроскопия от 31.05.2017 выявила сегментарное окрашивание на иммуноглобулин (Ig) М и С3 вдоль стенок клубочковых капилляров, что считается неспецифическим, но часто наблюдается при фокально-сегментарном гломерулосклерозе (ФСГС). Не было окрашивания трубчатого фундамента мембраны или сосудов. Не было никаких доказательств иммунного отложения IgG, IgA, C1q, фибрина. Электронная микроскопия выявила сегментарное сглаживание ножки подоцитов, захватывающее до 50% капилляров поверхности клубочков. Тубулоретикулярные включения не выявлены.

При выписке из нефрологического отделения с диагнозом: ХБП С3б (41 мл/мин/1,73 м²), ФСГС рекомендовано продолжить принимать лизиноприл 5 мг/сут и регулярно

посещать врача-инфекциониста и нефролога по месту жительства.

При плановом посещении врача-инфекциониста в январе 2019 г. введение фиксированной формы эмтрицитабина и тенофовира дизопроксила фумарата с ежедневного приема было изменено на однократное через день. Тестирование на HLA-B*5701 – отрицательное. В октябре 2016 г. схема АРВТ изменена на ламивудин, дарунавир в сочетании с препаратами ритонавир и долутегравир. В течение следующих 2 лет функция почек снизилась, и в декабре 2019 г. расчетная СКФ достигла 19 мл/мин/1,73 м². Пациент экстренно направлен в нефрологическое отделение Клинического центра им. И.М. Сеченова, где поставлен диагноз: гипертоническая болезнь II стадии, артериальная гипертензия 3-й степени, риск 3; избыточная масса тела; ХБП С4, альбуминурия А2; риск 4 (очень высокий); нефрогенная анемия средней степени тяжести (Hb 72 г/л). При этом уровень насыщения трансферрином составлял 23%, а уровень ферритина – 138 нг/мл, В₁₂-дефицитная и фолиеводефицитная анемия исключены. Назначено лечение: лизиноприл 5 мг/сут, пентоксифиллин 200 мг 3 раза в сутки для достижения более выраженного ангиопротеинурического эффекта и замедления снижения СКФ. Для коррекции анемии назначены подкожные инъекции эпоэтина бета 80 ЕД/кг 2 раза в неделю. АРВТ продолжена в том же режиме.

Через 2 нед от начала лечения эпоэтином бета уровень Hb поднялся до 83 г/л, однако в последующие 4 нед не превышал 95 г/л, в связи с чем принято решение об увеличении дозы эпоэтина бета до 100 ЕД/кг 2 раза в неделю, после чего уровень Hb постепенно достиг к февралю 2020 г. 112 г/л.

В течение 2020 г. в связи с пандемией COVID-19 пациент не проходил плановые обследования у рекомендованных специалистов, принимал только лизиноприл и пентоксифиллин в рекомендованных дозировках. При посещении врача-инфекциониста в феврале 2021 г. он оценил свое состояние как стабильное, однако при анализе крови выявлен уровень Hb 78 г/л. Направлен к врачу-нефрологу для дальнейшего обследования, однако назначенным рекомендациям не следовал.

В октябре 2021 г. больной срочно доставлен по каналу скорой медицинской помощи в отделение реанимации и интенсивной терапии по поводу отека легких, резко сниженного диуреза, слабости, боли в животе. Уровень креатинина достиг 763 мкмоль/л, СКФ – 7 мл/мин/1,73 м². Назначена терапия программным гемодиализом на перманентном катетере. Через 8 дней пациент стабилизирован и переведен в нефрологическое отделение. Стоит отметить, что уровень Hb составлял 62 г/л, а гематокрит – 0,17 л/л, уровень насыщения трансферрином – 21%, ферритин – ниже 100 нг/мл, в связи с чем назначены внутривенные инъекции эпоэтина бета 100 ЕД/кг 2 раза в неделю. Состояние пациента улучшилось, уровень Hb вырос до 75 г/л в течение первых 2 нед и в последующие 2 мес стабильно повышался на 5–10 г/л, в декабре 2021 г. составил 101 г/л.

В течение 2022 г. пациент придерживался рекомендованного лечения, однако с сентября 2022 г. уровень Hb не превышал максимального значения 103 г/л. Больной стал отмечать одышку, усталость, сонливость, тошноту и эпизодическую рвоту, что было расценено врачом-инфекционистом как реакция на АРВТ.

При плановой госпитализации в нефрологическое отделение в январе 2023 г. уровень Hb составил 78 г/л, пациенту неоднократно корректировалась доза вводимого эпоэтина бета, однако уровень Hb находился в пределах 65–83 г/л. В апреле 2023 г. пациент переведен в Университетскую клиническую больницу №1 Сеченовского клинического центра с подозрением на резистентность к ЭСП.

При осмотре кожа и видимые слизистые бледные, изменения ногтевых пластинок микотического характера. Температура тела 36,4°C, пульс 86 ударов в минуту, АД 133/86 мм рт. ст., частота дыхания 18 в минуту, StO₂ 96%. Рост 180 см, масса тела 97 кг (индекс массы тела 29,9 кг/м²). Аускультативно над легкими везикулярное дыхание, хрипов нет. Перкуторно границы сердца в пределах нормы. При аускультации сердца выслушивался систолический шум в митральной области, тоны сердца приглушены. При пальпации органов брюшной полости определялся нижний край печени в правой подреберной области. Количество CD4+ составило 779 на 1 мм³, а вирусная нагрузка РНК ВИЧ не определялась. На электрокардиограмме ритм синусовый, атриовентрикулярная блокада 1-й степени. Стресс-эхокардиография, выполненная после введения добутамина, не выявила ишемии. Коронарная ангиография определила многососудистую умеренную ишемическую болезнь сердца, визуализация перфузии миокарда признаков ишемии или инфаркта не выявила.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: диффузные изменения паренхимы печени, поджелудочной железы. Хронический некалькулезный холецистит. Диффузные изменения паренхимы почек.

Врачебная комиссия пришла к выводу о развившейся резистентности к вводимому эпоэтину бета. Иммуноферментный анализ от 12.04.2023 подтвердил это предположение: полученные данные свидетельствовали о выработке IgG-антител к консервативным эпитопам белковой части молекулы эпоэтина бета, поэтому с апреля 2023 г. принято решение о переводе пациента на подкожные инъекции эпоэтина альфа. Пациент стал получать подкожные инъекции эпоэтина альфа (Эральфон) 2500 МЕ 1 раз в неделю. По результатам на 01.05.2023 уровень Hb составил 80 г/л, а 16.06.2023 – 92 г/л. В течение последующих 8 нед уровень Hb вырос до 117 г/л и оставался стабильным.

Клинический диагноз при выписке. Основной: ишемическая болезнь сердца: АВ-блокада 1-й степени. Гипертоническая болезнь II стадии, АГ 3-й степени, риск 3; ХБП С5Д (СКФ СКД-ЕР1 4,56 мл/мин/1,73 м²), альбуминурия А2; риск 4 (очень высокий), программный гемодиализ; нефрогенная анемия средней степени тяжести (Hb 72 г/л при поступлении). Сочетанный: нефрогенная анемия легкой степени тяжести (Hb 101 г/л). Осложнения: ВИЧ-инфекция II (иммунный блот «+» №1358 от 09.04.2023). ВИЧ-ассоциированный иммуноопосредованный гломерулонефрит. Хронический ВГС вне обострения.

После смены терапии с эпоэтина бета на эпоэтин альфа уровни Hb и гематокрита достигли референсных значений, что указывает на положительный ответ на лечение. Пациент продолжает регулярный мониторинг и корректировку терапии по мере необходимости.

Обсуждение

Распространенность ТПН у ВИЧ-инфицированных лиц возросла в основном из-за увеличения продолжительности жизни на высокоактивной АРВТ. ВИЧ-инфекция является давно доказанным и хорошо известным фактором риска возникновения ХБП и необходимости в последующем проведения заместительной почечной терапии (диализа). В ходе исследования EuroSIDA выявлена сильная связь между риском развития ХБП и длительностью приема тенофовира, индинавира, атазанавира и лопинавира/ритонавира, а также менее сильная, но статистически значимая связь с длительностью приема эфавиренза, абакавира, зидовудина и ставудина. Каждый дополнительный год приема тенофовира увеличивал заболеваемость ХБП на 16%, лопинавира/ритонавира – на 8%, индинавира – на 11% и атазанавира – на 22% ($p < 0,05$) [32]. Несмотря на улучшение течения ХБП у некоторых пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС, получавших лечение по поводу вирусного гепа-

тата, необходимо помнить о рисках развития у них заболеваний почек. Безусловно, в клинической практике необходимо знать и учитывать потенциальные лекарственные взаимодействия между противовирусными препаратами прямого действия и АРВТ при лечении таких пациентов.

Распространенность ФГСГС среди пациентов с коинфекцией ВИЧ и ВГС, которые лечились эффективной комбинированной АРВТ, составляет 24%; заболеваемость иммуноопосредованным гломерулонефритом среди этих пациентов ниже, чем среди пациентов, у которых была коинфекция ВИЧ и ВГС в эпоху до того, как такая терапия стала доступной [33]. ФГСГС также выявлялся у пациентов, прошедших лечение интерфероном по поводу гепатита С или других заболеваний [34].

Резистентность к ЭСП у пациентов с ХБП может быть связана с усилением системных воспалительных реакций, в т.ч. при коинфекции ВИЧ и ВГС. У данного пациента обнаружены антитела к эпоэтину бета, что также снизило эффективность лечения нефрогенной анемии.

Современные рекомендации по лечению анемии указывают на необходимую коррекцию низких уровней Hb до целевого значения 11 г/дл и выше при ХБП [20], ≥ 13 г/дл у мужчин и ≥ 12 г/дл у женщин при ВИЧ/СПИДе [35]. Если это невозможно либо купировать анемию не удалось, рекомендуется использовать переливание крови, терапию препаратами железа и ЭСП, такими как эпоэтин альфа [36]. Эпоэтин альфа одобрен для лечения анемии у онкологических больных, проходящих химиотерапию, у пациентов с ХБП и ВИЧ-положительных пациентов, получающих АРВТ. Эпоэтин альфа показал значительные преимущества в лечении анемии, связанной с ВИЧ-инфекцией, ХБП и раком. Исследования показали, что эпоэтин альфа улучшает уровень Hb и качество жизни, связанное со здоровьем, особенно в снижении утомляемости [37]. Кроме того, D. Henry и соавт. пришли к выводу, что эпоэтин альфа оказывает лучший эффект при лечении анемии, связанной с ВИЧ-инфекцией и терапией зидовудином [38]. Что касается подбора разовой дозы эпоэтина альфа, то для среднестатистического пациента с массой тела 80–90 кг оптимальной может стать доза 2500 МЕ, но с обязательной коррекцией для достижения референсных значений Hb.

Заключение

На сегодняшний день остаются нерешенными вопросы ведения пациентов с ХБП с неадекватным ответом на ЭСП. За исключением парентерального лечения железом, при гипочувствительности к ЭСП в большинстве случаев клинические исследования либо носили открытый и неконтролируемый характер, либо не имели достаточной способности обнаруживать клинически важные эффекты (как положительные, так и отрицательные) от проводимой терапии и причины/триггеры развития резистентности к ЭСП. Имеется дефицит четких алгоритмов действий врача по устранению триггеров и неясность ожидаемых эффектов от проводимых мер. Данный клинический случай показывает сложность не только лечения, но и ранней диагностики ХБП у коморбидного пациента.

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 автора. 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. 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.

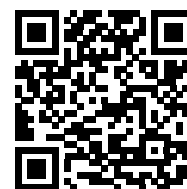
Литература/References

- Evans M, Bower H, Cockburn E, et al. Contemporary management of anaemia, erythropoietin resistance and cardiovascular risk in patients with advanced chronic kidney disease: a nationwide analysis. *Clin Kidney J.* 2020;13(5):821-7. DOI:10.1093/cjk/afaa054
- GBD Chronic Kidney Disease Collaboration: Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2020;395:709-33. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30045-3
- Lim C, Ng RWC, Cheng N, et al. Advance care planning for haemodialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;7(7):CD010737. DOI:10.1002/14651858.CD010737.pub2
- Locatelli F, Nissenson AR, Barrett BJ, et al. Clinical practice guidelines for anemia in chronic kidney disease: problems and solutions. A position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2008;74:1237-40.
- Милованова Л.Ю., Милованов Ю.С., Козловская Л.В. Эритропоэтины длительного действия в лечении нефрогенной анемии. *Урология и нефрология. Спецвыпуск «Актуальные вопросы нефрологии».* 2012;11:16-9 [Milovanova Llu, Milovanov luS, Kozlovskaja LV. Eritropoetiny dlitel'nogo deistviia v lechenii nefrogennoi anemii. *Urologiia i nefrologiia. Spetsvypusk "Aktualnye voprosy nefrologii"*. 2012;11:16-9 (in Russian)].
- Анемия при хронической болезни почек. Клинические рекомендации. 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/623_42. Ссылка активна на 18.09.2024 [Anemiia pri khronicheskoi bolezni pochek. Klinicheskie rekomendatsii. 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/623_42. Accessed: 18.09.2024 (in Russian)].
- Azmadian J, Abbasi MR, Pourfarziani V, et al. Comparing therapeutic efficacy and safety of epoetin beta and epoetin alfa in the treatment of anemia in end-stage renal disease hemodialysis patients. *Am J Nephrol.* 2018;48(4):251-9. DOI:10.1159/000493097
- Oka S, Obata Y, Torigoe K, et al. A comparative study of the hemoglobin-maintaining effects between epoetin beta-pegol and Darbepoetin-alpha in patient with chronic kidney disease during 3 months before dialysis initiation. *Drugs R D.* 2017;17(3):389-96. DOI:10.1007/s40268-017-0188-6
- Hörl WH. Differentiating factors between erythropoiesis-stimulating agents: an update to selection for anaemia of chronic kidney disease. *Drugs.* 2013;73(2):117-30. DOI:10.1007/s40265-012-0002-2
- Ostrvica E, Mesic E, Ostrvica D, et al. Effectiveness of treating renal anemia in the chronic hemodialyzed patients by Epoetin alpha and beta. *Med Arh.* 2010;64(1):1-6.
- Jelkmann W. Renal erythropoietin: properties and production. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 1986;104:139-217.
- Deicher R, Hörl WH. Differentiating factors between erythropoiesis stimulating agents: a guide to selection for anemia of chronic kidney disease. *Drugs.* 2004;64(5):499-509.
- Sinha SD, Bandi VK, Bheemareddy BR, et al. Efficacy, tolerability, and safety of darbepoetin alfa injection for the treatment of anemia associated with chronic kidney disease (CKD) undergoing dialysis: a randomized, phase III trial. *BMC Nephrol.* 2019;20(19):1-9.
- Carrera F, Burnier M. Use of darbepoetin alfa in the treatment of anemia of chronic kidney disease: clinical and pharmacoeconomic considerations. *NDT Plus.* 2009;2(1):9-17.
- Macdougall IC, Kai-Uwe E. Novel strategies for stimulating erythropoiesis and potential new treatments for anaemia. *Lancet.* 2006;368:947-53. DOI:10.1016/S0140-6736(06)69120-4
- Abracchio MP, Zanella A. Therapy perspectives. L'eritropoietina e la regolazione della massa eritroide. Adis a Wolter Kluwer business, 2006.
- Locatelli F, Pozzoni P, Vecchio LD. Recombinant human epoetin beta in the treatment of renal anemia. *Ther Clin Risk Manag.* 2007;3(3):433-9.
- Locatelli F, Covic A, Eckardt KU, et al. Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(2):348-54. DOI:10.1093/ndt/gfn653
- Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK, et al. Recombinant Human Erythropoietin in Anemic Patients with End-Stage Renal Disease: Results of a Phase III Multicenter Clinical Trial. *Ann Intern Med.* 1989;111(12):992-1000. DOI:10.7326/0003-4819-111-12-992
- 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.
- Locatelli F, Aljama P, Bárány P, et al.; European Best Practice Guidelines Working Group. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19 Suppl. 2:ii1-47. DOI:10.1093/ndt/gfh1032
- Panichi V, Rosati A, Bigazzi R, et al. Anaemia and resistance to erythropoiesis-stimulating agents as prognostic factors in haemodialysis patients: results from the RISCVID study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(8):2641-8. DOI:10.1093/ndt/gfq802

23. Regidor DL, Kopple JD, Kovesdy CP, et al. Associations between changes in hemoglobin and administered erythropoiesis-stimulating agent and survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(4):1181-91.
24. de Lurdes Agostinho Cabrita A, Pinho A, Malho A, et al. Risk factors for high erythropoiesis stimulating agent resistance index in pre-dialysis chronic kidney disease patients, stages 4 and 5. *Int Urol Nephrol*. 2011;43(3):835-40. DOI:10.1007/s11255-010-9805-9
25. Won HS, Kim HG, Yun YS, et al. IL-6 is an independent risk factor for resistance to erythropoiesis-stimulating agents in hemodialysis patients without iron deficiency. *Hemodial Int*. 2012;16(1):31-7. DOI:10.1111/j.1542-4758.2011.00635.x
26. Shankar A, Sun L, Klein BE, et al. Markers of inflammation predict the long-term risk of developing chronic kidney disease: a population-based cohort study. *Kidney Int*. 2011;80(11):1231-8.
27. Stinghen AE, Buchares S, Riella MC, Pecoits-Filho R. Immune mechanisms involved in cardiovascular complications of chronic kidney disease. *Blood Purif*. 2010;29(2):114-20. DOI:10.1159/000245636
28. Yilmaz MI, Solak Y, Covic A, et al. Renal anemia of inflammation: the name is self-explanatory. *Blood Purif*. 2011;32(3):220-5. DOI:10.1159/000328037
29. Bruggeman LA, Bark C, Kalayjian RC. HIV and the Kidney. *Curr Infect Dis Rep*. 2009;11:479-85.
30. Margolick JB, Jacobson LP, Schwartz GJ, et al. Factors affecting glomerular filtration rate, as measured by iohexol disappearance, in men with or at risk for HIV infection. *PLoS One*. 2014;9:e86311.
31. Ng DK, Jacobson LP, Brown TT, et al. HIV therapy, metabolic and cardiovascular health are associated with glomerular hyperfiltration among men with and without HIV infection. *AIDS*. 2014;28:377-86.
32. Lazarus Jeffrey V, Laut KG, Safreed-Harmon K, et al. Disparities in HIV clinic care across Europe: Findings from the EuroSIDA clinic survey. *BMC Infect Dis*. 2016;16:335. DOI:10.1186/s12879-016-1685-x
33. Mohan S, Herlitz LC, Tan J, et al. The changing pattern of glomerular disease in HIV and hepatitis C co-infected patients in the era of HAART. *Clin Nephrol*. 2013;79:285-91.
34. Markowitz GS, Nasr SH, Stokes MB, D'Agati VD. Treatment with IFN-alpha, -beta, or -gamma is associated with collapsing focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:607-15.
35. Volberding PA, Levine AM, Dieterich D, et al. Anemia in HIV infection: clinical impact and evidence-based management strategies. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1454-63.
36. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1011-23.
37. Kimel M, Leidy NK, Mannix S, Dixon J. Does epoetin alfa improve health-related quality of life in chronically ill patients with anemia? Summary of trials of cancer, HIV/AIDS, and chronic kidney disease. *Value in Health*. 2008;11(1):57-75.
38. Henry DH, Beall GN, Benson CA, et al. Recombinant Human Erythropoietin in the Treatment of Anemia Associated with Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection and Zidovudine Therapy. *Ann Intern Med*. 1992;117(9):739-48. DOI:10.7326/0003-4819-117-9-739

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.09.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.10.2024



OMNIDOCTOR.RU