



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Основан в 1923 году

том 91

№ 6. 2019



журнал
«Терапевтический архив»

*На XIII Международной
профессиональной выставке «ПРЕССА»
журнал удостоен Знака отличия
«Золотой фонд прессы»*

«Терапевтический архив» — научно-практический рецензируемый медицинский журнал. Выходит 12 раз в год. Основан в 1923 году.

«Terapevtičeskij arhiv» (Therapeutic Archive) is a monthly peer-reviewed medical journal. Founded in 1923.

Журнал представлен в следующих международных базах данных и информационно-справочных изданиях: РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), Web of Science (Current Contents Connect, BIOSIS Previews, Russian Science Citation Index – RSCI), Web of Science Core Collection (Science Citation Index Expanded), PubMed/Medline, Index Medicus, Scopus/EMBASE, Google Scholar, Ulrich's Periodicals Directory.

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Терапевтический архив» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Учредитель: ООО «Терапевт 92»

Издатель: ЗАО «Консилиум Медикум»
Адрес издателя: 125167, г. Москва,
Новый Зыковский пр-д, 3, 40

Адрес редакции: 127055, г. Москва,
ул. Новослободская, д. 31, строение 4
По вопросам публикаций:
therarchive@hmpm.ru
+7 (495) 098-03-59 (доб. 321)

ММА «МедиаМедика»
тел. 8 (495) 926-29-83
e-mail: media@con-med.ru

Директор по рекламе:
Н.М. Сурова. E-mail: surova@con-med.ru

Менеджеры по рекламе:
Т.А. Романовская. E-mail: romanovskaya@con-med.ru,
С.Ю. Шульгина. E-mail: shulgina@con-med.ru,
А.С. Спирина. E-mail: spirina@con-med.ru



Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: ter-arkhiv.ru. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя.

Индекс в каталоге «Пресса России»
43069 – для индивидуальных подписчиков
Подписано в печать 18.06.2019
Формат 60x90 1/8. Тираж 5000 экз.
Свободная цена.
Адрес типографии: 107023, Москва,
ул. Электровзводская, д. 21

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

Том 91

6.2019

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



Президиумом РАМН «Терапевтический архив»
награжден медалью С.П. Боткина

Вопросы нефрологии

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор И.Е. ЧАЗОВА, акад. РАН, д.м.н., проф.
С.А. БОЙЦОВ, член-корр. РАН, д.м.н., проф.
И.В. ЖИРОВ, д.м.н., проф. (ответственный секретарь)
И.В. МАЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
В.В. МАЛЕЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
С.В. МОИСЕЕВ, д.м.н., проф.
Е.Л. НАСОНОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
А.И. ПАРФЕНОВ, д.м.н., проф. (заместитель главного редактора)
В.И. ПОКРОВСКИЙ, акад. РАН, д.м.н., проф.
В.Г. САВЧЕНКО, акад. РАН, д.м.н., проф.
В.В. ФОМИН, член-корр. РАН, д.м.н., проф.
Е.И. ЧАЗОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
А.Г. ЧУЧАЛИН, акад. РАН, д.м.н., проф.
М.В. ШЕСТАКОВА, акад. РАН, д.м.н., проф.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Г.П. АРУТЮНОВ (Москва), Д.С. БОРДИН (Москва),
Я.М. ВАХРУШЕВ (Ижевск), Е.В. ВОЛЧКОВА (Москва),
А.И. ВОРОБЬЕВ (Москва), В.П. ЗАЙЦЕВ (Москва),
Р.С. КАРПОВ (Томск), В.Н. КОВАЛЕНКО (Киев),
Ф.И. КОМАРОВ (Москва), А.И. МАРТЫНОВ (Москва),
В.А. НЕВЗОРОВА (Владивосток), Ю.П. НИКИТИН (Новосибирск),
А.И. ПАЛЬЦЕВ (Новосибирск), Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА (Москва),
В.И. ПОДЗОЛКОВ (Москва), А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ (Москва),
А.С. ТРУХМАНОВ (Москва), А.В. СТАРОДУБОВА (Москва),
Г.Б. ФЕДОСЕЕВ (Санкт-Петербург), В.В. ЧЕРНИН (Тверь),
Е.И. ШМЕЛЕВ (Москва)

ЮБИЛЕЙ

EDITORIAL

А.Г. Чучалин

Российская терапевтическая школа: Д.Д. Плетнев, А.Л. Мясников, Е.И. Чазов

4 A.G. Chuchalin

Russian Therapeutic School: D.D. Pletnev, A.L. Myasnikov, E.I. Chazov

Е.В. Ощепкова

Вклад академика Е.И. Чазова в кардиологию

8 E.V. Oschepkova

Academician E.I. Chazov's contribution to cardiology

Н.Ю. Миронов, Л.Ю. Лайович, Е.С. Миронова, Т.В. Шарф, О.П. Апарина, Н.А. Миронова, О.В. Стукалова, Ю.А. Юричева, С.Ф. Соколов, И.А. Новиков, Е.Б. Майков, А.В. Певзнер, С.П. Голицын
Новые достижения в диагностике и лечении фибрилляции предсердий: от экспериментальных исследований до повседневной клинической практики**11 N.Yu. Mironov, L.Yu. Laiovich, E.S. Mironova, T.V. Sharf, O.P. Aparina, N.A. Mironova, O.V. Stukalova, Yu.A. Yuricheva, S.F. Sokolov, I.A. Novikov, E.B. Maykov, A.V. Pevzner, S.P. Golitsyn**

Recent advances in diagnosis and management of atrial fibrillation

Е.П. Панченко

Анти тромботическая терапия ишемической болезни сердца: основы, проверенные временем

19 E.P. Panchenko

Antithrombotic therapy of coronary heart disease: time-tested essential principles

Р.М. Шахнович, М.Я. Руда

Эволюция лечения инфаркта миокарда за последние десятилетия. Значение работ Е.И. Чазова

25 R.M. Shakhnovich, M.Ya. Ruda

The evolution of myocardial infarction treatment over the past decades. The significance of E.I. Chazov works

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

EDITORIAL

Д. Крю, А. Белло, Г. Саади; для Организационного комитета Всемирного дня почки
Заболевание почек: бремя болезни и доступность медицинской помощи**34 Deidra C. Crews, Aminu K. Bello, Gamal Saadi; for the World Kidney Day Steering Committee**
Burden, access, and disparities in kidney disease

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

С.В. Моисеев, Е.А. Каровайкина, Н.М. Буланов, А.С. Моисеев, В.В. Фомин
Предикторы клинических исходов болезни Фабри: роль хронической болезни почек**40 S.V. Moiseev, E.A. Karovaikina, N.M. Bulanov, A.S. Moiseev, V.V. Fomin**
Predictors of clinical events in patients with Fabry disease: the role of chronic kidney disease**Л.Ю. Милованова, Л.В. Козловская (Лысенко), Т.В. Андросова, М.В. Лебедева, М.В. Таранова, С.Ю. Милованова, Т.Б. Кондратьева, Д.О. Зубачева, Н.В. Чеботарева, В.В. Козлов, А.М. Кучиева, О.А. Ли, В.А. Решетников**
Влияние малобелковой диеты, дополненной кетоаналогами незаменимых аминокислот, на сывороточные уровни фактора роста фибробластов (FGF-23) и Klotho у больных хронической болезнью почек стадий 3b–4: рандомизированное пилотное исследование**47 L.Yu. Milovanova, L.V. Kozlovskaya (Lysenko), T.V. Androsova, M.V. Lebedeva, M.V. Taranova, S.Yu. Milovanova, T.B. Kondratyeva, D.O. Zubacheva, N.V. Tchebotareva, V.V. Kozlov, A.M. Kuchieva, O.A. Li, V.A. Reshetnikov**
Low protein diet with essential amino acids ketoanalogues combination can affect serum FGF-23 and Klotho levels in chronic kidney disease 3b–4 stages patients: randomized pilot study**Н.В. Чеботарева, А.А. Виноградов, А.Н. Гришина, Л.В. Козловская (Лысенко), В.А. Варшавский**
Клинико-морфологические особенности нефропатии с C1q депозитами**57 N.V. Chebotareva, A.A. Vinogradov, A.N. Grishina, L.V. Kozlovskaya (Lysenko), V.A. Varshavsky**
Clinical and pathologic features of nephropathy with C1q deposits**Е.В. Болотова, А.В. Дудникова**
Факторы, ассоциированные со снижением скорости клубочковой фильтрации, у больных хронической обструктивной болезнью легких**62 E.V. Bolotova, A.V. Dudnikova**
Factors associated with a reduction in glomerular filtration rate in patients with chronic obstructive pulmonary disease**Л.В. Козловская (Лысенко), Н.В. Чеботарева, Н.Н. Мрыхин, В.В. Рамеев, Т.В. Андросова, С.В. Рощупкина, С.А. Марьина, И.Н. Когарко, Б.С. Когарко**
Современные подходы к выявлению моноклональной гаммапатии неопределенного значения (MGUS) у больных с поражением почек**67 L.V. Kozlovskaya (Lysenko), N.V. Chebotareva, N.N. Mrykhin, V.V. Rameev, T.V. Androsova, S.V. Roshchupkina, S.A. Maryina, I.N. Kogarko, B.S. Kogarko**
Modern approaches to the detection of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) in patients with kidney diseases

**В.Н. Каретникова, В.В. Калаева, М.В. Евсеева,
О.В. Груздева, М.В. Зыков, В.В. Кашталап,
О.Л. Барбараш**

Особенности мультифокального атеросклероза у больных с инфарктом миокарда в сочетании с хронической болезнью почек

А.А. Яковенко, А.Ш. Румянцев

Белково-энергетическая недостаточность у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом

**М.В. Таранова, Л.Ю. Милованова, Л.В. Козловская
(Лысенко), С.Ю. Милованова, Т.В. Андросова,
Д.О. Зубачева, М.В. Лебедева, И.А. Добросмыслов,
В.В. Козлов, А.М. Кучиева, О.А. Ли, В.А. Решетников**

Сывороточный тропонин-I как маркер кардиотоксического действия фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) у больных с хронической болезнью почек

**И.Т. Муркamilов, И.С. Сабиров, В.В. Фомин,
К.А. Айтбаев, Ж.А. Муркamilова**

Взаимосвязь гипертриглицеридемии и типов ремоделирования левого желудочка у больных с хронической болезнью почек

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

**Е.В. Григорьев, М.Н. Сеничкина, А.А. Майорова,
О.А. Киселева**

Трудности диагностики синдрома «аорто-мезентериального пинцета» у пациентки с макрогематурией

**А.А. Сафиуллина, Т.М. Ускач, И.В. Жиров,
О.А. Погорелова, О.В. Стукалова, С.А. Гаман,
В.В. Грамович, П.И. Новиков, С.Н. Терещенко**

Миокардит предсердий у пациентки с артериитом Такаясу

ОБЗОРЫ

**Л.А. Стрижаков, В.В. Фомин, Р.В. Гарипова,
С.А. Бабанов, Е.В. Архипов, М.В. Лебедева**

Хроническая болезнь почек в контексте токсического воздействия производственных химических факторов

Т.Е. Руденко, И.Н. Бобкова, Е.В. Ставровская

Современные подходы к консервативной терапии поликистозной болезни почек

**С.Ю. Милованова, Л.В. Козловская (Лысенко),
Л.Ю. Милованова, Н.Б. Гордовская, Т.М. Игнатова,
М.В. Таранова, Т.В. Андросова**

Ассоциированный с HCV-инфекцией криоглобулинемический васкулит с поражением почек – современные подходы к диагностике и лечению

К.А. Айтбаев, И.Т. Муркamilов, В.В. Фомин

Циркулирующие микроРНК как потенциальные биомаркеры хронической болезни почек

**Д.Э. Антух, Д.Ю. Шчекочихин, А.П. Нестеров,
М.Ю. Гиляров**

Особенности диагностики и лечения инфаркта миокарда у пациентов с терминальной почечной недостаточностью на терапии программным гемодиализом

**73 V.N. Karetnikova, V.V. Kalaeva, M.V. Evseeva,
O.V. Gruzdeva, M.V. Zykov, V.V. Kashtalap, O.L. Barbarash**

Polyvascular disease in patients with myocardial infarction and chronic kidney disease

80 A.A. Jakovenko, A.Sh. Rumyantsev

Protein-energy wasting of haemodialysis patients

**85 M.V. Taranova, L.Yu. Milovanova, L.V. Kozlovskaya
(Lysenko), S.Yu. Milovanova, T.V. Androsova,
D.O. Zubacheva, M.V. Lebedeva, I.A. Dobrosmyslov,
V.V. Kozlov, A.M. Kuchieva, O.A. Li, V.A. Reshetnikov**

Serum troponin-I as a marker of fibroblast growth factor-23 (FGF-23) cardiotoxic effect, in patients with chronic kidney disease

**93 I.T. Murkamilov, I.S. Sabirov, V.V. Fomin, K.A. Aitbaev,
Zh.A. Murkamilova**

The relationship of hypertriglyceridemia and left ventricular remodeling types in patients with chronic kidney disease

CLINICAL NOTES

**100 E.V. Grigoryeva, M.N. Senichkina, A.A. Maiorova,
O.A. Kiseleva**

Difficulties in diagnosing the syndrome of "aorto-mesenteric tweezers" (nutcracker syndrome) in a patient with macrohematuria

**103 A.A. Safiullina, T.M. Uskach, I.V. Zhirov, O.A. Pogorelova,
O.V. Stukalova, S.A. Gaman, V.V. Gramovich, P.I. Novikov,
S.N. Tereshchenko**

Atrial myocarditis in a patient with Takayasu arteritis

REVIEWS

**110 L.A. Strizhakov, V.V. Fomin, R.V. Garipova, S.A. Babanov,
E.V. Arkhipov, M.V. Lebedeva**

Chronic kidney disease in the context of toxic effects the working chemical factors (literature review)

116 T.E. Rudenko, I.N. Bobkova, E.V. Stavrovskaya

Modern approaches to conservative therapy of polycystic kidney disease

**124 S.Yu. Milovanova, L.V. Kozlovskaya (Lysenko),
L.Yu. Milovanova, N.B. Gordovskaya, T.M. Ignatova,
M.V. Taranova, T.V. Androsova**

Hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis with renal involvement current possibilities of diagnostic and treatment

131 K.A. Aitbaev, I.T. Murkamilov, V.V. Fomin

Circulating microRNAs as potential biomarkers of chronic kidney disease

**137 D.E. Antukh, D.Yu. Shchekochikhin, A.P. Nesterov,
M.Yu. Gilarov**

Diagnosis and treatment of myocardial infarction in patient with end-stage renal disease on chronic hemodialysis

Российская терапевтическая школа: Д.Д. Плетнев, А.Л. Мясников, Е.И. Чазов

А.Г. Чучалин

ФГБОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Для цитирования: Чучалин А.Г. Российская терапевтическая школа: Д.Д. Плетнев, А.Л. Мясников, Е.И. Чазов. Терапевтический архив. 2019; 91 (6): 4–7. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000212

Russian Therapeutic School: D.D. Pletnev, A.L. Myasnikov, E.I. Chazov

A.G. Chuchalin

N.I.Pirogov Russian Research Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia

For citation: Chuchalin A.G. Russian Therapeutic School: D.D. Pletnev, A.L. Myasnikov, E.I. Chazov. Therapeutic Archive. 2019; 91 (6): 4–7. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000212

Данная статья написана к 90-летию со дня рождения академика Российской академии наук, Героя Социалистического Труда СССР, лауреата Нобелевской премии мира Е.И. Чазова.

Деятельность Е.И. Чазова многогранна; в этой статье автор хотел бы привлечь внимание читателя к школе терапевтов, представителем которой является Евгений Иванович. Она сформирована Дмитрием Дмитриевичем Плетневым в середине 20-х годов прошлого столетия. Мотивом к написанию статьи послужили слова Василия Осиповича Ключевского. Когда он начинал читать курс лекций в стенах Московского университета им. М.В. Ломоносова, он говорил: «Мы вообще неохотно заглядываем в свое прошлое и робко вступаем вперед».

Д.Д. Плетнев приводит эти слова В.О. Ключевского в своем эссе «Русские терапевтические школы», вышедшей в свет в 1923 г. Он подробно разбирает становление школы Сергея Петровича Боткина и Григория Антоновича Захарьина, которые оба, приблизительно в одно и то же время, окончили медицинский факультет Московского университета и оба стажировались в Германии. Однако как клиницисты они развивались в разных направлениях. С.П. Боткин представлял петербургскую школу, работая в стенах Военно-медицинской академии; тогда как Г.А. Захарьин свою врачебную деятельность продолжил в стенах alma mater – Московского университета, заведя клинику факультетской терапии. Оба великих врача оставили потомкам свои замечательные лекции. Но если С.П. Боткин стремился развивать основы научной клинической медицины и охотно внедрял в клиническую практику научные достижения, то Г.А. Захарьин был представителем «гиппократической» клинической медицины, т. е. той, приоритет в которой отдается наблюдению за больным у его постели, и он стал непревзойденным врачом.

Вернемся к формированию Д.Д. Плетнева как врача-клинициста. Формально он считается последователем школы Алексея Александровича Остроумова. В своем самообразовании он развил те лучшие черты клиницистов, которые сложились в России под влиянием С.П. Боткина, Г.А. Захарьина и А.А. Остроумова. Вчитываясь в его эссе, посвященное терапевтическим школам России конца XIX и начала XX в., ловишь себя на мысли, что он перенял от своих великих учителей стремление к научному знанию и исследованию, потребность постоянно совершенствовать свою клиническую практику и педагогическое мастерство.



Дмитрий Дмитриевич Плетнев (1871–1942)

В начале 20-х годов прошлого столетия в Москве открылись Высшие женские медицинские курсы (прообраз Второго Медицинского института им. Н.И. Пирогова, ныне – Российского национального исследовательского университета). Лекции по терапии на курсах читал Д.Д. Плетнев, посещение лекций было свободным, и одним из слушателей этих клинических лекций стал будущий его блистательный ученик – А.Л. Мясников. Он описывает атмосферу этих лекций: она захватывала полностью всю, без исключения, аудиторию. Бросалось в глаза, как лектор (Д.Д. Плетнев) мог владеть слушателями, их вниманием и пониманием доступности им излагаемого материала. А.Л. Мясников связал всю свою врачебную деятельность со школой Д.Д. Плетнева.

Какой вклад внес Дмитрий Дмитриевич Плетнев в развитие клинической медицины? С его именем связано становление и развитие клинической кардиологии; его докторская диссертация посвящена аритмологии, которой он уделял большое внимание на протяжении всей своей врачебной деятельности. С этой проблемой он встретился при консультациях тяжело больного А.М. Горького, в анамнезе которого

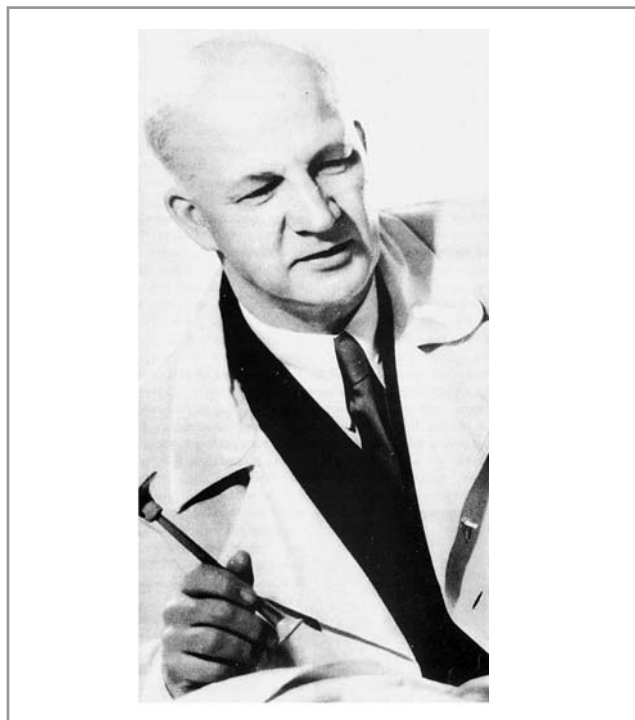
был кавернозный туберкулез. Смерть писателя наступила в период, когда он переносил тяжелый грипп, осложненный гриппозной пневмонией. В последние дни жизни писателя у него отмечалась преходящая мерцательная аритмия; постоянно собирались консилиумы с участием М.П. Кончаловского; из Ленинграда приглашали Г.Ф. Ланга. У постели тяжело больного писателя Д.Д. Плетнев впервые выдвинул концепцию об участии правых отделов сердца («легочное сердце») в возникновении аритмий. Таким образом, концепция легочного сердца впервые в мировой практике сформулирована именно Д.Д. Плетневым.

С его именем связано описание инфаркта миокарда правого желудочка. Ординатор клиники – П.Е. Лукомский, в последующем известный в нашей стране кардиолог, – докладывал клинический случай больного, как теперь принято говорить, с острым коронарным синдромом. Д.Д. Плетнев обратил внимание на следующие клинические признаки: больного беспокоила одышка, однако он не занимал положения ортопноэ, в легких отсутствовали влажные хрипы, печень была значительно увеличена в размерах и на ЭКГ отмечались признаки переносимого инфаркта миокарда. Так впервые прижизненно был поставлен диагноз инфаркта миокарда правых отделов сердца. Больной, перенесший тяжелый инфаркт миокарда, умер; при проведении аутопсии диагноз инфаркта миокарда правого желудочка подтвержден патологоанатомом. Это клиническое наблюдение было доложено на съезде терапевтов России и опубликовано в журнале «Клиническая медицина».

Между Д.Д. Плетневым и Г.Ф. Лангом установился творческий союз. Когда тяжело заболел И.П. Павлов, который умер зимой 1936 г. от гриппозной пневмонии, Г.Ф. Ланг постоянно обращался за консультативной помощью к Д.Д. Плетневу. Тяжелая болезнь А.М. Горького побуждала Д.Д. Плетнева обращаться за консультативной помощью к Г.Ф. Лангу.

В этот период оба клинициста много внимания уделяли патогенетическим механизмам артериальной гипертензии. Основная концепция болезни сформулирована Г.Ф. Лангом, он также описал особую форму злокачественной артериальной гипертензии у жителей блокадного Ленинграда. Д.Д. Плетнев вел дискуссию о роли осмотического давления нейтрофилов в патогенезе артериальной гипертензии. Он доказывал, что нарушение метаболизма натрия и меняющееся осмотическое давление клеток играют патогенетическую роль в развитии артериальной гипертензии. Сегодня хорошо известно, что первой линией лекарственных средств при лечении артериальной гипертензии являются производные тиазидового ряда (натрийурез). Д.Д. Плетнев обладал уникальной способностью научного предвидения.

Трагически сложилась его личная судьба. Вскоре после смерти А.М. Горького начался политический процесс над группой руководителей государства того периода (Бухарин, Зиновьев, Каменев и др.). В список врагов народа были зачислены три врача, среди которых оказался и Д.Д. Плетнев. Он был репрессирован и осужден как враг народа. Допрос вел генеральный прокурор СССР Вышинский, который монотонно изо дня в день задавал один и тот же вопрос, обращенный к Д.Д. Плетневу: что делали врачи для того, чтобы ускорить смерть А.М. Горького? После многодневных изнурительных допросов уставший и обессиленный Д.Д. Плет-



Александр Леонидович Мясников (1899–1965)

нев стал говорить о том, что он действительно просил разводить костры вдоль аллеи, по которой прогуливался писатель. Конечно, читая эти строчки сейчас, мы с трудом можем представить психологическое давление, которое оказывалось на Д.Д. Плетнева, и наступил момент, когда он начал себя оговаривать. Автор данной статьи обратился к руководству страны в середине 80-х годов, до начала периода перестройки, с ходатайством о реабилитации профессора Д.Д. Плетнева. Это был сложный период в жизни нашего государства. Сегодня, когда написаны эти строки, я не могу не сказать слов благодарности в память Александра Михайловича Рекункова, тогдашнего генерального прокурора СССР, который в критический момент рассматривания моего ходатайства поддержал обращение о реабилитации Д.Д. Плетнева. Процесс был успешно завершён, больница, в которой я работаю, теперь носит имя Д.Д. Плетнева. Многие годы я не писал и не давал интервью на эту тему. Причиной тому было ознакомление с документами допроса и письмами Д.Д. Плетнева, написанными им из тюрьмы города Александров (Владимирская область). В своих письмах, обращенных к руководителям страны, он писал, что он известный в стране и за рубежом ученый, что в период войны его желание только одно: будучи врачом, максимально помочь стране и работать в госпиталях фронта. В этих письмах есть место, когда кричит душа. Д.Д. Плетнев написал: «Поймите же меня, я не могу жить среди людей с карликовыми мозгами!» Он был расстрелян в 1942 г. под г. Орлом, хотя существует версия и о том, что он умер в начале 50-х годов под Магаданом.

Дмитрий Дмитриевич Плетнев прекрасно понимал, какие политические процессы шли в стране. Он пытался максимально сохранить свою школу. Среди его учеников был Александр Леонидович Мясников, которого Д.Д. Плетнев с сопроводительным письмом отправил в Ленинград к Г.Ф. Лангу. Молодой врач активно включился в лечебный процесс в клинике Г.Ф. Ланга; незадолго до начала войны он переехал в Новосибирск, где активно работал в клиниках и санаториях Западной Сибири.

Сведения об авторе / контактная информация:

Чучалин Александр Григорьевич – д.м.н., проф., академик РАН, зав. каф. госпитальной терапии педиатрического факультета; тел.: +7(499)780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru

А.Л. Мясников был одним из талантливых представителей российской терапевтической школы; его избрали академиком АМН СССР, и он входил в состав президиума академии. Необходимо подчеркнуть, что вскоре после окончания войны академия в целом и многие ее члены сыграли большую роль в формировании прогрессивного здравоохранения того периода. Этот факт отмечен Всемирной организацией здравоохранения; модель советского здравоохранения признана как одна из наиболее социально ориентированных. Действительно, за короткий промежуток времени в стране удалось добиться положительных сдвигов в демографии; реализовывались масштабные профилактические программы, внедрялась диспансеризация, особое место занимало развитие клинической медицины.

А.Л. Мясников играл ведущую роль в формировании прогрессивного здравоохранения в стране. По его инициативе открывается Институт терапии, который со временем трансформировался в Институт кардиологии. В этой своей государственной деятельности он напоминал Д.Д. Плетнева, с именем которого связано развитие университетских программ по терапии и создание института, ныне известного как Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ).

В период с конца 1940-х годов и до своей смерти А.Л. Мясников был лидером во многих областях внутренней медицины. Так, он являлся автором монографии, посвященной заболеваниям почек, печени, санаторно-курортному лечению, но особое внимание он уделял проблемам заболевания сердечно-сосудистой системы. Здесь сказались влияние Г.Ф. Ланга и Д.Д. Плетнева: А.Л. Мясников был свидетелем жарких дискуссий этих двух корифеев по проблеме артериальной гипертензии. Вскоре после окончания войны стало очевидно, что артериальная гипертензия не только является очень распространенным заболеванием, но с ней связан высокий уровень инвалидности и смертности от тех осложнений, которые развивались в течение болезни.

А.Л. Мясников вошел в состав консилиума врачей, которые наблюдали И.В. Сталина в последние дни его жизни. Нарушение мозгового кровообращения у И.В. Сталина произошло на фоне высоких цифр артериального давления. В настоящее время, спустя несколько десятилетий, опубликован дневник А.Л. Мясникова, в котором он как врач описывает последние дни жизни И.В. Сталина. Так, читатель сможет воспроизвести клиническую картину неврологических расстройств, изменения со стороны гемодинамики и нарастающей дыхательной аритмии по типу Чейна–Стокса. В этом дневнике мы можем видеть блистательного врача-диагноста; другая сторона этих записей касается той напряженной обстановки, которая сложилась вокруг умирающего И.В. Сталина. Автор записок отчетливо сознавал, что в истории нашей страны наступает новый период. А.Л. Мясников очень образно описывает поведение многих политических и государственных деятелей того периода. Дневник А.Л. Мясникова в чем-то напоминает клинические разборы Д.Д. Плетнева и одновременно – художественные произведения В.В. Вересаева. В своих «Записках врача» В.В. Вересаев рассуждает о роли и месте врача в обществе. Он пишет о многих ошибках, которые допускают врачи, но в то же самое время подчеркивает, что без таких врачей, какими были Н.И. Пирогов, С.П. Боткин, общество не может прожить ни дня. К такой категории врачей бесспорно относились Д.Д. Плетнев и его блистательный ученик – академик АМН СССР А.Л. Мясников.

Мне, студенту третьего курса, посчастливилось наблюдать за А.Л. Мясниковым при следующих обстоятельствах. В Доме ученых на ул. Кропоткинской проходила междуна-

родная научная конференция, на которую был приглашен знаменитый во всем мире ученый – Ганс Селье (Канада); его доклад вызвал ажиотаж в научном мире; зал был заполнен до отказа. Период, мною описываемый, относится к зиме 1960 г., и приезд ряда ученых рассматривался как знак доброй воли научного мира. Доклад Ганса Селье был посвящен стрессу. В памяти осталась глубокая благодарность ученого, что он выступает в стране, где работал И.П. Павлов. Синхронный перевод доклада Ганса Селье осуществлял А.Л. Мясников. У всех у нас возникло чувство гордости за нашего ученого, нас покорила манера его поведения, восхитило безупречное знание английского языка и предмета научного доклада – тогда в СССР это было не типично.

В стенах АМН СССР проводились научные дискуссии на актуальные темы медицины, и одна из таких тем – атеросклероз и его связь с артериальной гипертензией. Необходимо подчеркнуть, что приоритет во многом принадлежал ученым из СССР. Н.Н. Аничков, президент академии, стал автором теории атеросклероза, Г.Ф. Ланг сформулировал неврогенную теорию развития атеросклероза, А.Л. Мясников поднял вопрос о роли функции почек в формировании артериальной гипертензии. Научная деятельность А.Л. Мясникова существенно продвинула научные представления о патогенезе артериальной гипертензии и ее связи с такими заболеваниями, как ишемическая болезнь сердца, ишемическая болезнь мозга, а также другие аспекты сердечно-сосудистых заболеваний. Трудно дать объяснение тому факту, что А.Л. Мясников с некоторым скептицизмом относился к болезням органов дыхания. На его кафедре эта тема разрабатывалась Б.Б. Коганом, автором первой в нашей стране монографии по бронхиальной астме. Скептицизм А.Л. Мясникова распространялся не только на саму тематику, но коснулся и личности Б.Б. Когана. Однако когда разразилась очередной политический фарс, в стране стали говорить о заговоре врачей-сионистов из московских больниц и целый ряд видных деятелей медицины, среди которых был и Б.Б. Коган, оказались за решеткой, первым человеком, вставшим на его защиту, стал всегдшний его оппонент – А.Л. Мясников. С именем этого ученого связано и формирование школы ведущих кардиологов страны. Одним из представителей этой терапевтической школы является академик РАН Евгений Иванович Чазов.

В 1965 г. скоростно ушел из жизни академик А.Л. Мясников; он, как врач-исследователь, много сделал в разработке клиники и патологии сердечно-сосудистой системы. Причиной его смерти стал острый коронарный синдром; подмечено, что встречаются эти совпадения – когда врачи умирают от тех болезней, которым они посвятили свою научную деятельность.

Институт терапии (впоследствии – Институт кардиологии) возглавил его талантливый ученик – Евгений Иванович Чазов. В академических кругах «ворчали», что институт возглавил 36-летний старший научный сотрудник. Однако это недовольство быстро развеялось, причиной чему послужило бурное развитие кардиологии в нашей стране. В истории российского здравоохранения трудно привести пример столь стремительного развития специализированной службы; можно провести сопоставления с такими областями, как фтизиатрия, педиатрия, психиатрия, инфекционные заболевания, пульмонология и т. д. Официально была введена специальность врач-кардиолог, открыты ученые советы по защите диссертаций по научной специальности «кардиология», во многих крупных городах стали открывать кардиологические диспансеры, в многопрофильных больницах – кардиологические отделения. Энергия Е.И. Чазова позволила стремительно развить кардиологическую службу



Евгений Иванович Чазов

в стране. Большое внимание кардиологи того периода уделили развитию неотложной кардиологии; на подстанциях скорой помощи появились специализированные бригады врачей, которые выезжали к больным с клинической картиной обострения ишемической болезни сердца. Наконец, следующим шагом в развитии кардиологической службы стали блоки интенсивной кардиологии при специализированных стационарах. Эти масштабные изменения позволили стране качественно повлиять на оказание помощи больным кардиологического профиля. Структура кардиологической помощи дополнялась созданием специализированных реабилитационных центров и санаториев, которые открывались по всей стране.

Организация специализированной кардиологической службы в СССР получила признание во всем мире; наши ученые активно включились в проведение международных исследований. Большой вклад внесен в области неинфекционной эпидемиологии. В подготовке исторической сессии АМН СССР, посвященной неинфекционной эпидемиологии, активное участие принимали Н.Н. Блохин и Е.И. Чазов. Эта сессия стала предвестником медицины уже 90-х годов прошлого столетия, которая получила название медицины, основанной на доказательствах.

Таким образом, в деятельности Е.И. Чазова проявились незаурядные качества ученого, способного провести масштабные преобразования специализированной кардиологической помощи в стране, предвидеть и опережать современные тенденции, которые складывались в мировой медицинской науке. Кардиологическая служба стала прообразом формирования ей подобной и в других областях как практического здравоохранения, так и планирования и проведения научных исследований. Можно привести примеры со службой ревматологов, гастроэнтерологов, эндокринологов, несколько позже – пульмонологов и некоторых других.

Е.И. Чазов является представителем школы Д.Д. Плетнева и своего непосредственного учителя А.Л. Мясникова. Эту школу характеризует высокий уровень врачебного искусства. Так, Д.Д. Плетнев описал инфаркт миокарда правого желудочка, легочное сердце, электрофизиологические варианты мерцательной аритмии; поднял на высокий уровень клиническую практику. А.Л. Мясников, изначально создавая институт терапии, придал большое значение развитию принципов внутренней медицины; он стал автором исследований в области нефрологии, гепатологии, курортологии и, конечно, в области сердечно-сосудистых заболеваний; его характеризовала широта клинического мышления. Е.И. Чазов впитал эти принципы школы, которые он не только принял, но и успешно развил. С его именем связано внедрение тромболитической терапии при остром инфаркте миокарда. Молодым врачом он поставил опыт на самом себе: ввел внутривенно фибринолизин, который он создавал совместно с учеными из гематологического центра. Фибринолизин – препарат первого поколения, который впервые в мировой практике был апробирован врачом на самом себе. Убедившись в том, что данное лекарственное средство безопасно, его стали назначать больным, переносящим острый инфаркт миокарда. Так началась эра фибринолитической терапии у больных с сосудистыми тромбозами. Результаты своего опыта Е.И. Чазов опубликовал на страницах журнала «Терапевтический архив», и эта статья стала одной из самых цитируемых в мировой практике. Следует отметить, что в ведущих изданиях по кардиологии всегда содержится ссылка на работу Е.И. Чазова. В последующие годы стали проводиться исследования по селективному тромболитизису, по созданию нового поколения лекарственных средств, регулирующих процесс тромбообразования.

Е.И. Чазов уже вошел в историю медицины как врач, который провел исследование на себе, прежде чем лекарственное средство было назначено больному. Эти высокие моральные и этические принципы характеризуют его, в историческом плане, как одного из гуманных представителей медицины.

Академик Чазов всегда придавал большое значение проведению фундаментальных исследований в области медицины. Так, он выступал активным участником создания лекарственных средств пептидной структуры, поиска средств, регулирующих метаболизм оксида азота. Этот цикл работ проводится совместно с А.Ф. Ваниным. При кардиологическом центре создан институт, в котором проводятся фундаментальные исследования в области молекулярной биологии, иммунологии, генетики, биофизики, биоинженерии и т. д.

Однако следует подчеркнуть, что вершиной деятельности Е.И. Чазова является клиническая практика: что бы ни происходило в его жизни, всегда в центре внимания в его деятельности оставался больной человек. Е.И. Чазов с гордостью подчеркивает свое стремление соответствовать лучшим традициям российской школы врачебного сообщества.

Евгений Иванович выразил мне глубокую благодарность за то, что я инициировал процесс реабилитации Д.Д. Плетнева, в конечном счете успешно завершённый. Для представителей этой школы характерна близость ее к власти. Так это было у Д.Д. Плетнева, А.Л. Мясникова и Е.И. Чазова, который стал автором небольшой по тиражу монографии «Власть и здоровье».

В заключение статьи, посвященной юбилею Евгения Ивановича Чазова, хотелось бы подчеркнуть роль терапевтической школы, которая изначально была заложена Д.Д. Плетневым и впоследствии динамично развита А.Л. Мясниковым и Е.И. Чазовым.

Вклад академика Е.И. Чазова в кардиологию

Е.В. Ошепкова

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Для цитирования: Ошепкова Е.В. Вклад академика Е.И. Чазова в кардиологию. *Терапевтический архив*. 2019; 91 (6): 8–10.
DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000292

Academician E.I. Chazov's contribution to cardiology

E.V. Oschepkova

A.L.Myasnikov Clinical Cardiology Institute of the National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia

For citation: Oschepkova E.V. Academician E.I. Chazov's contribution to cardiology. *Therapeutic Archive*. 2019; 91 (6): 8–10.
DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000292

10 июня 2019 г. Евгению Ивановичу Чазову – ученому с мировым именем – исполняется 90 лет. С позиций сегодняшнего дня многогранная деятельность Евгения Ивановича на протяжении долгого времени все ярче вырисовывает его огромную роль в создании отечественной кардиологии, достойно обеспечивая преемственность принципов отечественной медицины его выдающихся учителей, в первую очередь – академика Александра Леонидовича Мясникова.

В последние годы широко декларируется концепция (модель) трансляционной медицины – «от исследований к пациенту». Но еще в 70–80-х годах прошлого столетия Евгений Иванович, понимая необходимость такого союза фундаментальной науки с практикой, реализовал эту концепцию в создании крупнейшего в стране кардиологического учреждения – Всероссийского кардиологического научного центра Академии медицинских наук СССР (ВКНЦ). Решение о строительстве в г. Москве ВКНЦ принято постановлением ЦК КПСС и Совета Министров в 1971 г. В структуру ВКНЦ (затем переименован в РКНПК, ныне – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России) вошли Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Институт экспериментальной кардиологии, Институт профилактической кардиологии и экспериментальное производство медико-биологических препаратов. Это обеспечило проведение фундаментальных исследований на клеточном, молекулярном и генетическом уровнях по многим актуальным направлениям кардиологии: биология сосудистой стенки в норме и при атеросклерозе, функция эндотелия, механизмы взаимодействия сосудистой стенки с клетками иммунной системы и тромбоцитами, роль воспаления в развитии атеросклероза, регенеративные механизмы в сердечно-сосудистой системе, гемостаз, тромбоз и многое другое – с целью поиска новых биомаркеров для создания новых отечественных лекарственных средств, что и было сделано. Некоторые из этих препаратов успешно прошли или проходят клиническую апробацию и дошли до стадии производства (Пулолаза, Монафрам, Рефралон, Оксаком, Юпикор, Апельин и многие другие). В отношении создания отечественных лекарств, притом что в стране уже появилось большое количество зарубежных препаратов, сказывается предвидение Евгения Ивановича о необходимости импортозамещения, а также понимание того, что наши ученые также могут создавать эффективные лекарства, правда, в довольно стесненных условиях.

Научная деятельность Евгения Ивановича началась очень рано: он защитил кандидатскую диссертацию в 1956 г., сразу по окончании клинической ординатуры на кафедре госпитальной терапии I МОЛМИ им. И.М. Сеченова (ныне – Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова Минздрава России). А начало большой научной и организационной карьеры относится к 1959 г., когда по приглашению академика А.Л. Мясникова он становится научным сотрудником Института терапии, впоследствии преобразованного в Институт кардиологии.

Евгений Иванович сразу приступил к разработке методов лечения одного из наиболее тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний – инфаркта миокарда, терапия которого в то время была малоэффективной, а летальность больных – крайне высокой. Им лично, в том числе в сотрудничестве со специалистами МГУ им. М.В. Ломоносова (профессора Б.А. Кудряшев, Г.В. Андреев), проведена серия экспериментов по моделированию тромбоза в сосудах, включая коронарные артерии, в которых изучалась система гемостаза. В результате этих работ синтезирован отечественный тромболитический препарат фибринолизин, вопрос стоял об испытании, и для его ускорения Евгений Иванович принял решение испытать препарат на себе, сделав внутривенную инфузию полной дозы. К счастью, все обошлось без осложнений. В 1961 г. фибринолизин вместе с гепарином впервые успешно введены внутривенно капельно больному с инфарктом миокарда, осложненным тромбозом боковой подколенной артерии.

Внутрикоронарный тромболитизис фибринолизин (доза была в 10 раз меньше ранее вводимой внутривенно) впервые в стране и в мире проведен в 1975 г. больному с инфарктом миокарда в отделении неотложной кардиологии Института клинической кардиологии ВКНЦ. Через 50 мин после окончания введения препарата проходимость коронарной артерии полностью восстановилась, что подтверждено коронароангиографией. Эта дата считается началом эры применения тромболитических препаратов для лечения инфаркта миокарда во всем мире, не потерявшим свою актуальность до настоящего времени.

Огромная заслуга Евгения Ивановича еще и в том, что, помимо проведения научных исследований по проблемам инфаркта миокарда (разработка доз и скорости введения тромболитиков, маркеров и методов визуализации некроза миокарда и др.), по его инициативе и с его непосредственным участием созданы условия для лечения больных с инфарк-

том миокарда – специальные палаты (блоки) интенсивного наблюдения; кардиологическая скорая медицинская помощь, которая могла проводить тромболитиз на догоспитальном этапе. Кроме того, для больных, перенесших инфаркт миокарда, разработан комплекс реабилитационных мероприятий, начиная со стационарного этапа и заканчивая восстановительным лечением в санаториях и в условиях поликлиник. Следует сказать, что в те времена больные с инфарктом миокарда довольно длительно находились на постельном режиме (3 нед), что приводило к ухудшению течения заболевания; эта ситуация изменена в сторону более ранней активизации и восстановления больного. Под руководством Евгения Ивановича подготовлены специальные программы по физической и психологической реабилитации этих больных. Разработки по диагностике, лечению, реабилитации и опыт организации медицинской помощи больным с инфарктом миокарда положены в основу советской системы лечения таких пациентов. Комплексный подход, характерный для всей деятельности Евгения Ивановича, позволил существенно снизить летальность больных с инфарктом миокарда до мирового уровня, а также возвращать «в строй» больных, перенесших инфаркт миокарда.

Евгений Иванович, как генеральный директор созданного им крупнейшего в стране научно-медицинского учреждения, определил и наиболее важные направления его деятельности. Возглавляемым им коллективом разрабатывались инновационные методы диагностики, лечения и профилактики, изучались механизмы развития наиболее распространенных и наносящих значительный ущерб обществу социально значимых сердечно-сосудистых заболеваний: артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, включая инфаркт миокарда, хронической сердечной недостаточности, нарушений ритма и проводимости сердца, воспалительных и других заболеваний миокарда, легочной гипертензии. Эти вопросы изучались как в клинической практике, так и в эксперименте. В РКНПК также созданы: кардиохирургическое отделение, лаборатория экстракорпоральных методов лечения, лаборатория новых методов диагностики и лечения, подразделение клинической биохимии и многие другие подразделения, вносящие свой вклад в исследовательский и лечебный процесс.

В РКНПК Евгением Ивановичем были созданы все условия для выполнения научно-исследовательской и медицинской деятельности на самом современном уровне благодаря оснащению современной аппаратурой и оборудованием. Проводились совместные международные исследования со многими странами (США, Франция, страны СЭВ и др.). Разработки специалистов РКНПК отмечены государственными премиями и другими высокими наградами, получено множество патентов.

Особое внимание Евгений Иванович уделял молодым ученым, понимая, что они в будущем должны перенять эстафету в науке и клинической практике. Ряд молодых ученых получили премии Ленинского комсомола.

Несмотря на огромную занятость административной и разносторонней общественной деятельностью (например, Е.И. Чазов стал одним из организаторов международного движения «Врачи мира за предотвращение ядерной войны», которому в 1995 г. присуждена Нобелевская премия мира; заместителем и министром здравоохранения СССР – в 1987–1990 гг.; членом совета по науке и высоким техно-

логиям при Президенте Российской Федерации, членом бюро отделения биологических наук Российской академии наук и т. д.), Евгений Иванович ни на день не оставлял научную деятельность. Проводимые им регулярные семинары со специалистами Института экспериментальной кардиологии (директор – академик В.Н. Смирнов) и клиницистами Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова давали свои результаты. Например, одна из работ, выполненная группой сотрудников Института экспериментальной кардиологии под руководством Е.И. Чазова и В.Н. Смирнова, в которой открыт механизм регуляции силы сокращения сердечной мышцы креатином, получила статус научного открытия (государственный реестр открытий СССР № 187 с приоритетом от 6 ноября 1973 г.).

Непосредственно под руководством Евгения Ивановича проведены и продолжают проводиться фундаментальные исследования клеточно-молекулярных и генетических механизмов развития атеросклероза – патологии, которая остается остро актуальной проблемой и в XXI в., все больше поражая молодых лиц, являясь причиной развития ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности. Так, в одной из серии выполненных работ впервые в мире получены новые данные о клеточных и иммунных нарушениях (дефицит Т-лимфоцитов) в механизмах развития коронарного атеросклероза; особенностях функционирования сигнальных молекул, участвующих в миграции моноцитов и эндотелия, что имеет принципиальное значение для разработки специфических антагонистов, блокирующих воспаление в атеросклеротической бляшке. Впервые показана роль блокирования лейкоцитарных молекул адгезии (CD11b/CD18) для избирательного подавления хронического воспаления в атеросклеротической бляшке, протекающего с участием клеточного звена.

Евгения Ивановича отличают оригинальность мышления и нестандартность подходов к решению научных задач. После аномальной жары в 2010 г. в нашей стране, повлекшей за собой повышение смертности населения, особенно его уязвимой части – больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, Евгений Иванович, предвидя, что происходит изменение климата, определил необходимость проведения исследований по изучению влияния природных катаклизмов на регуляторные системы организма человека и возглавил это направление. Впервые в мире с участием Института медико-биологических проблем РАН под его непосредственным руководством проведен уникальный эксперимент, в ходе которого выявлены негативные изменения в функционировании сердечно-сосудистой системы, гемостаза, окислительного стресса на воздействие гипертермии и аномально высокого атмосферного давления даже у практически здоровых добровольцев.

Евгений Иванович – не только крупный ученый с мировым именем, но и крупный организатор здравоохранения в области кардиологии в нашей стране. Трудно переоценить его роль в создании кардиологической службы в Советском Союзе, которая представляла собой четко продуманную сеть кардиологических научно-медицинских организаций, обеспечивающих на разных территориях страны высококвалифицированную кардиологическую помощь населению и проведение исследований по проблемам кардиологии с объединяющей и координирующей ролью РКНПК. Под его руководством создано 12 институтов кардиологии в союзных республиках (за исключением Туркменистана и Таджикистана) и три – в РСФСР (города Ленинград, Саратов, Томск). В ряде областных городов РСФСР созданы кардиологические диспансеры. Эти научные и медицинские организации успешно работают до настоящего времени.

Сведения об авторе / контактная информация:

Ощепкова Елена Владимировна – д.м.н., проф., гл.н.с. отд. гипертоний; e-mail: arthylab@list.ru

После распада СССР Евгений Иванович создал ассоциацию кардиологов стран СНГ, и утраченные в период перестройки связи кардиологов и ученых удалось восстановить, подтверждением чему является регулярное проведение до настоящего времени совместных конгрессов и конференций.

В 90-х годах прошлого столетия перед страной встали «постперестроечные» проблемы. Этот период характеризовался резким увеличением роста смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний (по терминологии Росстата – болезни системы кровообращения). Ежегодно от этих болезней умирало свыше 1 млн человек. Уровень смертности увеличился в 1,4 раза – с 620,0 случаев смерти на 100 тыс. населения в 1991 г. до 867,9 в 2001 г. Среди всех умерших 30% – лица трудоспособного возраста, из них 80% – мужчины. Выявлена высокая распространенность среди населения артериальной гипертензии, принявшей характер эпидемии. В этот период Евгений Иванович совместно с психологами провел исследование, в котором убедительно показано, что депрессивные реакции ухудшают прогноз больных с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (российское многоцентровое исследование КООРДИНАТА).

Напряженный темп жизни, стрессы, проблемы питания и в целом снижение качества жизни людей способствовали значительному росту факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди населения, а ослабление лечебно-профилактической деятельности медицинских учреждений стало причиной того, что значительной части больных не оказывалась должная медицинская помощь.

Евгений Иванович переживал сложившуюся ситуацию с высокой смертностью населения от сердечно-сосудистых заболеваний и не в первый раз проявил свои высокие гражданские качества. По его инициативе вопрос о влиянии сердечно-сосудистых заболеваний на состояние здоровья нации стал предметом обсуждения 30 июня 1995 г. на Межведомственной комиссии Совета Безопасности Российской Федерации по охране здоровья населения, рекомендовавшей Министерству здравоохранения Российской Федерации разработать государственную программу по борьбе с артериальной гипертензией в целях профилактики развития ее тяжелых осложнений (инсульт, инфаркт миокарда).

Накопленный мировой и отечественный опыт свидетельствовал о том, что лечение артериальной гипертензии снижает заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Профилактические программы, проведенные в ряде городов бывшего СССР в 80-х годах прошлого столетия под руководством РКНПК, также показали эффективность контроля артериальной гипертензии как ведущего фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Под непосредственным руководством Евгения Ивановича разработана программа по борьбе с артериальной гипертензией, включающая популяционные мероприятия и стратегию высокого риска, целью которой стало снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, утвер-

жденная Правительством Российской Федерации. С 2002 г. началась реализация федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации».

Программа позволила принципиальным образом изменить ситуацию, и через 3–4 года от начала ее реализации, по данным Росстата, в нашей стране регистрировалось ежегодное устойчивое снижение на 3–4% уровня смертности от болезней системы кровообращения. С 2008 г. стала выполняться сосудистая программа, направленная на оказание специализированной медицинской помощи (включая высокотехнологичную) больным с инфарктом миокарда и инсультом. В 2012 г. смертность от болезней системы кровообращения регистрировалась уже на уровне 729,3 на 100 тыс. населения. В те годы мне посчастливилось работать под руководством Евгения Ивановича по выполнению программы по борьбе с артериальной гипертензией.

За вклад в отечественную и мировую науку Евгений Иванович избран действительным членом Академии медицинских наук СССР (1971) и академиком Академии наук СССР (1979). Его научные заслуги также отмечены академиями и медицинскими сообществами ряда стран Европы, Азии и США.

Евгений Иванович удостоен государственных наград: Герой Социалистического Труда, Ленинская премия, Государственная премия СССР (трижды), Государственная премия Российской Федерации, орден Ленина (четырежды), орден «За заслуги перед Отечеством» II степени, Большая золотая медаль им. М.В. Ломоносова РАН, медаль им. С.П. Боткина, медаль им. А.Л. Мясникова, бронзовая медаль ВОЗ, ордена и медали многих зарубежных стран. В 2013 г. Евгений Иванович награжден Золотой медалью Европейского общества кардиологов.

Проводя научные исследования, занимаясь многочисленными организационными и общественными вопросами по улучшению оказания кардиологической помощи населению, Евгений Иванович ни на один день не прекращал лечебной работы, борясь за здоровье и жизнь пациентов.

С 1972 по 2018 г. Евгений Иванович – главный редактор журнала «Терапевтический архив», с 1978 по 1989 г. он возглавлял редакционную коллегию журнала «Бюллетень Всеобщего кардиологического центра», с 2006 г. – главный редактор журнала «Кардиологический вестник», с 2010 г. – главный редактор «Евразийского кардиологического журнала».

Евгений Иванович создал школу кардиологов, которые работают во всех уголках бывшего СССР и России. Он автор многочисленных статей, руководств, монографий по проблемам кардиологии, которыми широко пользуются врачи и научные сотрудники.

От всей души хочется поздравить Евгения Ивановича с юбилеем, пожелать активного долголетия, оставаться для нас примером высокого служения науке, кардиологии и стране.

Новые достижения в диагностике и лечении фибрилляции предсердий: от экспериментальных исследований до повседневной клинической практики

Н.Ю. Миронов, Л.Ю. Лайович, Е.С. Миронова, Т.В. Шарф, О.П. Апарина, Н.А. Миронова, О.В. Стукалова, Ю.А. Юричева, С.Ф. Соколов, И.А. Новиков, Е.Б. Майков, А.В. Певзнер, С.П. Голицын

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Нарушения ритма сердца – широко распространенное клиническое явление. Их возникновение может быть обусловлено практически любым видом сердечной патологии. Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной формой нарушений ритма сердца. Распространенность ФП в общей популяции составляет 1–2%, и продолжающийся рост заболеваемости позволяет прогнозировать удвоение количества больных в течение ближайших 50 лет. В данном обзоре представлены новейшие диагностические методики и методы лечения, включающие как уникальные отечественные антиаритмические препараты, так и немедикаментозные методы лечения ФП, разработанные и внедренные в клиническую практику в НМИЦ кардиологии Минздрава России.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антиаритмические препараты, кардиоверсия, аутоантитела, воспаление, фиброз, магнитно-резонансная томография, криоабляция, синдром обструктивного апноэ сна.

Для цитирования: Миронов Н.Ю., Лайович Л.Ю., Миронова Е.С. и др. Новые достижения в диагностике и лечении фибрилляции предсердий: от экспериментальных исследований до повседневной клинической практики. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (6): 11–18. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000295

Recent advances in diagnosis and management of atrial fibrillation

N.Yu. Mironov, L.Yu. Laiovich, E.S. Mironova, T.V. Sharf, O.P. Aparina, N.A. Mironova, O.V. Stukalova, Yu.A. Yuricheva, S.F. Sokolov, I.A. Novikov, E.B. Maykov, A.V. Pevzner, S.P. Golitsyn

National Medical Research Center in Cardiology of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia

Alterations of heart rhythm are a common clinical event. They can be caused by almost any kind of heart disorder. Atrial fibrillation (AF) is the most common type of abnormal heart rhythm. Prevalence of AF in the general population is 1–2%, and given that AF incidence rate continues to increase it can be predicted that the number of patients will be doubled within the next 50 years. This review provides the most recent diagnostic and treatment methods, including both unique domestic antiarrhythmic drugs and non-drug methods for AF treatment which were developed and implemented in clinical practice at NMRC of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Keywords: atrial fibrillation, antiarrhythmic drugs, cardioversion, autoantibodies, inflammation, fibrosis, magnetic resonance imaging, cryoablation, obstructive sleep apnea syndrome.

For citation: Mironov N.Yu., Laiovich L.Yu., Mironova E.S., et al. Recent advances in diagnosis and management of atrial fibrillation. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (6): 11–18. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000295

ААП – антиаритмические препараты
ГБ – гипертоническая болезнь
ДИ – доверительный интервал
М2-XP – мускариновые М2-холинорецепторы
МКВ – медикаментозная кардиоверсия

МРТ – магнитно-резонансная томография
РЧА – радиочастотная абляция
СОАС – синдром обструктивного апноэ сна
ФП – фибрилляция предсердий
ЭКВ – электрическая кардиоверсия

Нарушения ритма сердца – широко распространенное клиническое явление. Их возникновение может быть обусловлено практически любым видом сердечной патологии: острыми и хроническими формами ишемической болезни сердца, артериальными гипертензиями, приобретенными и врожденными пороками сердца, заболеваниями миокарда воспалительной и иной природы, врожденными аномалиями, приводящими к нарушению процессов деполяризации или реполяризации миокарда. Масштабность этой проблемы, необходимость не только владения специальными знаниями, но и использования специальных методов диагностики и лечения аритмий с применением лекарственных и немедикаментозных воздействий явились причиной того, что в 1990 г. в Национальном медицинском исследовательском центре кардиологии Минздрава России (НМИЦ кардиологии; в то время – Всесоюзный кардиологический научный центр АМН СССР) по инициативе генерального директора

академика Е.И. Чазова сформирован специализированный отдел, призванный решать научные и практические задачи диагностики и лечения нарушений сердечного ритма (отдел клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца). С самого начала Е.И. Чазов ориентировал деятельность отдела на тесное взаимодействие с другими подразделениями нашего учреждения, работающими как в области фундаментальной науки, так и в сфере клинической практики. В настоящей публикации представлены лишь некоторые результаты работы отдела, касающиеся фибрилляции предсердий (ФП), с которой приходится сталкиваться практически каждому врачу, а не только терапевту или кардиологу.

ФП является наиболее распространенной формой нарушений ритма сердца. Распространенность ФП в общей популяции составляет 1–2%, и продолжающийся рост заболеваемости позволяет прогнозировать удвоение количества больных

в течение ближайших 50 лет. У большинства больных ФП прогрессирует, что проявляется увеличением частоты и продолжительности пароксизмов, постепенным переходом в персистирующую и постоянную формы заболевания. В последние десятилетия получены важнейшие сведения о естественном течении ФП – от начальной стадии, в ряде случаев не имеющей клинических проявлений, до постоянной формы заболевания, резистентной к лечению и сопровождающейся серьезными сердечно-сосудистыми осложнениями [1–3].

ФП сопровождается не только клиническими проявлениями, снижающими трудоспособность и качество жизни больных, но и нередко серьезными сердечно-сосудистыми осложнениями, такими как кардиоэмболические инсульты и развитие сердечной недостаточности, являющимися непосредственными причинами инвалидности и смертности больных [1].

Будучи серьезной медико-социальной проблемой, ФП всегда находилась в фокусе исследований и разработок отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова. Повседневное применение новейших диагностических методик и внедрение в клиническую практику новых методов лечения, включающих как уникальные отечественные антиаритми-

ческие препараты, так и немедикаментозные методы лечения, лучше всего иллюстрирует продуктивность работы коллектива научных сотрудников отдела и результативность взаимодействия с другими структурными подразделениями НМИЦ кардиологии.

Постоянное совершенствование методов диагностики позволяет не только выявлять заболевание на ранних стадиях, но и определять пациентов, находящихся в группе риска возникновения ФП в дальнейшем. В 10–15% случаев ФП возникает в отсутствие сопутствующих заболеваний, а тщательное клинико-инструментальное обследование не позволяет обнаружить причины развития аритмии. Такие состояния принято называть «идиопатической ФП» [4]. Отсутствие знаний о причинах возникновения аритмии существенно снижает эффективность ее лечения [5].

Одной из таких скрытых причин может быть субклиническое воспаление, являющееся типовой патологической процессом, принимающим участие в патогенезе заболеваний системы кровообращения. Имеются сведения о связи возникновения ФП с активностью воспалительных процессов в организме, это проявляется тем, что у ряда больных пароксизмы ФП возникают на фоне бактериальных или вирусных инфекций либо обострения аутоиммунных заболеваний. Все это позволяет предполагать участие аутоиммунных механизмов в возникновении и поддержании ФП [6].

В исследованиях на животных показано, что аутоантитела к мускариновым М2-холинорецепторам (М2-ХР), действуя подобно ацетилхолину, способствуют изменению ионных токов: подавлению входящего кальциевого тока, что замедляет процессы деполяризации в синусовом и атриоventрикулярном узлах, и активации выходящего ацетилхолинзависимого калиевого тока, что приводит к укорочению периода рефрактерности предсердий. Замедление частоты генерации электрических импульсов основным водителем ритма (синусовым узлом) способствует повышению наджелудочковой эктопической активности, являющейся пусковым фактором ФП, а изменение электрофизиологических свойств миокарда предсердий в виде уменьшения периода рефрактерности повышает его электрическую неоднородность и создает дополнительные условия для возникновения и поддержания ФП. Данные изменения называются электрическим ремоделированием предсердий и, развиваясь на начальных стадиях заболевания, являются полностью обратимыми [7, 8].

В НМИЦ кардиологии работы по изучению возможной роли воспаления в развитии различных заболеваний системы кровообращения, в том числе в возникновении и поддержании нарушений ритма сердца, по инициативе Е.И. Чазова начаты в 1990-х годах [9]. В настоящее время в отделе клинической электрофизиологии проводится исследование, целью которого является определение аутоантител к М2-ХР у больных пароксизмальной формой идиопатической ФП и оценка их возможной роли в развитии и поддержании аритмии. Большая часть этого исследования проводится в сотрудничестве с различными подразделениями Института экспериментальной кардиологии. Выявление аутоантител в сыворотке крови проводится в лаборатории иммунохимии Института экспериментальной кардиологии методом непрямого иммуноферментного ана-

Сведения об авторах:

Лайович Лада Юрьевна – к.м.н., н.с. отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова; ORCID: 0000-0002-3102-1686

Мионова Екатерина Сергеевна – аспирант отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова; ORCID: 0000-0002-1971-1895

Шарф Татьяна Владимировна – н.с. лаб. иммунохимии Института экспериментальной кардиологии; ORCID: 0000-0003-1993-9264

Апарина Ольга Петровна – к.м.н., н.с. отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова; ORCID: 0000-0002-4414-698X

Мионова Наталия Александровна – к.м.н., с.н.с. отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова; ORCID: 0000-0002-2374-3718

Стукалова Ольга Владимировна – к.м.н., с.н.с. отд. томографии НИИ клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова; ORCID: 0000-0001-8377-2388

Юричева Юлия Александровна – к.м.н., н.с. отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова; ORCID: 0000-0002-6086-6784

Соколов Сергей Федорович – к.м.н., в.н.с. отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова

Новиков Иван Андреевич – аспирант отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова; ORCID: 0000-0002-0716-728X

Майков Евгений Борисович – д.м.н., с.н.с. отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова; ORCID: 0000-0003-2989-9366

Певзнер Александр Викторович – д.м.н., гл.н.с. отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова

Голыцин Сергей Павлович – д.м.н., проф., гл.н.с. отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова; ORCID: 0000-0001-9913-9974

Контактная информация:

Мионов Николай Юрьевич – к.м.н., с.н.с. отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова; тел.: +7(925)715-61-17; e-mail: nikmir.7ko@gmail.com

лиза. Методика является уникальной, поскольку в качестве антигенных детерминант используются непосредственно аминокислотные последовательности различных фрагментов молекулы M2-XP. Эти аминокислотные последовательности производятся в лаборатории синтеза пептидов. Кроме того, в этой лаборатории получен синтетический конформационный антиген, моделирующий внеклеточную часть M2-XP, – химерная молекула, в которой 1-я и 2-я внеклеточные петли рецептора связаны дисульфидным «мостиком» так же, как в живом организме [10].

По результатам обследования 100 пациентов с идиопатической ФП, 100 пациентов с ФП и гипертонической болезнью (ГБ) и 25 здоровых добровольцев аутоантитела к M2-XP обнаружены у 32% пациентов с ФП и у 12% здоровых лиц ($p < 0,05$). У пациентов с идиопатической ФП аутоантитела к M2-XP встречались чаще, чем у пациентов с ФП в сочетании с ГБ (39% против 25%; $p < 0,05$). Выявление аутоантител к M2-XP позволяет предполагать их участие в развитии электрического ремоделирования предсердного миокарда у больных пароксизмальной ФП, что в наибольшей степени проявилось у больных с идиопатической ФП. Таким образом, есть основания полагать, что разработка новых методов лечения, основанных на предупреждении образования аутоантител к M2-XP или нарушении связывания аутоантител с M2-XP, может иметь перспективы клинического применения с целью предупреждения рецидивов ФП и замедления или даже блокирования процессов прогрессирования заболевания.

Любые структурные заболевания сердца могут вызвать медленное, но прогрессирующее ремоделирование как желудочков, так и предсердий. Характерным для этого процесса является разрастание соединительной ткани и замещение ею кардиомиоцитов рабочего миокарда. Это, в свою очередь, приводит к нарушению контактов между мышечными волокнами и создает условия для возникновения множественных небольших очагов циркуляции возбуждения (*re-entry*), которые могут поддерживать аритмию.

В экспериментальных и клинических исследованиях, проведенных в 1990–2000 гг., описаны очаги воспаления и интерстициального фиброза в миокарде предсердий – одного из ключевых факторов формирования условий развития ФП [11, 12]. Выявленные изменения получили название структурного ремоделирования предсердий [13]. Показано, что выраженность поражения предсердного миокарда может влиять на клиническое течение ФП и результаты ее лечения [14].

В актуальных отечественных и международных клинических рекомендациях при обследовании кардиологических больных все большее значение придается результатам томографических исследований сердца [1–3]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с отсроченным контрастированием является «золотым стандартом» диагностики рубцового поражения миокарда [15]. Высокую диагностическую ценность данный метод приобрел вследствие убедительных доказательств соответствия зон накопления контрастного препарата, содержащего гадолиний (отсроченного контрастирования через 15–20 мин после его внутривенного введения), на МР-томограммах зонам некроза и рубца [16]. Визуализация миокарда предсердий стала возможна в последние годы благодаря разработке новых МР-импульсных последовательностей высокого разрешения [17]. Первые попытки выявления зарубежными и отечественными исследователями зон фиброза в левом предсердии показали, что сегментирование предсердного фиброза при помощи стандартного программного обеспечения рабочих станций МРТ, рассчитанного для работы с миокардом левого желудочка, не обладает достаточной точностью [18, 19].

Представленные выше предпосылки привели специалистов по МРТ-диагностике и кардиологов НМИЦ кардиологии, в тесном сотрудничестве с кибернетиками из МГУ им. М.В. Ломоносова, к разработке оригинальной методики выявления предсердного фиброза при помощи специально созданной программы LGE Heart Analyzer. В основе ее работы лежит оценка количественных характеристик сигнала миокарда при помощи введенных показателей: индекс диффузного контрастирования (отношение средней интенсивности сигнала миокарда к средней интенсивности сигнала крови) и индекс максимального контрастирования (отношение максимальной интенсивности сигнала миокарда к средней интенсивности сигнала крови), а также подсчет объемной доли зон фиброза, как участков, обладающих интенсивностью сигнала, превышающей пороговую [20].

Результаты проведенного исследования впервые в отечественной практике продемонстрировали наличие при ФП фиброза в левом предсердии, поражающего в среднем 9% его миокарда [21]. Примечательно, что выраженность фиброза левого предсердия коррелировала с длительностью анамнеза и частотой приступов аритмии, а также с наличием сопутствующей артериальной гипертензии. В этих случаях выраженность фиброзного поражения левого предсердия оказалась более высокой – до 20–70%. Эти данные хорошо согласуются с результатами ранее опубликованных зарубежных работ [22]. При этом показано, что замещение нормального миокарда фиброзной тканью может способствовать растяжению полости левого предсердия и снижению его сократимости даже в условиях синусового ритма. Аналогичные данные получены в исследовании S.S. Kuprahally и соавт. [23]. Кроме того, трехмерное моделирование левого предсердия с картированием зон фиброза при помощи программы LGE Heart Analyzer позволило выявить, что они располагаются преимущественно в области легочных вен, по задней стенке левого предсердия. Наличие сопутствующей артериальной гипертензии характеризовалась наличием зон фиброза, равномерно поражающих все стенки левого предсердия.

Другим разделом этого направления работы стала оценка постабляционных рубцов у пациентов с ФП, перенесших интервенционное лечение аритмии. При сравнении МР-изображений до и после абляции на последних в области устьев легочных вен выявлены регионы, интенсивно накопившие контрастный препарат. Эти регионы топографически соответствовали местам нанесения абляционных воздействий. Появление зон отсроченного контрастирования соответствовало накоплению контрастного препарата в зонах некроза и воспаления, которые явились следствием повреждения предсердного миокарда радиочастотной энергией. Эти данные хорошо согласуются с результатами аналогичной пилотной работы D. Peters и соавт. [24].

Таким образом, применение МРТ высокого разрешения с отсроченным контрастированием с использованием специализированной программы LGE Heart Analyzer, разработанной в НМИЦ кардиологии, позволяет оценивать фиброз предсердного миокарда при ФП, а также визуализировать и оценивать объем повреждения левого предсердия, вызванный катетерным воздействием. У больных ФП как при наличии ГБ, так и без каких-либо сердечно-сосудистых заболеваний может быть выявлен предсердный фиброз, ассоциированный с растяжением полости левого предсердия и снижением его сократимости. Больные с ФП, перенесшие интервенционное лечение аритмии, характеризуются формированием поврежденной миокарда, интенсивно накапливающих контрастный препарат, в области нанесения абляционных воздействий.

Поскольку ФП сопровождается выраженными клиническими проявлениями, одним из важных моментов в лечении является восстановление синусового ритма. До недавнего времени медикаментозная кардиоверсия (МКВ) при персистирующем течении ФП воспринималась как весьма призрачная альтернатива электрической кардиоверсии (ЭКВ), прежде всего, из-за существенно более низких показателей эффективности используемых в этих целях антиаритмических препаратов (ААП). Кроме того, при невысокой эффективности всегда существует риск опасного проаритмического действия ААП. В последние годы особое внимание исследователей привлекают ААП III класса как средства купирования ФП и профилактики ее рецидивов. Интерес к этим средствам обусловлен, в частности, тем, что увеличение длительности эффективного рефрактерного периода предсердий под действием препаратов этого класса полностью противоположно процессам, происходящим в ходе электрического ремоделирования миокарда предсердий при персистировании ФП [25]. Таким образом, поиск новых, эффективных и безопасных ААП для купирования ФП представляется крайне актуальной задачей.

Ранее в ФГУП «ЦХЛС-ВНИХФИ» в ходе исследований под руководством академика Р.Г. Глушкова в ряду производных 1,5-диаминопентана синтезирован первый оригинальный отечественный ААП III класса нибентан. Доклинические испытания препарата проводились в лаборатории электрофизиологии сердца Института экспериментальной кардиологии под руководством академика Л.В. Розенштрауха, а клинические исследования – в отделе клинической электрофизиологии. Нибентан показал высокую эффективность в купировании персистирующей ФП, однако продемонстрировал аритмогенное действие в виде развития тахикардии типа *torsade de pointes* (TdP) не менее чем в 3% случаев [26, 27].

В продолжение работ по получению новых, более эффективных и безопасных ААП III класса отобрано соединение 1-(4-фторфенил)-1-(4-нитробензоиламино)-2-(N-этилпиперидил-4)-этана гидрохлорид [28]. Имея схожую с нибентаном химическую структуру, это соединение обладает похожим механизмом кардиотропного действия, но проявляет свои эффекты в концентрациях в 10 раз более низких, чем нибентан. Новый ААП проходил доклинические и клинические испытания под названиями РГ-2, фениридин и ниферидил. Результаты доклинических испытаний (лаборатория академика Л.В. Розенштрауха) и внутрисердечных электрофизиологических исследований, проведенных у пациентов, доказана его высокая противоаритмическая и антифибрилляторная активность [29]. Препарат в значительно большей степени увеличивал рефрактерность предсердий по сравнению с желудочками. Этот факт позволил предположить высокую купирующую эффективность в отношении ФП при низкой вероятности желудочковых аритмогенных эффектов [30].

В ходе клинических исследований продемонстрирована высокая эффективность нового ААП у больных персистирующей формой ФП, достигавшая 88%, что полностью сопоставимо с известными возможностями ЭКВ, считавшейся в течение длительного времени средством первого выбора у данной категории пациентов. Важно подчеркнуть, что частота возникновения полиморфной желудочковой тахикардии типа TdP (нежелательного эффекта, характерного для всех ААП III класса) не превышала 2% [31]. Результаты клинических исследований стали основанием для государственной регистрации препарата под торговым названием рефралон в 2014 г. и включения препарата в новые клинические рекомендации Российского кардиологического общества

и Всероссийского научного общества аритмологов по диагностике и лечению ФП [1].

Подтверждение сопоставимой эффективности и безопасности требовало прямого сравнения двух методов восстановления синусового ритма – ЭКВ и МКВ. Данная работа также выполнена в отделе клинической электрофизиологии. Впервые в истории мировой кардиологии в условиях рандомизированного исследования проведено непосредственное сравнение эффективности нового ААП с электроимпульсной терапией, в течение длительного времени являвшейся единственным эффективным методом восстановления синусового ритма у больных с затяжными эпизодами ФП. Восстановление синусового ритма (первичный критерий эффективности) отмечено у 27 из 30 больных (90%) в группе ЭКВ и у 28 из 30 больных (93,3%) в группе МКВ [95% доверительный интервал (ДИ) от -0,1 до 0,16]. В группе ЭКВ после восстановления ритма у одного больного отмечен рецидив ФП. В группе МКВ рецидивов ФП не отмечалось. Таким образом, в группе ЭКВ через 24 ч синусовый ритм сохранялся у 26 из 30 больных (86,7%), в группе МКВ – у 28 из 30 больных (93,3%). При этом 95% ДИ для вторичного критерия эффективности (сохранение синусового ритма через 24 ч) находился в диапазоне от -0,07 до 0,19. Таким образом, статистически достоверные различия в эффективности двух способов восстановления синусового ритма отсутствуют [32].

В ходе исследования не отмечено ни одного случая острого нарушения мозгового кровообращения / транзиторной ишемической атаки, желудочковых аритмий, асистолии продолжительностью >3,0 с. Таким образом, статистически достоверных различий по первичным критериям безопасности между группами ЭКВ и МКВ не отмечено. В группе МКВ у 7 из 30 пациентов (23,3%) после восстановления синусового ритма отмечалось увеличение продолжительности интервала $Q-T > 500$ мс. В группе ЭКВ удлинение интервала $Q-T$ отмечено у одного больного (3,3%); при этом 95% ДИ для вторичного критерия безопасности (удлинения интервала $Q-T > 500$ мс) составил 0,02–0,38. У одного пациента в каждой из групп (3,3%) после купирования ФП отмечалась синусовая брадикардия, которая разрешилась самостоятельно в течение 30 мин наблюдения (95% ДИ для вторичного критерия безопасности – брадикардии – от -0,04 до 0,04) [33].

Таким образом, по данным рандомизированного исследования, МКВ с использованием рефралона в дозах от 10 до 30 мг/кг по эффективности, первичным критериям безопасности и части вторичных критериев безопасности не уступает ЭКВ при восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей ФП. Однако регистрируемое увеличение продолжительности интервала $Q-T > 500$ мс (ни разу не сопровождавшееся желудочковыми нарушениями ритма сердца) указывает на необходимость соблюдения мер предосторожности (телеметрический контроль ЭКГ до 24 ч) при проведении МКВ с применением рефралона.

В настоящее время в отделе клинической электрофизиологии накоплен 5-летний пострегистрационный опыт применения нового препарата, включающий 406 введений с целью купирования ФП. После введения рефралона восстановление синусового ритма отмечалось у 361 больного (89%). При проведении МКВ не отмечено ни одного летального исхода или случая развития состояния, представляющего угрозу жизни больного. У 2% больных ($n=8$) отмечалось желудочковое аритмогенное действие, проявлявшееся короткими пробежками полиморфной желудочковой тахикардии типа TdP. Устойчивые пароксизмальные желудочковые аритмии после введения рефралона не регистрировались.

Принимая во внимание высокую купирующую эффективность рефралона, разработка таблетированной формы препарата с целью предупреждения рецидивов ФП имеет большие перспективы. К настоящему времени уже полностью завершены доклинические экспериментальные и токсикологические исследования новой лекарственной формы (лаборатории Л.В. Розенштрауха и Е.В. Арзамасцева). Обнадёживающие результаты этих исследований указывают на целесообразность проведения клинических исследований новой лекарственной формы.

Лечение ФП является сложной задачей в связи с рецидивирующим течением аритмии. К сожалению, эффективность медикаментозной антиаритмической терапии в предотвращении рецидивов ФП недостаточно высока, а в ряде случаев назначаемые с этой целью ААП вызывают серьезные побочные эффекты. Эти причины привели к разработке и широкому внедрению эндоваскулярных и хирургических методов лечения ФП [34].

Для возникновения ФП необходим пусковой фактор, так называемый «триггер», роль которого чаще всего играют легочные вены, являющиеся источником патологической эктопической активности, запускающей ФП. Устранение электрической активности в этих областях является целью катетерных вмешательств при лечении ФП. Наибольшее распространение получила методика катетерной абляции с использованием радиочастотной энергии. При ней изоляция устьев легочных вен достигается созданием непрерывной линии, состоящей из множества точечных радиочастотных воздействий, что увеличивает продолжительность процедуры и время рентгеновской экспозиции. Наличие «брешей» в линии абляционных воздействий снижает эффективность вмешательства и является основной причиной рецидива ФП. Кроме того, радиочастотная абляция (РЧА) легочных вен может сопровождаться такими грозными осложнениями, как стеноз легочных вен (5–10%) или формирование атриоэзофагеальной фистулы, а также системными тромбоэмболиями, в том числе инсультами [35].

Криоабляция – относительно новый метод катетерного лечения нарушений ритма сердца, при котором разрушение аритмогенной зоны осуществляют посредством глубокого локального охлаждения миокарда. Во время вмешательства баллонный катетер раздувают и обтурируют им устье легочной вены. В условиях плотного контакта баллона со стенкой сердца воздействие, продолжительностью до 4 мин, приводит к локальному циркулярному поражению антральной части устья легочной вены, глубина которого достаточна для достижения стойкой электрической изоляции, благодаря чему существенно сокращаются время процедуры и доза ионизирующего излучения. Поскольку при криоабляции зона поражения локальна и не распространяется на дистальные отделы легочной вены, частота возникновения таких грозных осложнений, как стеноз легочной вены и формирование атриоэзофагеальной фистулы, существенно ниже [36, 37].

В отделе клинической электрофизиологии баллонная криоабляция устьев легочных вен при ФП выполняется с 2015 г. За это время успешно проведено более 130 операций. При последующем наблюдении в течение 12 мес рецидивы ФП отсутствуют у 74,1% пациентов. Единственным серьезным осложнением был случай транзиторного интраоперационного пареза диафрагмального нерва, который самостоятельно разрешился за период госпитализации пациента.

Криоабляция применяется и для лечения пациентов с персистирующей формой ФП. Однако в этой группе отмечается более низкая эффективность изоляции устьев ле-

гочных вен, чем у пациентов с пароксизмальной формой заболевания [38]. Это обусловлено, прежде всего, структурным и электрическим поражением левого предсердия, что требует поиска новых подходов к катетерному лечению. Одним из таких подходов стала изоляция задней стенки левого предсердия с использованием баллонного катетера [39]. В отделе клинической электрофизиологии инициировано исследование, посвященное оценке эффективности изоляции задней стенки левого предсердия в сочетании с изоляцией устьев легочных вен и изучению влияния объема фиброзного поражения левого предсердия на эффективность криоабляции у пациентов с персистирующей формой ФП. Ожидается, что результаты исследования помогут определить оптимальную тактику интервенционного лечения у этой категории больных.

Недостаточная эффективность доступных на сегодняшний день методов лечения ФП стимулирует поиск новых этиологических и патогенетических факторов развития ФП, воздействие на которые может не только способствовать повышению эффективности лечения, но и предупреждать развитие аритмии. Благодаря популяционным исследованиям в ряду таких факторов обозначилась роль генетической предрасположенности, ожирения, сахарного диабета, хронической обструктивной болезни легких и др. [1, 40–42].

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) является важной медико-социальной проблемой из-за высокой распространенности и известной взаимосвязи с сердечно-сосудистыми заболеваниями. СОАС тесно связан с частотой их развития и неблагоприятными исходами. В последние годы появились работы, предполагающие взаимосвязь нарушений дыхания во время сна с возникновением и повышением частоты рецидивирования ФП [43]. Можно выделить несколько патогенетических механизмов, имеющих место при СОАС и способствующих развитию ФП. Они включают как острые эффекты эпизодов апноэ (выраженные колебания внутригрудного давления, повторяющиеся гипоксемию и гиперкапнию, дисбаланс симпатической и парасимпатической нервной системы), так и хронические изменения (стойкая активация симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, воспаление, оксидативный стресс), которые, в свою очередь, способствуют электрическому и механическому ремоделированию предсердий. Колебания внутригрудного давления, возникающие при эпизоде апноэ и после его временного разрешения, могут приводить к растяжению предсердий, что вызывает в них острые электрофизиологические эффекты – укорочение рефрактерных периодов и замедление скорости проведения импульса [44]. Таким образом, на сегодняшний день СОАС рассматривается в качестве этиологического фактора ФП [1].

Разработка этого направления является частью научно-исследовательской работы, проводимой отделом клинической электрофизиологии в тесном сотрудничестве с лабораторией апноэ сна отдела гипертонии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова. Результатами работы установлено, что большим с различными формами ФП, имеющим индекс массы тела $>25 \text{ кг/м}^2$, показано проведение обследования для выявления дыхательных нарушений во время сна, учитывая высокую частоту встречаемости СОАС у такой категории пациентов. Определено, что в качестве скринингового обследования для выявления СОАС у больных с ФП целесообразно применение модифицированной анкеты, имеющей высокую чувствительность и точность предсказания ночного апноэ. В то же время при использовании компьютерной пульсоксиметрии необходимо помнить о возможности недооценки степени тяжести дыхательных

нарушений во время сна, у больных на фоне текущей ФП. Показано, что СРАР-терапия (continuous positive airway pressure – вспомогательная вентиляция легких с созданием постоянного положительного давления воздуха в дыхательных путях) позволяет повысить эффективность лекарственного антиаритмического лечения ФП у больных со среднетяжелой и тяжелой степенью СОАС [45, 46].

В данной статье освещена лишь часть разработок отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца в диагностике и лечении ФП. Выполнен большой объем работы, получены уникальные результаты, вызывающие чувство удовлетворе-

ния. Но еще больше работы ждет впереди. Как уже упоминалось, заболеваемость ФП продолжает увеличиваться, а это означает, что проблема не потеряет своей актуальности в ближайшие десятилетия. Как бы то ни было, будучи уникальным научным учреждением, сочетающим в себе фундаментальные возможности Института экспериментальной кардиологии и оборудованного по последнему слову техники клинического центра, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России готов принять новые вызовы.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ревшвили А.Ш., Шляхто Е.В., Сулимов В.А., Рзаев Ф.Г., Горев М.В., Нардая Ш.Г., Шпектор А.В., Голицын С.П., Попов С.В., Шубик Ю.В., Яшин С.М., Михайлов Е.Н., Покушалов Е.А., Гиляров М.Ю., Лебедев Д.С., Андреев Д.А., Баталов Р.Е., Пиданов О.Ю., Медведев М.М., Новикова Н.А. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Клинические рекомендации. М.: Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции. 2017. 211 с. [Revishvili AS, Shlyakhto EV, Sulimov VA, Rzaev FG, Gorev MV, Nardaya ShG, Shpektor AV, Golitsyn SP, Popov SV, Shubik Yu V, Yashion SM, Mikhailov EN, Pokushalov EA, Gilyarov MYu, Lebedev DS, Andreev DA, Batalov RE, Pidanov OYu, Medvedev MM, Novikova NA. Diagnostika i lechenie fibrillyatsii predserdiy. Klinicheskie rekomendatsii [Atrial fibrillation: diagnosis and management. Clinical practice guidelines]. Moscow: Russian clinical electrophysiology, arrhythmology and cardiac pacing society, 2017 (In Russ.).]
2. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM, Yancy CW; ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):247-78. doi: 10.1161/CIR.0000000000000040
3. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron Esquivias G, Budts W, Carerj S, Casselman, Coca A, De Caterina R, Deftereos S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorenek B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GY, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwalski P, Tamargo JL, Taylor CJ, Van Gelder IC, Voors AA, Windecker S, Zamorano JL, Zeppenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016;18(11):1609-78. doi: 10.1093/europace/euw295
4. Пармон Е.В., Трешкур Т.В., Шляхто Е.В. Идиопатические желудочковые нарушения ритма (анализ проблемы). *Вестник аритмологии*. 2003;31:60-71 [Parmon EV, Treshkur TV, Shlyakhto EV. Idiopathic ventricular arrhythmias (Problem analysis). *Vestnik Aritmologii*. 2003;31:60-71 (In Russ.).]
5. Родионова Е.С., Миронова Н.А., Апарина О.П., Рогова М.М., Зыков К.А., Голицын С.П. Роль аутоиммунных реакций в развитии нарушений ритма и проводимости сердца. *Терапевтический архив*. 2012;(4):74-8 [Rodionova ES, Mironova NA, Aparina OP, Rogova MM, Zykov KA, Golitsyn SP. Role of autoimmune reactions in development of cardiac arrhythmia and conduction disturbances. *Therapeutic Archive*. 2012;(4):74-8 (In Russ.).]
6. Zaho R, Wang W, Wu B, Hobeke J, Hjalmarson A, Fu ML. Effects of anti-peptide antibodies against the second extracellular loop of human M2 muscarinic acetylcholine receptors on transmembrane potentials and currents in guinea pig ventricular myocytes. *Mol Cell Biochem J*. 1994;163:185-93.
7. Stavrakis S, Kem DC. Activating autoantibodies to the beta1-adrenergic and M2 muscarinic receptors facilitate atrial fibrillation in patients with Graves' hyperthyroidism. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1309-16.
8. Костюкевич М.В., Зыков К.А., Миронова Н.А., Агапова О.Ю., Шевелев А.А., Ефремов Е.Е., Власик Т.Н., Голицын С.П. Роль аутоантител к $\beta 1$ -адренорецептору при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Кардиология*. 2016;56(12):82-91 [Kostyukovich MV, Zykov KA, Mironova NA, Agapova OYu, Shevelev AY, Efremov EE, Vlasik TN, Golitsyn SP. Role of Autoantibodies Against $\beta 1$ -Adrenergic Receptor in Cardiovascular Disease. *Kardiologiya*. 2016;56(12):82-91 (In Russ.)]. doi: 10.18565/cardio.2016.12.82-91
9. Чазов Е.И. Некоторые аспекты диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *Терапевтический архив*. 1991;63(9):6 [Chazov EI. Issues in diagnosis and management of cardiovascular diseases. *Therapeutic Archive*. 1991;63(9):6 (In Russ.).]
10. Палькеева М.Е., Сидорова М.В., Молокоедов А.С., Азьмуко А.А., Беспалова Ж.Д., Шарф Т.В., Мамочкина Е.Н., Ефремов Е.Е., Рогова М.М., Миронова Н.А., Зыков К.А., Голицын С.П. Синтетический конформационный антиген, моделирующий внеклеточную часть мускаринового M2-рецептора, и его взаимодействие с сыворотками крови пациентов с идиопатическими аритмиями. *Биоорганическая химия*. 2013;39(3):285 [Palkeeva ME, Sidorova MV, Molokoedov AS, Az'muko AA, Bepalova ZhD, Sharf TV, Mamochkina EN, Efremov EE, Rogova MM, Mironova NA, Zykov KA, Golitsyn SP. Synthetic conformational antigen which simulates the extracellular part of the M2-muscarinic receptor: Interaction with blood sera of patients suffering from idiopathic arrhythmias. *Bioorganicheskaya khimiya = Russ J Bioorg Chem*. 2013;39(3):252-8 (In Russ.)]. doi: 10.7868/S013234231303010X
11. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*. 1997;96 (4):1180-4.
12. Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, Guiraudon CM. Chronic rapid atrial pacing. Structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation*. 1995;91(5):1588-95.
13. Апарина О.П., Чихирева Л.Н., Миронова Н.А., Миронова Е.С., Бакалов С.А. Роль структурно-функциональных изменений предсердий в развитии и прогрессировании фибрилляции предсердий. *Терапевтический архив*. 2014;86(1):71-7 [Aparina OP, Chikhireva LN, Mironova NA, Mironova ES, Bakalov SA. Role of atrial structural and functional changes in the development and progression of atrial fibrillation. *Therapeutic Archive*. 2014;86(1):71-7 (In Russ.).]
14. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA, Chugh SS, Corradi D, A DA, Dobrev D, Fenelon G, Gonzalez M, Hatem SN, Helm R, Hindricks G, Ho SY, Hoit B, Jalife J, Kim YH, Lip GY, Ma CS, Marcus GM, Murray K, Nogami A, Sanders P, Uribe W, van Wagoner DR, Nattel S. Ehra/hrs/aphrs/solaece expert consensus on atrial cardiomyopathies: Definition, characterisation, and clinical implication. *J Arrhythm*. 2016;32(4):247-78. doi: 10.1016/j.joa.2016.05.002
15. Flett AS, Hasleton J, Cook C, Hausenloy D, Quarta G, Ariti C, Muthurangu V, Moon JC. Evaluation of techniques for the quantification of myocardial scar of differing etiology using cardiac magnetic resonance. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(2):150-6. doi: 10.1016/j.jcmg.2010.11.015
16. Kim RJ, Albert TS, Wible JH, Elliott MD, Allen JC, Lee JC, Parker M, Napoli A, Judd RM. Performance of delayed-enhancement magnetic resonance imaging with gadoversetamide contrast for the detection and assessment of myocardial infarction: An international, multicenter, dou-

- ble-blinded, randomized trial. *Circulation*. 2008;117(5):629-37. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.723262
17. Oakes RS, Badger TJ, Kholmovski EG, Akoum N, Burgon NS, Fish EN, Blauer JJ, Rao SN, DiBella EV, Segerson NM, Daccarett M, Windfelder J, McGann CJ, Parker D, MacLeod RS, Marrouche NF. Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2009;119(13):1758-67. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.811877
 18. Karim R, Housden RJ, Balasubramaniam M, Chen Z, Perry D, Uddin A, Al-Beyatti Y, Palkhi E, Acheampong P, Obom S, Hennemuth A, Lu Y, Bai W, Shi W, Gao Y, Peitgen HO, Radau P, Razavi R, Tannenbaum A, Rueckert D, Cates J, Schaeffter T, Peters D, MacLeod R, Rhode K. Evaluation of current algorithms for segmentation of scar tissue from late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance of the left atrium: An open-access grand challenge. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15:105. doi: 10.1186/1532-429X-15-105
 19. Апарина ОП, Стукалова ОВ, Пархоменко ДВ, Миронова НА, Буторова ЕА, Болотова МН, Макеев МИ, Терновой СК, Голицын С.П. Характеристика структуры миокарда левого предсердия у больных мерцательной аритмией и здоровых добровольцев по данным магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием. *Вестник аритмологии*. 2014;77:5-12 [Aparina OP, Stukalova OV, Parkhomenko DV, Mironova NA, Butorova EA, Bolotova MN, Makeev MI, Ternovoy SK, Golitsyn SP. Characteristics of left atrial myocardium structure in atrial fibrillation and healthy volunteers according to late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging. *Vestnik Aritmologii*. 2014;77:5-12 (In Russ.)].
 20. Апарина О.П., Стукалова О.В., Пархоменко Д.В., Миронова Н.А., Страздэн Е.Ю., Терновой С.К., Голицын С.П. Структурно-функциональные характеристики левого предсердия у здоровых добровольцев и пациентов с фибрилляцией предсердий по данным магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием. *Кардиология*. 2017;59(9):5-13 [Aparina OP, Stukalova OV, Parkhomenko DV, Mironova NA, Strzdenj EYu, Ternovoy SK, Golitsyn SP. Structural and functional properties of the left atrium in healthy volunteers and patients with atrial fibrillation: data of magnetic resonance imaging. *Kardiologiya*. 2017;59(9):5-13 (In Russ.)]. doi: 10.18087/cardio.2017.9.10029
 21. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Akoum N, Marchlinski F, Kholmovski E, Burgon N, Hu N, Mont L, Deneke T, Duytschaever M, Neumann T, Mansour M, Mahnkopf C, Herweg B, Daoud E, Wissner E, Bansmann P, Brachmann J. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: The DECAAF study. *JAMA*. 2014;311(5):498-506. doi: 10.1001/jama.2014.3
 22. Platonov PG, Mitrofanova LB, Orshanskaya V, Ho SY. Structural abnormalities in atrial walls are associated with presence and persistency of atrial fibrillation but not with age. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(21):2225-32. doi: 10.1016/j.jacc.2011.05.061
 23. Kuppahally SS, Akoum N, Burgon NS, Badger TJ, Kholmovski EG, Vijayakumar S, Rao SN, Blauer J, Fish EN, Dibella EV, Macleod RS, McGann C, Litwin SE, Marrouche NF. Left atrial strain and strain rate in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: Relationship to left atrial structural remodeling detected by delayed-enhancement MRI. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3(3):231-9. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.109.865683
 24. Peters DC, Wylie JV, Hauser TH, Kissinger KV, Botnar RM, Essebag V, Josephson ME, Manning WJ. Detection of pulmonary vein and left atrial scar after catheter ablation with three-dimensional navigator-gated delayed enhancement MRI: Initial experience. *Radiology*. 2007;243(3):690-5. doi: 10.1148/radiol.2433060417
 25. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995;92:1954-68.
 26. Брегвадзе И.Н., Майков Е.Б., Бильдинов О.А., Голицын С.П. Эффективность и безопасность нибентана при медикаментозной кардиоверсии у больных персистирующей формой фибрилляции и трепетания предсердий: роль ограничения доз препарата и применения магния сульфата. *Кардиология*. 2007;(3):48-55 [Bregvadze IN, Maikov EB, Bildinov OA, Golitsyn SP. Efficacy and safety of nibentan in conversion of persistent atrial fibrillation and flutter to sinus rhythm: role of dose limitation and magnesium sulfate. *Kardiologiya*. 2007;(3):48-55 (In Russ.)].
 27. Меркулова И.Н., Тарарак А.Э., Коткин К.Л., Голицын С.П., Руда М.Я. Клиническое изучение нибентана – нового антиаритмического препарата III класса. Сообщение 3. Эффективность нибентана у больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца, аритмогенные эффекты. *Кардиология*. 1997;(4):3-14 [Merkulova IN, Tararak AE, Kotkin KL, Golitsyn SP, Ruda MYa. Clinical investigation of new class III antiarrhythmic drug nibentan. Message 3: Efficacy of nibentan in ventricular arrhythmias, proarrhythmic effects. *Kardiologiya*. 1997;(4):3-14 (In Russ.)].
 28. Глушков Р.Г., Южаков С.Д., Львов А.И., Жихарева Г.П., Давыдова Н.К., Сизова О.С., Аснина В.В., Салин Е.Н. Новая группа антиаритмических средств III класса – производных пиперидил-4-этана. *Химико-фармацевтический журнал*. 2011;45(2):3-12 [Glushkov RG, Yuzhakov SD, Lvov AI, Zhikhareva GP, Davydova NK, Sizova OS, Asnina VV, Salin EN. New group of class III antiarrhythmic drugs: Piperidyl-4-ylethane derivatives. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2011;45(2):65-74 (In Russ.)].
 29. Розенштраух Л.В., Федоров В.В., Резник А.В., Шарифов О.Ф., Белошапко Г.Г., Юшманова А.В., Голицын С.П., Руда М.Я., Чазов Е.И. Экспериментальное электрофизиологическое исследование препарата III класса РГ-2. *Кардиология*. 2003;43(9):56-64 [Rosenstraukh LV, Fedorov VV, Reznik AV, Sharifov OF, Beloshapko GG, Yushmanova AV, Golitsyn SP, Ruda MYa, Chazov EI. Electrophysiological Experimental Study of a Novel Class III Antiarrhythmic Drug RG-2. *Kardiologiya*. 2003;43(9):56-64 (In Russ.)].
 30. Миронов Н.Ю., Голицын С.П., Соколов С.Ф., Майков Е.Б., Шлевков Н.Б., Юричева Ю.А., Мареев Ю.В., Розенштраух Л.В., Чазов Е.И. Электрофизиологические эффекты и противоаритмическая активность нового отечественного антиаритмического препарата III класса ниферидила у больных пароксизмальными наджелудочковыми тахикардиями. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2012;75(10):16-21 [Mironov NYu, Golitsyn SP, Sokolov SF, Maikov EB, Shlevkov NB, Yuricheva YuA, Mareev YuV, Rozenshtraukh LV, Chazov EI. Electrophysiological Effects and Antiarrhythmic Activity of Novel Domestic Class III Antiarrhythmic Drug Niferidil Administered in Patients with Paroxysmal Supraventricular Tachycardia. *Ekspierimetal'naya i Klinicheskaya Farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*. 2012;75(10):16-21 (In Russ.)].
 31. Юричева Ю.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П., Миронов Н.Ю., Ривин А.Е., Берман М.В., Шубик Ю.В., Зотова И.В., Затеишиков Д.А., Болотова М.Н., Розенштраух Л.В., Чазов Е.И. Новый антиаритмический препарат III класса ниферидил как эффективное средство восстановления синусового ритма при персистирующей форме мерцательной аритмии. *Вестник аритмологии*. 2012;70:32-43 [Yuricheva YuA, Sokolov SF, Golitsyn SP, Mironov NYu, Rivin AE, Berman MV, Shubik YuV, Zotova IV, Zateyshchikov DA, Bolotova MN, Rozenshtraukh LV, Chazov EI. A novel III class antiarrhythmic, niferidil, as an effective medication for the sinus rhythm recovery in patients with persistent atrial fibrillation. *Vestnik Aritmologii = J Arrhythmol*. 2012;70:32-43 (In Russ.)].
 32. Миронов Н.Ю., Владзяновский В.В., Юричева Ю.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П., Розенштраух Л.В., Чазов Е.И. Проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Часть 1: методология исследования и оценка эффективности. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(5):664-9 [Mironov NYu, Vladzyanovskiy VV, Yuricheva YuA, Sokolov SF, Golitsyn SP, Rosenstraukh LV, Chazov EI. Safety and effectiveness of electrical and pharmacological cardioversion in persistent atrial fibrillation. Part I: study rationale, design and assessment of effectiveness. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii = Ration Pharmacother Cardiol*. 2018;14(5):664-9 (In Russ.)]. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-664-669
 33. Миронов Н.Ю., Владзяновский В.В., Юричева Ю.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П., Розенштраух Л.В., Чазов Е.И. Проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Часть 2: оценка безопасности. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(6):826-30 [Mironov NYu, Vladzyanovskiy VV, Yuricheva YuA, Sokolov SF, Golitsyn SP, Rosenstraukh LV, Chazov EI. Safety and effectiveness of electrical and pharmacological cardioversion in persistent atrial fibrillation. Part 2: assessment of safety. *Ratsional'naya Farmakoterapiya*

- v *Kardiologii = Ration Pharmacother Cardiol.* 2018;14(6):826-30 (In Russ.]. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-6-826-830
34. Миронов Н.Ю., Майков Е.Б., Шлевков Н.Б., Мареев Ю.В., Влодзяновский, Груздев К.А., Певзнер А.В. Катетерная баллонная криоабляция в лечении пароксизмальной формы фибрилляции предсердий: клиническая демонстрация возможностей методики. *Кардиологический вестник.* 2014;9(2):44-52 [Mironov NYu, Maykov EB, Shlevkov NB, Mareev YuV, Vlodzyanovskiy VV, Gruzdev KA, Pevzner AV. Catheter balloon cryoablation in management of paroxysmal atrial fibrillation: demonstration of clinical cases. *Kardiologicheskii Vestnik = Bull Cardiol.* 2014;9(2):44-52 (In Russ.)].
 35. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA, Crijns HJ, Damiano RJ Jr, Davies DW, DiMarco J, Edgerton J, Ellenbogen K, Ezekowitz MD, Haines DE, Haissaguerre M, Hindricks G, Ie-saka Y, Jackman W, Jalife J, Jais P, Kalman J, Keane D, Kim YH, Kirchhof P, Klein G, Kottkamp H, Kumagai K, Lindsay BD, Mansour M, Marchlinski FE, McCarthy PM, Mont JL, Morady F, Nade-manee K, Nakagawa H, Natale A, Nattel S, Packer DL, Pappone C, Prystowsky E, Raviele A, Reddy V, Ruskin JN, Shemin RJ, Tsao HM, Wilber D; Heart Rhythm Society Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm.* 2012;9(4):632-96. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.12.016
 36. Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, Irwin JM, Champagne J, Guerra PG, Dubuc M, Reddy V, Nelson L, Holcomb RG, Lehmann JW, Ruskin JN; STOP AF Cryoablation Investigators. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(16):1713-23. doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.064
 37. Garg J, Chaudhary R, Palaniswamy C, Shah N, Krishnamoorthy P, Bozorgnia B, Natale A. Cryoballoon versus radiofrequency ablation for atrial fibrillation: A meta-analysis of 16 clinical trials. *J Atr Fibrillation.* 2016;9(3):1429. doi: 10.4022/jafib.1429
 38. Ciconte G, Baltogiannis G, de Asmundis C, Sieira J, Conte G, Di Giovanni G, Saitoh Y, Irfan G, Mugnai G, Hunuk B, Chierchia GB, Brugada P. Pulmonary vein isolation as index procedure for persistent atrial fibrillation: One-year clinical outcome after ablation using the second-generation cryoballoon. *Heart Rhythm.* 2015;12(1):60-6. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.09.063
 39. Aryana A, Baker JH, Espinosa Ginic MA, Pujara DK, Bowers MR, O'Neill PG, Ellenbogen KA, Di Biase L, d'Avila A, Natale A. Posterior wall isolation using the cryoballoon in conjunction with pulmonary vein ablation is superior to pulmonary vein isolation alone in patients with persistent atrial fibrillation: A multicenter experience. *Heart Rhythm.* 2018;15(8):1121-9. doi: 10.1016/j.hrthm.2018.05.014
 40. Щербак Н.В., Мешков А.Н., Бойцов С.А. Применение метода секвенирования экзотов для диагностики предрасположенности к комплексным заболеваниям в профилактической медицине. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2013;12(6):24-8 [Shcherbakova NV, Meshkov AN, Boytsov SA. Exome sequencing and the diagnostics of complex disease predisposition in preventive medicine. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovasc Ther Prof.* 2013;12(6):24-8 (In Russ.)].
 41. Акрамова Э.Г. Характеристика нарушений ритма сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Клиническая медицина.* 2013;91(2):41-4 [Akramova EG. Characteristic of cardiac rhythm disturbances in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Klinicheskaya Meditsina = Clinical Medicine.* 2013;91(2):41-4 (In Russ.)].
 42. Долгушева Ю.А., Агапова О.Ю., Зыков К.А., Чазова И.Е. Безопасность применения β-адреномиметиков разной длительности действия у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с бронхообструктивными заболеваниями. *Системные гипертензии.* 2015;12(1):65-9 [Dolgusheva YuA, Agapova OYu, Zykov KA, Chazova IE. Safety of beta-agonists with different duration of action in patients with arterial hypertension and broncho-obstructive diseases. *Sistemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension.* 2015;12(1):65-9 (In Russ.)].
 43. Байрамбеков Э.Ш., Певзнер А.В., Литвин А.Ю., Фомичева О.А. Фибрилляция предсердий и длительные ночные "остановки" сердца у больного с синдромом обструктивного апноэ во сне. успешная коррекция нарушений при применении СИПАП-терапии. *Терапевтический архив.* 2016;88(9):84-9 [Bairambekov ESh, Pevzner AV, Litvin AYU, Fomicheva OA. Atrial fibrillation and prolonged nocturnal cardiac arrests in a patient with obstructive sleep apnea syndrome. Successful correction of disorders by CPAP therapy. *Therapeutic Archive.* 2016;88(9):84-9 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201688984-89
 44. Dimitri H, Ng M, Brooks AG, Kuklik P, Stiles MK, Lau DH, Antic N, Thornton A, Saint DA, McEvoy D, Antic R, Kalman JM, Sanders P. Atrial remodeling in obstructive sleep apnea: implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2012;9(3):321-7. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.10.017
 45. Байрамбеков Э.Ш., Певзнер А.В., Литвин А.Ю., Елфимова Е.М. Возможности диагностики и частота выявления синдрома обструктивного апноэ во время сна у больных с различными формами фибрилляции предсердий. *Кардиологический вестник.* 2016;11(2):34-41 [Bairambekov ESh, Pevzner AV, Litvin AYU, Elfimova EM. Possibilities of diagnostics and the detection rate of obstructive sleep apnea in patients with various forms of atrial fibrillation. *Kardiologicheskii Vestnik = Bull Cardiol.* 2016;11(2):34-41 (In Russ.)].
 46. Певзнер А.В., Байрамбеков Э.Ш., Литвин А.Ю., Елфимова Е.М., Ермишкин В.В., Соколов С.Ф., Голицын С.П. Результаты применения терапии с созданием постоянного положительного давления воздуха в верхних дыхательных путях при лечении больных с фибрилляцией предсердий и синдромом обструктивного апноэ во время сна. *Российский кардиологический журнал.* 2017;22(7):111-6 [Pevzner AV, Bayrambekov ESh, Litvin AYU, Elfimova EM, Ermishkin VV, Sokolov SF, Golitsyn SP. Results of continuous positive upper airway pressure treatment in patients with atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Rossiiskii Kardiologicheskii Zhurnal = Russ J Cardiol.* 2017;22(7):111-6 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2017-7-111-11

Поступила 09.03.2019

Антитромботическая терапия ишемической болезни сердца: основы, проверенные временем

Е.П. Панченко

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

История антитромботической терапии в кардиологии насчитывает почти 70 лет, и в ней несомненна значимость достижений советских ученых. Создание в МГУ Г.В. Андреевко отечественного тромболитика фибринолизина, его первое успешное применение у больных с инфарктом миокарда (ИМ), проведенное Е.И. Чазовым, а затем и другими отечественными исследователями, сыграли важнейшую роль в доказательстве необходимости скорейшего восстановления проходимости инфаркт-связанной артерии. Первое в мире внутрикoronарное введение тромболитика, проведенное Е.И. Чазовым вместе с сотрудниками Всесоюзного кардиологического центра, позволило верифицировать тромбоз как причину ИМ и наглядно продемонстрировать эффективность тромболитической терапии при ИМ. Одним из важнейших достижений отечественных исследователей 60-х годов прошлого века явилось понимание необходимости не только устранения тромба с помощью тромболитика, но и создания условий, препятствующих его рецидиву, с помощью парентерального введения гепарина с дальнейшим переходом на антагонисты витамина К. Этот вывод, по сути, является утверждением необходимости длительной антитромботической терапии у больных с ИБС, влияние которой на определение прогноза события было доказано значительно позже. За прошедшие 70 лет антитромботическая терапия при ИБС претерпела существенные изменения, этому способствовал несомненный прогресс в понимании механизмов развития и взаимосвязи атеросклероза и тромбоза. Тем не менее основные принципы антитромботической терапии, заложенные отечественной школой в 60-е годы прошлого столетия, сохранились.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, антитромботическая терапия, российская кардиологическая школа.

Для цитирования: Панченко Е.П. Антитромботическая терапия ишемической болезни сердца: основы, проверенные временем. Терапевтический архив. 2019; 91 (6): 19–24. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000296

Antithrombotic therapy of coronary heart disease: time-tested essential principles

E.P. Panchenko

A.L.Myasnikov Institute Cardiology National Medical Research Center of Cardiology of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

History of antithrombotic therapy in cardiology has almost 70 years, and it is undoubtedly the importance of the achievements of Soviet scientists. The creation of a domestic thrombolytic fibrinolytic at MSU G. V. Andreenko, its first successful application in patients with myocardial infarction (MI), conducted by E. I. Chazov, and then by other domestic researchers, played a crucial role in proving the need for a quick restoration of the patency of infarct related artery. The world's first intracoronary thrombolysis, conducted by E. I. Chazov, together with the staff of the all-Union cardiological center, allowed to verify thrombosis as the cause of MI and demonstrate the effectiveness of thrombolytic therapy. One of the most important achievements of domestic researchers of the 60s of the last century was the understanding of the need not only to eliminate the thrombus by using of fibrinolytic, but also to prevent its recurrence, with administration of heparin with transition to VKA. This conclusion, in fact, is a statement of the need for long-term antithrombotic therapy in patients with coronary artery disease (CAD). Over the past 70 years, antithrombotic therapy in CAD has undergone significant changes, this was facilitated by the undoubted progress in understanding the mechanisms of atherosclerosis and thrombosis development. Nevertheless, the basic principles of antithrombotic therapy, laid down by the national school in the 60s of the last century, have survived.

Keywords: myocardial infarction, antithrombotic therapy, Russian cardiology school.

For citation: Panchenko E.P. Antithrombotic therapy of coronary heart disease: time-tested essential principles. Therapeutic Archive. 2019; 91 (6): 19–24. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000296

АВК – антагонисты витамина К
ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
КАГ – коронароангиография
НМГ – низкомолекулярный гепарин
НС – нестабильная стенокардия

НФГ – нефракционированный гепарин
ОКС – острый коронарный синдром
ОКС бпST – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST
ППАКГ – прямые пероральные антикоагулянты
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
ЭКГ – электрокардиография

XX век ознаменовался значительными успехами в развитии представлений о взаимосвязи атеросклероза и тромбообразования. Важнейшими доказательствами взаимосвязи атеросклеротического процесса и тромбообразования послужили морфологические и клинико-ангиографические исследования, доказавшие тромботическую природу острых коронарных синдромов (ОКС). Все вышеперечисленное способствовало появлению термина «атеротромбоз» и понима-

нию необходимости включения в патогенетическую терапию больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и мозга не только препаратов, стабилизирующих атеросклеротические бляшки, но и антитромботических препаратов, тормозящих процесс свертывания крови.

Важнейшими моментами в понимании механизмов тромбообразования явились определение ведущей роли тромбоцитов в патогенезе артериального тромбоза, установление

механизмов инициации свертывания с пониманием важности компонентов сосудистой стенки, включая пусковой механизм активации свертывания крови в виде экспозиции тканевого фактора на участке поврежденного эндотелия. Основная роль в регуляции гемостаза принадлежит эндотелию, определяющему направленность действия тромбина – ключевого фермента системы свертывания. В результате действия тромбина образуется основа тромба – фибриновая сеть. Однако функция тромбина не ограничивается только свертыванием фибриногена, небольшое количество тромбина способно усилить его образование, тромбин является самым мощным из известных индукторов активации тромбоцитов и участвует в заживлении стенки сосуда и процессах регенерации тканей за счет стимуляции секреции ростовых факторов и путем активации PAR-рецепторов. Установлено, что тромбин также регулирует активацию протеина С и систему фибринолиза посредством ингибитора, активируемого тромбином. Одним из первых многогранность действия тромбина обнаружил Е.И. Чазов в экспериментальном исследовании 1960 г. [1], в котором «...была найдена та максимальная доза тромбина, внутривенное введение которой не вызывало внутрисосудистого тромбообразования, а кровь, наоборот, теряла способность свертываться...». Понадобилось около 20 лет, чтобы понять, что механизм данного феномена связан с активацией компонента противосвертывающей системы – протеина С.

Многие, в настоящее время очевидные, показания к назначению антитромботических препаратов больным ИБС сформировались за последние 40–50 лет, и этому способствовали исследования отечественных ученых. В начале 60-х годов прошлого века в СССР профессором МГУ Г.В. Андреенком создан отечественный тромболитик фибринолизин и проведена серия пионерских пилотных исследований, показавших эффективность его внутривенного введения при инфаркте миокарда (ИМ), тромбозах и эмболиях периферических артерий, тромбоэмболии легочной артерии [2–10]. Однако в то время, как указывает Е.И. Чазов в своей монографии «Антикоагулянты и фибринолитические средства», вышедшей в 1977 г. [11], отсутствовали четкие рекомендации в отношении показаний, доз и длительности лечения антикоагулянтами и фибринолитиками. Среди возможных причин данной ситуации Е.И. Чазов указывает на сложности в доказательстве эффективности действия антикоагулянтов и тромболитиков, что, прежде всего, было связано с отсутствием возможности визуализации тромботических масс в сосудах и полостях сердца.

Предвидя роль тромбообразования в патогенезе ИМ и понимая необходимость получения непосредственных доказательств этого, Е.И. Чазов с сотрудниками (Л.С. Матвеевой, А.В. Мазаевым, К.Е. Саргиным, Г.В. Садовой и М.Я. Руда) в 1975 г. впервые в мире проводит первое внутривенное введение тромболитика фибринолизина в окклюзированную коронарную артерию в первые часы ИМ [12]. Тромб был успешно растворен через 50 мин, что подтверждено данными повторной коронароангиографии (КАГ) и динамикой электрокардиографии (ЭКГ). Ценность данного клинического наблюдения состоит в том, что впервые при жизни пациента верифицирована тромботическая природа ИМ и продемонстрирована способность тромболитика устранить тромбоз коронарной артерии. Впоследствии вы-

полнено огромное количество КАГ у больных ИМ с внутривенным введением тромболитических препаратов (стрептокиназы, тканевого активатора плазминогена) [13, 14], подтвердивших тромботическую природу ИМ. Внутривенное введение тромболитика оказалось эффективным, но требовало наличия специальных ангиографических лабораторий. Понадобилось около 20 лет, чтобы результаты крупных рандомизированных исследований (GISSI-1 и ISIS-2 [15–17]) подтвердили эффективность внутривенного введения тромболитиков в отношении смертности больных ИМ. В наши дни установлен срок от начала ИМ, когда тромболитизис наиболее эффективен, однако следует подчеркнуть, что уже в 1976 г. Е.И. Чазов и соавт., введя фибринолизин непосредственно в коронарные артерии, сообщали о первых 2–4 ч от начала ИМ как оптимальных для эффективного тромболитизиса.

Клиническая эффективность аспирина у больных ОКС была доказана в 80-е годы прошлого столетия в четырех крупных проспективных исследованиях [18–21] и нашла свое отражение в рекомендации «непредельно долгого» применения дезагреганта – ацетилсалициловой кислоты (аспирина). Вторым дезагрегантом, доказавшим свою эффективность у больных, недавно перенесших ИМ, инсульт и страдающих атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей, был тиаенопирин второго поколения – клопидогрел. Он оказался более эффективным, чем аспирин, у пациентов высокого риска (перенесших ИМ, инсульт и страдающих перемежающейся хромотой) в отношении предотвращения ИМ и инсульта, включая фатальные [22].

Появление нового дезагреганта с принципиально иным, в отличие от аспирина, механизмом действия способствовало его изучению у больных ОКС без подъема сегмента ST (ОКС бпST) на ЭКГ в исследовании CURE [23]. Результаты этого исследования впервые доказали целесообразность добавления к аспирину второго антитромбоцитарного препарата – клопидогрела у больных ОКС бпST. Преимущества комбинации аспирина и клопидогрела по сравнению с монотерапией аспирином в отношении снижения риска ССС, ИМ и инсульта начинали проявляться к концу первых суток у всех больных вне зависимости от тяжести проявлений ОКС. Практически одновременно было показано, что клопидогрел уменьшает риск сердечно-сосудистых эпизодов после ЧКВ у больных ОКС бпST [24]. Вышеупомянутое исследование способствовало появлению термина «двойная антитромбоцитарная терапия» (ДАТТ). В последующем преимущества ДАТТ установлены у больных ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ [25]. Следует подчеркнуть, что именно клопидогрелу мы обязаны появлением термина «двойная антитромбоцитарная терапия».

Преимущества ближайших и отдаленных исходов первичного ЧКВ у больных ИМ с подъемом сегмента ST перед тромболитической терапией стали очевидными к 2004 г. [26]. Доказательства снижения определяющих прогноз исходов и у больных ОКС бпST высокого риска, подвергнутых немедленному ЧКВ [27], появились чуть позже. Понимание общности патогенеза ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST, появление доказательств эффективности незамедлительного ЧКВ у больных ОКС высокого риска способствовали тому, что созданные в начале 2000-х годов более мощные антиагреганты празугрел и тикагрелор были сравнены с клопидогрелом в исследованиях с использованием инвазивной стратегии лечения у больных с обоими видами ОКС. Тикагрелор и, с некоторыми ограничениями, празугрел обнаружили преимущества по сравнению с клопидогрелом в составе ДАТТ у больных ОКС и потеснили клопидогрел, заняв первые позиции в рекомендациях по

Сведения об авторе / контактная информация:

Панченко Елизавета Павловна – д.м.н., проф., рук. отд. клинических проблем атеротромбоза; e-mail: lizapanchenko@mail.ru

лечению пациентов с ОКС. Среди антитромбоцитарных препаратов следует упомянуть ингибиторы П₂/У₁₂ рецепторов: абиксимаб, тирофибан, эптифибатид и отечественный препарат руциромаб (Монофрам), созданный на основе моноклональных антител в кардиологическом научном центре, возглавляемым академиком Е.И. Чазовым.

Данный класс антитромбоцитарных препаратов используется во время осложненных ЧКВ в качестве жизненно важных средств. В последние рекомендации по лечению больных ОКС включен еще один внутривенный быстродействующий обратимый ингибитор P₂Y₁₂-рецепторов тромбоцитов – препарат кангрелор, являющийся аналогом аденозинтрифосфата. Место кангрелора – антитромботическая поддержка ЧКВ у пациентов, не получивших ингибиторы P₂Y₁₂-рецепторов до процедуры КАГ. Отличительной особенностью кангрелора является быстрота наступления и прекращения антитромбоцитарного эффекта, поэтому его применение перспективно для пациентов с ОКС с крайне высоким риском кровотечения.

Длительность ДАТТ у больных, переживших ОКС, при отсутствии противопоказаний должна составлять 1 год, хотя у ряда больных высокого риска тромботических осложнений, проживших первый год без кровотечений, она может быть продлена на неопределенный срок. Возможность продления терапии ингибиторами P₂Y₁₂-рецепторов в составе ДАТТ у ряда больных, переживших ОКС, показана для клопидогрела в дозе 75 мг/сут и тикагрелора в дозе 60 мг 2 раза в день [28, 29].

Гепарин открыт американским студентом McLean в 1916 г. Однако понадобилось более 80 лет для понимания механизма его антикоагулянтного эффекта. Кофактор, необходимый для его действия, открыт Brinkhous через 20 лет после открытия McLean, в 1968 г. Abildgaard назвал его антитромбином III, и только в конце 1970-х годов Rosenberg и соавт. описали механизм взаимодействия гепарина и антитромбина III.

Эпоха широкого применения гепарина для лечения ИМ и предынфарктного состояния началась в СССР в 60-е годы прошлого века. Академик Е.И. Чазов в своей книге «Антикоагулянты и фибринолитические средства», вышедшей в 1976 г., сообщает, что применение гепарина для лечения ИМ в Институте терапии началось раньше, в 1956–1958 гг., и поначалу не нашло одобрения ведущих терапевтов страны. Однако дальнейшие работы, проведенные в Институте терапии, не только продемонстрировали необходимость использования гепарина в адекватных дозах, но и определили, что склонность к тромбообразованию не ограничивается коротким промежутком времени, а сохраняется 8–12 дней. Работы, проводимые в Институте терапии Е.И. Чазовым, послужили предпосылкой к пониманию необходимости длительной антитромботической терапии у больных ИМ. Еще одним важнейшим фактом оказалось наблюдение за возникновением тромбозов при резкой отмене гепарина. Следует отметить, что именно эти небольшие, как теперь бы мы назвали, «пилотные» проекты способствовали пониманию тромботической природы ИМ и нестабильной стенокардии (НС), необходимости применения антитромботических препаратов для лечения этих больных и, несомненно, стимулировали поиск новых антитромботических препаратов.

Несмотря на очевидную необходимость применения гепарина у больных ИМ и НС, к началу 1980-х годов существовало единственное контролируемое исследование, продемонстрировавшее его эффективность у больных НС в отношении развития ИМ [30]. Только в конце 80-х годов канадское исследование группы П. Теру [20] и ряд других исследований начала 90-х годов [31, 32] продемонстриро-

вали, что назначение нефракционированного гепарина (НФГ) в дополнение к аспирину у больных НС достоверно уменьшает частоту развития ИМ, рефрактерной к лечению стенокардии и смерти от кардиальных причин.

Появление низкомолекулярных гепаринов (НМГ) и фондапаринукса (синтетический аналог НМГ), обладающих, за счет меньшей молекулярной массы, лучшей биодоступностью, обеспечивающей возможность подкожного введения и дозирования на основе массы тела больных, а кроме того, не требующих рутинного лабораторного контроля, способствовало изучению их эффективности у больных НС и мелкоочаговым инфарктом (ОКС бпST). Подкожное введение дальтепарина, фраксипарина и эноксапарина сравнивали с внутривенным введением НФГ. Первые два оказались не хуже НФГ, а эноксапарин превзошел НФГ в отношении снижения относительного риска суммарной частоты ИМ, сердечно-сосудистой смерти и рефрактерной стенокардии.

Современные рекомендации по лечению ОКС немалыми без гепаринов вне зависимости от выбранной стратегии лечения, которая определяет лишь длительность применения НФГ/НМГ. После стентирования коронарной артерии и при отсутствии иных показаний к назначению антикоагулянтов парентеральное введение последних прекращается, но при выборе консервативной стратегии ведения лечение НМГ и фондапаринуксом продолжается в течение практически всего периода госпитализации.

Долгое время в качестве перорального антикоагулянта в распоряжении врачей имелись лишь антагонисты витамина К (АВК), называемые в нашей стране непрямыми антикоагулянтами. Как пишет Е.И. Чазов в 1977 г. в своей книге [11], «появление лекарственных средств, уменьшающих содержание коагулирующих веществ, родило у исследователей надежду предупредить возникновение тромбоза или, по крайней мере, ограничить его распространение». Первый мировой опыт применения АВК у больных ИМ указывал на снижение летальности. Исследования Б.П. Кушелевского, П.Е. Лукомского, Е.М. Тареева, проведенные в конце 1950-х годов, также сообщали о снижении летальности у больных ИМ, получавших АВК. Однако, как замечает академик Е.И. Чазов в своей монографии, в последующем появились работы, поставившие под сомнение эффективность АВК у больных ИМ. Прежде всего это было связано с отсутствием в то время методов, позволявших доказать действие АВК, а также результатов крупных рандомизированных исследований, в которых бы оценивались эффекты АВК в отношении определяющих прогноз негативных исходов.

Среди сложностей лечения АВК в тот период времени Е.И. Чазов справедливо отмечает варибельность чувствительности к препаратам, ее зависимость от возраста, функции печени, наличия недостаточности кровообращения. Накапливающиеся данные свидетельствовали, что салицилаты и сульфаниламиды усиливают действие антикоагулянтов. Сравнительное изучение фиксированных доз АВК и доз, удлиняющих протромбиновое время в 2–2,5 раза, проведенное в то время в Институте терапии, показало, что только снижение уровня протромбина до 40–55% способно предупредить тромбоз и тромбозэмболические осложнения, но угрожает геморрагическими осложнениями. Понадобилось почти 30 лет для усовершенствования методов контроля за АВК и понимания необходимости учета чувствительности реактива тромбопластина, используемого при определении протромбинового времени. Только в начале 1980-х годов ВОЗ рекомендовала для подбора дозы АВК вместо протромбинового индекса расчетный показатель международного нормализованного отношения (МНО).

С этого времени терапия АВК становится более безопасной, появляются клинические доказательства ее эффективности у больных с ФП в отношении профилактики кардиоэмболического инсульта и системных тромбоэмболий.

Введение новых методов контроля за АВК, установление безопасного терапевтического диапазона МНО, наблюдение за больными, длительно получающими варфарин, в условиях коагуляционных клиник сделало терапию АВК более эффективной и безопасной. Это подтверждают и результаты проспективного наблюдения за больными, получающими терапию варфарином, начатого в 2000 г. в Институте кардиологии им. А.Л. Мясникова в отделе клинических проблем атеротромбоза. По данным проспективного 10-летнего наблюдения за 275 больными с ФП высокого риска [средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc ($M \pm SD$) составил $3,2 \pm 1,76$], получающими терапию варфарином, частота всех нарушений мозгового кровообращения составила всего 2,59 на 100 пациенто-лет. Терапия варфарином способствовала преобладанию среди всех нарушений мозгового кровообращения нефатальных событий. Частота фатальных ишемических инсультов за 10 лет наблюдения была низкой и составила 0,91 на 100 пациенто-лет. Наши данные свидетельствуют, что решающее значение в адекватной профилактике инсультов имеет показатель, отражающий время нахождения МНО в пределах целевого диапазона (TTR). Современные требования к лечению АВК диктуют необходимость добиваться значений TTR не менее 70%. Полученные нами данные подтверждают данное положение: значение TTR <70% повышало относительный риск развития ишемических нарушений мозгового кровообращения в 2,77 раза (95% ДИ 1,367–5,633) по сравнению со значением TTR $\geq 70\%$ [33].

Анализ кровотечений на протяжении 15 лет наблюдения у 315 больных, длительно принимавших варфарин, показал, что частота всех геморрагических осложнений составила 8,66 на 100 пациенто-лет, больших кровотечений – 2,98 на 100 пациенто-лет, а клинически значимых – 2,62 на 100 пациенто-лет. Предикторами больших и клинически значимых геморрагических осложнений оказались прием ингибиторов протонного насоса, лабильное МНО на протяжении наблюдения, рецидивирующие малые геморрагии в прошлом и терапия амиодароном. Практически важным представляется, что малые геморрагические осложнения составляют треть от всех и не связаны с последующим развитием клинически значимых и больших кровотечений [34]. Наши исследования подтверждают эффективность и безопасность современной длительной (неопределенно долгой) терапии АВК при наличии клинических показаний в виде высокого риска тромбоэмболий, предположения о необходимости которой выдвигали Е.И. Чазов и сотрудники в исследованиях 50–60-х годов прошлого столетия.

Тем не менее и по сей день при использовании АВК сохраняется ряд проблем, отмечаемых ранее академиком Е.И. Чазовым и связанных со сложностью лабораторного контроля при подборе дозы АВК, а также нередки пациенты, которым, несмотря на все усилия, не удается поддерживать МНО в терапевтическом диапазоне. В последние годы изучение фармакогенетики варфарина показало свою определенную пользу при подборе дозы. Относительно недавно установлено, что в гене *CYP2C9*, контролирующем цитохром P450_{2C9}, который окисляет и метаболизирует варфарин, обнаружены *2 и *3 полиморфизмы, носительство которых снижает метаболизм варфарина, поэтому носителям этих полиморфизмов требуется существенно меньшая поддерживающая доза варфарина. Также известно, что фармакодинамика варфарина связана с молекулой-мишенью –

витамин К эпоксид редуктазой (*VKORC1*), а кодирует субъединицу 1 комплекса витамин К эпоксид редуктазы ген *VKORC1*. Оказалось, что носительство полиморфизма *VKORC1-1639 G>A* также определяет различную чувствительность пациентов к варфарину. Полиморфизмы в генах *CYP2C9* и *VKORC1* и их сочетание встречаются у 16–20% больных-европейцев, нуждающихся в приеме варфарина. По нашим данным [35], носители вышеописанных полиморфизмов имеют особенности в виде очень быстрого нарастания МНО, что требует особой осторожности при подборе дозы варфарина. Быстрое нарастание МНО у гиперчувствительных к варфарину пациентов может проявляться кровотечениями и нестабильностью МНО в период лечения. Подобные пациенты при отсутствии противопоказаний должны быть переведены на новые, или так называемые прямые, пероральные антикоагулянты (ППАКГ).

Помимо появления новых дезагрегантов, существенный прогресс в антитромботической терапии в последние 20 лет связан с появлением четырех ППАКГ: дабигатрана этаксилата, ривароксабана, апиксабана и эдоксабана. В кардиологии ППАКГ изучены у больных с ФП в отношении профилактики кардиоэмболического инсульта и тромбоэмболий. Их эффективность и безопасность сравнивались с «золотым стандартом» – варфарином – в крупных рандомизированных исследованиях. В настоящее время мы можем говорить о класс-эффекте ППАКГ у больных с ФП. Они показали как минимум сравнимую с варфарином эффективность в отношении профилактики инсульта и тромбоэмболий, лучшую безопасность в отношении снижения риска геморрагических инсультов и как минимум тенденцию к снижению общей смертности. Тем не менее в результатах каждого исследования с новым антикоагулянтом имеются особенности, которые необходимо учитывать при выборе ППАКГ для конкретного больного. К настоящему времени известны результаты множества метаанализов и регистров [36, 37], подтверждающих большую безопасность и удобство использования этих антикоагулянтов у больных с ФП, связанное с отсутствием необходимости рутинного лабораторного контроля.

Механизмы развития атеротромбоза связаны с активацией не только тромбоцитов, но и каскада свертывания крови. Активацию каскада свертывания крови у пациентов с атеротромбозом отражает повышение концентрации D-димера. Наши исследования показали, что уровень D-димера связан с протяженностью атеросклеротического поражения [38]. У больных со стабильной ИБС содержание D-димера определяется наличием факторов риска и распространенного атеросклероза, так называемым «бременем атеротромбоза» и ассоциировано с тромбоцитскими осложнениями [39]. Комбинация антитромботических препаратов и антикоагулянтов у больных атеротромбозом представляется весьма логичной. В исследованиях, проведенных в 80–90-е годы прошлого столетия, в так называемую «доклопидогреловую эру» (APRICOT-2, OASIS, ASPECT-2, WARIS II и др.), изучалась эффективность варфарина у больных, переживших ИМ. Объединенный анализ этих исследований [40] показал, что комбинация варфарина с аспирином при сравнении с монотерапией аспирином достоверно снижает риск повторного инфаркта и инсульта, но увеличивает относительный риск кровотечений в 2,5 раза.

Появление ППАКГ, потенциально более удобных в применении и безопасных в отношении риска внутримозговых кровотечений, оживило интерес к их использованию в длительном лечении больных, переживших ОКС. Результаты исследования COMPASS [41] впервые показали преимущества комбинации аспирина с небольшой дозой антикоагу-

лянта – ривароксабана (2,5 мг 2 раза в день) по сравнению с монотерапией аспирином у больных стабильной стенокардией, имеющих дополнительные сердечно-сосудистые факторы риска или мультифокальное атеросклеротическое поражение, в отношении снижения риска сердечно-сосудистых событий.

Присоединение даже небольшой дозы антикоагулянта к терапии аспирином неизбежно повышает риск кровотечений, однако выбранная доза ривароксабана не увеличила частоту фатальных геморрагий, хотя и увеличила общее число крупных кровотечений. Вероятно, будущие исследования должны быть направлены на поиск дополнительных критериев отбора пациентов для комбинированной терапии аспирином и ривароксабаном.

Появление новых антиагрегантов и антикоагулянтов, использование комбинаций двух, а порой и трех антитромботических препаратов обозначило проблему геморрагических осложнений и безопасности лечения. Понимание значимости тромбообразования в закрытии любого дефекта сосудистой стенки определило понятие «идеального» антитромботического препарата как способного устранить «верхушку» или наиболее активную часть тромба, в которой генерируется основное количество тромбина, оставив «пробку», необходимую для прикрытия дефекта сосудистой стенки. Решение этой проблемы чрезвычайно важно для оптимизации баланса между риском кровотечений и эффективностью антитромботического препарата, а также для снижения риска кровотечений.

История антитромботической терапии в кардиологии насчитывает почти 70 лет, и в ней несомненно значимость дошедших советских ученых. Создание в МГУ Г.В. Андреенком отечественного тромболитика фибринолизина, его первое успешное применение у больных с ИМ, проведенное Е.И. Чазовым, а затем и другими отечественными исследователями, сыграли важнейшую роль в доказательстве необходимости скорейшего восстановления проходимости инфаркт-связанной артерии. Первое в мире внутрикоронарное введение тромболитика, проведенное Е.И. Чазовым вместе с сотрудниками Всесоюзного кардиологического центра, позволило верифицировать тромбоз как причину ИМ и наглядно продемонстрировать эффективность тромболитической терапии при ИМ. Одним из важнейших достижений отечественных исследователей 60-х годов прошлого века явилось понимание необходимости не только устранения тромба с помощью тромболитика, но и создания условий, препятствующих его рецидиву, с помощью парентерального введения гепарина с дальнейшим переходом на АВК. Этот вывод, по сути, является утверждением необходимости длительной антитромботической терапии у больных с ИБС, влияние которой на определяющие прогноз события было доказано значительно позже. За прошедшие 70 лет антитромботическая терапия при ИБС претерпела существенные изменения, этому способствовал несомненный прогресс в понимании механизмов развития и взаимосвязи атеросклероза и тромбоза. Тем не менее основные принципы антитромботической терапии, заложенные отечественной школой в 60-е годы прошлого столетия, сохранились.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чазов Е.И. Роль спазма сосудов в нарушении антисвертывающей системы крови. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1960;(3):21-5 [Chazov EI. The role of vascular spasm in violation of the blood anti-coagulation system. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny*. 1960;(3):21-5 (In Russ.)].
2. Чазов Е.И., Андреенок Г.В. Первый опыт терапии тромбоза отечественным фибринолизиним. *Кардиология*. 1962;(4):59-64 [Chazov EI, Andreenko GV. The first experience of thrombosis therapy with domestic fibrinolysin. *Kardiologiya*. 1962;(4):59-64 (In Russ.)].
3. Панченко В.М. Опыт клинического применения фибринолизина. *Терапевтический архив*. 1964;(1):43-50 [Panchenko VM. Clinical experience with fibrinolysin. *Therapeutic Archive*. 1964;(1):43-50 (In Russ.)].
4. Мазур Н.А., Салегина Т.С., Трубецкой А.В. О сосудорасширяющем действии фибринолизина. *Кардиология*. 1965;(1):58 [Mazur NA, Sapegina TS, Trubeckoj AV. On the vasodilating effect of fibrinolysin. *Kardiologiya*. 1965;(1):58 (In Russ.)].
5. Янушкевичус З.К., Блужас И.Н. Основные положения клинического применения антикоагулянтов фибринолитических средств. Каунас: Швиеса, 1966. [Yanushkevichus ZK, Bluzhas IN. *Osnovnye polozheniya klinicheskogo primeneniya antikoagulyantov fibrinoliticheskikh sredstv* [The main provisions of clinical use of anticoagulants fibrinolytic agents]. Kaunas: Shviesia, 1966 (In Russ.)].
6. Гефтер А.И., Пономарева А.Г., Жданов Ю.Е. Лечение фибринолизиним и гепарином больных инфарктом миокарда и с сосудистыми тромбозами. Тезисы докладов 8-го съезда терапевтов Украинской ССР. Киев, 1965. С. 65 [Geftter AI, Ponomareva AG, Zhdanov YuE. Treatment of fibrinolysin and heparin in patients with myocardial infarction and vascular thromboembolism. Abstracts of the 8th Congress of therapists of the Ukrainian SSR. Kiev, 1965. P. 65].
7. Панченко В.М. Опыт клинического применения фибринолизина *Врачебное дело*. 1966;(11):8 [Panchenko VM. Clinical experience with fibrinolysin. *Vrachebnoe delo*. 1966;(11):8 (In Russ.)].
8. Панченко В.М. Свертывающая и противосвертывающая система в патогенезе и лечении внутрисосудистых тромбозов. М.: Медицина, 1967 [Panchenko VM. *Svertvyayushchaya i protivosvertvyayushchaya sistema v patogeneze i lechenii vnutrisosudistyykh trombozov* [Coagulation and anticoagulation system in the pathogenesis and treatment of intravascular thrombosis]. Moscow: Medicina, 1967 (In Russ.)].
9. Мазур Н.А., Руда М.Я., Кац И.А., Овруцкий Я.С. Изучение действия фибринолитических препаратов на экспериментальный тромбоз. *Кардиология*. 1967;(7):67 [Mazur NA, Ruda MYa, Kac IA, Study of the effect of fibrinolytic drugs on experimental thrombosis. *Kardiologiya*. 1967;(7):67 (In Russ.)].
10. Чазов Е.И. Антикоагулянтная и фибринолитическая терапия. В кн.: Острый инфаркт миокарда. М., 1969 [Chazov EI. Anticoagulant and fibrinolytic therapy. In: *Ostryj infarkt miokarda* [Acute myocardial infarction]. Moscow, 1969 (In Russ.)].
11. Чазов Е.И., Лакин К.М. Антикоагулянты и фибринолитические средства. М.: Медицина, 1977 [Chazov EI, Lakin KM. *Antikoagulyanty i fibrinoliticheskie sredstva* [Anticoagulants and fibrinolytic agents]. Moscow: Medicina, 1977 (In Russ.)].
12. Чазов Е.И., Матвеева Л.С., Мазаев А.В., Саргин К.Е., Садовская Г.В., Руда М.Я. Внутрикоронарное введение фибринолизина при остром инфаркте миокарда. *Терапевтический архив*. 1976;48(4):8-19 [Chazov EI, Matveeva LS, Mazaev AV, Sargin KE, Sadovskaya GV, Ruda MYa. Intracoronary administration of fibrinolysin in acute myocardial infarction. *Terapevticheskij arhiv*. 1976;48(4):8-1 (In Russ.)].
13. DeWood MA, Spores J, Notske R, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural MI. *N Engl J Med*. 1980;303:897.
14. Rentrop KP, Blanke H, Karsch KR, et al. Intracoronary application of nitroglycerin and SK. *Clin Cardiol*. 1979;(1):354.
15. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardica (GISSI): Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet*. 1986;(1):397-402.
16. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardica (GISSI): Long-term effects of intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: final report of the GISSI study. *Lancet*. 1987;(2):871.
17. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17, 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet*. 1988;(2):349-60.

18. Lewis HD, Davis JW, Archibald DG, et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med.* 1983;309:396-403.
19. Cairns JA, Gent M, Singer J, et al. Aspirin, sulfinpyrasone, or both in unstable angina. Results of Canadian multicenter trial. *N Engl J Med.* 1985;313:1369-75.
20. Théroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Lévy G, Pelletier E, Juneau M, Stasiak J, deGuise P, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med.* 1988;319:1105-11.
21. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The RISK Group. *Lancet.* 1990;336:827-30.
22. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet.* 1996 Nov 16;348(9038):1329-39.
23. Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation. *N Engl J Med.* 2011;345:494-502. doi: 10.1056/NEJMoa10746
24. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmborg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet.* 2001;328:527-33.
25. Borja J, García O, Donado E, Izquierdo I. Clopidogrel and metoprolol in myocardial infarction. *Lancet.* 2006 Mar 11;367(9513):811-2.
26. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, Hochman JS, Krumholz HM, Kushner FG, Lamas GA, Mullany CJ, Ornato JP, Pearle DL, Sloan MA, Smith SC Jr, Alpert JS, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Gregoratos G, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Canadian Cardiovascular Society. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation.* 2004 Aug 31;110(9):e82-292.
27. Fox KA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JG, Lagerqvist B, Wallentin L; FIR Collaboration. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Jun 1;55(22):2435-45. doi: 10.1016/j.jacc.2010.03.007
28. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Normand SL, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR Jr, Krucoff MW, Hermiller J, Dauerman HL, Simon DI, Kandzari DE, Garratt KN, Lee DP, Pow TK, Ver Lee P, Rinaldi MJ, Massaro JM; DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med.* 2014 Dec 4;371(23):2155-66. doi: 10.1056/NEJMoa1409312
29. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC et al.: PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2015 May 7;372(19):1791-800. doi: 10.1056/NEJMoa1500857
30. Telford AM, Wilson C. Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. *Lancet.* 1981 Jun 6;1(8232):1225-8.
31. RISC Group Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The RISC Group. *Lancet.* 1990;336:827-30.
32. Cohen M, Adams PC, Parry G, Xiong J, Chamberlain D, Wiecek I, et al. Combination antithrombotic therapy in unstable rest angina and non-Q-wave infarction in nonprior aspirin users. Primary end points analysis from the ATACS trial. Antithrombotic Therapy in Acute Coronary Syndromes Research Group. *Circulation.* 1994 Jan;89(1):81-8.
33. Кропачева Е.С., Землянская О.А., Добровольский А.Б., Панченко Е.П. Эффективность длительной терапии варфарином: влияниена частоту ишемических нарушений мозгового кровообращения и клинические предикторы их развития (результаты проспективного 10-летнего наблюдения). *Атеротромбоз.* 2017;(2):115-30 [Kropacheva ES, Zemlyanskaya OA, Dobrovolsky AB, Panchenko EP. The efficacy of long-term warfarin therapy: the impact on the incidence of ischemic cerebrovascular disorders and clinical predictors of developing such disorders (Results of a prospective 10-year follow-up study). *Atherothrombosis Journal.* 2017;(2):115-30 (In Russ.)]. doi: 10.21518/2307-1109-2017-2-115-130
34. Кропачева Е.С., Землянская О.А., Панченко Е.П., Добровольский А.Б., Кривошеева Е.Н. Безопасность длительной терапии варфарином: частота кровотечений и клинические предикторы их развития (результаты проспективного 15-летнего наблюдения). *Атеротромбоз.* 2017;(1):145-62 [Kropacheva ES, Zemlyanskaya OA, Panchenko EP, Dobrovolsky AB, Krivosheeva EN. Safety of long-term therapy with warfarin: hemorrhage frequency and clinical predictors (results of a prospective 15-year follow-up). *Atherothrombosis Journal.* 2017;(1):145-62 (In Russ.)]. doi: 10.21518/2307-1109-2017-1-28-32
35. Кропачева Е.С., Боровков Н.Н., Вавилова Т.В., Vereina Н.К., Воробьева Н.А., Галкина И.С. и др. Быстрые темпы насыщения варфарином – предиктор развития чрезмерной гипокоагуляции. Модернизация алгоритма подбора дозы варфарина. *Атеротромбоз.* 2015;(1):74-86 [Kropacheva ES, Borovkov NN, Vavilova TV, Vereina NK, Vorob'eva NA, Galkina IS, et al. Rapid warfarin saturation rates are a predictor of the prediction of excessive hypocoagulation. Modernization of the warfarin dose selection algorithm. *Atherothrombosis.* 2015;(1):74-86 (In Russ.)]. doi: 10.21518/2307-1109-2015-1-74-86
36. Major bleeding rates in atrial fibrillation patients on single, dual, or triple antithrombotic therapy. Results from a nationwide Danish Cohort study. *Circulation.* 2019;139:775-86. doi: 10.1161/CIRCULATION-AHA.118.036248
37. Cools F, Wollaert B, Vervoort G, et al. Treatment patterns in anticoagulant therapy in patients with newly diagnosed atrial fibrillation in Belgium: results from the GARFIELD-AF registry. *Acta Cardiologica?* 2018 Oct 27;1-10. doi: 10.1080/00015385.2018.1494089
38. Panchenko E, Dobrovolsky A, Davletov K, et al. D-dimer and fibrinolytic system in patients with various degrees of atherosclerosis. *Eur Heart J.* 1995;16:38-42
39. Комаров А.Л., Шахматова О.О., Илющенко Т.А., Джалилова Г.В., Деев А.Д., Панченко Е.П. Факторы, определяющие прогноз у больных со стабильной формой ишемической болезни сердца (по результатам пятилетнего проспективного наблюдения). *Кардиология.* 2012;(1):4-14 [Komarov AL, Shahmatova OO, Ilyushchenko TA, Dzhalilova GV, Deev AD, Panchenko EP. Factors determining prognosis in patients with stable coronary heart disease (based on the results of five-year prospective follow-up). *Kardiologiya.* 2012;(1):4-14 (In Russ.)].
40. Rothberg MB, Selestin C, Fiore LD, et al. Warfarin plus aspirin after MI or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. *Ann Intern Med.* 2005;143(4):241-50.
41. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017Aug; Oct 5;377(14):1319-30. doi: 10.1056/NEJMoa1709118

Поступила 11.03.2019

Эволюция лечения инфаркта миокарда за последние десятилетия. Значение работ Е.И. Чазова

Р.М. Шахнович, [М.Я. Руда](#)

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России

Аннотация

Обзор представляет собой краткий исторический экскурс изучения инфаркта миокарда, в котором описаны основные открытия, сыгравшие важную роль в улучшении диагностики и лечения заболевания. Особое место в обзоре занимают работы выдающегося кардиолога и организатора здравоохранения Е.И. Чазова. Более полувека Евгений Иванович Чазов посвятил исследованию различных аспектов инфаркта миокарда, организовал систему медицинской помощи при инфаркте на всех этапах. Многие исследования Е.И. Чазова имеют мировое признание.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, аортальная контрпульсация, палаты интенсивного наблюдения, острый коронарный синдром, Евгений Иванович Чазов.

Для цитирования: Шахнович Р.М., Руда М.Я. Эволюция лечения инфаркта миокарда за последние десятилетия. Значение работ Е.И. Чазова. Терапевтический архив. 2019; 91 (6): 25–33. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000291

The evolution of myocardial infarction treatment over the past decades. The significance of E.I. Chazov works

R.M. Shakhnovich, [M.Ya. Ruda](#)

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

The review is a brief historical insight into the study of myocardial infarction, in which the main discoveries are analyzed that have played an important role in improving the diagnosis and treatment of the disease. A special place in the review is occupied by the work of the outstanding cardiologist and health care organizer E.I. Chazov. More than the half-age, E.I. Chazov investigated various aspects of myocardial infarction, organized a system of medical care for heart attack at all stages. Many studies E.I. Chazov are recognized worldwide.

Keywords: myocardial infarction, aortic counterpulsation, intensive care units, acute coronary syndrome, Evgeny Ivanovich Chazov.

For citation: Shakhnovich R.M., Ruda M.Ya. The evolution of myocardial infarction treatment over the past decades. The significance of E.I. Chazov works. Therapeutic Archive. 2019; 91 (6): 25–33. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000291

АКШ – аортокоронарное шунтирование
 ВАБК – внутриаортальная баллонная контрпульсация
 ИБС – ишемическая болезнь сердца
 ИМ – инфаркт миокарда
 ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
 КАГ – коронароангиография
 ОКС – острый коронарный синдром
 ОКСпST – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST

ПИТ – палаты интенсивного наблюдения
 ПКА – правая коронарная артерия
 СМП – скорая медицинская помощь
 ТЛТ – тромболитическая терапия
 ФЖ – фибрилляция желудочков
 ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
 ЭКГ – электрокардиография

Инфаркт миокарда (ИМ) представляет собой кульминацию и самый опасный вариант ишемической болезни сердца (ИБС). В большинстве развитых стран ИМ является одной из ведущих причин инвалидизации и смертности среди взрослого населения, поэтому на протяжении всей истории изучения ИМ, которая насчитывает около 140 лет, отношение к этой проблеме было не только как к медицинской, но, в значительной степени, социальной и государственной. В течение почти 100 лет, с начала XX в., повсеместно отмечался значительный рост заболеваемости ИМ, обусловленный как абсолютным ростом числа больных, так и улучшением диагностики. В последние 25–30 лет наблюдается снижение заболеваемости ИМ во многих странах, в основном за счет коррекции обратимых факторов риска ИБС и ИМ. Несмотря на большую распространенность и характерные клинические проявления, прижизненная постановка диагноза ИМ стала возможна только с начала XX в. Это связано, главным образом, с тем, что для верификации диагноза требуется использовать инструментальные и лабораторные

методики, которые в прежние времена были недоступны. При посмертном изучении сердца, начиная с древних времен, обнаруживали рубцовые изменения, характерные для ИМ. В истории изучения ИМ ключевой датой считается 1877 г., когда немецкий врач Adam Hammer впервые поставил диагноз ИМ, который был впоследствии подтвержден на секционном исследовании [1]. В тот период и в последующие десятилетия подтвердить диагноз при жизни больного не представлялось возможным. Постепенно накапливался клинический опыт, и в 1909 г. киевские профессора В.П. Образцов и Н.Д. Стражеско впервые в мире подробно описали клиническую картину ИМ. Свои наблюдения они представили в виде доклада «Симптоматология и диагностика коронарного тромбоза» на 1-м Съезде российских терапевтов в Москве [2] и через год опубликовали в немецком журнале [3]. В основу доклада легли три клинических случая ИМ, подтвержденных патологоанатомами. Эти же авторы сформулировали первую клиническую классификацию ИМ, в которой были представлены три варианта манифестации:

status anginosus, status gastralgicus, status asthmaticus. Следующая важная дата в истории изучения ИМ – 1920 г., когда американец Н. Pardee описал изменения электрокардиограммы при ИМ [4]. Здесь нельзя не упомянуть голландского физиолога Willem Einthoven – основоположника электрокардиографии (ЭКГ), который в 1906 г. впервые использовал эту методику в диагностических целях [5]. Ф. Wroblewski и соавт. в 1955 г. показали характерную для ИМ динамику уровней трансаминаз крови. С тех пор повышение уровней маркеров повреждения миокарда является основным диагностическим критерием ИМ [6]. Последняя редакция алгоритмов диагностики ИМ изложена в 4-м Универсальном определении ИМ, опубликованном в 2018 г. [7].

В лечении ИМ можно выделить четыре исторические вехи, каждая из которых была связана с существенным прогрессом и сопровождалась выраженным улучшением выживаемости больных.

1. С начала XX в., с периода, когда появилась возможность прижизненной диагностики ИМ с помощью ЭКГ, до начала 60-х годов XX в. По сути врачи пассивно наблюдали за развитием болезни. Кроме обезболивания опиоидами, строгого постельного режима в течение длительного времени, никаких серьезных лечебных мероприятий не проводилось. Госпитальная летальность, которую можно считать естественной при ИМ, достигала 30–40%. Такой неблагоприятный прогноз объясняется в том числе тем, что в те годы выявляли только явные случаи ИМ, сопровождающиеся выраженными изменениями на ЭКГ, которые при отсутствии эффективного лечения протекают неблагоприятно.

2. С начала 60-х до середины 80-х годов XX в. Открытие специализированных палат интенсивного наблюдения (ПИТ), которые оснащены оборудованием для постоянного мониторинга ЭКГ, электрическим дефибриллятором, средствами измерения показателей центральной гемодинамики, возможностью временной электрокардиостимуляции, аппаратом искусственной вентиляции легких и т. д. Благодаря повсеместному открытию ПИТ удалось резко снизить смертность, связанную с опасными желудочковыми нарушениями ритма. Постоянное наблюдение за состоянием больного, показателями гемодинамики, диуреза и т. д. позволило раньше выявлять и купировать проявления острой левожелудочковой недостаточности, что также положительно отразилось на прогнозе. Госпитальная летальность от ИМ в этот период снизилась до 20–25%.

3. С середины 80-х до конца 90-х годов XX в. – период широкого применения тромболитической терапии (ТЛТ). Несмотря на то что тромболитик впервые использован при ИМ в 1958 г., прошло несколько десятилетий, прежде чем этот наиболее эффективный способ лечения ИМ, доказав свою состоятельность и относительную безопасность, повсеместно распространился и стал основой терапии ИМ. Кроме того, начиная с этого времени все шире используют лекарственные препараты с доказанным положительным влиянием на прогноз – антиагреганты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторы, статины. Госпитальную летальность удалось понизить до 10–15%.

4. С конца 90-х годов XX в. до настоящего времени. Этот период знаменуется восстановлением коронарного кровотока с помощью чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). В развитых странах частота проведения ЧКВ при ИМ превышает 70%, а в некоторых достигает 90%. Сейчас

абсолютному большинству больных назначают препараты с доказанной эффективностью. Используются все возможности интенсивной терапии, сердечно-легочной реанимации. Госпитальная летальность снизилась до 3–8%.

Ко второму и третьему из перечисленных этапов, начиная с проведения научных исследований и заканчивая внедрением в клиническую практику новых достижений, имеют прямое отношение Е.И. Чазов и сотрудники организованного им отделения неотложной кардиологии (отделением после Е.И. Чазова много лет руководил М.Я. Руда).

Создание палат интенсивной терапии для лечения инфаркта миокарда и специализированных бригад скорой медицинской помощи

Основной причиной для создания ПИТ для лечения больных ИМ была возможность купирования тяжелых желудочковых аритмий, прежде всего фибрилляции желудочков (ФЖ). Постепенно функциональные возможности ПИТ расширялись. ФЖ – наиболее опасное нарушение ритма при ИМ, и в отсутствие своевременной помощи она неминуемо оканчивается летальным исходом. Из всех больных, погибающих в острый период ИМ, 50% умирают до контакта с врачами, и в этих случаях основным механизмом смерти является ФЖ. До 40-х годов прошлого века не существовало технических возможностей для купирования ФЖ и почти все больные с этой аритмией погибали. С.Ф. Веck и соавт. в 1956 г. впервые опубликовали сообщение об успешной электрической кардиоверсии у больного с острым ИМ [8]. В 1960 г. D.G. Julian из Эдинбурга описал успешную реанимацию у больного с ИМ, которая включала прямой массаж сердца и дефибрилляцию на открытом сердце. Им же в 1961 г. сформулирована концепция создания палат интенсивной терапии/наблюдения, которые предусматривали постоянное мониторирование ЭКГ и быстрое купирование ФЖ [9]. Вскоре после этого открываются ПИТ в Сиднее, Торонто и нескольких штатах США [10]. Примерно в это же время, в начале 60-х годов, Е.И. Чазов открывает ПИТ в отделении, которым он руководил. ПИТ была оснащена мониторами для постоянного контроля ЭКГ, дефибрилляторами и средствами сердечно-легочной реанимации. Когда появилась возможность записывать и анализировать длительную запись ЭКГ, Е.И. Чазов и сотрудники провели исследования, в которых показали неблагоприятное прогностическое значение ряда нарушений ритма: желудочковая тахикардия, политопная желудочковая экстрасистолия, мерцательная аритмия [11]. В дальнейшем в ПИТ стали использовать катетеры Swan-Gans для мониторирования показателей центральной гемодинамики у больных с острой недостаточностью кровообращения. В последующие годы по инициативе Е.И. Чазова ПИТ организовывали повсеместно. Выживаемость больных в стационарах резко улучшилась. В монографии «Инфаркт миокарда» Е.И. Чазов пишет: «В настоящее время не возникает сомнений в значимости создания в крупных городах специализированных центров для лечения больных инфарктом миокарда. В Институте кардиологии им. А.Л. Мясникова АМН СССР создание такого центра привело к снижению летальности среди больных инфарктом миокарда с 26,4% в 1962 г. до 16,2% в 1968 г.» [12].

Сведения об авторах:

Руда Михаил Яковлевич – д.м.н., проф., рук. отд. неотложной кардиологии

Контактная информация:

Шахнович Роман Михайлович – д.м.н., в.н.с. отд. неотложной кардиологии, проф. отд. высшего и дополнительного профессионального образования; e-mail: shakhnovich@mail.ru



Рис. 1. Динамика некроза миокарда у больных ИМ.

Другой важной и на тот момент неразрешимой проблемой были тяжелые нарушения проводимости у больных ИМ. Е.И. Чазов и М.Я. Руда одними из первых стали использовать метод эндокардиальной трансвенозной кардиостимуляции при полных атриовентрикулярных блокадах. Они провели фундаментальные экспериментальные и клинические исследования, в которых показали, что уровень блокады и ее клиническое/прогностическое значение во многом определяются локализацией ИМ. Приводим цитату из статьи 1977 г. [13]: «При задних инфарктах поперечная блокада, как правило, развивается постепенно, последовательно наблюдаются все ее степени (если она доходит до полной), частота идиовентрикулярного ритма обычно не менее 50 в минуту, форма желудочковых комплексов мало отличается от той, которая была при нормальной предсердно-желудочковой проводимости... гемодинамика нарушается незначительно. В этих случаях проводимость в дальнейшем почти всегда восстанавливается. При передних инфарктах миокарда картина иная: полная поперечная блокада может развиваться очень быстро, скачкообразно, минуя промежуточные степени, частота идиовентрикулярного ритма небольшая (20–30 в минуту), комплексы QRS абберрантны, гемодинамика нарушается резко». Далее авторы пишут, что блокада при заднем ИМ проксимальная – на уровне атриовентрикулярного узла, при переднем – дистальная, на уровне системы Гиса–Пуркинье. В первом случае отмечается желудочковый ритм с частотой 40–50 в минуту, часто гемодинамически эффективный. Во втором – ритм с частотой желудочкового ответа 20–30, что близко к остановке кровообращения. На основании этих работ разработана тактика лечения нарушений проводимости при ИМ в зависимости от его локализации, которая актуальна до настоящего времени. Сейчас устройства для временной кардиостимуляции входят в обязательный перечень необходимого оборудования ПИТ.

Организация помощи больным с инфарктом миокарда

При ИМ события происходят драматически быстро. После развития тромботической окклюзии крупной коро-

нарной артерии уже через 30 мин начинается гибель кардиомиоцитов. Через 3 ч после начала ИМ погибает около 90% миокарда из зоны ишемии, через 6 ч – почти 100% (рис. 1) [14]. Раннее восстановление коронарного кровотока – краеугольный камень лечения ИМ. Борьба идет буквально за каждую минуту. Для эффективного лечения ИМ крайне важна организация логистики на каждом этапе, где возможна задержка, с целью сокращения времени от начала приступа до проведения реперфузионной терапии. Идеально, чтобы этот промежуток времени не превышал 1 ч. В этом случае эффективность восстановления кровотока максимальна, удастся спасти основную часть миокарда из зоны риска. Е.И. Чазов в течение десятилетий, сначала как исследователь, позже – и как организатор здравоохранения, занимался созданием системы оказания помощи больным ИМ, которая ранее отсутствовала.

Для максимальной эффективности помощи больным с ИМ необходимо научно обоснованное планирование лечебного процесса на всех этапах. В 1970 г. Е.И. Чазов в монографии «Инфаркт миокарда» сформулировал основные принципы организации помощи больным с ИМ, которые через 50 лет совершенно не потеряли актуальности; более того, по ряду направлений еще много предстоит сделать [12].

Цитаты из монографии: «Острый период инфаркта миокарда должен протекать под постоянным контролем врача, так как именно этот период чреват фатальными осложнениями, в первую очередь нарушениями ритма. Сказанное выше явилось той предпосылкой, которая определила создание советской организационной схемы лечения больных инфарктом миокарда, признанной в настоящее время лучшей в мировой медицинской практике.

1. Организация специализированных бригад скорой помощи, оснащенных специальным транспортом, аппаратурой, укомплектованных хорошо подготовленными кадрами специалистов. Создание этих бригад преследовало цель приблизить высококвалифицированную врачебную помощь к больному инфарктом миокарда с тем, чтобы с первых часов болезни в полном объеме обеспечить использование всех методов лечения, особенно в осложненных случаях инфаркта миокарда. Значение этого этапа лечения больных подчеркнул президент Международного кардиологического

общества Meddox: “Летальность при инфаркте миокарда велика потому, что больные в самое опасное время остаются без соответствующего высококвалифицированного лечения. Заслужой советских врачей является то, что они приблизили высококвалифицированную помощь к больным. Новые методы лечения вместе с прогрессивной организацией позволяют им убедительно улучшать прогноз при инфаркте миокарда. Имело значение и достигнутое сокращение времени от возникновения болезни до поступления в больницу”.

2. Ранняя (с первых часов заболевания) госпитализация больных.

3. Создание специализированных отделений, “центров” по лечению больных инфарктом миокарда, хорошо оборудованных, обеспеченных высококвалифицированными кадрами.

4. Создание системы реабилитации.

Только в условиях стационара можно провести в полном объеме необходимую терапию и обеспечить достаточное медицинское наблюдение с использованием новой клиничко-диагностической аппаратуры, в частности кардиомониторов».

Для ускорения лечебного процесса при ИМ полезно разделить временной отрезок от начала сердечного приступа до восстановления коронарного кровотока на ряд этапов, организация помощи на каждом из которых имеет свою специфику и самостоятельное значение. Таких этапов пять.

1. Время от начала ангинозного приступа до вызова скорой медицинской помощи (СМП). Самая большая задержка происходит именно на этом этапе, который напрямую не связан с лечебным процессом, а значит не зависит от его организации. Многие больные не осведомлены о клинических проявлениях ИМ и важности экстренного обращения за помощью. По данным мониторинга Минздрава, менее 25% больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (ОКСпST) госпитализируются в первые 2 ч от начала ИМ. Что еще хуже – значительное количество больных с ИМ обращаются за помощью через 12 ч и даже сутки от начала ИМ, когда восстановление кровотока почти бесполезно. Чтобы изменить эту ситуацию, врачам нужно проводить разъяснительную работу с пациентами, особенно с теми, у кого есть сердечно-сосудистые заболевания и факторы риска ИБС. Другое перспективное направление – социальная реклама, в которой просто и наглядно описывается алгоритм действий при развитии сердечного приступа. Для этого можно использовать электронные и бумажные средства массовой информации, наружную рекламу, социальные сети, рассылки на электронную почту и т. д.

2. Время от вызова до приезда бригады СМП. Целевое время до приезда СМП, принятое в большинстве крупных городов в Российской Федерации, – не более 20 мин. По-видимому, это время можно считать оптимальным как с точки зрения ускорения процесса, так и с точки зрения достижимости. В отдаленных населенных пунктах, особенно небольших, это время может быть значительно больше по объективным причинам.

3. Время, необходимое для постановки диагноза бригадой СМП. Этот этап включает сбор анамнеза, жалоб, физикальный осмотр и регистрацию ЭКГ с ее расшифровкой. Согласно последним рекомендациям, это время не должно превышать 10 мин. Если принимается решение о догоспитальной ТЛТ, она должна быть начата немедленно в течение 10 мин.

4. Время транспортировки больного в стационар. Согласно правилам маршрутизации больные ИМ должны госпитализироваться в специализированные отделения для

лечения ИМ. Приоритетом должна быть госпитализация в инвазивный центр, в котором есть возможность проведения рентгенэндоваскулярного лечения. Вместе с тем продолжительная транспортировка сопряжена с неоправданно высоким риском. Нужно стремиться, чтобы это время не превышало 1 ч. В городах, в которых находятся инфарктные отделения, реально ставить задачу, чтобы больные были доставлены в течение 20–30 мин.

5. Последний этап актуален в случае планирования первичного ЧКВ. От момента подтверждения ОКСпST с помощью ЭКГ до проведения проводника в инфаркт-связанную артерию в инвазивном центре должно пройти не больше 60 мин.

Тромболитическая терапия

ТЛТ – основной патогенетический метод лечения ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST). Ангиографические данные демонстрируют, что ИМпST в 90% случаев сопровождается развитием окклюзирующего внутрикоронарного тромбоза [15]. С помощью ТЛТ удается восстановить коронарную перфузию у 50–85% больных ИМ. Именно с ТЛТ связывают революционное снижение летальности при ИМ за счет уменьшения размера пораженного участка миокарда. История клинического использования ТЛТ начинается в 1958 г., когда А.Р. Fletcher с коллегами впервые применили стрептокиназу для системного тромболитизиса при ИМ [16]. Все тромболитики являются активаторами пламиногена, способствуют образованию пламина, который, в свою очередь, растворяет тромб через деградацию фибрина и фибриногена. Если тромболитик активирует как свободный, так и связанный с фибрином плазмин, его принято называть фибрин-неспецифичным. Такими были первые тромболитики – стрептокиназа, фибринолизин, урокиназа. Следующие поколения тромболитиков преимущественно влияют на плазмин, связанный с фибрином. Их, соответственно, называют фибрин-специфичными. Интересно, что ТЛТ не так легко пробивала себе дорогу в клиническую практику. Небольшие исследования, проведенные в 60–70-е годы XX в., далеко не однозначно показывали пользу применения ТЛТ при ИМ. S. Yusuf и соавт., в 1985 г. обобщившие результаты 33 рандомизированных исследований, убедительно продемонстрировали пользу ТЛТ, которая, согласно этому анализу, снижает летальность на 22% [17]. Для Е.И. Чазова всегда была очевидна польза применения ТЛТ, поэтому с начала 60-х годов, одними из первых в мире, во Всесоюзном кардиологическом научном центре АМН СССР (ВКНЦ) стали изучать и активно использовать ТЛТ при ИМ. Первые исследования были посвящены изучению отечественно оригинального тромболитика фибринолизина. Уже в 1962 г. опубликованы данные, согласно которым эффективность ТЛТ была выше, если она проводилась в первые сутки ИМ [18]. При достижении предположительной реперфузии инфаркт-связанной артерии (на этом этапе не было ангиографического контроля) купировался ангинозный приступ и, главное, был ниже уровень маркеров повреждения по сравнению с контрольной группой, которой не проводили ТЛТ (рис. 2). Кроме того, активно изучался и использовался основной тромболитик тех лет – стрептокиназа.

Результатом многолетних исследований по изучению ТЛТ при ИМ стало успешное селективное внутрикоронарное введение тромболитического препарата в 1975 г., произведенное впервые в мире. Учитывая, что речь идет об общепринятом приоритете отечественной кардиологии, остановимся на этом вопросе подробнее, опираясь на публикацию в журнале «Терапевтический архив» от 1976 г. [19] (рис. 3).



Рис. 2. Из статьи Чазова Е.И., Андреев Г.В. «Первый опыт терапии тромбоза отечественным фибринолизинном» [18].



Рис. 3. Статья «Внутрикоронарное введение фибринолизина при остром инфаркте миокарда» в журнале «Терапевтический архив» [19].

Статья написана группой исследователей из ВКНЦ во главе с Е.И. Чазовым, которые непосредственно подготовили и провели внутрикоронарную ТЛТ. Идея такого подхода основана на том, что для увеличения эффективности тромболитика необходимо обеспечить высокую концентрацию тромболитика в зоне расположения тромба. Здесь возможны два пути: или вводить большую дозу системно, или вводить препарат селективно. Первый вариант имеет ограничения, связанные с дозозависимым повышением риска кровотечений. Вторая возможность, позволяющая с помощью локального введения небольшой дозы тромболитика добиться его моментального контакта с тромбом при минимальном риске системных осложнений, представлялась очень перспективной. Ранее такой способ введения сталкивался со сложностями дислокации катетера в устье коронарной артерии. Ситуация изменилась, когда появились катетеры для селективной коронароангиографии (КАГ). В статье описаны два похожих клинических случая. В обоих случаях это были мужчины с острым ИМ нижней локализации. На исходной КАГ, выполненной по методу Sones доступом через правую плечевую артерию, выявляли тромботическую окклюзию правой коронарной артерии (ПКА). Левая коронарная артерия была проходима. После контрастирования коронарной артерии и обнаружения места тромбоза в обоих случаях интракоронарно вводили смесь, содержащую 5000 Ед фибринолизина (примерно в 10 раз меньше, чем при системной ТЛТ) и 2500 Ед гепарина. По

окончании введения литической смеси выполняли контрольную КАГ. Инфузию проводили в течение 50 мин. В дальнейшем под контролем показателей свертывающей системы крови внутривенно вводили гепарин и фибринолизин в течение 2–4 дней, затем в течение 7 дней – только гепарин, после чего переходили на прием непрямых антикоагулянтов. У первого больного через 30 мин после начала введения тромболитика на ЭКГ выявлялись признаки реперфузии в виде снижения сегмента ST. Через 50 мин на контрольной КАГ ПКА проходима на всем протяжении, что подтвердило эффективность ТЛТ. У второго больного не удалось восстановить коронарный кровоток. Через 30 дней после начала ИМ согласно данным КАГ у первого больного инфаркт-связанная артерия была проходима, у второго – сохранялась окклюзия. Второй больной был госпитализирован в более поздние сроки – через 11 ч после начала ангинозного приступа, с чем авторы связали неэффективность ТЛТ. Надо сказать, что внутрикоронарное введение фибринолизина было довольно смелым шагом, учитывая, что предыдущие попытки его полуселективного введения (в луковицу аорты) сопровождалась, согласно некоторым публикациям, выраженным кардиодепрессивным эффектом. В представленных случаях больные хорошо перенесли введение препарата, что, возможно, связано со снижением дозы благодаря селективности. Кроме публикации, эти данные были доложены на Европейском конгрессе кардиологов. Во всех авторитетных международных руководствах по кардиологии, в частности Braunwald's Heart Disease, всегда отмечалось, что Е.И. Чазов с коллегами впервые ввели тромболитик интракоронарно. В дальнейшем внутрикоронарный тромболитизис как рутинный подход не получил широкого распространения по двум причинам. Во-первых, этот способ трудно осуществить технически и требует наличия сложного оборудования и высококвалифицированного персонала, в отличие от системной ТЛТ, которую может проводить даже фельдшер СМП. Во-вторых, буквально через 2 года после первого проведения внутрикоронарной ТЛТ, в 1977 г., А. Gruntzig открыл новую эру в восстановлении коронарного кровотока, первым выполнив баллонную ангиопластику коронарной артерии. ЧКВ, обладая рядом преимуществ по сравнению с ТЛТ, постепенно внедрялось в клиническую практику, и в настоящее время оно является «золотым стандартом» реперфузионной терапии. Если системную ТЛТ продолжают использовать в случае невозможности провести ЧКВ в ближайшее время, то в случае осуществления доступа к коронарной артерии очевиден выбор в пользу ЧКВ по сравнению с ТЛТ (подробнее про ЧКВ – далее в тексте). Вместе с тем при тромботической окклюзии артерии при проведении ЧКВ спасительная внутрикоронарная ТЛТ вполне легитимна и с успехом используется. Основные показания для ТЛТ при ИМ представлены в табл. 1.

Специализированные бригады скорой медицинской помощи. Догоспитальный тромболитизис

Общепринятый приоритет отечественной кардиологии и лично Е.И. Чазова – организация специализированных кардиореанимационных бригад СМП, прежде всего нацеленных на проведение догоспитальной ТЛТ и лечение опасных осложнений. Основоположник концепции ПИТ D.G. Julian цитирует Е.И. Чазова в обзорной статье [21]: «In 1968 Chazov wrote: "Fibrinolytic therapy (streptokinase) is started within the first hours after the onset of the disease. The treatment is derived from the fact that thrombosis of the coronary arteries is revealed in 70–80% of myocardial infarction cases. When

started early and carried out for a sufficiently long time... this therapy leads to marked improvement in the course of myocardial infarction-rapid control of pain, less cardiac failure, less rise of blood transaminase, and more rapid signs of ECG healing...» [«В 1968 г. Чазов написал: “Фибринолитическую терапию (стрептокиназа) начинали в первые часы после начала болезни. При лечении исходили из факта, что тромбоз обнаруживается в 70–80% случаев при ИМ. Когда начинается рано и проводится достаточно долго... эта терапия приводит к значительному улучшению течения

Таблица 1. ТЛТ при ИМпСТ (Европейские рекомендации по лечению ОКСпСТ 2017 г. [20])

Рекомендация	Класс	Уровень
ТЛТ проводится в первые 12 ч от начала ИМ при невозможности выполнить первичное в течение 120 мин от постановки диагноза ИМпСТ	I	A
ТЛТ необходимо начать в течение 10 ч после постановки диагноза ИМпСТ	I	C
Предпочтительными являются фибрин-специфические тромболитики (тенектеплаза, альтеплаза, ретеплаза)	I	A
½ дозы тенектеплазы у больных старше 75 лет (STREAM)	IIa	B

Таблица 2. Первичная ЧКВ при ИМпСТ (Европейские рекомендации по лечению ОКСпСТ 2017 г. [20])

Рекомендация	Класс	Уровень
Полная реваскуляризация при проведении первичного ЧКВ	IIa	C
Стенты с лекарственным покрытием предпочтительнее голометаллических стентов	I	A
Радиальный доступ	I	A
Тромбоэкстракция при проведении первичной ЧКВ	III	B

Таблица 3. ЧКВ после ТЛТ при ИМпСТ (Европейские рекомендации по лечению ОКСпСТ 2017 г. [20])

Рекомендация	Класс	Уровень
Немедленный перевод в инвазивный центр показан всем больным после проведения ТЛТ	I	A
Спасительное ЧКВ показано незамедлительно после неудачной ТЛТ (снижение сегмента ST <50% в течение 60–90 мин), а также в любой момент при появлении признаков гемодинамической либо электрической нестабильности или при усилении ишемии	I	A
Ангиография и ЧКВ инфаркт-связанной артерии (если показано) рекомендуется между 2 и 24 ч после успешной ТЛТ	I	A
Экстренная ангиография и ЧКВ (если необходимо) показаны в случае повторного появления симптомов ишемии или признаков повторной окклюзии артерии после первичной успешной ТЛТ	I	B

ИМ – быстрое купирование боли, менее выраженная сердечная недостаточность, меньше уровень трансаминаз крови, быстрее восстанавливается ЭКГ”».

Как это ни странно в наше время слышать, но вплоть до 70-х годов XX в. активно дискутировался вопрос о целесообразности ранней госпитализации больных ИМ. Это было связано с тем, что за неимением других возможностей основным принципом лечения ИМ было создание условий максимального покоя. В реальности больные находились на строгом постельном режиме в течение многих дней, не меньше месяца. В связи с этим транспортировка больных в стационар в острейшую стадию болезни считалась неоправданно опасной, тем более что лечение в больнице не очень отличалось от домашнего лечения. Ситуация стала постепенно меняться в 60-е годы прошлого века, когда появилась возможность проводить сердечно-легочную реанимацию, появились дефибрилляторы, а главное – начали проводить ТЛТ. Е.И. Чазов вспоминает [22]: «В моей памяти и сегодня остается первая реанимационная машина для больных с инфарктом миокарда, на которой первый, тогда еще неофициальный врач, кардиолог-реаниматолог В. Белкин привез более 40 лет назад в только что созданный в Институте блок интенсивного наблюдения первого больного. С этого началась новая эра в судьбе больных с инфарктом миокарда. Но сколько усилий пришлось приложить, чтобы пробить косность не только чиновников здравоохранения различного уровня, но и консерватизм многих деятелей медицины. Несколько позже на первый план выступило использование на этом этапе тромболитических средств...»

Таким образом, настаивая на безусловной экстренной госпитализации больных ИМ, Е.И. Чазов убеждал в этом прежде всего своих коллег. С течением времени стало понятно, что при специальной подготовке проводить догоспитальную ТЛТ, транспортировать больных в стационар, при необходимости – лечить осложнения ИМ могут не только врачи, но и хорошо обученные фельдшеры.

В настоящее время считается общепринятым, что если в качестве метода восстановления коронарного кровотока выбирается ТЛТ, то она должна проводиться догоспитально. Преимущество догоспитальной ТЛТ подтверждено в крупных исследованиях. В частности, в European Myocardial Infarction Project Group участвовало 5469 больных [23]. Больные рандомизированы на догоспитальную или госпитальную ТЛТ алтеплазой. Догоспитально алтеплазу вводили в среднем на 60 мин раньше, чем госпитально (130 и 190 мин, соответственно). В результате 30-дневная летальность снизилась на 15%, а если разница во времени начала терапии превышала 90 мин, летальность снижалась на 47%.

Для проведения догоспитальной ТЛТ должны быть соблюдены следующие условия, которые еще в 60-е годы XX в. сформулировал Е.И. Чазов:

1. Персонал, отвечающий за решение о назначении ТЛТ, должен хорошо разбираться в клинической и ЭКГ-диагностике ИМ, показаниях и противопоказаниях к ТЛТ, знать дифференциальную диагностику боли в грудной клетке.

2. Врачи (или другой медицинский персонал) должны владеть всеми приемами сердечно-легочной реанимации, включая купирование ФЖ, проведение временной кардиостимуляции, интубацию трахеи и т. д.

3. Бригада СМП должна быть оснащена электрокардиографом, дефибриллятором, аппаратом искусственной вентиляции легких, оборудованием для подачи кислорода и всем необходимым для проведения реанимационных мероприятий.

4. Необходимо поддерживать связь между бригадой СМП и принимающими врачами в стационаре для координации действий, подготовки к инвазивному лечению и т. д.

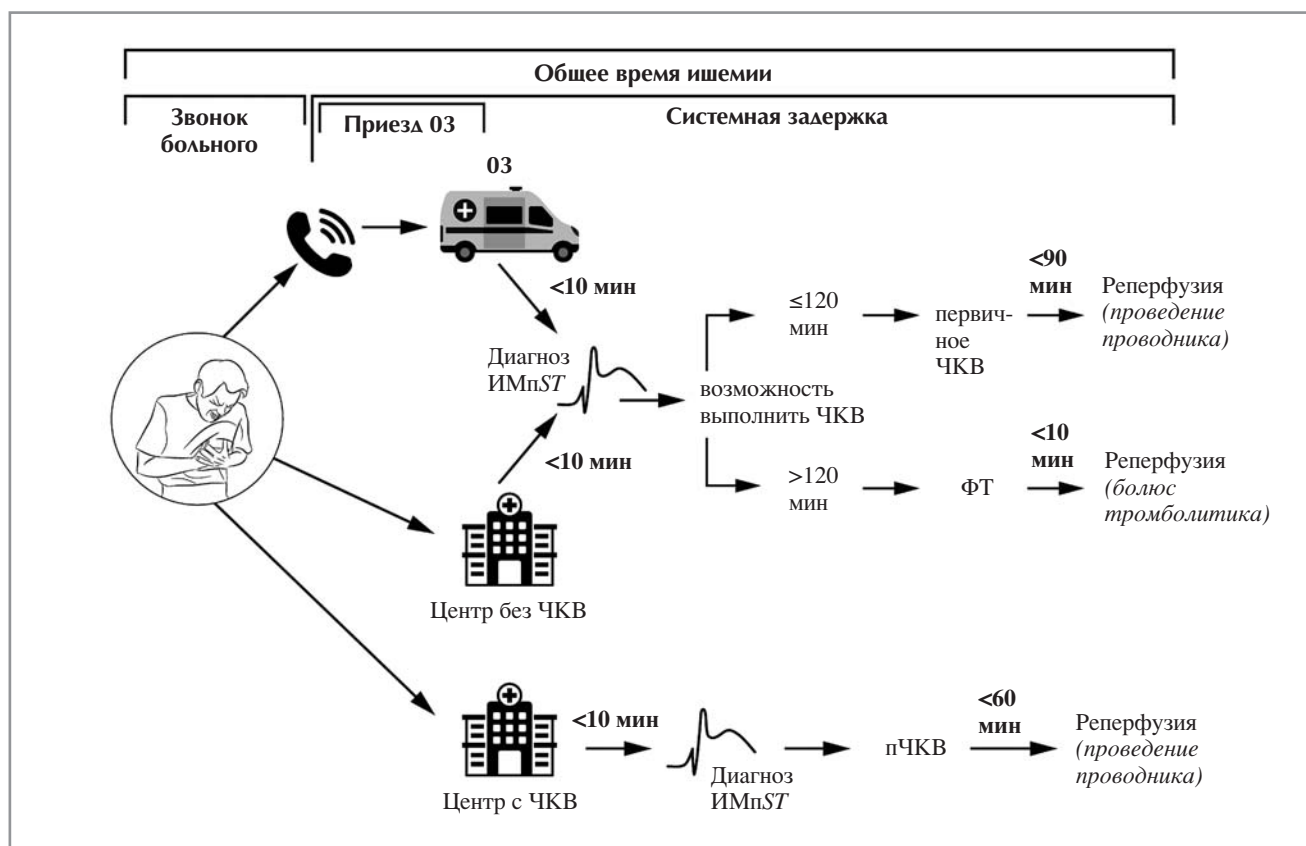


Рис. 4. Реперфузионная стратегия при ОКСпСТ (адаптировано из Европейских рекомендаций по лечению ОКСпСТ [20]).

Чрескожное коронарное вмешательство при инфаркте миокарда

История баллонной ангиопластики коронарных артерий ведет свое начало с 1977 г., когда А. Gruntzig впервые успешно с помощью баллона расширил артерию сердца [24]. С этого времени ЧКВ стало стремительно распространяться по всему миру. Вскоре в западных странах ЧКВ по частоте применения у больных ИБС опередило операцию аортокоронарного шунтирования (АКШ). В 1982 г. Мейер описал успешное ЧКВ после тромболиза. В 1983 г. G. Hartzler провел серию первичных ангиопластик при остром ИМ: проведенная у 12 больных, она была успешной в 11 случаях [25]. Первичный успех ЧКВ, т. е. возможность полного восстановления коронарного кровотока до уровня 3 (TIMI), у больных с острым ИМ очень высок и составляет 93–96% [26]. При проведении ТЛТ эти значения не превышают 60% [27]. В настоящее время почти все процедуры первичного ЧКВ сопровождается имплантацией стента. Есть еще ряд преимуществ ЧКВ по сравнению с ТЛТ:

- 1) меньшее количество противопоказаний;
- 2) устранение инфаркт-связанных и, при необходимости, других стенозов;
- 3) низкий риск геморрагических осложнений;
- 4) во многих случаях, когда отсутствуют ЭКГ-критерии для проведения ТЛТ, по данным КАГ обнаруживают тяжелое поражение артерий, вплоть до тромботической окклюзии, т. е. ЧКВ охватывает более широкий контингент больных с ОКС.

Основные принципы проведения ЧКВ при ИМ представлены в табл. 2 и 3.

Крайне важный вопрос – выбор между ТЛТ и ЧКВ, или реперфузионная стратегия. Согласно последним рекомендациям, если ЧКВ успевают выполнить в течение 120 мин от

постановки диагноза до проведения проводника в коронарную артерию, то ТЛТ не осуществляют. В остальных случаях при наличии клинических и ЭКГ-показаний проводят ТЛТ. Подробнее реперфузионная стратегия представлена на рис. 4.

В России существует национальная программа по открытию сосудистых центров, оснащенных ангиографической лабораторией. У истоков создания этой программы и ее реализации стоял Е.И. Чазов. Еще 10 лет назад существовало много субъектов федерации, где отсутствовали возможности квалифицированной современной помощи больным ИМ. В настоящее время сосудистые центры открыты во всех регионах Российской Федерации. Более чем 50% больных с ИМ проводится первичная ЧКВ или ЧКВ после ТЛТ. В ближайшие 5 лет планируется открытие новых инфарктных отделений с ангиографической операционной, в основном в крупных районных центрах, и переоснащение существующих так, чтобы обеспечить максимальную доступность ЧКВ больным с острым ИМ.

Острая сердечная недостаточность. Кардиогенный шок

Острая сердечная недостаточность и ее крайнее проявление – кардиогенный шок, который осложняет ИМ, являются основной причиной госпитальной смертности. Проблема кардиогенного шока всегда была актуальной, но несколько десятилетий назад она была еще насущнее, смертность достигала 90%. Уже в начале 60-х годов в ВКНЦ Е.И. Чазов, М.Я. Руда с сотрудниками проводили экспериментальные исследования по изучению контрпульсации (тогда ее называли противопульсацией) при ИМ [28]. Контрпульсация представляет собой прерывистое, синхронизированное с сердечным циклом нагнетание крови, предварительно

Таблица 4. Тактика лечения больных с кардиогенным шоком (Европейские рекомендации по лечению ОКСпСТ 2017 г. [20], Европейские рекомендации по реваскуляризации 2018 г. [32])

Рекомендация	Класс	Уровень
Показано проведение экстренной ЧКВ (при необходимости перевод в инвазивный центр) у больных с кардиогенным шоком и тяжелой левожелудочковой недостаточностью, независимо от времени от начала ИМ	I	A
Тромболитическая терапия у больных с кардиогенным шоком при невозможности выполнить первичное ЧКВ в течение 120 мин (при условии исключения механических осложнений)	IIa	C
ВАБК должна рассматриваться у больных с кардиогенным шоком и механическими осложнениями	IIa	C
Рутинная интраоральная баллонная контрпульсация проводится у больных с кардиогенным шоком	III	B
При кардиогенном шоке рутинная реваскуляризация не инфаркт-связанной артерии во время первичного ЧКВ не рекомендуется	III	B

аспирированной из крупной артерии или аорты, в ту же или другую артерию без промежуточной оксигенации. Аспирация крови в камеру аппарата производится во время систолы сердца. Этим достигается снижение систолического давления, т. е. постнагрузки. Во время диастолы кровь возвращается в артерию, за счет чего повышается диастолическое давление и улучшается кровоснабжение миокарда. Эксперименты проводили на собаках, используя оригинальное отечественное оборудование, включая кардиосинхронизатор. Большое внимание уделяли разработке протокола синхронизации насоса с сердечным циклом. Показали сложности синхронизации при тахикардии и мерцании предсердий. На модели кардиогенного шока продемонстрировали возможность повышать и длительно поддерживать артериальное давление. Эти на тот период революционные работы стали предтечей большого количества исследований по изучению контрпульсации. Впоследствии для этого стали использовать специальные баллоны, которые размещали в аорте. Принцип был тот же, но такой подход позволял избежать выхода крови в открытый контур, что связано с риском повреждения форменных элементов крови. Раздувание баллончика прерывает кровоток в аорте и, повышая диастолическое давление, улучшает коронарный и мозговой кровоток. Внутриаортальная баллонная контрпульсация (ВАБК) используется при комплексном лечении кардиогенного шока, в основном как «мост» перед проведением инвазивного вмешательства, и особенно эффективна при шоках, связанных с механическими осложнениями ИМ.

Препараты с положительным инотропным действием практически не влияют на выживаемость при шоке. Основные успехи в лечении кардиогенного шока в последние годы связаны с ранней (экстренной) реваскуляризацией. Эффективность раннего инвазивного лечения кардиогенного шока изучалась в исследовании SHOCK [29]. Через 30 дней зафиксировано четкое преимущество инвазивной стратегии – абсолютное снижение летальности на 9,3% (47 и 56%). Больные, которым проводилось АКШ, составляли более тя-

желую группу: у них чаще встречались поражение ствола левой коронарной артерии, трехсосудистое поражение, сахарный диабет. Несмотря на эти различия, прогноз при проведении АКШ и ТБКА не различался. Результаты исследования SHOCK подтверждены в более масштабном регистре SHOCK [30]. Преимущество ранней реваскуляризации сохранялось и при длительном наблюдении. Через год летальность в инвазивной группе составляла 53%, в консервативной – 66% [30]. Через 6 лет летальность составила 67 и 80%, соответственно [31]. На основании результатов исследования и регистра SHOCK, а также ряда других исследований, согласно принятым Рекомендациям, больным с кардиогенным шоком показана экстренная реваскуляризация (ЧКВ или АКШ), независимо от времени, прошедшего от начала ИМ [20]. Если больной находится в стационаре, в котором нет возможностей хирургического лечения, следует немедленно перевести его в инвазивный центр. Не стоит рассчитывать на положительный результат консервативной терапии, так как вероятность этого очень мала. Основные положения современной тактики лечения больных с шоком представлены в **табл. 4**.

Тем не менее, даже несмотря на восстановление коронарного кровотока, смертность при шоке остается высокой и приближается к 50%. Проблема лечения кардиогенного шока остается очень актуальной и неразрешимой до настоящего времени. Одним из перспективных направлений, которое могло изменить ситуацию, может быть использование новых устройств для вспомогательного кровообращения и оксигенации – экстракорпоральная мембранная оксигенация, Impella, искусственный левый желудочек и т. д. Эффективность использования этих устройств у больных с острым ИМ пока не доказана, проводятся исследования. Неудовлетворительная ситуация с лечением кардиогенного шока индуцировала создание так называемых «шоковых центров», в которых концентрируются такие больные; там работает опытный персонал и есть все возможности для инвазивного и неинвазивного лечения, включая ЧКВ, АКШ, экстракорпоральную мембранную оксигенацию, Impella и т. д.

Заключение

В последние десятилетия мы наблюдаем значительный прогресс в лечении ИМ благодаря эффективному восстановлению коронарного кровотока, раннему выявлению и лечению осложнений, широкому использованию лекарственных препаратов с доказанным влиянием на прогноз. Определяющим фактором, от которого зависит результат лечения ИМ, является организация и согласованность лечения на всех этапах – догоспитальном, госпитальном и амбулаторном. Общеизвестные заслуги Е.И. Чазова в существенном улучшении результатов лечения ИМ связаны, прежде всего, с открытием ПИТ, созданием специализированных кардиологических бригад СМП, с изучением и клиническим использованием ТЛТ. Е.И. Чазов по сути создал всю систему кардиологической помощи больным ИМ на пространных бывшего СССР.

Вместе с тем важно понимать, что ИМ до сих пор представляет собой опасное заболевание с высоким риском осложнений, включая фатальные. Многие обращают внимание на то, что по мере имплементации нового эффективного лечения, в частности ЧКВ, смертность от ИМ в развитых странах снижалась вплоть до 2008–2010 гг. В последние 8–10 лет показатель смертности достиг плато и остается неизменным. Современная кардиология вновь стоит перед вызовом: какие еще есть возможности для улучшения прогноза у больных ИМ?

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hammer A. Ein fall von thrombotischen vercluse einer der kranzarterien des herzens. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 1878;28:97-102.
2. Стражеско Н.Д. Избранные труды. Киев: Издательство Академии наук Украинской ССР, 1957. 365 с. [Strazhesko ND. Izbrannye Trudy [Selected Works]. Kiev: Izdatel'stvo Akademii nauk Ukrainskoi SSR, 1957. 365 p. (In Russ.)].
3. Obrastzov WP, Strazhesko ND. Zur Kenntnis der Thrombose der Koronararterien des Herzens. *Z Klin Med*. 1910;71:116-32.
4. Pardee HEB. An electrocardiographic sign of coronary artery obstruction. *Arch Int Med*. 1920;26:244-57.
5. Einthoven W. Le télécardiogramme. *Arch Int Physiol (Paris)*. 1906;4:132-64.
6. Wroblewski F, Karmen A, Ladue J. Serum Transaminase levels in experimental myocardial infarction. *Circulation*. 1955;11:711.
7. Thygesen K, Allan J, Bernard J, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). Scientific Document Group. *Eur Heart J*. 2019;40(3):237-69. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462
8. Beck CF, Weckesser EC, Barry FM. Fatal heart attack and successful defibrillation: new concepts in coronary artery disease. *JAMA*. 1956;161:434-6. doi: 10.1001/jama.1956.62970050001008
9. Julian DG. Treatment of cardiac arrest in acute myocardial ischaemia and infarction. *Lancet*. 1961; Oct 14;2(7207):840-4. doi: 10.1016/S0140-6736(61)90738-3
10. Brown KWG, MacMillan RL, Forbath N, et al. Coronary unit. An intensive care centre for acute myocardial infarction. *Lancet*. 1963;ii:349-52. doi: 10.1016/S0140-6736(63)93011-3
11. Чазов Е.И., Гольдберг Н.А. Прогностическое значение нарушений ритма и проводимости при остром инфаркте миокарда. *Терапевтический архив*. 1969;(4):57-62 [Chazov EI, Gol'dberg NA. The prognostic value of rhythm disturbances and conduction in acute myocardial infarction. *Therapeutic Archive*. 1969;(4):57-62 (In Russ.)].
12. Чазов Е.И., ред. Инфаркт миокарда: Монография. М.: Медицина, 1971. 311 с. [Chazov EI, ed. *Infarkt miokarda: Monografiya* [Myocardial Infarction: Monograph]. Moscow: Meditsina, 1971. 311 p. (In Russ.)].
13. Чазов Е.И., Николаева Л.Ф., Руда М.Я. Некоторые новые аспекты лечения больных острым инфарктом миокарда. *Кардиология*. 1977;(2):5-11 [Chazov EI, Nikolaeva LF, Ruda MYa. Some new aspects of the treatment of patients with acute myocardial infarction. *Kardiologiya*. 1977;(2):5-11 (In Russ.)].
14. Boersma E, Maas ACP, Deckers JW, et al. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: Reappraisal of the golden hour. *Lancet*. 1996;348:771. doi: 10.1016/S0140-6736(96)02514-7
15. DeWood MA, Spores J, Notske R, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1980;303:897-902. doi: 10.1056/NEJM198010163031601
16. Fletcher AP, Alkjaersig N, Smyrniotis FE. Treatment of patients suffering from early, myocardial infarction with massive and prolonged Streptokinase therapy. *Trans Assoc Am Phys*. 1958;71:287-96.
17. Yusuf S, Collins R, Peto R, et al. Intravenous and intracoronary fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: overview of results on mortality, reinfarction and side-effects from 33 randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 1985;6:556-85. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a061905
18. Чазов Е.И., Андреенок Г.В. Первый опыт терапии тромбоза отечественным фибринолизиним. *Кардиология*. 1962;(4):59-63 [Chazov EI, Andreenko GV. The first experience of thrombosis therapy with domestic fibrinolytic. *Kardiologiya*. 1962;(4):59-63 (In Russ.)].
19. Чазов Е.И., Матвеева Л.С., Маззаев А.В. и др. Внутрикoronарное назначение фибринолизина при остром инфаркте миокарда. *Терапевтический архив*. 1976;48(4):8-17 [Chazov EI, Matveeva LS, Mazaev AV, et al. Intracoronary fibrinolytic administration in acute myocardial infarction. *Therapeutic Archive*. 1976;48(4):8-17 (In Russ.)].
20. Borja I, Stefan J, Stefan A, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) *Eur Heart J*. 2017;00:1-66. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393
21. Julian DG. The history of coronary care units. *Br Heart J*. 2018;39:119-77. doi: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393
22. Чазов Е.И. Инфаркт миокарда – прошлое, настоящее и некоторые проблемы будущего. *Сердце*. 2002;(1):6-9 [Chazov EI. Myocardial infarction – past, present and some problems of the future. *Serdts*. 2002;(1):6-9 (In Russ.)].
23. Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. The European Myocardial Infarction Project Group. *N Engl J Med*. 1993;329:383. doi: 10.1056/NEJM199308053290602
24. Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet*. 1978;(1):263. doi: 10.1016/S0140-6736(78)90500-7
25. Hartzler GO, Rutherford BD, McConahay DR, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty with and without thrombolytic therapy for treatment of acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 1983;106:965-73. doi: 10.1016/0002-8703(83)90639-7
26. Mehta RH, Harjai KJ, Cox D, et al. Clinical and angiographic correlates and outcomes of suboptimal coronary flow inpatients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1739.
27. The GUSTO Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, Streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993;329:1615. doi: 10.1016/j.jacc.2003.07.012
28. Чазов Е.И., Трубецкой А.В., Руда М.Я. Опыт экспериментального применения противопульсации. *Кардиология*. 1966;(2):38 [Chazov EI, Trubetskoi AV, Ruda MYa. Experimental use of antipulsation. *Kardiologiya*. 1966;(2):38 (In Russ.)].
29. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. for the SHOCK Investigators. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 1999;341:625. doi: 10.1056/NEJM199908263410901
30. Dzavik V, Sleeper LA, Cocke TP. Early revascularization is associated with improved survival in elderly patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a report from the SHOCK Trial Registry. *Eur Heart J*. 2003;24:828. doi: 10.1016/s0195-668x(02)00844-8
31. Hochman JS. One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *JAMA*. 2001;285:190. doi: 10.1001/jama.285.2.190
32. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization and long-term survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *JAMA*. 2006;295:2511. doi: 10.1001/jama.295.21.2511
33. Neumann F, Sousa-Uva M, Ahlsson A et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019Jan01;40(2):87-165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394

Поступила 03.03.2019

Заболевания почек: бремя болезни и доступность медицинской помощи*

Д. Крю¹⁻³, А. Белло⁴, Г. Саади⁵; для Организационного комитета Всемирного дня почки⁶

¹Отдел нефрологии, медицинский факультет, Медицинская школа Университета Джона Хопкинса, Балтимор, Мэриленд, США;

²Научно-исследовательский центр Уэлч по профилактике, эпидемиологии и клиническим исследованиям, Медицинский институт Университета Джона Хопкинса, Балтимор, Мэриленд, США;

³Центр Джона Хопкинса по обеспечению равенства в вопросах здравоохранения, Медицинский институт Университета Джона Хопкинса, Балтимор, Мэриленд, США;

⁴Отдел нефрологии и трансплантационной иммунологии, медицинский факультет, Альбертский университет, Эдмонтон, Канада;

⁵Отделение нефрологии, отдел внутренних болезней, медицинский факультет, Каирский университет, Гиза, Египет;

⁶список членов Организационного комитета Всемирного дня почки см. в Приложении

Аннотация

Заболевания почек – глобальная проблема общественного здравоохранения, затрагивающая более 750 млн человек во всем мире. Распространенность заболеваний почек, а также их диагностика и лечение в разных странах существенно различаются. Значение и последствия заболеваний почек наиболее хорошо изучены в развитых странах, но в последнее время появляется все больше данных, свидетельствующих об аналогичной и даже более высокой распространенности заболеваний почек и в развивающихся странах. Во многих ситуациях частота заболеваний почек и обеспечение медицинской помощью определяются социально-экономическими, культурными и политическими факторами, что даже в развитых странах приводит к существенным различиям наносимого болезнью ущерба. Эти различия наблюдаются на разных этапах оказания помощи при заболеваниях болезнях почек: от профилактических мероприятий, направленных на предотвращение развития острого повреждения почек и хронической болезни почек, до скрининга на наличие болезни почек у лиц с высоким риском заболевания и доступа к специализированной медицинской помощи и проведению заместительной почечной терапии для лечения почечной недостаточности. Всемирный день почки – 2019 дает возможность повысить осведомленность о заболеваниях почек, а также осветить несоответствия между причиняемым ими ущербом и потенциальными возможностями их профилактики и лечения. В публикуемой передовой статье мы хотим заострить внимание на этих несоответствиях и подчеркиваем роль общественной политики и организационных структур в их устранении. Мы намечаем пути улучшения понимания этих различий, определяем основные подходы к достижению этого понимания, а также возможности оптимизации усилий для обеспечения равенства в вопросах поддержания здоровья почек во всем мире.

Ключевые слова: острое повреждение почек, терминальная почечная недостаточность, охрана здоровья населения мира, социальные детерминанты здоровья.

Для цитирования: Крю Д., Белло А., Саади Г. Заболевания почек: бремя болезни и доступность медицинской помощи. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (6):34–39. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000251

Burden, access, and disparities in kidney disease

Deidra C. Crews¹⁻³, Aminu K. Bello⁴, Gamal Saadi⁵; for the World Kidney Day Steering Committee⁶

¹Division of Nephrology, Department of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA;

²Welch Center for Prevention, Epidemiology and Clinical Research, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland, USA;

³Johns Hopkins Center for Health Equity, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland, USA;

⁴Division of Nephrology & Transplant Immunology, Department of Medicine, University of Alberta, Edmonton, Canada;

⁵Nephrology Unit, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Cairo University, Giza, Egypt;

⁶See Appendix for list of members of the World Kidney Day Steering Committee

Kidney disease is a global public health problem that affects more than 750 million persons worldwide. The burden of kidney disease varies substantially across the world, as does its detection and treatment. Although the magnitude and impact of kidney disease is better defined in developed countries, emerging evidence suggests that developing countries have a similar or even greater kidney disease burden. In many settings, rates of kidney disease and the provision of its care are defined by socioeconomic, cultural, and political factors, leading to significant disparities in disease burden, even in developed countries. These disparities exist across the spectrum of kidney disease – from preventive efforts to curb development of acute kidney injury or chronic kidney disease, to screening for kidney disease among persons at high risk, to access to subspecialty care and treatment of kidney failure with renal replacement therapy. World Kidney Day 2019 offers an opportunity to raise awareness of kidney disease and highlight disparities in its burden and current state of global capacity for prevention and management. In this editorial, we highlight these disparities and emphasize the role of public policies and organizational structures in addressing them. We outline opportunities to improve our understanding of disparities in kidney disease, the best ways for them to be addressed, and how to streamline efforts toward achieving kidney health equity across the globe.

Keywords: acute kidney injury, end stage renal disease, global health, health equity, social determinants of health.

For citation: Crews C.D., Bello A.K., Saadi G. Burden, access, and disparities in kidney disease. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (6): 34–39. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000251

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ЗПТ – заместительная почечная терапия
ОПП – острое повреждение почек
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

СКФ – скорость клубочковой фильтрации
тХПН – терминальная хроническая почечная недостаточность
ХБП – хроническая болезнь почек

* Перевод с английского Е.С. Камышовой и И.Н. Бобковой под редакцией Е.В. Захаровой. Перевод осуществлен по инициативе Российского диализного общества и одобрен Организационным комитетом Всемирного дня почки.

Ущерб, причиняемый заболеваниями почек

Доступность данных, отражающих причиняемый заболеваниями почек ущерб, существенно различается в связи с ограниченностью или несогласованностью подходов к сбору информации и различием методов эпидемиологического контроля во всем мире (см. таблицу) [1]. В ряде стран существуют национальные системы сбора данных, включающие преимущественно пациентов с терминальной почечной недостаточностью (тХПН), такие, например, как База данных по заболеваниям почек в США, Латиноамериканский регистр диализных и трансплантированных больных и Регистр диализных и трансплантированных больных Австралии и Новой Зеландии, а вот данные о пациентах с додиализными стадиями хронической болезни почек (ХБП) ограничены, да и качество данных о пациентах с тХПН зачастую существенно различается. Особую озабоченность вызывает такое положение вещей в странах с низким доходом – результаты метаанализа 90 исследований, проведенных в африканских странах и посвященных оценке бремени ХБП, показали, что доверие вызывают лишь 3% исследований. Необходимо выделение адекватных ресурсов и рабочей силы для создания и поддержания систем эпидемиологического надзора (программ скрининга и регистров), а это требует значительных инвестиций [3]. Включение показателей контроля за состоянием почек в существующие программы по профилактике хронических заболеваний поможет оптимизировать общемировые усилия, направленные на получение надежных данных о частоте и распространенности заболеваний почек и их последствиях.

Помимо недостатка в эффективных системах контроля, имеется еще одна важная проблема: глобальное значение заболеваний почек (в том числе острого повреждения почек – ОПП – и ХБП) до сих пор не получило широкого признания, и они остаются вне списка актуальных вопросов общемировой экономической политики. Так, например, в Глобальном плане действий Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по профилактике и контролю неинфекционных заболеваний 2013 г. основное внимание сосредоточено на сердечно-сосудистых заболеваниях, злокачественных новообразованиях, хронических заболеваниях дыхательных путей, сахарном диабете и т. д., но только не на заболеваниях почек. И это несмотря на все пропагандистские усилия (в том числе и проведение Всемирного дня почки) таких влиятельных организаций, как Международное общество нефрологов и Международная федерация почечных фондов. Это не может не внушать беспокойства, поскольку результаты исследования «Глобальное бремя болезней – 2015» свидетельствуют, что около 1,2 млн человек умерло от ХБП [4] и более 2 млн человек умерло по причине отсутствия доступа к диализной терапии в 2010 г. По некоторым оценкам, еще около 1,7 млн пациентов ежегодно умирают от ОПП [5, 6]. Таким образом, заболевания почек, по-видимому, могут стать причиной большего числа смертей, чем четыре основных неинфек-

ционных заболевания, включенные в текущий План по профилактике и контролю неинфекционных заболеваний.

Факторы риска развития заболеваний почек

В последние десятилетия получены данные о связи многочисленных факторов внешней среды, а также генетических, социально-экономических и клинических факторов с риском развития заболевания почек. Показано, что в большинстве стран мира частота заболеваний почек в популяции коррелирует также с социально значимыми факторами. Этот феномен достаточно четко документирован в странах с высоким уровнем дохода, где среди представителей расовых/этнических меньшинств и у лиц с низким социально-экономическим статусом бремя болезни намного выше. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что у представителей расовых и этнических меньшинств (например, афроамериканцев в США, аборигенов в Канаде и Австралии, индоазиатов в Великобритании и др.) наблюдается непропорционально более тяжелое и прогрессирующее течение заболеваний почек [7–9]. Хорошо описаны ассоциации между социально-экономическим статусом и риском прогрессирования ХБП с развитием, в конечном счете, почечной недостаточности, причем чем ниже социально-экономический статус, тем больше бремя болезни [10, 11].

В недавних исследованиях обнаружена ассоциация между вариантами гена аполипопротеина L1 [12, 13] и болезнью почек у лиц африканского происхождения. В Центральной Америке и Юго-Восточной Мексике мезоамериканская нефропатия (также известная как ХБП неизвестной этиологии) оказалась значимой причиной поражения почек. При изучении потенциальной роли многочисленных воздействий в развитии ХБП неясной этиологии оказалось, что наиболее частыми причинами являются повторные эпизоды дегидратации и тепловые удары [14]. Были идентифицированы и другие, теоретически легко модифицируемые, факторы риска развития заболеваний почек и прогрессирования ХБП, оказывающие непропорционально большое влияние в социально неблагополучных группах, – такие как недостаточно частый и неудовлетворительный контроль сахарного диабета и артериальной гипертензии, а также неправильный образ жизни.

Сахарный диабет представляет собой ведущую причину прогрессирующего поражения почек во всем мире [15]. В 2016 г. сахарным диабетом страдал 1 из 11 взрослых, причем более 80% из них проживали в странах с низким или средним уровнем дохода [16], в которых ресурсы для оказания помощи ограничены. Артериальной гипертензией, которая является второй ведущей причиной развития ХБП [15], страдает около 1 млрд человек во всем мире [17]. Контроль артериальной гипертензии имеет большое значение для замедления прогрессирования ХБП и снижения риска смерти у лиц как с ХБП, так и без нее. Артериальная гипертензия имеется более чем у 90% пациентов с далеко зашедшими стадиями ХБП [15]. Необходимо отметить, что среди больных с ХБП, проживающих в странах с высоким доходом, представители расовых/этнических меньшинств и малообеспеченные лица имеют худший контроль артериального давления, чем более благополучные в социальном отношении пациенты [18].

Сведения об авторах:

Крю Дейдра – проф. отдела нефрологии, медицинский факультет, Медицинская школа Университета Джона Хопкинса, Балтимор, Мэриленд, США

Белло Амину – проф. отдела нефрологии и трансплантационной иммунологии, медицинский факультет, Альбертский университет, Эдмонтон, Канада

Саади Гамаль – проф. отделения нефрологии, отдел внутренних болезней, медицинский факультет, Каирский университет, Гиза, Египет

Контактная информация:

Deidra C. Crews, Johns Hopkins University School of Medicine, 301 Mason F. Lord Drive, Suite 2500, Baltimore, Maryland 21224, USA; e-mail: dcrews1@jhmi.edu

Социально-экономический статус значительно влияет на образ жизни и характер питания. В последние годы было показано, что здоровое питание ассоциировано с благоприятными исходами ХБП [19], однако лица с низким доходом часто не могут придерживаться здорового питания, что способствует увеличению риска развития заболеваний почек [20–22]. У лиц с низким социально-экономическим статусом часто имеется пищевое неблагополучие (т. е. ограниченный доступ к недорогим продуктам питания), что является фактором риска развития ХБП [23] и прогрессирования почечной недостаточности [24]. В странах с низким доходом пищевое неблагополучие может приводить к *недоеданию* и *голоданию* с неблагоприятными последствиями. В частности, у женщин детородного возраста это может привести к рождению детей с низкой массой тела и в будущем – к развитию у них отдаленных осложнений, в том числе и ХБП [25]. В таких странах, как Гаити, Намибия и Замбия, недоедают 35% населения и более [26]. Однако в странах с высоким уровнем дохода пищевое неблагополучие связано уже с *перееданием*, и у лиц с пищевым неблагополучием повышен риск развития избыточной массы тела и ожирения [27, 28]. Более того, пищевое неблагополучие ассоциировано с рядом напрямую связанных с питанием заболеваний, в том числе с сахарным диабетом и артериальной гипертензией.

Острое повреждение почек

ОПП нередко остается недиагностированным, частота его у госпитализированных пациентов достигает 8–16% [29]. В настоящее время ОПП считается признанным фактором риска развития ХБП [30]. В свою очередь, риски развития ОПП многообразны и в целом мало отличаются от рисков развития ХБП [31]. ОПП, связанное с воздействием нефротоксичных веществ, альтернативных (традиционных) лекарственных препаратов, инфекций, а также ОПП, обусловленное госпитализациями и связанными с ними процедурами, чаще наблюдается в странах с низким доходом и доходом ниже среднего уровня и вносит вклад в увеличение риска смерти и развития ХБП [32]. Важно отметить, что большинство случаев ОПП в мире (85% от более чем 13 млн случаев в год) приходится на страны с низким доходом и доходом ниже среднего уровня, что приводит к 1,4 млн летальных исходов [33].

Политика в области здравоохранения и финансирование медицинской помощи при заболеваниях почек

Медицинская помощь при заболеваниях почек сложная и дорогостоящая, поэтому возможности ее обеспечения тесно связаны с общественной политикой и финансовым состоянием конкретной страны. Например, валовой внутренний продукт коррелирует с соотношением диализ/трансплантация, что предполагает большую частоту выполнения трансплантации почки в более стабильных в финансовом отношении странах. В некоторых странах с высоким уровнем дохода система всеобщего доступа к медицинской помощи обеспечивается государством и включает лечение ХБП и тХПН. В других странах, например в США, лечение тХПН для граждан страны финансируется государством, однако оптимальное лечение ХБП и ее факторов риска может оказаться недоступным для лиц без медицинской страховки, а регулярное лечение нелегальных иммигрантов с заболеваниями почек не предусматривается [34]. В странах с низким доходом и доходом ниже среднего уровня государство не может финансировать лечение ни ХБП, ни тХПН, а мероприятия по их профилактике часто ограничены. В ряде

таких стран с целью финансирования заместительной почечной терапии (ЗПТ) было начато сотрудничество между государством и частным сектором. Например, в г. Карачи (Пакистан) уже более 25 лет существует программа диализа и трансплантации почки, обеспечиваемая за счет совместного общественного и государственного финансирования [35].

Во многих случаях пациенты с далеко зашедшими стадиями ХБП, для которых отсутствует или имеется лишь ограниченное государственное или частное финансирование медицинской помощи, несут значительное финансовое бремя. Систематический обзор 260 исследований, включавших пациентов из 30 стран, выявил значительные проблемы: получение лишь краткосрочной помощи с неопределенной продолжительностью; возможность рассчитывать только на неотложную помощь; страх перед жизненными катастрофами при отсутствии финансовой возможности противостоять им [39]. Авторы другого исследования, проведенного в Мексике, обнаружили, что пациенты и члены их семей сталкивались с необходимостью самостоятельно ориентироваться в многочисленных структурах медико-социальной помощи, согласовывать лечение и его стоимость, оплачивать оказываемую им помощь и контролировать информацию о состоянии здоровья [37]. Семьи детей с тХПН испытывают еще большие сложности, поскольку во многих регионах отсутствуют центры, оказывающие квалифицированную педиатрическую помощь.

Организация и структура помощи при заболеваниях почек

Отсутствие признания и, следовательно, глобального плана действий по оказанию помощи при заболеваниях почек отчасти объясняет значительные различия в системах и возможностях их лечения в разных странах. Эта ситуация привела к различиям в государственных приоритетах, бюджетах здравоохранения, структурах здравоохранения и доступности человеческих ресурсов [38]. Необходима эффективная и долгосрочная информационно-разъяснительная работа на общемировом, региональных и национальных уровнях, чтобы добиться признания значимости заболеваний почек и включения проблемы болезни почек в глобальный план действий.

В 2017 г. Международное общество нефрологов суммировало данные по разным странам о возможностях оказания медицинской помощи при заболеваниях почек, используя опросник – Глобальный атлас здоровья почек (Global Kidney Health Atlas) [1], соответствующий модульному принципу ВОЗ. Данные Глобального атласа здоровья почек подчеркивают ограниченную осведомленность о заболеваниях почек и их последствиях, а также сохраняющееся неравенство в ресурсах, необходимых для решения проблемы заболеваний почек во всем мире. Например, ХБП была признана в качестве приоритетного направления здравоохранения правительствами лишь 36% стран, участвовавших в опросе. Расстановка приоритетов оказалась обратно пропорциональна уровню дохода: ХБП была признана приоритетом в сфере здравоохранения более чем в половине стран с низким доходом и доходом ниже среднего уровня и менее чем в 30% стран со средним доходом и доходом выше среднего уровня.

Что касается возможностей и ресурсов, необходимых для оказания медицинской помощи при заболеваниях почек, то во многих странах до сих пор недоступны основные методы диагностики, не хватает квалифицированных нефрологов, отсутствует всеобщий доступ к первичной медико-санитарной помощи и методам ЗПТ. В странах с низ-

Пробелы в отношении ХБП в зависимости от уровня дохода (группы стран по данным Всемирного банка), из [1]

Оказание медицинской помощи при ХБП	Страны с низким доходом, %	Страны с доходом ниже среднего уровня, %	Страны с доходом выше среднего уровня, %	Страны с высоким доходом, %
ХБП признана правительством в качестве приоритетного направления развития здравоохранения	59	50	17	29
Правительство финансирует все аспекты лечения ХБП	13	21	40	53
Доступны рекомендации по лечению и направлению к специалистам при ХБП (международные, национальные или региональные)	46	73	83	97
Существуют программы выявления ХБП	6	24	24	32
Доступны регистры диализных больных	24	48	72	89
Доступны научные центры для проведения клинических исследований в области заболеваний почек	12	34	62	63

ким доходом и доходом ниже среднего уровня (особенно в Африке) диагностика, лечение и мониторинг ХБП на уровне оказания первичной медико-санитарной помощи ограничены, только в 12% стран доступно определение концентрации креатинина в сыворотке крови с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ). В 29% стран с низким доходом доступно проведение качественного анализа мочи с помощью тест-полосок, однако ни в одной из стран с низким доходом нет возможности на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи определять отношение альбумин/креатинин или белок/креатинин в моче. Во всех странах мира доступность служб, оказывающих вторичную и третичную медико-санитарную помощь, оказалась значительно выше по сравнению с первичной (рис. 1, а, б, на цветной вклейке) [1, 39].

Заместительная почечная терапия

Распределение методов ЗПТ значительно варьирует. При поверхностной оценке выяснилось, что все страны сообщили о наличии служб, обеспечивающих хронический гемодиализ, и более 90% стран – краткосрочный гемодиализ. Однако доступность и распределение ЗПТ в разных странах и регионах в значительной степени неравномерны, и часто требуется непомерно высокая оплата лечения из собственных средств пациента, особенно в странах с низким уровнем дохода. Например, более 90% стран с доходом выше среднего уровня и высоким доходом сообщили о наличии служб, обеспечивающих хронический перитонеальный диализ, в то время как в странах с низким доходом и доходом ниже среднего уровня этот вид лечения доступен только в 64 и 35% случаев, соответственно. Более 90% стран с доходом выше среднего уровня и высоким доходом сообщили о наличии службы трансплантации почки, причем более 85% этих стран заявили об использовании органов как от живых, так и от трупных доноров. Как и ожидалось, в странах с низким доходом наблюдалась наиболее низкая доступность трансплантации почки (о наличии соответствующих служб сообщили только 12% стран), причем с использованием органов только от живых доноров.

Персонал, оказывающий помощь при заболеваниях почек

По всему миру отмечены также значительные различия и в распределении персонала, оказывающего помощь при за-

болеваниях почек, в особенности это касается нефрологов. Наименьшая обеспеченность врачами (<5 нефрологов на 1 млн населения) характерна для стран с низким уровнем дохода, тогда как о наиболее высокой обеспеченности врачами (>15 млн на 1 млн населения) сообщали в основном страны с высоким уровнем дохода (рис. 2, на цветной вклейке) [1, 40, 41]. Представители большинства стран сообщили, что лечением как ХБП, так и ОПП занимаются преимущественно нефрологи. Врачи первичного звена оказания медицинской помощи в большей степени заняты лечением ХБП, чем ОПП: 64% стран сообщили, что врачи первичного звена отвечают за лечение ХБП, и только 35% стран – что врачи первичного звена отвечают за лечение ОПП. Специалисты по оказанию интенсивной помощи отвечали за лечение ОПП в 75% стран, вероятно, потому, что лечение ОПП, как правило, проводится в условиях стационара. При этом вновь отмечены существенные различия: специалисты по интенсивной терапии занимаются лечением ОПП в 45% стран с низким уровнем дохода и в 90% стран с высоким доходом. Такое расхождение может быть обусловлено общим дефицитом специалистов по интенсивной терапии в странах с низким доходом.

Наличие необходимого количества нефрологов в стране зависит от многих факторов, в том числе от представлений о потребности в нефрологах, приоритетов и ресурсов. Несмотря на то что общемирового стандарта, определяющего необходимое количество нефрологов на 1 млн населения, не существует, явно недостаточная обеспеченность нефрологами в странах с низким доходом вызывает беспокойство. Лидирующая роль в оказании помощи при заболеваниях почек принадлежит нефрологам, и их отсутствие может привести к неблагоприятным последствиям как для политики в области здравоохранения, так и для практики. В связи с этим нельзя не отметить, что количество нефрологов и почечных патоморфологов в странах с низким доходом и доходом ниже среднего уровня все же растет – отчасти благодаря программам сотрудничества, поддерживаемым международными нефрологическими организациями [42]. Необходимо также отметить, что роль нефролога может различаться в зависимости от структуры системы здравоохранения. Статистика по обеспеченности просто отражает число нефрологов на 1 млн населения, но никак не характеризует ни адекватность удовлетворения потребности в них, ни качество медицинской помощи. Для оценки удовлетворения потребности в нефрологах имеет значение количество пациентов с заболеваниями почек и возможность поддержки со стороны пред-

ставителей других специальностей (например, наличие мультидисциплинарных команд).

Международные различия, касающиеся доступности и адекватности помощи, существуют и в отношении других поставщиков медицинских услуг, принимающих участие в оказании помощи при заболеваниях почек. В целом наиболее дефицитными были почечные патоморфологи, координаторы по созданию сосудистого доступа и диетологи (об их нехватке сообщили 86; 81 и 78% стран, соответственно), причем наиболее остро нехватка этих специалистов ощущалась в странах с низким доходом. Некоторые страны (35%) отметили дефицит лабораторного технического персонала. Эта информация свидетельствует о значительных меж- и внутрирегиональных различиях в имеющихся в настоящее время возможностях оказания помощи при заболеваниях почек. Во многих странах выявлены значительные пробелы в осведомленности, наличии соответствующих служб и персонала, а также в возможности предоставления оптимальной медицинской помощи [1]. Полученные результаты важны для разработки политики здравоохранения, направленной на создание надежных программ оказания помощи при заболеваниях почек. В особенности это касается стран с низким доходом и доходом ниже среднего уровня [43]. Таким образом, Глобальный атлас здоровья почек дает основные представления о том положении, которое занимают различные страны и регионы в отношении ряда областей системы здравоохранения, и позволяет отслеживать прогресс, происходящий за счет внедрения различных стратегий, направленных на обеспечение равной качественной помощи для многих пациентов с заболеваниями почек во всем мире.

Как эта информация может быть использована для устранения барьеров при оказании медицинской помощи при заболеваниях почек? Во-первых, для раннего выявления и лечения ОПП и ХБП всех странах необходимо усилить базовую инфраструктуру служб первичной медико-санитарной помощи [43]. Во-вторых, несмотря на то что оптимальная помощь при заболеваниях почек подразумевает акцент на профилактике в целях сокращения нежелательных последствий заболеваний почек на популяционном уровне, должна осуществляться также поддержка в области внедрения более прагматичных подходов к обеспечению ЗПТ. Это касается, главным образом, стран с низким доходом и доходом ниже среднего уровня. Например, острый перитонеальный диализ может быть перспективным методом лечения ОПП, так как он сопоставим по эффективности с гемодиализом, но требует меньшей оснащенности и может проводиться с помощью растворов и катетеров, адаптированных к местным ресурсам [44]. В-третьих, необходимо поощрять программы трансплантации почки путем повышения информированности государственных и политических лидеров в разных странах. Трансплантация представляет собой оптимальный с клинической точки зрения и экономически

эффективный метод ЗПТ при условии, что расходы на операцию и длительную терапию, а также наблюдение стабильно обеспечиваются за счет государственного (и/или частного) финансирования [45]. В настоящее время большинство операций по трансплантации почек проводятся в странах с высоким уровнем дохода, отчасти это связано с отсутствием ресурсов и знаний в странах с низким доходом и доходом ниже среднего уровня, но также и с культурными особенностями и с отсутствием нормативно-правовых баз, регулирующих донорство органов [45].

Заключение

У социально незащищенных лиц ущерб, обусловленный заболеваниями почек, непропорционально высок во всем мире. Обеспеченность помощью при заболеваниях почек и ее доступность широко варьируют. Предоставление всеобщего доступа к услугам здравоохранения к 2030 г. является одной из целей ВОЗ в области устойчивого развития. Всеобщий доступ к услугам здравоохранения может не включать все этапы оказания помощи при заболеваниях почек во всех странах, поскольку это, как правило, зависит от политических, экономических и культурных факторов. Но уже само осознание того, что это осуществимо и важно для страны или региона в целях снижения бремени и последствий заболеваний почек, станет важным шагом к достижению равенства в вопросах, касающихся сохранения здоровья почек.

Все авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Данная статья опубликована в журнале «Kidney International» и одновременно перепечатана в нескольких журналах. Эти публикации включают идентичные понятия и формулировки, но немного различаются по стилю и орфографии, мелким подробностям и объему рукописи в зависимости от стиля каждого журнала. Любая из этих версий может быть использована при цитировании данной статьи.

Все авторы внесли равный вклад в концепцию, подготовку и редактирование рукописи.

Благодарности

Авторы благодарят Рабочую группу по разработке Global Kidney Health Atlas, M. Lunney и M.A. Osman.

Приложение

Члены Организационного комитета Всемирного дня почки: Филипп Кам Тао Ли (Philip Kam Tao Li), Гильермо Гарсиа-Гарсиа (Guillermo Garcia-Garcia), Шэрон Андреоли (Sharon Andreoli), Дейдра Крю (Deidra Crews), Камьяр Калантар-Заде (Kamyar Kalantar-Zadeh), Чарльз Кернан (Charles Kernahan), Лата Кумарасвами (Latha Kumaraswami), Гамаль Саади (Gamal Saadi) и Луиза Страни (Luiza Strani).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bello AK, Levin A, Tonelli M, et al. Global Kidney Health Atlas: a report by the International Society of Nephrology on the current state of organization and structures for kidney care across the globe. Available from: https://www.theisn.org/images/ISN_advocacy/GKHAtlas_Linked_Compressed1.pdf. Published 2017. Accessed August 22, 2018.
- Stanifer JW, Jing B, Tolan S, et al. The epidemiology of chronic kidney disease in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2(3):174-81. doi: 10.1016/S2214-109X(14)70002-6
- Davids MR, Eastwood JB, Selwood NH, et al. A renal registry for Africa: first steps. *Clin Kidney J*. 2016;9(1):162-7. doi: 10.1093/ckj/sfv122
- GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1459-544. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1
- Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet*. 2015;385(9981):1975-82. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61601-9
- Mehta RL, Cerda J, Burdmann EA, et al. International Society of Nephrology's 0by25 initiative for acute kidney injury (zero preventable

- deaths by 2025): a human rights case for nephrology. *Lancet*. 2015;385(9987):2616-43. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00126-X
7. Samuel SM, Palacios-Derflingher L, Tonelli M, et al. Association between First Nations ethnicity and progression to kidney failure by presence and severity of albuminuria. *CMAJ*. 2014;186(2):86-94. doi: 10.1503/cmaj.130776
 8. Nicholas SB, Kalantar-Zadeh K, Norris KC. Racial disparities in kidney disease outcomes. *Semin Nephrol*. 2013;33(5):409-15. doi: 10.1016/j.semnephrol.2013.07.002
 9. Van den Beukel TO, de Goeij MC, Dekker FW, et al. Differences in progression to ESRD between black and white patients receiving predialysis care in a universal health care system. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(9):1540-7. doi: 10.2215/CJN.10761012
 10. Crews DC, Gutierrez OM, Fedewa SA, et al. Low income, community poverty and risk of end stage renal disease. *BMC Nephrol*. 2014;15:192. doi: 10.1186/1471-2369-15-192
 11. Garrity BH, Kramer H, Vellanki K, et al. Time trends in the association of ESRD incidence with area-level poverty in the US population. *Hemodial Int*. 2016;20(1):78-83. doi: 10.1111/hdi.12325
 12. Parsa A, Kao WH, Xie D, et al. APOL1 risk variants, race, and progression of chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2013;369(23):2183-96. doi: 10.1056/NEJMoa1310345
 13. Peralta CA, Bibbins-Domingo K, Vittinghoff E, et al. APOL1 genotype and race differences in incident albuminuria and renal function decline. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(3):887-93. doi: 10.1681/ASN.2015020124
 14. Garcia-Garcia G, Agodoa LY, Norris KC, eds. *Chronic Kidney Disease in Disadvantaged Populations*. Cambridge, MA: Academic Press, 2017. P. 221-8.
 15. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, et al. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease*. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:1-150.
 16. Chan JC, Gregg EW, Sargent J, Horton R. Reducing global diabetes burden by implementing solutions and identifying gaps: a Lancet Commission. *Lancet*. 2016;387(10027):1494-5. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30165-9
 17. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365(9455):217-23. doi: 10.1016/S0140-6736(05)17741-1
 18. Plantinga LC, Miller ER 3rd, Stevens LA, et al. Blood pressure control among persons without and with chronic kidney disease: US trends and risk factors 1999-2006. *Hypertension*. 2009;54(1):47-56. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.12984
 19. Banerjee T, Liu Y, Crews DC. Dietary patterns and CKD progression. *Blood Purif*. 2016;41(1-3):117-22. doi: 10.1159/000441072
 20. Johnson AE, Boulware LE, Anderson CA, et al. Perceived barriers and facilitators of using dietary modification for CKD prevention among African Americans of low socioeconomic status: a qualitative study. *BMC Nephrol*. 2014;15:194. doi: 10.1186/1471-2369-15-194
 21. Crews DC, Kuzmarsi MF, Miller ER 3rd, et al. Dietary habits, poverty, and chronic kidney disease in an urban population. *J Ren Nutr*. 2015;25(2):103-10. doi: 10.1053/j.jrn.2014.07.008
 22. Suarez JJ, Isakova T, Anderson CA, et al. Food access, chronic kidney disease, and hypertension in the U.S. *Am J Prev Med*. 2015;49(6):912-20. doi: 10.1016/j.amepre.2015.07.017
 23. Crews DC, Kuzmarsi MF, Grubbs V, et al. Effect of food insecurity on chronic kidney disease in lower-income Americans. *Am J Nephrol*. 2014;39(1):27-35. doi: 10.1159/000357595
 24. Banerjee T, Crews DC, Wesson DE, et al. Food insecurity, CKD, and subsequent ESRD in US adults. *Am J Kidney Dis*. 2017;70(1):38-47. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.10.035
 25. Piccoli GB, Alrukhaimi M, Liu ZH, et al. Women and kidney disease: reflections on World Kidney Day 2018. *Kidney Int*. 2018;93(2):278-83. doi: 10.1016/j.kint.2017.11.008
 26. Food and Agriculture Organization of the United Nations. *The FAO hunger map 2015*. Available from: <http://www.fao.org/3/a-i4674e.pdf>. Published 2015. Accessed August 22, 2018.
 27. Shariff ZM, Khor GL. Obesity and household food insecurity: evidence from a sample of rural households in Malaysia. *Eur J Clin Nutr*. 2005;59(9):1049-58. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602210
 28. Popkin BM. Contemporary nutritional transition: determinants of diet and its impact on body composition. *Proc Nutr Soc*. 2011;70(1):82-91. doi: 10.1017/S0029665110003903
 29. Sawhney S, Marks A, Fluck N, et al. Intermediate and long-term outcomes of survivors of acute kidney injury episodes: a large population-based cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2017;69(1):18-28. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.05.018
 30. Heung M, Steffick DE, Zivin K, et al. Acute kidney injury recovery pattern and subsequent risk of CKD: an analysis of Veterans Health Administration data. *Am J Kidney Dis*. 2016;67(5):742-52. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.10.019
 31. Grams ME, Matsushita K, Sang Y, et al. Explaining the racial difference in AKI incidence. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(8):1834-41. doi: 10.1681/ASN.2013080867
 32. Luyckx VA, Tuttle KR, Garcia-Garcia G, et al. Reducing major risk factors for chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2017;7(2):71-87. doi: 10.1016/j.kisu.2017.07.003
 33. Lewington AJ, Cerda J, Mehta RL. Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer. *Kidney Int*. 2013;84(3):457-67. doi: 10.1038/ki.2013.153
 34. Cervantes L, Tuot D, Raghavan R, et al. Association of emergency-only vs standard hemodialysis with mortality and health care use among undocumented immigrants with end-stage renal disease. *JAMA Intern Med*. 2018;178(2):188-95. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.7039
 35. Rizvi SA, Naqvi SA, Zafar MN, Akhtar SF. A kidney transplantation model in a low-resource country: an experience from Pakistan. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:236-40. doi: 10.1038/kisup.2013.22
 36. Roberti J, Cummings A, Myall M, et al. Work of being an adult patient with chronic kidney disease: a systematic review of qualitative studies. *BMJ Open*. 2018;8:e023507. doi: 10.1136/bmjopen-2018-023507
 37. Kierans C, Padilla-Altamira C, Garcia-Garcia G, et al. When health systems are barriers to health care: challenges faced by uninsured Mexican kidney patients. *PLoS One*. 2013;8(1):e54380. doi: 10.1371/journal.pone.0054380
 38. Murray CJ, Frenk J. A framework for assessing the performance of health systems. *Bull World Health Organ*. 2000;78(6):717-31.
 39. Htay H, Alrukhaimi M, Ashuntantang GE, et al. Global access of patients with kidney disease to health technologies and medications: findings from the Global Kidney Health Atlas project. *Kidney Int Suppl*. 2018;8(2):64-73. doi: 10.1016/j.kisu.2017.10.010
 40. Osman MA, Alrukhaimi M, Ashuntantang GE, et al. Global nephrology workforce: gaps and opportunities toward a sustainable kidney care system. *Kidney Int Suppl*. 2018;8(2):52-63. doi: 10.1016/j.kisu.2017.10.009
 41. World Health Organization. *Global Health Observatory indicator views*. Available from: <http://apps.who.int/gho/data/node.imr#ndx-P>. Accessed August 22, 2018.
 42. Harris DC, Dupuis S, Couser WG, Feehally J. Training nephrologists from developing countries: does it have a positive impact? *Kidney Int Suppl*. 2012;2(3):275-8. doi: 10.1038/kisup.2012.32
 43. Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int*. 2011;80(12):1258-70. doi: 10.1038/ki.2011.368
 44. Chionh CY, Soni SS, Finkelstein FO, et al. Use of peritoneal dialysis in AKI: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(10):1649-60. doi: 10.2215/CJN.01540213
 45. Muralidharan A, White S. The need for kidney transplantation in low- and middle-income countries in 2012: an epidemiological perspective. *Transplantation*. 2015;99(3):476-78. doi: 10.1097/TP.0000000000000657

Поступила 10.02.2019

Предикторы клинических исходов болезни Фабри: роль хронической болезни почек

С.В. Моисеев^{1,2}, Е.А. Каровайкина¹, Н.М. Буланов^{1,2}, А.С. Моисеев², В.В. Фомин¹

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

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Резюме

Болезнь Фабри (БФ) – орфанное заболевание, которое характеризуется высокой частотой развития тяжелых осложнений у молодых пациентов.

Цель. Выявить предикторы клинических исходов БФ.

Материалы и методы. В исследование включено 100 взрослых (старше 18 лет) пациентов с БФ, диагноз подтвержден при молекулярно-генетическом и ферментном исследовании. Комбинированная конечная точка состояла из терминальной стадии почечной недостаточности, кардиальных (нарушение ритма и имплантация кардиовертера-дефибриллятора/электрокардиостимулятора) и цереброваскулярных событий (транзиторная ишемическая атака, инсульт). Для оценки выживаемости использовали анализ Каплана–Майера. Предикторы развития исходов анализировали в регрессионной модели Кокса.

Результаты и обсуждение. Комбинированной конечной точки достигли 47 из 100 пациентов (38 мужчин и 9 женщин). Медиана возраста наступления первого исхода среди всех пациентов составила 39 [32; 49] лет. При анализе методом Каплана–Майера возраст первого исхода оказался ниже среди мужчин, чем среди женщин ($p < 0,0001$), у пациентов, у которых снижение скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) стало первым установленным симптомом вовлечения почек ($p = 0,002$), и у больных с наличием протеинурии ($p < 0,0001$). При анализе регрессионной модели Кокса рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² [относительный риск (ОР) 3,79; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,87–7,66; $p < 0,0001$], высокая протеинурия (ОР 1,29; 95% ДИ 1,04–1,59; $p = 0,022$) и повышенный индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ; ОР 1,01; 95% ДИ 1,002–1,02; $p = 0,015$) выступали в качестве предикторов наступления комбинированной конечной точки после коррекции исходной модели по полу и возрасту. Умерли 11 мужчин, все они получали лечение программным гемодиализом. Предикторы летального исхода – высокая протеинурия (ОР 1,57; 95% ДИ 1,05–2,35; $p = 0,029$) и повышенный ИММЛЖ (ОР 1,006; 95% ДИ 1–1,012; $p = 0,038$), в том числе после коррекции по полу, однако данные параметры утрачивали свой эффект при коррекции по длительности гемодиализа. Тип мутации гена *GLA* не влиял на развитие исходов.

Заключение. Хроническая болезнь почек является важнейшим фактором риска развития тяжелых осложнений БФ. Повышенный ИММЛЖ и высокая протеинурия – достоверные предикторы летального исхода и комбинированной конечной точки. Снижение рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² на момент регистрации первого почечного проявления также служит предиктором развития комбинированной конечной точки.

Ключевые слова: болезнь Фабри, хроническая болезнь почек, выживаемость, факторы риска.

Для цитирования: Моисеев С.В., Каровайкина Е.А., Буланов Н.М. и др. Предикторы клинических исходов болезни Фабри: роль хронической болезни почек. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (6): 40–46. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000251

Predictors of clinical events in patients with Fabry disease: the role of chronic kidney disease

S.V. Moiseev^{1,2}, E.A. Karovaikina¹, N.M. Bulanov¹, A.S. Moiseev², V.V. Fomin¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia;

²M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Fabry disease is a rare disorder characterized by high frequency of severe organ manifestations in young patients.

Aim. To determine predictors of clinical events in patients with Fabry disease.

Materials and methods. We recruited 100 adult (over 18 years) patients with Fabry disease that was confirmed by enzymatic and genetic studies. The main outcome was a composite of end-stage renal disease, cardiac (arrhythmia and cardioverter/pacemaker implantation) and cerebrovascular (transient ischemic attack, stroke) events. Kaplan–Meier analysis was performed for event-free survival. Cox regression model was used to examine the risk of composite endpoint.

Results and discussion. Forty-seven of the 100 patients (38 males and 9 females) experienced clinical events. The median age of the first event was 39 [32; 49] years. In Kaplan–Meier analysis, the age of the first event was significantly lower among men than women, ($p < 0.0001$), patients with decreased glomerular filtration rate (eGFR) at the time of first detected kidney involvement ($p = 0.002$) and patients with proteinuria ($p < 0.0001$). Using Cox regression analysis, eGFR < 60 ml/min/1.73 m² (HR 3.79, 95% CI 1.87–7.66, $p < 0.0001$), high proteinuria (HR 1.29, 95% CI 1.04–1.59, $p = 0.022$) and increased left ventricular myocardial mass index (LVMMI, HR 1.01, 95% CI 1.002–1.02, $p = 0.015$) were associated with greater risk of developing a composite event after adjustment for gender and age. Eleven males were died. All deceased patients had end-stage renal disease. High proteinuria (HR 1.57, 95% CI 1.05–2.35, $p = 0.029$) and increased LVMMI (HR 1.006, 95% CI 1–1.012, $p = 0.038$) were predictors of death after adjustment for gender, but lost its effect on event occurrence after adjustment for hemodialysis duration. The type of mutation in the *GLA* gene was not a predictor of clinical events.

Conclusion. Chronic kidney disease was an important risk factor of clinical events. Increased LVMMI and high proteinuria were both predictors of death and composite event. Estimated GFR lower than 60 ml/min/1.73 m² at the time of first detected kidney involvement was also associated with greater risk of developing a composite event.

Key words: Fabry disease, chronic kidney disease, survival, risk factors.

For citation: Moiseev S.V., Karovaikina E.A., Bulanov N.M., et al. Predictors of clinical events in patients with Fabry disease: the role of chronic kidney disease. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (6): 40–46. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000251

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
 МРТ – магнитно-резонансная томография
 рСКФ – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКД-ЕРІ
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ТИА – транзиторная ишемическая атака
 тХПН – терминальная стадия хронической почечной недостаточности
 ХБП – хроническая болезнь почек
 ЭхоКГ – эхокардиография

Болезнь Фабри – лизосомная болезнь накопления, в основе которой лежит мутация гена *GLA*, расположенного на X-хромосоме. В результате генетического дефекта снижается функция фермента α -галактозидазы А, что приводит к нарушению метаболизма гликофинголипидов и их накоплению в лизосомах клеток различных тканей и органов [1]. Избыточное накопление глоботриазилсфингозина и родственных гликофосфолипидов в почках, сердце, клетках центральной и периферической нервной системы определяет разнообразную клиническую картину заболевания.

Классический фенотип болезни Фабри характеризуется развитием у пациентов типичных симптомов, таких как нейропатическая боль, ангиокератомы, вихревидная кератопатия, снижение или отсутствие потоотделения, начиная с детского или подросткового возраста [2]. Позднее, в возрасте 20–30 лет, выявляют вовлечение внутренних органов, в том числе почек (протеинурия и снижение скорости клубочковой фильтрации – СКФ), сердца (нарушение ритма, гипертрофия и участки фиброза миокарда) и центральной нервной системы (инсульт, транзиторная ишемическая атака – ТИА – и очаговые изменения белого вещества головного мозга) [3]. При отсутствии специфического лечения наблюдают прогрессирующее поражение внутренних органов с развитием жизнеугрожающих осложнений на четвертом десятилетии жизни, что приводит к преждевременной инвалидизации и летальности пациентов молодого возраста [4, 5]. Поражение почек – одно из наиболее частых проявлений болезни Фабри, определяющих общую тяжесть заболевания [6].

Цель исследования. Выявить предикторы клинических исходов болезни Фабри.

Материалы и методы

В исследование включали взрослых (старше 18 лет) пациентов с болезнью Фабри, обследованных в клинике им. Е.М. Тареева с 2010 по 2018 г. Диагноз болезни Фабри устанавливали на основании наличия мутации гена *GLA* и снижения активности α -галактозидазы А в высушенных каплях крови у мужчин, а также одного из следующих признаков: по крайней мере одно типичное проявление болезни Фабри (нейропатическая боль, ангиокератомы, вихревидная кератопатия), повышение концентрации глоботриазилсфингозина (lyso-GI3) в высушенных каплях крови

или наличие у родственника определенного диагноза болезни Фабри и такой же мутации гена *GLA* [7]. При отсутствии у пациента критериев определенного диагноза болезни Фабри и наличии хронической болезни почек (ХБП) для подтверждения диагноза проводили морфологическое исследование нефробиоптата с применением электронной микроскопии.

Активность α -галактозидазы А измеряли методом тандемной масс-спектрометрии. Ферментное и молекулярно-генетическое исследование проводили в лабораториях Национального научно-практического центра здоровья детей Минздрава России или Медико-генетического научного центра. Содержание lyso-GI3 измеряли методом тандемной масс-спектрометрии в лабораториях Centogene AG (Росток, Германия) или Archimed Life Science GmbH (Вена, Австрия). ХБП определяли в соответствии с рекомендациями KDIGO 2012 г. и Научного общества нефрологов России 2016 г. [8, 9]. Расчетную СКФ (рСКФ) определяли по формуле СКД-ЕРІ. Для выявления поражения сердца проводили электрокардиографию и магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца с внутривенным контрастированием гадолинием. Поражение головного мозга выявляли по данным МРТ.

Почечным исходом считали наличие терминальной стадии хронической почечной недостаточности (тХПН), требующей проведения заместительной почечной терапии в течение 6 мес и более. Кардиальные события включали в себя клинически значимые аритмии (фибрилляция предсердий, желудочковая экстрасистолия, атриовентрикулярные блокады 2–3-й степени), требующие проведения радиочастотной абляции, имплантация кардиовертера-дефибриллятора или искусственного водителя ритма. К цереброваскулярным событиям относили ТИА и острое нарушение мозгового кровообращения, подтвержденное клинически, а также данными МРТ.

Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 22. Нормальность распределения определяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Данные для количественных показателей с распределением, отличавшимся от нормального, приведены в виде медианы и межквартильного размаха. Данные для качественных переменных представлены в виде абсолютных частот и доли в процентах. Медианы количественных показателей сравнивали с помощью U-критерия Манна–Уитни. Сравнение групп по качественным признакам проводилось с помощью точного критерия Фишера. Анализ выживаемости проводили с использованием метода Каплана–Майера и лог-рангового теста. Для оценки предикторов развития исходов использовали однофакторную регрессионную модель Кокса. Для исключения влияния вмешивающихся факторов проводили коррекцию модели по полу, возрасту и наличию протеинурии. Различия считали достоверными при величине $p < 0,05$.

Сведения об авторах:

Каровайкина Екатерина Александровна – м.н.с. НИО Здоровьесберегающих технологий НТПБ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Буланов Николай Михайлович – с.н.с. НИО Здоровьесберегающих технологий НТПБ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Моисеев Алексей Сергеевич – ординатор каф. внутренних болезней факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»

Фомин Виктор Викторович – проректор ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Контактная информация:

Моисеев Сергей Валентинович – зав. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; тел.: +7(916)696-41-66; e-mail: clinpharm@mtu-net.ru

Таблица 1. Характеристика пациентов с болезнью Фабри

Показатель	Все (n=100)	Мужчины (n=65)	Женщины (n=35)
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	40 [32; 50,8]	39 [33; 47]	41 [31; 55]
Уровень lyso-GI3, нг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	13,5 [6; 86]	84 [29; 114]*	7,2 [4,6; 10]*
Тип мутации гена <i>GLA</i> , n (%):			
миссенс	69 (69)	49 (76,6)	20 (58,8)
нонсенс	18 (18)	8 (12,5)	10 (29,4)
делеция	7 (7)	5 (7,8)	2 (5,9)
дупликация	3 (3)	1 (1,6)	2 (5,9)
Классический фенотип, n (%):			
нейропатическая боль	89 (89)	58 (89,2)	31 (88,6)
ангиокератомы	77 (77)	52 (80)	25 (71,4)
вихревидная кератопатия	42 (42)	37 (56,9)*	5 (14,7)*
вихревидная кератопатия	53/81 (65,4)	30/48 (62,5)	23/33 (69,7)
гипогидроз/ангидроз	54 (54)	43 (67,2)*	11 (31,4)*
Поражение почек, n (%):			
Максимальная протеинурия, г/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,2 [0,05; 1,04]	0,57 [0,1; 1,6]	0,09 [0; 0,2]
Снижение рСКФ <90 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	65 (65)	42 (64,6)	23 (65,7)
Снижение рСКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	37 (37)	32 (49,2)*	5 (14,3)*
Поражение сердца, n (%):			
гипертрофия миокарда	87 (87)	61 (93,8)*	26 (74,3)*
очаги фиброза по МРТ	58/95 (61,1)	44/61 (72,1)**	14/34 (61,1)**
очаги фиброза по МРТ	19/79 (24,1)	13/48 (27,1)	6/31 (19,4)
Очаги в головном мозге по МРТ, n (%)			
Очаги в головном мозге по МРТ, n (%)	52/89 (58,4)	35/56 (62,5)	17/33 (51,5)

Примечания. * $p < 0,001$; ** $p < 0,01$.

Таблица 2. Клинические исходы болезни Фабри

Показатели	Все (n=100)	Мужчины (n=65)	Женщины (n=35)
Комбинированная конечная точка [§] , n (%)	47 (47)	38 (58,5)*	9 (25,7)*
Почечный исход (тХПН), n (%)	33 (33)	32 (49,2)**	1 (2,9)**
Кардиальный исход (аритмия), n (%):	10 (10)	5 (7,7)	5 (14,3)
радиочастотная абляция	3 (3)	1 (1,5)	2 (5,7)
кардиовертер-дефибриллятор	1 (1)	0	1 (2,9)
искусственный водитель ритма	3 (3)	1 (1,5)	2 (5,7)
Цереброваскулярный исход, n (%):	18 (18)	14 (21,5)	4 (11,4)
ТИА	2 (2)	2 (3,1)	0
инсульт	16 (16)	12 (18,5)	4 (11,4)
повторные инсульты [§]	7 (7)	5 (7,7)	2 (5,7)
Летальный исход, n (%)	11 (11)	11 (16,9)*	0*

Примечания. [§] – у одного пациента могло регистрироваться более одного исхода; * $p < 0,01$; ** $p < 0,0001$.

Результаты

Характеристика пациентов. В исследование включены 100 пациентов с подтвержденным диагнозом болезни Фабри, в том числе 65 мужчин и 35 женщин (табл. 1). Медиана возраста всех пациентов составила 40 [32; 50,8] лет и сопоставима у мужчин и женщин. По крайней мере один классический признак болезни Фабри имелся у 89% пациентов. У большинства пациентов (87%) выявлено пораже-

ние почек, которое чаще наблюдалось у мужчин, чем у женщин (см. табл. 1). Также среди мужчин чаще регистрировали гипертрофию миокарда левого желудочка и более высокий уровень lyso-GI3. Основная причина болезни – миссенс-мутации гена *GLA*. Другие мутации определялись значительно реже.

Анализ комбинированной конечной точки. Комбинированной конечной точки (почечные, кардиальные и цереброваскулярные события) достигли 47 из 100 пациентов (табл. 2). Медиана возраста наступления первого исхода болезни Фабри среди всех пациентов составила 39 [32; 49] лет. У мужчин первый исход наступил на 11 лет раньше, чем у женщин, однако различия не достоверны (38 [32; 45] и 49 [27,5; 62] лет, $p=0,121$). Почечный исход чаще регистрировали у мужчин, а кардиальные и цереброваскулярные события одинаково часто встречались у мужчин и женщин. У 30 (63,8%) больных первым исходом стала тХПН, у 11 (23,4%) – цереброваскулярные и у 6 (12,8%) – кардиальные события. Пациенты, у которых наступил какой-либо исход заболевания, были старше и имели более высокую концентрацию lyso-GI3, чем те, у кого исходов не зарегистрировано. Фенотип болезни Фабри и тип мутации гена *GLA* не различались среди данных групп больных (табл. 3). При проведении анализа Каплана–Майера возраст первого исхода достоверно ниже среди мужчин, чем среди женщин ($p < 0,0001$); у пациентов, у которых снижение рСКФ стало первым установленным симптомом вовлечения почек ($p=0,002$); у пациентов с наличием протеинурии ($p < 0,0001$; рис. 1).

При анализе однофакторной регрессионной модели Кокса рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² на момент регистрации первого признака вовлечения почек являлась достоверным независимым предиктором наступления комбинированной конечной точки, в том числе после проведения коррекции исходной регрессионной модели по полу, возрасту и наличию протеинурии. Максимальный уровень протеинурии и ИММЛЖ по данным МРТ служили предикторами наступ-

Таблица 3. Характеристика пациентов с наличием и отсутствием комбинированной конечной точки

Показатели	Исход (любой) + (n=47)	Исход (любой) – (n=53)	p
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	45 [35; 52]	34 [30; 44,5]	0,003
Мужчины, n (%)	38 (80,9)	27 (50,9)	0,002
Уровень lyso-GI3, нг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	35,2 [12; 93,4]	7,6 [4,9; 63]	0,004
Тип мутации гена <i>GLA</i> , n (%):			
миссенс	34 (72,3)	35 (68,6)	0,429
нонсенс	8 (17)	10 (19,6)	0,473
делеция	3 (6,4)	4 (7,8)	0,546
дупликация	1 (2,1)	2 (3,9)	0,531
Классический фенотип, n (%)	44 (93,6)	45 (84,9)	0,142
<i>Почки</i>			
Первый установленный признак, n (%)			
рСКФ <90 мл/мин/1,73 м ²	26 (55,3)	16 (30,2)	0,01
рСКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	19 (40,4)	0	<0,0001
протеинурия >0,3 г/л	27 (57,4)	17 (32,1)	0,009
Протеинурия за все время, n (%)	34 (72,3)	21 (39,6)	0,001
Максимальная протеинурия, г/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,86 [0,16; 1,9]	0,1 [0; 0,34]	<0,0001
<i>Сердце</i>			
Гипертрофия миокарда, n (%)	37/42 (88,1)	21/53 (39,6)	<0,0001
Очаги фиброза миокарда по МРТ, n (%)	11/30 (36,7)	8/49 (16,3)	0,039
ИММЛЖ (ЭхоКГ), n=82	n=34	n=48	
ИММЛЖ, г/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	159,5 [121; 196,8]	100 [83,5; 122,8]	<0,0001
ИММЛЖ (МРТ), n=71	n=26	n=45	
ИММЛЖ, г/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	153 [102; 203,5]	92 [77,5; 121,5]	<0,0001
<i>Головной мозг</i>			
Очаговые изменения по МРТ, n (%)	32/39 (82,1)	20/50 (40)	<0,0001

Примечание. ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ЭхоКГ – эхокардиография.

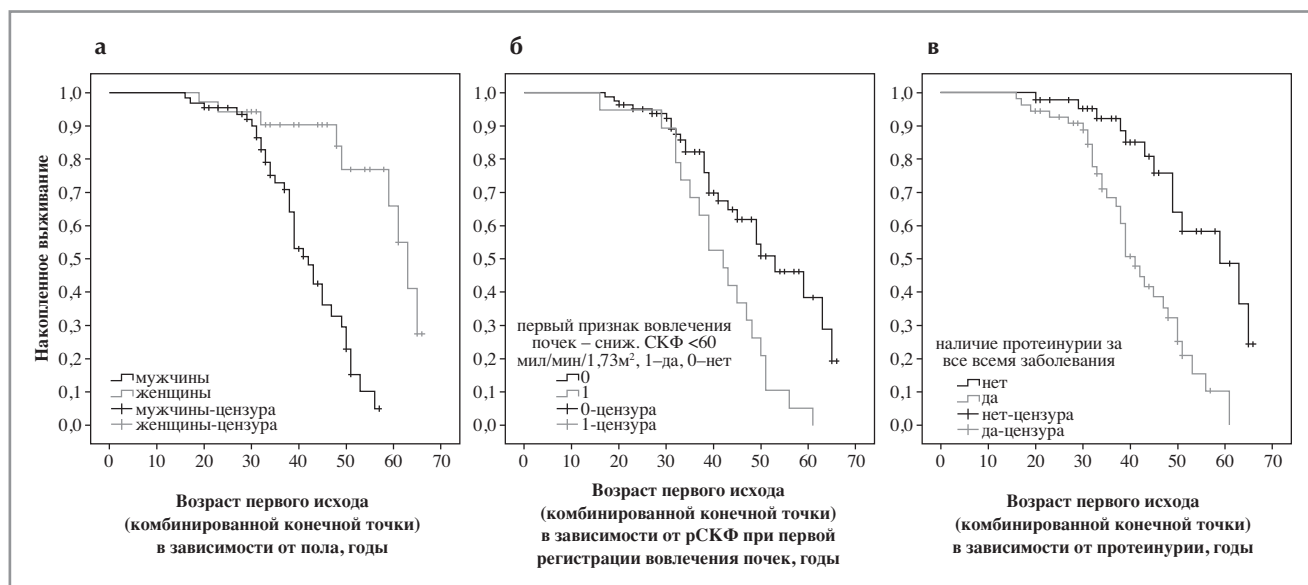


Рис. 1. Возраст первого исхода (комбинированной конечной точки) в зависимости от пола (а), рСКФ при первой регистрации вовлечения почек (б) и протеинурии (в).

ления комбинированной конечной точки после проведения коррекции исходной регрессионной модели по полу и возрасту, но теряли эффект при коррекции по рСКФ (табл. 4). Уровень lyso-GI3 ассоциировался с более высоким риском развития осложнений в исходной регрессионной модели Кокса: относительный риск (ОР) 1,01; 95% доверительный

интервал (ДИ) 1,002–1,02 (p=0,014) – однако был незначимым после коррекции по полу и возрасту. ИММЛЖ, рассчитанный по данным ЭхоКГ (ОР 1,003; 95% ДИ 0,99–1,007; p=0,096), рСКФ <90 мл/мин/1,73 м² на момент регистрации первого признака вовлечения почек (ОР 1,62; 95% ДИ 0,62–4,19; p=0,322), наличие очаговых изменений головного мозга

Таблица 4. Относительный риск развития комбинированной конечной точки в зависимости от рСКФ (регрессионная модель Кокса)

Параметры	Исходная модель		Модель 1		Модель 2	
	ОР (95% ДИ)	<i>p</i>	ОР (95% ДИ)	<i>p</i>	ОР (95% ДИ)	<i>p</i>
рСКФ <60 мл/мин/1,73м ²	2,49 95% ДИ 1,38–4,52	0,003	3,7 95% ДИ 1,88–7,48	<0,0001	3,79 95% ДИ 1,87–7,66	<0,0001
Пол			0,37 95% ДИ 0,14–0,98	0,025	0,5 95% ДИ 0,19–1,37	0,179
Возраст			0,81 95% ДИ 0,76–0,87	<0,0001	0,8 95% ДИ 0,74–0,86	<0,0001
Протеинурия за все время					2,62 95% ДИ 1,27–5,38	0,009
ИММЛЖ (МРТ), г/м ² ,	1,008 95% ДИ 1,002–1,02	0,016	1,01 95% ДИ 1,002–1,02	0,015	1,002 95% ДИ 0,9–1,01	0,732
Пол			0,545 95% ДИ 0,15–1,89	0,331	0,62 95% ДИ 0,17–2,3	0,472
Возраст			0,83 95% ДИ 0,75–0,91	<0,0001	0,8 95% ДИ 0,71–0,89	<0,0001
рСКФ, мл/мин/1,73м ²					0,98 95% ДИ 0,97–0,99	0,004
Максимальная протеинурия, г/л	1,46 95% ДИ 1,2–1,79	<0,0001	1,29 95% ДИ 1,04–1,59	0,022	0,85 95% ДИ 0,62–1,17	0,318
Пол			0,37 95% ДИ 0,14–1,009	0,052	0,9 95% ДИ 0,28–2,93	0,857
Возраст			0,84 95% ДИ 0,78–0,91	<0,0001	0,78 95% ДИ 0,71–0,86	<0,0001
рСКФ, мл/мин/1,73м ²					0,97 95% ДИ 0,95–0,99	<0,0001

на МРТ (ОР 1,45; 95% ДИ 0,63–3,35; *p*=0,379), классический фенотип (ОР 1,57; 95% ДИ 0,49–5,08; *p*=0,449) и тип мутации гена *GLA* (ОР 1,25; 95% ДИ 0,65–2,38; *p*=0,507) не оказывали влияния на развитие исходов заболевания (рис. 2).

Предикторы летального исхода. Из 100 пациентов умерли 11 мужчин, среди которых у всех диагностирована тХПН. Средний возраст умерших пациентов составил 43 [37; 46] года. Основными причинами летального исхода стали внезапная сердечная смерть (*n*=9), острое нарушение мозгового кровообращения (*n*=1), осложнение онкологического заболевания (*n*=1). При анализе однофакторной регрессионной модели Кокса максимальный уровень протеинурии (ОР 1,57; 95% ДИ 1,05–2,35; *p*=0,029) и ИММЛЖ по данным ЭхоКГ (ОР 1,006; 95% ДИ 1–1,012; *p*=0,038) служили достоверными независимыми предикторами наступления летального исхода, в том числе после коррекции по полу, однако теряли свой эффект при коррекции по длительности гемодиализа. Уровень lyso-GI3 после коррекции по полу (ОР 1,003; 95% ДИ 0,99–1,02; *p*=0,726), рСКФ на момент регистрации первого признака вовлечения почек (ОР 3,08; 95% ДИ 0,941–10,1; *p*=0,064), классический фенотип (ОР 1,15; 95% ДИ 0,15–9,04; *p*=0,897) и тип мутации гена *GLA* (ОР 1,25; 95% ДИ 0,33–4,75; *p*=0,749) не влияли на развитие летального исхода (рис. 3).

Обсуждение

В наше исследование включены 100 пациентов с болезнью Фабри, большинство из которых имели классический фенотип заболевания. Наиболее частым висцеральным проявлением оказалось поражение почек (протеинурия и снижение функции почек, в том числе тХПН). Несколько реже выявлялось вовлечение сердца (гипертрофия миокарда, участки фиброза, нарушение ритма) и центральной нервной системы (мелкоочаговые изменения белого веще-

ства головного мозга, ТИА, инсульт). Высокая распространенность ХБП может быть частично обусловлена тем, что у многих больных диагноз болезни Фабри установлен в результате скрининга, проводившегося среди российских гемодиализных отделений [10].

У 69% больных причиной болезни Фабри являлись миссенс-мутации гена *GLA*, в результате которых измененный кодон начинает кодировать другую аминокислоту. Реже определялись нонсенс-мутации (18%), приводящие к появлению стоп-кодона и преждевременной терминации синтеза белка. Делеции и дупликации встречались в единичных случаях. Мы не выявили влияния типа мутации, а также фенотипа заболевания на возникновение исходов, что находит подтверждение в работах других авторов [11, 12].

Половина наших пациентов достигли комбинированной конечной точки (почечные, кардиальные и цереброваскулярные события) к возрасту 40 лет. У мужчин первый исход заболевания наступил на 11 лет раньше, чем у женщин, однако различия недостоверны, что может быть связано с небольшим количеством женщин в нашей выборке. Сходные данные приводят и другие авторы. В работе R. Schiffmann и соавт., включившей 447 пациентов с болезнью Фабри, у 50% мужчин первый исход заболевания наступил в возрасте 41 года, у женщин – 53 лет [5]. Более тяжелое течение заболевания у мужчин обусловлено характером наследования болезни. Мутантный ген расположен на X-хромосоме, поэтому у мужчин мутация всегда находится в гемизиготном положении, а у женщин – в гетерозиготном.

Хотя по данным регистра пациентов с болезнью Фабри в качестве первого исхода заболевания наиболее часто регистрировали нарушение сердечного ритма (52% мужчин и 50% женщин) [13], среди нашей когорты пациентов в качестве первого исхода заболевания чаще выступала тХПН. Это наблюдение может быть объяснено высокой распространенностью

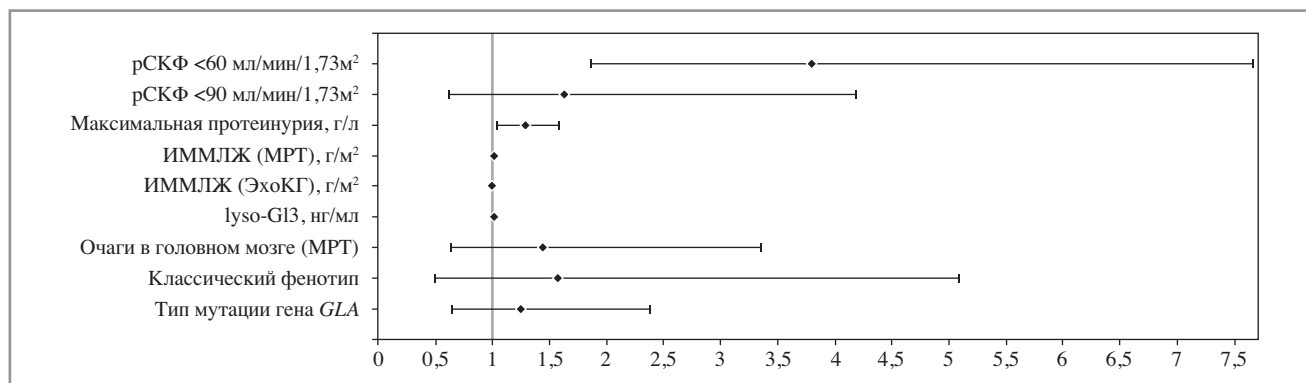


Рис. 2. Относительный риск развития комбинированной конечной точки.

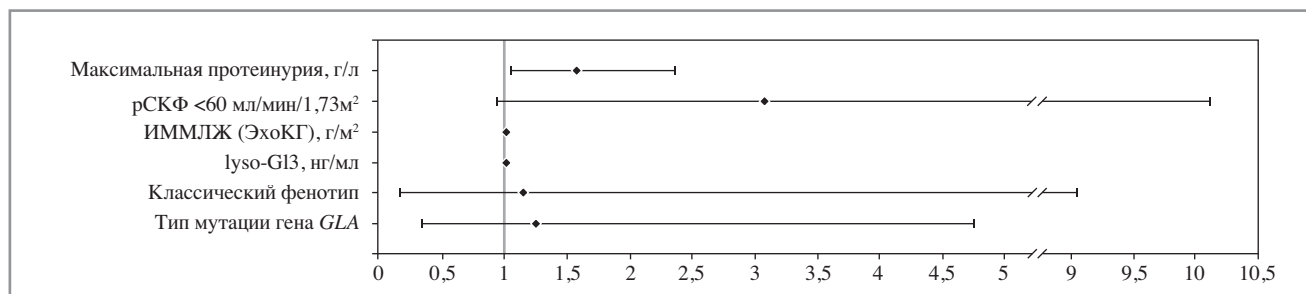


Рис. 3. Относительный риск развития летального исхода.

ХБП (87%) среди нашей когорты пациентов. По данным разных исследований, ХБП часто ассоциировалась с худшим прогнозом заболевания. Разными авторами выявлена взаимосвязь развития органных осложнений с более быстрым темпом снижения рСКФ, а также более старшим возрастом и мужским полом [13, 14]. Наши данные согласуются с результатами зарубежных исследований. В российской когорте больных у пациентов с зарегистрированными исходами заболевания первым признаком вовлечения почек часто служило снижение рСКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м². Также почечные, кардиальные и цереброваскулярные события чаще выявлялись у мужчин и у пациентов старшего возраста.

В исследовании М. Siegenthaler и соавт., включавшем 104 пациентов, у 27 (26%) больных зарегистрирована комбинированная конечная точка (почечные, кардиальные, цереброваскулярные и летальные исходы). Достоверными независимыми предикторами развития комбинированной конечной точки являлись ИММЛЖ >107 г/м² и рСКФ <90 мл/мин/1,73 м². Отношение альбумин/креатинин не влияло на развитие исходов заболевания [15]. По нашим данным, более выраженное снижение рСКФ оказывало влияние на развитие органных осложнений. Риск развития почечных, кардиальных и цереброваскулярных исходов повышался в 3,8 раза при снижении рСКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² на момент регистрации первого почечного проявления. При наличии повышенного ИММЛЖ (по данным МРТ) риск наступления комбинированной конечной точки повышался на 1%, а при высокой протеинурии – на 29%.

Наличие ХБП не только увеличивает риск развития осложнений со стороны других органов и систем, но и определяет общую выживаемость пациентов. По данным регистра пациентов с болезнью Фабри, почечная недостаточность являлась главным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе внезапной сердечной смерти [16]. Среди обследованных нами пациентов все умершие больные имели тХПН, а самой частой причиной летального исхода оказалась внезапная сер-

дечная смерть. Риск летального исхода увеличивался на 57% при наличии высокой протеинурии и на 0,6% при повышенном ИММЛЖ (по данным ЭхоКГ), однако при коррекции исходных регрессионных моделей по длительности гемодиализа влияние этих показателей становилось не значимым. ИММЛЖ, рассчитанный по данным МРТ, не оказывал влияния на развитие летального исхода, что необходимо интерпретировать с осторожностью, так как МРТ сердца с внутривенным контрастированием гадолинием выполнена только у половины пациентов с тХПН.

Ограничением исследования является относительно небольшая выборка пациентов, из-за чего мы были вынуждены использовать комбинированную конечную точку для усиления репрезентативности данных. Другое ограничение – ретроспективный характер исследования, в связи с чем представлялось трудным объективно оценить и стандартизировать определение некоторых клинико-лабораторных данных.

Заключение

ХБП является важнейшим фактором риска развития тяжелых осложнений болезни Фабри и наиболее частым висцеральным проявлением заболевания в российской когорте пациентов. Достоверным предиктором развития комбинированной конечной точки (почечные, кардиальные и цереброваскулярные события) являлось снижение рСКФ на момент регистрации первого почечного проявления ниже 60 мл/мин/1,73 м². Повышенный ИММЛЖ и высокая протеинурия были достоверными предикторами развития комбинированной конечной точки и летального исхода.

Конфликт интересов

Профессор С.В. Моисеев при поддержке компаний TAKEDA и Sanofi-Genzyme принимает участие в образовательных мероприятиях для врачей в качестве лектора. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zarate YA, Hopkin RJ. Fabry's disease. *Lancet*. 2008;372(9647):1427-35. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61589-5
2. Eng SM, Fletcher J, Wilcox WR, et al. Fabry disease: Baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inher Metab Dis*. 2007;30(2):184-92. doi: 10.1007/s10545-007-0521-2
3. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Моисеев С.В. и др. Диагностика и лечение болезни Фабри. *Клиническая фармакология и терапия*. 2013;22(2):11-20 [Mukhin NA, Moiseev VS, Moiseev SV, et al. Diagnosis and treatment of Fabry disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya=Clinical Pharmacology and Therapy*. 2013;22(2):11-20 (In Russ.)].
4. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet*. 2001;38(11):750-60. doi: 10.1136/jmg.38.11.750
5. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, et al. Fabry disease: Progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(7):2102-11. doi: 10.1093/ndt/gfp031
6. Каровайкина Е.А., Моисеев С.В., Буланов Н.М. и др. Распространенность и основные проявления поражения почек у пациентов с болезнью Фабри. *Клиническая фармакология и терапия*. 2018;27(4):46-52 [Karovaikina EA, Moiseev SV, Bulanov NM, et al. Prevalence and clinical manifestations of nephropathy in Fabry patients. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya=Clinical Pharmacology and Therapy*. 2018;27(4):46-52 (In Russ.)].
7. Smid BE, van der Tol L, Cecchi F, et al. Uncertain diagnosis of Fabry disease: Consensus recommendation on diagnosis in adults with left ventricular hypertrophy and genetic variants of unknown significance. *Int J Cardiol*. 2014;177(2):400-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.09.001
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Intern Suppl*. 2012;3(1):1-150.
9. Нефрология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.М. Шиловой, А.В. Смирнова, Н.Л. Козловской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 808 с. [Нефрология. Клинические рекомендации [Nephrology. Clinical guidance]. Е.М. Shilov, A.V. Smirnov, N.L. Kozlovskiy, eds. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 808 p. (In Russ.)].
10. Моисеев С.В., Намазова-Баранова Л.С., Савостьянов К.В. и др. Распространенность и клинические проявления болезни Фабри у диализных пациентов. *Клиническая фармакология и терапия*. 2017;26(2):27-33 [Moiseev SV, Namazova-Baranova LS, Savostyanov KV, et al. Prevalence and clinical features of Fabry disease in dialysis patients. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya=Clinical Pharmacology and Therapy*. 2017;26(2):27-33 (In Russ.)].
11. Patel V, O'Mahony C, Hughes D, et al. Clinical and genetic predictors of major cardiac events in patients with Anderson-Fabry Disease. *Heart*. 2015;101(12):961-6. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306782
12. Ortiz A, Cianciaruso B, Cizmarik M, et al. End-stage renal disease in patients with Fabry disease: Natural history data from the Fabry Registry. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;25(3):769-75. doi: 10.1093/ndt/gfp554
13. Wanner C, Oliveria JP, Ortiz A, et al. Prognostic indicators of renal disease progression in adults with fabry disease: Natural history data from the Fabry Registry. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(12):2220-8. doi: 10.2215/CJN.04340510
14. Rob D, Marek J, Dostálová G, et al. Uric acid as a marker of mortality and morbidity in fabry disease. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166290. doi: 10.1371/journal.pone.0166290
15. Siegenthaler M, Huynh-Do U, Krayenbuehl P, et al. Impact of cardio-renal syndrome on adverse outcomes in patients with Fabry disease in a long-term follow-up. *Int J Cardiol*. 2017;249:261-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.09.027
16. Talbot AS, Lewis NT, Nicholls KM. Cardiovascular outcomes in fabry disease are linked to severity of chronic kidney disease. *Heart*. 2015;101(4):287-93. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306278

Поступила 14.02.2019

Влияние малобелковой диеты, дополненной кетоаналогами незаменимых аминокислот, на сывороточные уровни фактора роста фибробластов (FGF-23) и Klotho у больных хронической болезнью почек стадий 3b–4: рандомизированное пилотное исследование

Л.Ю. Милованова, Л.В. Козловская (Лысенко), Т.В. Андросова, М.В. Лебедева, М.В. Таранова, С.Ю. Милованова, Т.Б. Кондратьева, Д.О. Зубачева, Н.В. Чеботарева, В.В. Козлов, А.М. Кучиева, О.А. Ли, В.А. Решетников

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

Резюме

Малобелковая диета (МБД), дополненная кетоаналогами незаменимых аминокислот (КА), вносит вклад в улучшение течения хронической болезни почек (ХБП), однако точные механизмы действия МБД + КА пока не установлены. Мы провели проспективное рандомизированное контролируемое сравнительное исследование влияния МБД + КА и изолированной МБД (МБД без КА) на сывороточные уровни фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) и белка Klotho у больных ХБП.

Материалы и методы. В исследование включены 79 больных ХБП 3b–4 стадии недиабетической этиологии, соблюдавшие МБД (0,6 г/кг массы тела в сутки). Пациенты рандомизированы в две группы: 42 пациента, получавшие МБД + КА (1-я группа), и 37 пациентов, продолживших МБД без добавления КА (2-я группа). В дополнение к стандартным методам обследования определяли сывороточный уровень FGF-23 (Human FGF-23 ELISA kit with antibodies to native FGF-23 molecule) и Klotho (Human soluble Klotho with antiKlotho monoclonal antibodies), а также проводили биоимпедансометрию [оценка мышечной массы тела (ММТ), жировой массы тела (ЖМТ), индекса массы тела (ИМТ) и др.]; сфигмографию [определение центрального (аортального) артериального давления (ШАД) – систолического и диастолического, индекса аугментации (жесткости) сосудов (ИА) – с помощью аппарата SphygmaCor]; эхокардиографию [оценка степени кальцификации структур сердца (СКС) и индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ)].

Результаты и обсуждение. К концу 14-го месяца наблюдения группа МБД достигла статистически значимого снижения ИМТ ($p=0,046$), включая ММТ у мужчин ($p=0,027$) и женщин ($p=0,044$). Кроме того, в группе МБД в этот момент выявлены более высокий средний уровень FGF-23 ($p=0,029$) и более низкий уровень Klotho ($p=0,037$), чем в группе МБД + КА. Повышение ИА ($p=0,034$), СКС ($p=0,048$) и ИММЛЖ ($p=0,023$) также отмечалось более часто в группе МБД без КА на момент окончания исследования (14-й месяц наблюдения) принят за момент окончания исследования).

Заключение. Применение МБД в сочетании с КА обеспечивает поддержание адекватного нутритивного статуса и вносит вклад в более эффективную коррекцию нарушения соотношения FGF-23 и Klotho, что может способствовать снижению кардиоваскулярной кальцификации и замедлению ремоделирования миокарда при ХБП. В то же время длительное применение МБД без добавления КА может приводить к белково-энергетической недостаточности.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, кетоаналоги незаменимых аминокислот, FGF-23, Klotho, кальцификация и ремоделирование сердца и сосудов, белково-энергетическая недостаточность.

Для цитирования: Милованова Л.Ю., Козловская (Лысенко) Л.В., Андросова Т.В. и др. Влияние малобелковой диеты, дополненной кетоаналогами незаменимых аминокислот на сывороточные уровни фактора роста фибробластов (FGF-23) и Klotho у больных хронической болезнью почек стадий 3b–4: рандомизированное пилотное исследование. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (6): 47–56. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000252

Low protein diet with essential amino acids ketoanalogues combination can affect serum FGF-23 and Klotho levels in chronic kidney disease 3b–4 stages patients: randomized pilot study

L.Yu. Milovanova, L.V. Kozlovskaya (Lysenko), T.V. Androsova, M.V. Lebedeva, M.V. Taranova, S.Yu. Milovanova, T.B. Kondratyeva, D.O. Zubacheva, N.V. Tchegotareva, V.V. Kozlov, A.M. Kuchieva, O.A. Li, V.A. Reshetnikov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

Protein restriction diet (PRD) with ketoanalogues of essential amino acids (KAA) combination can improve of chronic kidney disease (CKD) course while, the precise mechanisms of PRD + KAA action in CKD are not known yet. We have conducted a prospective, randomized, controlled study of PRD and KAA patient's group in compare with PRD without KAA group in regarding to serum Klotho and FGF-23 levels in patients with CKD.

Materials and methods. The study included 79 CKD 3b–4 stages patients, non-diabetic etiology, used PRD (0.6 g/kg/day). The patients were randomized in two groups: 42 patients, received PRD + KAA (Group 1) and 37 patients continued the PRD without KAA (Group 2). Serum FGF-23 (Human FGF-23 ELISA kit with antibodies to native FGF-23 molecule, Merk Millipore MILLENZFGF-23-32K), Klotho (Human soluble Klotho with antiKlotho monoclonal antibodies, IBL-Takara 27998-96Well) levels, as well as instrumental examination: bioimpedance analysis [assess of muscle body mass (MBM), fat body mass (FBM), body mass index (BMI) and others]; sphygmography [assess of augmentation (stiffness) indices (AI), central (aortal) blood pressure (CBP) by «Sphygmacor» device]; as well as echocardiography [assess of cardiac (valvular) calcification score (CCS) and left ventricular myocardium mass index (LVMMI)], were studied in addition to conventional examination.

Results and discussion. To the end of 14th month of the study the PRD group reached a body mass index (BMI) decrease ($p=0,046$), including MBM in men ($p=0,027$) and woman ($p=0,044$). In addition, higher FGF-23 ($p=0,029$), and lower Klotho ($p=0,037$) serum levels were revealed in the PRD group compared to the PRD+KAA group as well as the increase in AI ($p=0,034$), CCS ($p=0,048$), and LVMMI ($p=0,023$).

Conclusion. Use of PRD + KAA provides adequate nutrition status and more efficient correction of FGF-23 and Klotho imbalance in CKD progression that may contribute to alleviation of both cardiovascular calcification and cardiac remodeling in CKD. Importantly, a prolonged PRD use without supplementation of KAA may lead to malnutrition signs.

Keywords: chronic kidney disease, ketoanalogues of essential amino acids, FGF-23, serum Klotho (sKlotho), cardiovascular calcification, cardiac remodeling, malnutrition, protein energy wasting.

For citation: Milovanova L.Yu., Kozlovskaya (Lysenko) L.V., Androsova T.V., et al. Low protein diet with essential amino acids ketoanalogues combination can affect serum FGF-23 and Klotho levels in chronic kidney disease 3b–4 stages patients: randomized pilot study. Therapeutic Archive. 2019; 91 (6): 47–56. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000252

БЭН – белково-энергетическая недостаточность
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
ИА – индекс аугментации
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ – индекс массы тела
КА – кетоаналоги незаменимых аминокислот
КВЗ – сердечно-сосудистые заболевания
МБД – малобелковая диета
ММТ – мышечная масса тела

ПТГ – паратиреоидный гормон
рСКФ – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКД-ЕРІ
СКС – степень кальцификации структур сердца
ССО – сердечно-сосудистые осложнения
ХБП – хроническая болезнь почек
ЦАД – центральное (аортальное) артериальное давление
ЭхоКГ – эхокардиографии
FGF-23 – фактор роста фибробластов-23

Введение

Одной из основных проблем нефрологии остается высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний (КВЗ) у пациентов с додиализными стадиями хронической болезни почек (ХБП). Это связано с увеличением числа больных с ХБП и с ограничением эффективности традиционных кардиопротективных препаратов [1–3]. Накапливающиеся данные позволяют предполагать, что малобелковая диета (МБД) может замедлять прогрессирование ХБП, снижать риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и улучшать прогноз у пациентов с додиализными стадиями ХБП [4–6]. Возможные благоприятные эффекты МБД связывают со смягчением выраженности метаболического ацидоза, оксидативного стресса, хронического воспаления и гломерулярной гиперфильтрации, вносящих вклад в ухудшение почечной функции [7].

Фактор роста фибробластов-23 (FGF-23) и белок Klotho являются ключевыми регуляторами минерального обмена, который определяет сердечно-сосудистый риск и прогресси-

рование почечной дисфункции у пациентов с ХБП [8–10]. Доступные данные литературы позволяют предполагать, что изменения в системе FGF-23 – Klotho у пациентов с продвинутыми стадиями ХБП ассоциированы с нарушениями метаболизма костной ткани, метаболическим ацидозом, оксидативным стрессом, хроническим воспалением, белково-энергетической недостаточностью (БЭН), МІА-синдромом (malnutrition, inflammation, atherosclerosis; недостаточность питания, воспаление, атеросклероз) и тесно связаны с КВЗ [11–13]. В недавних исследованиях показано, что у пациентов с додиализными стадиями ХБП повышенное образование остеоцитами FGF-23 коррелирует с дисфункцией эндотелия, гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), кальцинозом сосудов и атеросклерозом [14, 15]. В настоящее время FGF-23 рассматривают как новый уремический токсин [16]. В то же время на ранних стадиях ХБП увеличение уровня FGF-23 в сыворотке в ответ на ретенцию фосфатов носит компенсаторный характер [17]. Однако в дальнейшем, по мере снижения уровня Klotho в почечных канальцах (который является ко-рецептором для FGF-23 в реализации его фосфатурического эффекта) при развитии нефросклероза, прогрессивное увеличение в крови FGF-23, не имеющего возможности адекватно связываться со своим ко-рецептором, приводит к масштабным патологическим влияниям в первую очередь на сердечно-сосудистую систему [18]. Важными факторами, снижающими продукцию Klotho, являются ишемия, оксидативный стресс, метаболический ацидоз, повышение уровня ангиотензина II, воспаление и БЭН [12, 18, 19]. В эксперименте снижение уровня Klotho приводило к развитию кальцификации сосудов, патологическим переломам и ускоренному старению [19, 20]. В то же время адекватная продукция Klotho обеспечивала антиапоптозный и антиоксидантный эффекты и предотвращала ускоренное старение [21]. Интересно, что прогрессивное снижение почечной функции ассоциировалось с различными расстройствами, которые идентичны таковым при обычном старении. Однако при ХБП они развиваются значительно более быстрыми темпами, особенно в сердечно-сосудистой системе [22]. Полагают, что именно потеря Klotho по мере прогрессирования нефросклероза, главным образом, обуславливает эту ситуацию [20]. В то же время данные, полученные на экспериментальных моделях, демонстрируют, что повышенный уровень Klotho обладает неф-

Сведения об авторах:

Козловская (Лысенко) Лидия Владимировна – д.м.н., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии; ORCID: 0000-0002-1166-7308

Андросова Татьяна Витальевна – к.м.н., доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии; ORCID: 0000-0002-9951-126X

Лебедева Марина Валерьевна – к.м.н., доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии; ORCID: 0000-0002-5923-1837

Таранова Марина Владимировна – к.м.н., доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии; ORCID: 0000-0002-7363-6195

Милованова Светлана Юрьевна – д.м.н., в.н.с. НИО здоровьесберегающих технологий Научно-технологического парка биомедицины; ORCID: 0000-0002-2687-6161

Кондратьева Татьяна Борисовна – к.м.н., доц. каф. госпитальной терапии №1 лечебного факультета; ORCID: 0000-0001-7938-1763

Зубачева Дарья Олеговна – ординатор 1-го года каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии; ORCID 0000-0001-8020-7041

Чеботарева Наталья Викторовна – к.м.н., доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии; ORCID 0000-0003-2128-8560

Козлов Василий Владимирович – доц. каф. общественного здоровья и организации здравоохранения; ORCID: 0000-0002-2389-3820

Кучиева Агунда Мелсовна – врач отделения нефрологии и гемодиализа; ORCID: 0000-0002-8360-7734

Ли Ольга Александровна – ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, врач отделения нефрологии и гемодиализа; ORCID: 0000-0003-1739-677X

Решетников Владимир Анатольевич – д.м.н., проф. каф. общественного здоровья и организации здравоохранения; ORCID 0000-0002-2987-7995

Контактная информация:

Милованова Людмила Юрьевна – д.м.н., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии; тел.: +7(916)164-14-00; e-mail: Ludm.milovanova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5599-0350

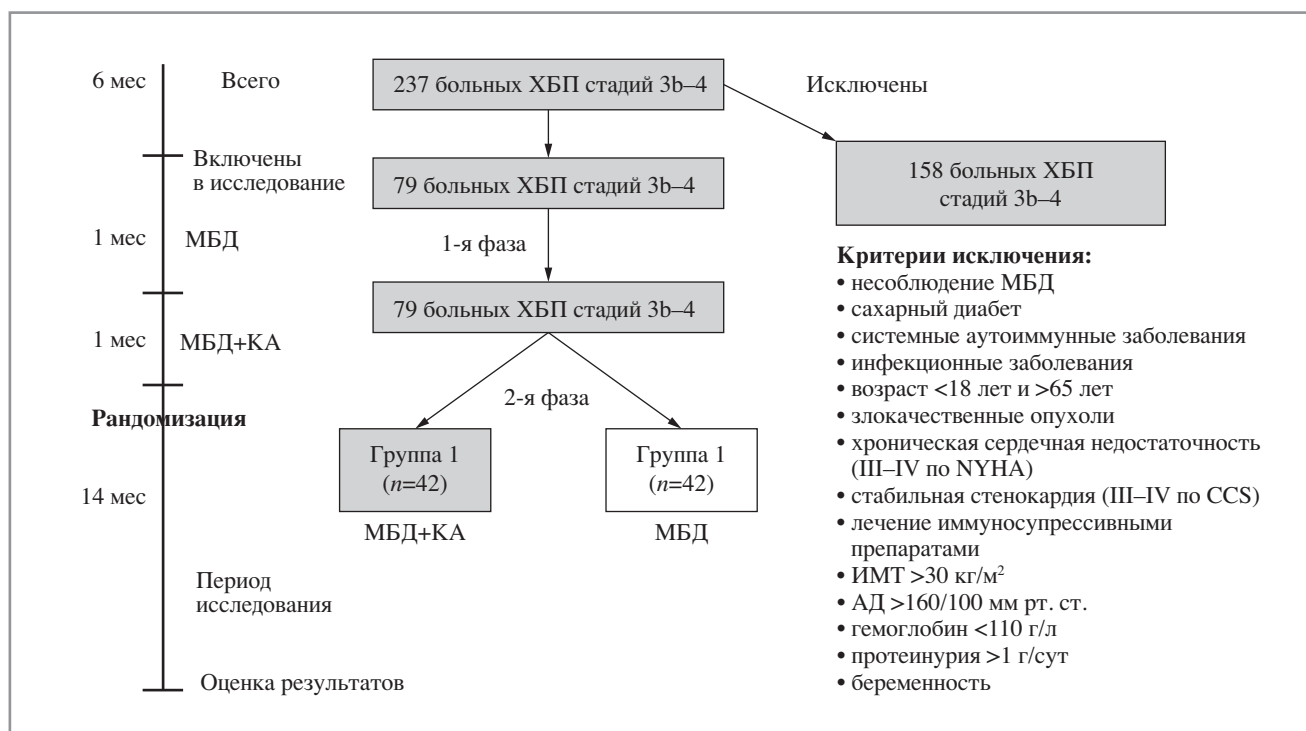


Рис. 1. Схема включения пациентов в исследование. Из 237 скринированных пациентов с ХБП стадий 3b–4 отобраны 79 пациентов, которых рандомизировали в две группы: группа 1 ($n=42$) и группа 2 ($n=37$) на момент окончания периода *run in*.

ропротективным и кардиопротективным действием [21, 23, 24]. В связи с этим различные терапевтические стратегии, продемонстрировавшие возможность поддерживать продукцию Klotho и снижать FGF-23 (например, блокаторы ангиотензина II, средства, стимулирующие эритропоэз, аналоги витамина D, фосфатсвязывающие препараты), могут потенциально предотвращать прогрессирование ХБП и ССО [24–26]. В то же время вклад диеты в поддержание уровня Klotho и снижение гиперпродукции FGF-23 при ХБП все еще неизвестен. Однако применение всех возможных опций для коррекции нарушений, развивающихся при прогрессировании ХБП, могло бы в большей степени оказывать влияние на улучшение прогноза. С другой стороны, имеются некоторые опасения по поводу продолжительного использования КА, связанные, в частности, с тем, что они могут провоцировать кардиоваскулярную кальцификацию из-за кальцийсодержащих солей, входящих в их состав.

Мы провели проспективное рандомизированное активно контролируемое исследование для сравнения возможностей МБД, дополненной кетоаналогами незаменимых аминокислот (КА), и изолированной МБД по их влиянию на морфогенетические белки (FGF-23 и Klotho), а также на безопасность этих опций в отношении риска появления/усугубления кардиоваскулярной кальцификации и ГЛЖ у пациентов с ХБП стадий 3b–4.

Материалы и методы

В исследование включены 79 пациентов с ХБП стадий 3b–4, недиабетической этиологии (из 237 скринированных больных ХБП стадий 3b–4), в том числе 41 мужчина и 38 женщин, средний возраст – $40,9 \pm 9,5$ года, комплаентных к МБД (0,6 г/кг массы тела в сутки). Все пациенты отобраны из амбулаторного отделения Клиники нефрологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. В исследование включали пациентов с диагнозом «ХБП стадий 3b–4» в со-

ответствии с рекомендациям KDIGO 2012 г. [1]. Скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) рассчитывали по формуле СКД-EPI. Критерии исключения: сахарный диабет, возраст менее 18 лет или более 65 лет, тяжелая хроническая сердечная недостаточность (III–IV класс по NYHA), рефрактерная стабильная стенокардия (III–IV класс по CCS) или острый коронарный синдром, онкологические заболевания, системные аутоиммунные заболевания, инфекционные заболевания, индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м², артериальная гипертензия (>160/100 мм рт. ст.), уровень сыровоточного гемоглобина <110 г/л, протеинурия >1 г/сут, беременность, трансплантация почки в анамнезе, лечение иммуносупрессивными препаратами, несоблюдение МБД (рис. 1).

Все отобранные пациенты включены в *run in* фазу на комплаентность к МБД (0,6 г/кг/сут, из которых 0,3 г составляли растительные белки и 0,3 г – животные белки; с общим содержанием фосфора <800 мг/сут и суточной калорийностью питания не менее 34–35 ккал/кг/сут).

Через 1 мес все пациенты успешно завершили 1-ю фазу периода *run in* и им к МБД добавили КА (из расчета 0,1 г/кг/сут или 1 таблетка на 5 кг массы тела в сутки; Кетостерил, Fresenius Kabi, Germany). После окончания еще одного месяца периода *run in* (2-я фаза) пациенты рандомизированы в две группы: МБД+КА ($n=42$) и сопоставимую группу больных, которые продолжили МБД с той же суточной квотой белка, но без КА ($n=37$). Длительность наблюдения составила 14 мес (см. рис. 1).

Наряду со стандартными лабораторными тестами у всех пациентов определяли уровни сыровоточного Klotho (Human soluble Klotho with antiKlotho monoclonal antibodies, IBL-Takara 27998-96Well) и FGF-23 (Human FGF-23 ELISA kit Merk Millipore MILLENZFGF-23-32K с использованием моноклональных антител к полной молекуле FGF-23), а также уровень фосфатов, паратиреоидного гормона (ПТГ), общего кальция, альбумина и трансферрина.

Таблица 1. Полуколичественная балльная шкала оценки степени кальциноза структур сердца

Степень кальциноза	Баллы
Отсутствие кальциноза	0
Начальный кальциноз структур миокарда	0,5
Кальциноз концов створок клапанов или умеренное отложение кальция в фиброзных кольцах, не изменяющих рельеф миокарда	1,0
Кальциноз концов и тел створок или кальциноз на фиброзных кольцах с захватом до половины фиброзного кольца	2,0
Кальциноз створок с переходом на фиброзное кольцо или кальциноз фиброзного кольца с переходом на створки	3,0
Все вышеуказанное, с формированием гемодинамически значимого порока	4,0

Примечание. При наличии кальциноза двух клапанов их показатели суммируются.

Для оценки БЭН определяли ИМТ, жировую и мышечную массу тела (ММТ) методом биоимпедансометрии (аппарат OMRON HBF-508-E, США), согласно Клиническим рекомендациям «Питание больных на диализных стадиях» [27]. Индекс аугментации (ИА) и центральное (аортальное) артериальное давление (ЦАД) измеряли с помощью аппарата SphygmaCor (SphygmoCor XCEL, Австралия) [28]. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и степень кальцификации структур сердца (СКС), оцененную с помощью полуколичественной балльной шкалы, измеряли с помощью двумерной эхокардиографии (ЭхоКГ) [29, 30]. Увеличение ИММЛЖ за время периода наблюдения оценивали по разнице медиан абсолютных значений ИММЛЖ в конце и в начале исследования. ГЛЖ диагностировали, если ИММЛЖ >95 г/м² у женщин и >115 г/м² у мужчин, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2013 г. [29]. СКС оценивали с помощью полуколичественной балльной шкалы, согласно рекомендациям KDIGO 2012 г. и Национальным рекомендациям по минеральным и костным нарушениям при ХБП [2, 30] (табл. 1).

Образцы цельной крови брали и инструментальные измерения проводили во время периода рандомизации и через 14 мес после начала исследования. Цельную кровь центрифугировали в течение 15 мин при 3000 оборотах в минуту. Полученную сыворотку замораживали и хранили при температуре -80 °С.

Для определения нормальных значений уровня Klotho и FGF-23 в сыворотке обследованы 40 здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу с отобранной выборкой пациентов (табл. 2).

Протокол исследования одобрен этическим комитетом Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (№ 06-14 от 16.06.2014). Все пациенты предоставили подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Все процедуры исследования проводились в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Исследование проведено при поддержке Российского научного фонда (грант № 14-15-00947 2014).

Статистический анализ. Характеристики пациентов в начале и в конце исследования оценивали по методам стандартной описательной статистики – медианам и межквартильным интервалам, средним значениям ± стандартное отклонение и частотам *n* (%). Для оценки статистически

Таблица 2. Основные показатели контрольной группы (*n*=40) в начале и в конце исследования. Результаты представлены в виде медиан и межквартильных интервалов или частот, *n* (%)

Показатели	Исходно	Контрольная группа (<i>n</i> =40)
Возраст, годы	Исходно	40,2 [20,5; 60,0]
	В конце исследования	41,1 [22,4; 62,7]
Количество женщин, <i>n</i> (%)	Исходно;	19 (48)
	в конце исследования	
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Исходно	68,6 [60,5; 91,4]
	В конце исследования	67,9 [60,0; 90,7]
Среднее ЦАД, мм рт. ст., определенное аппаратом SphygmaCor	Исходно	90,5 [85,5; 109,0]
	В конце исследования	92,0 [90,0; 105,0]
ИМТ, кг/м ²	Исходно	26,0 [24,5; 30,2]
	В конце исследования	25,8 [25,0; 30,5]
Мышечная масса тела, %	Исходно	м 36,88 [27,51; 47,64]
		ж 27,16 [25,28; 35,35]
	В конце исследования	м 38,92 [27,70; 48,90]
		ж 26,94 [22,70; 29,64]
FGF-23, пг/мл	Исходно	8,5 [0,0; 12,0]
	В конце исследования	8,0 [0,0; 11,0]
Klotho, пг/мл	Исходно	973,5 [563,8; 1200,0]
	В конце исследования	954,4 [590,5; 1180,0]
ИА, %	Исходно	13,2 [12,0; 16,0]
	В конце исследования	14,1 [12,5; 16,5]
ИММЛЖ, кг/м ²	Исходно	95,6 [87,0; 105,0]
	В конце исследования	95,9 [87,5; 104,7]

значимой разницы показателей между группами использовали критерий хи-квадрат (для качественных переменных) и U-критерий Манна–Уитни (для количественных переменных). Количественные показатели представлены в виде медиан и квартилей, качественные – в процентах. Для выявления и оценки силы связи между двумя количественными переменными использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при двустороннем *p*-значении <0,05. Статистический анализ провели с помощью программы SPSS, версии 21.0 (США).

Таблица 3. Основные лабораторные показатели, рСКФ, САД и принимаемые препараты в обеих группах наблюдения в начале и в конце исследования. Результаты представлены в виде медиан и межквартильных интервалов или частот n (%). Значение p , рассчитанное на основании критерия хи-квадрат и U -критерия Манна–Уитни, отражает статистическую значимость разницы показателей между группами

Показатели		Группа 1 МБД+КА ($n=42$)	Группа 2 МБД ($n=37$)	P
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Исходно	35,1 [19,8; 43,4]	34,9 [20,1; 44,1]	0,571
	В конце исследования	29,1 [16,6; 40,1]	26,6 [14,7; 39,9]	0,047
Центральное систолическое АД, мм рт. ст.	Исходно	115,0 [109,5; 130,0]	113,0 [107,0; 129,5]	0,632
	В конце исследования	118,0 [115,0; 133,3]	131,0 [117,5; 146,5]	0,039
ИМТ, кг/м ²	Исходно	24,4 [23,2; 29,1]	25,0 [23,9; 30,1]	0,765
	В конце исследования	24,2 [23,0; 30,4]	19,6 [19,1; 22,9]	0,046
ММТ, %	Исходно	м 35,1 [33,4; 38,9]	м 35,4 [33,5; 39,1]	0,821
		ж 27,2 [25,1; 29,4]	ж 26,9 [24,9; 29,7]	0,792
	В конце исследования	м 35,4 [33,4; 39,0]	м 28,33 [22,05; 37,75]	0,027
		ж 26,9 [24,8; 29,2]	ж 20,1 [19,6; 24,6]	0,044
<i>Препараты, n (%)</i>				
Антигипертензивные препараты	Исходно	35 (83,3)	31 (84,1)	0,571
	В конце исследования	37 (88,0)	37 (100)	0,051
Фосфатсвязывающие препараты	Исходно	7 (16,2)	6 (16,4)	0,944
	В конце исследования	9 (21,4)	16 (43,2)	0,024
Аналоги витамина D	Исходно	10 (23,8)	9 (24,3)	0,920
	В конце исследования	13 (30,9)	16 (43,2)	0,070
<i>Лабораторные показатели (в сыворотке)</i>				
Фосфор, ммоль/л	Исходно	1,41 [1,21; 1,55]	1,39 [1,2; 1,58]	0,824
	В конце исследования	1,24 [1,22; 1,57]	1,55 [1,39; 1,87]	0,037
Общий кальций, ммоль/л	Исходно	2,27 [2,19; 2,37]	2,29 [2,21; 2,36]	0,713
	В конце исследования	2,42 [2,28; 2,51]	2,12 [1,9; 2,42]	0,041
Альбумин, г/л	Исходно	38,48 [36,7; 44,3]	39,43 [36,9; 45,2]	0,811
	В конце исследования	37,97 [36,4; 40,8]	36,10 [35,9; 39,2]	0,482
Общий белок, г/л	Исходно	76,6 [74,9; 83,4]	77,3 [75,6; 84,1]	0,893
	В конце исследования	76,2 [73,0; 83,1]	66,8 [63,8; 77,8]	0,039
Триглицериды, ммол/л	Исходно	1,11 [1,00; 2,10]	1,2 [1,02; 2,00]	0,146
	В конце исследования	1,15 [1,14; 2,00]	1,0 [1,0; 1,67]	0,060
Трансферрин, г/л	Исходно	2,91 [2,10; 3,61]	3,00 [2,7; 3,6]	0,881
	В конце исследования	2,7 [2,4; 3,40]	2,1 [1,9; 2,5]	0,048
Паратиреоидный гормон, пг/мл	Исходно	67,0 [45,0; 115,6]	69,5 [55,5; 127,6]	0,631
	В конце исследования	75,0 [59,6; 132,4]	119,0 [72,0; 295,0]	0,032
Мочевина, ммоль/л	Исходно	7,8 [7,2; 8,6]	8,1 [7,4; 8,8]	0,893
	В конце исследования	8,3 [7,6; 9,1]	12,6 [9,6; 14,4]	0,027
Мочевая кислота, мкмоль/л	Исходно	435 [397; 481]	450 [399; 479]	0,784
	В конце исследования	433 [375; 451]	462 [420; 489]	0,074
Стандартный бикарбонат, ммоль/л	Исходно	23,1 [19,0; 26,0]	24,0 [20,0; 25,8]	0,713
	В конце исследования	24,4 [20,1; 25,9]	19,5 [18,5; 23,4]	0,029
С-реактивный белок, мг/л	Исходно	4,1 [3,6; 5,0]	4,0 [3,8; 5,1]	0,484
	В конце исследования	4,3 [3,8; 5,3]	6,2 [5,8; 7,1]	0,018
FGF-23, пг/мл	Исходно	97,0 [67,0; 360,5]	85,9 [59,0; 337,5]	0,648
	В конце исследования	110,3 [78,4; 478,5]	353,0 [110,0; 792,9]	0,029
Klotho, пг/мл	Исходно	429,9 [368,5; 517,1]	433,2 [373,2; 534,2]	0,814
	В конце исследования	418,1 [351,3; 498,2]	221,7 [198,4; 316,7]	0,037

Результаты

Из 237 скринированных больных ХБП стадий 3b–4 (см. рис. 1) отобраны 79 пациентов, которых рандомизировали в группу 1 ($n=42$) и группу 2 ($n=37$) в конце периода *run in*. Обе группы сопоставимы по исходным демографи-

ческим и клиническим характеристикам (табл. 3). Не отмечалось статистически значимых различий между группами МБД+КА (группа 1) и МБД (группа 2) по возрасту (41,1 [18,0; 64,3] vs 42,0 [18,2; 63,8]), полу (женский пол 20 (47,6%) vs 18 (48,6%), основному заболеванию почек [хронический гломерулонефрит у 22 (52,4%) vs 20

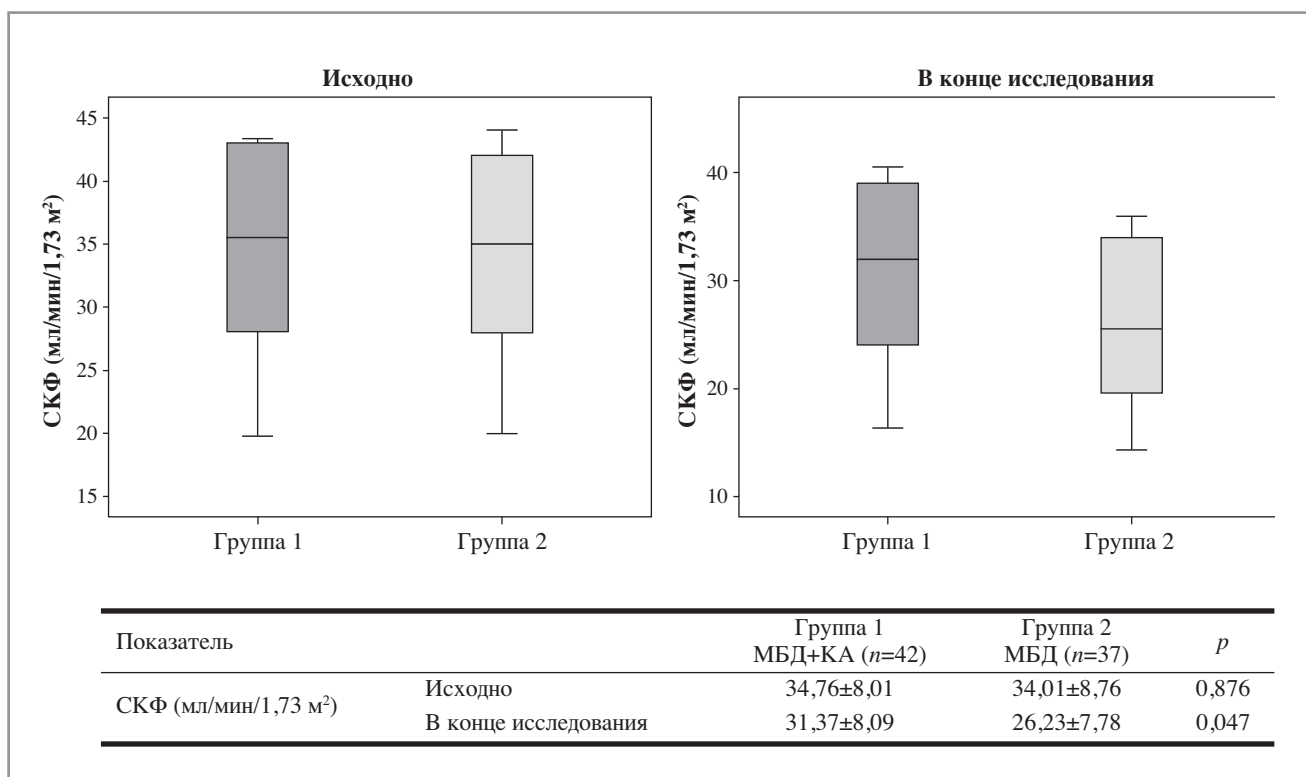


Рис. 2. Средние значения рСКФ (средние значения ± стандартное отклонение) в начале исследования в изучаемых группах сопоставимы. В конце исследования степень снижения рСКФ оказалась меньше в группе МБД+КА, чем в группе МБД. Различия статистически значимы при оценке по U-критерию Манна–Уитни (p=0,047).

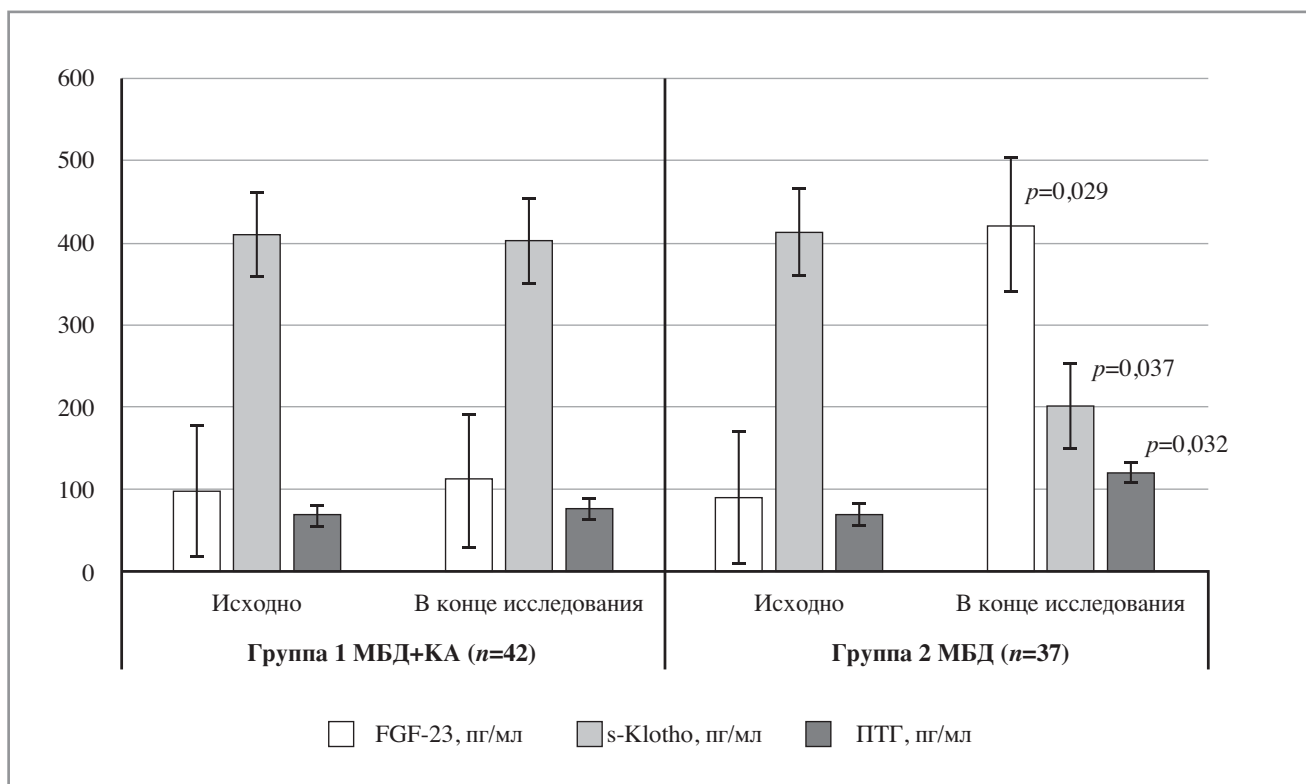


Рис. 3. Динамика средних уровней FGF-23, Klotho и ПТГ в сыворотке у больных ХБП в зависимости от типа диеты в течение периода наблюдения (U-критерий Манна–Уитни). Пациенты группы 1 имели статистически значимо ниже уровни FGF-23 (p=0,029) и ПТГ (p=0,032) и выше уровень Klotho (p=0,037) на момент окончания исследования по сравнению с пациентами группы 2.

Таблица 4. Индекс аугментации (ИА), степень кальцификации структур сердца и ИММЛЖ

Показатели		Группа 1 МБД+КА (n=42)	Группа 2 МБД (n=37)	p
ИА, %	Исходно	19,7 [16,0; 25,0]	19,4 [15,4; 25,0]	0,734
	В конце исследования	21,2 [17,5; 27,0]	29,9 [19,5; 36,9]	0,034
<i>Степень кальцификации структур сердца, n (%)</i>				
0 баллов	Исходно	7 (16,6)	5 (13,5)	0,593
	В конце исследования	5 (11,9)	0 (0)	0,048
0,5–1 балл	Исходно	31 (73,8)	29 (78,3)	0,384
	В конце исследования	31 (73,8)	31 (83,7)	0,263
>1,5 балла	Исходно	4 (9,5)	3 (8,1)	0,738
	В конце исследования	6 (14,3)	6 (16,2)	0,676
<i>Ремоделирование миокарда</i>				
ИММЛЖ, кг/м ²	Исходно	109 [100; 116]	111 [95; 119]	0,590
	В конце исследования	111 [102; 117,5]	116 [100; 124]	0,023
ГЛЖ, n (%)	Исходно	23 (54,8)	21 (56,8)	0,582
	В конце исследования	26 (61,9)	30 (81,1)	0,051

Примечание. Результаты представлены в виде медиан и межквартильных интервалов или частот, n (%). Значение p, рассчитанное на основании критерия хи-квадрат и U-критерия Манна–Уитни, отражает статистическую значимость разницы показателей между группами наблюдения.

(54,05%); тубулоинтерстициальный нефрит у 20 (47,6%) vs 17 (45,9%), уровню протеинурии (0,81 [0,1; 0,9] vs 0,69 [0,0; 0,9] г/сут), уровню гемоглобина (114,0 [110,0; 122,0] vs 115,0 [110,5; 123,5] г/л); среднему уровню систолического АД (126,0 [110,0; 143,0] vs 123,0 [109,0; 145,0] мм рт. ст.); количеству пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (стенокардией) I–II класса по ССС [4 (9,5%) vs 3 (8,1%)], количеству стабильных пациентов с хронической сердечной недостаточностью I–II класса по NYHA [1 (2,4%) vs 0 (0,0%)], количеству пациентов с оптимальным контролем уровня АД [38 (90,5%) vs 33 (89,2%)], количеству пациентов, получающих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II [4 (9,5%) vs 3 (8,1%)] и по некоторым другим параметрам (см. табл. 3).

Параметры нутритивного статуса. К концу 14-го месяца периода наблюдения пациенты 2-й группы (изолированная МБД) достигли статистически значимого снижения ИМТ ($p=0,046$), включая ММТ у мужчин ($p=0,027$) и у женщин ($p=0,044$), согласно биоимпедансометрии. В то же время в 1-й группе (МБД+КА) признаков БЭН не выявлено (см. табл. 3). Кроме того, к концу наблюдения в группе 2 отмечено также статистически значимое снижение общего белка сыворотки ($p=0,039$) и уровня трансферрина ($p=0,048$), хотя средние уровни альбумина оставались в нормальном диапазоне в обеих группах. Сывороточный уровень мочевины ниже на момент конца наблюдения у пациентов группы МБД+КА ($p=0,027$), а уровень бикарбонатов выше ($p=0,029$) по сравнению с группой 2 на момент конца наблюдения (см. табл. 3).

Скорость клубочковой фильтрации. К концу наблюдения средний уровень рСКФ статистически значимо выше в группе 1 ($p=0,047$; рис. 2, см. табл. 3).

Уровень кальция, фосфатов и ПТГ. Длительное применение МБД+КА оказало благоприятный эффект на сывороточные уровни фосфора, кальция и ПТГ по сравнению с применением изолированной МБД (см. табл. 3). У пациентов группы 1 средний сывороточный уровень кальция имел тенденцию к повышению за время наблюдения, однако не выходил за верхний предел референсных значений. В то же время сывороточный уровень ПТГ ниже в группе 1 по

сравнению с группой 2 ($p=0,032$) к концу наблюдения. Кроме того, сывороточный уровень фосфора выше в группе 2 к концу наблюдения ($p=0,037$), что повлекло увеличение потребности в применении фосфатбиндеров ($p=0,024$; см. табл. 3).

Более того, у пациентов группы 1 целевые сывороточные уровни фосфора (0,81–1,45 ммоль/л) и общего кальция (2,10–2,55 ммоль/л) достигнуты и поддерживались с помощью меньших доз фосфатсвязывающих препаратов (средняя ежедневная доза севеламера гидрохлорида составляла 1600 и 2000 мг, соответственно, а средняя доза кальция карбоната – 1000 и 1750 мг, соответственно), хотя эти изменения не достигали статистически значимого уровня различий ($p=0,130$ и $p=0,094$, соответственно).

FGF-23 и Klotho. В конце исследования у пациентов из группы 1 средний уровень FGF-23 в сыворотке оказался ниже ($p=0,029$), чем у пациентов из группы 2, в то время как уровень Klotho – выше ($p=0,037$; рис. 3; см. табл. 3).

ЦАД, кальцификация структур сердца и ГЛЖ. В конце исследования мы также отметили статистически значимую разницу между изучаемыми группами по уровню центрального систолического АД ($p=0,039$). В группе 1 оно ниже, чем у пациентов группы 2 (см. табл. 3). Принимая во внимание, что КА могут повышать сывороточный уровень кальция, однако в то же время, получив неожиданно более низкий средний уровень центрального систолического АД в группе МБД+КА, мы выполнили анализ по оценке кардиоваскулярной жесткости/кальцификации. Данные для этого анализа также получены на момент рандомизации и конца исследования. Основные характеристики представлены в табл. 4.

ИА и СКС значимо выше в группе 2 по сравнению с таковыми в группе 1 (см. табл. 4). Более того, доля пациентов, имеющих ГЛЖ к концу исследования, также оказалась выше в группе 2 (81,1% vs 61,9%). Различия в изменении ИММЛЖ в течение периода наблюдения между двумя группами статистически значимы ($p=0,023$).

Оценка дополнительных факторов, способных оказывать влияние на уровень FGF-23 и Klotho при ХБП. Среди факторов, связанных с ХБП и потенциально способных повлиять на уровень Klotho, мы изучили эффект следующих детерминант: рСКФ ($r=0,595$; $p<0,01$),

центрального систолического АД ($r=-0,536$; $p<0,01$), сывороточного уровня гемоглобина ($r=0,612$; $p<0,01$), СОЭ ($r=-0,454$; $p<0,01$) с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Эффект МБД+КА также оказался статистически значимым ($r=0,547$; $p<0,01$).

Среди факторов, потенциально способных повлиять на FGF-23, исследованы следующие параметры: рСКФ ($r=-0,516$; $p<0,05$), Klotho ($r=-0,713$; $p<0,01$), фосфор ($r=0,697$; $p<0,01$), ПТГ ($r=0,475$; $p<0,05$), применение МБД+КА ($r=-0,496$; $p<0,05$).

Таким образом, несмотря на статистически значимые корреляции уровней FGF-23 и Klotho с возможными другими факторами при ХБП, эффект МБД+КА на сывороточный уровень FGF-23 и, особенно, Klotho оставался также статистически значимым. Кроме того, к концу исследования все другие исследованные дополнительные факторы имели существенные изменения в лучшую сторону в группе МБД+КА, по сравнению с группой пациентов, принимающих только МБД (см. табл. 3).

Приверженность диете. Как и ожидалось, тщательно отобранные пациенты имели высокую приверженность МБД в отношении потребления необходимого количества как белков, так и калорий. Потребление белка максимально близко к прописанному в течение всего периода наблюдения (0,60 [0,58; 0,62] vs 0,62 [0,59; 0,64]). Суточное потребление калорий в обеих группах также соответствовало рекомендациям KDIGO (34–35 ккал/кг/сут) в обеих группах на всех этапах исследования.

Обсуждение

Результаты исследований последних лет позволяют предполагать, что МБД может являться безопасной опцией, способной замедлять прогрессирование ХБП у гемодиализных пациентов [3–7]. Однако окончательного консенсуса, до какой степени желательно ограничивать потребление белка у пациентов с гемодиализными стадиями ХБП, пока не достигнуто. Некоторые исследования демонстрируют, что диета с очень низким содержанием белка ($\leq 0,3$ г/кг/сут) в сочетании с КА незаменимых аминокислот может иметь преимущества перед умеренным ограничением белка (0,6–0,8 г/кг в сутки) в отношении риска прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых исходов [6, 31]. Однако другие исследователи выражают опасения, что очень строгая МБД будет плохо переноситься пациентами в долгосрочном режиме и может повышать риск развития *malnutrition*, которое имеет четкую связь с неблагоприятным прогнозом, включая последующие проблемы при поступлении пациента на гемодиализ [7]. Вероятно, длительное умеренное ограничение белка в диете (не менее чем до 0,6 г/кг в сутки) в сочетании с КА имеет наиболее благоприятное соотношение безопасности/эффективности у пациентов с ХБП стадий 3b–4, в то время как очень низкобелковая диета может быть более подходящей пациентам с ХБП стадией 5 и может отсрочить начало почечной заместительной терапии [4, 7, 32]. Чтобы прояснить риски и пользу, мы предприняли попытку оценить потенциал умеренной МБД (0,6 г/кг в сутки) в сочетании с КА для отдаленного прогноза в отношении нутритивного статуса, осложнений ХБП и риска прогрессии ССО у больных ХБП стадий 3b–4. В качестве группы сравнения отобраны пациенты, сопоставимые с основной группой по основным параметрам ХБП, но не включавшие КА в МБД. Мы также дополнительно изучили динамику сывороточного уровня FGF-23 и Klotho как ключевых маркеров прогрессирования КВЗ при ХБП. Через 14 мес наблюдения применение МБД+КА по сравнению с изолиро-

ванной МБД поддерживало адекватный нутритивный статус, предупреждало дальнейшее снижение СКФ и было связано с меньшим увеличением сосудистой жесткости, кальцификации клапанов сердца и ГЛЖ. Более того, сывороточные уровни FGF-23 и Klotho существенно не изменились у пациентов в группе 1, в то время как у пациентов группы 2 отмечалось увеличение в 3,7 раза сывороточного уровня FGF-23 и снижение в 1,7 раза уровня Klotho.

Доказано, что сывороточный уровень Klotho ассоциирован с сосудистой кальцификацией, вклад которой в кардиоваскулярную смертность у пациентов с ХБП весьма значителен [9, 10, 15, 19]. FGF-23 известен как уремический токсин и обладает прямым действием на сердце и сосуды [15]. Показано, что снижение уровня Klotho повышает продукцию FGF-23 у пациентов с прогрессированием ХБП (трансмембранный Klotho – ко-рецептор для FGF-23) [18]. Другим детерминантом повышения сывороточного уровня FGF-23 является задержка фосфатов при сниженной функции почек [17, 18]. Поэтому коррекция гиперфосфатемии является одной из приоритетных рекомендаций по лечению пациентов с ХБП, преследуя цель предупреждения почечных и сердечно-сосудистых осложнений [1–3]. Результаты недавних исследований позволяют предполагать, что коррекцию сывороточного уровня Klotho и FGF-23 следует рассматривать как часть кардио- и нефропротекции [24, 25, 33, 34].

Благоприятный эффект длительной МБД в сочетании с КА на уровни Klotho и FGF-23 в сыворотке может быть связан с адекватной коррекцией нутритивного статуса и лучшим контролем (по сравнению с изолированной МБД) оксидативного стресса, хронического воспаления и метаболического ацидоза, развивающихся в результате БЭН. В экспериментальных исследованиях показано, что Klotho является высокочувствительным к указанным выше нарушениям, которые вызывают снижение его уровня в сыворотке [12, 13, 15]. Согласно нашим данным, ассоциация Klotho с применением МБД+КА ($r=0,547$; $p<0,01$) сильнее, чем у FGF-23 ($r=-0,496$; $p<0,05$), и можно предположить, что адекватная коррекция и поддержание детерминант нутритивного статуса в первую очередь способствует сохранению уровня Klotho, а FGF-23 снижается уже вторично. Поддержание стабильного уровня Klotho приводит к лучшей экскреции фосфатов с помощью FGF-23 и более адекватному балансу кальция и ПТГ. Поэтому поддержание уровней Klotho и FGF-23 как ранних маркеров предупреждает последующие сдвиги в фосфат-кальциевом метаболизме у пациентов с продвинутыми стадиями ХБП и может защищать от повреждения костей и кардиоваскулярных осложнений.

У пациентов группы 1, следовавших МБД, дополненной кальцийсодержащими КА, целевой уровень сывороточного фосфора достигнут с помощью менее частого использования фосфатсвязывающих препаратов и в меньших дозах, чем у пациентов группы 2. Эти изменения могут быть следствием более высокого уровня Klotho к концу 14-месячного периода исследования в группе 1, приводящим к лучшей экскреции фосфатов под влиянием FGF-23.

Паракринные эффекты белка Klotho включают активацию рецепторов кальциевых каналов (TRPVs), в частности TRPV5 и TRPV6 [12, 19]. TRPV5 локализуется преимущественно в дистальных почечных канальцах и участвуют в реабсорбции кальция. TRPV6 экспрессируются в сердце и кишечном эпителии, где участвуют в абсорбции кальция кишечником [9, 12, 19, 35]. Таким образом, сывороточный Klotho регулирует метаболизм кальция, влияя на его реабсорбцию в почках и кишечнике. По нашему мнению, кальцийсодержащие КА могут стимулировать продукцию Klotho, для того чтобы предотвращать транзиторные эпи-

зоды гиперкальциемии у пациентов с ХБП. В конце периода исследования средний уровень кальция имел тенденцию к повышению у пациентов группы 1. Однако уровень кальция не выходил за референсные значения. У пациентов, которые следовали изолированной МБД, средний уровень кальция имел тенденцию к снижению. Этот эффект мог вносить вклад (в дополнение к повышенному уровню фосфора) в повышение уровня ПТГ, который существенно выше в группе 2 по сравнению с группой 1.

В качестве возможного эффекта КА на сывороточный уровень FGF-23 можно предположить способность кальциевых солей КА связывать фосфат в кишечнике, формируя кальциевые соли фосфорной кислоты, что облегчает элиминацию фосфатов через желудочно-кишечный тракт [2, 3]. В нашем исследовании в группе МБД+КА уровни фосфора и FGF-23 в сыворотке оказались ниже, чем таковые в группе МБД без КА.

Полагают, что длительное назначение кальцийсодержащих КА, вероятно, может вести к увеличению кальцификации клапанов сердца и сосудов. Однако в нашем исследовании 14-месячный прием МБД, дополненной КА, ассоциировался с меньшей средней СКС по сравнению с этим показателем в группе 2. Эти данные подтверждают, что развитие сердечно-сосудистой кальцификации у пациентов с продвинутыми стадиями ХБП не является следствием пассивной преципитации кальция и фосфора из циркуляции. У пациентов с ХБП различные триггерные факторы, включая гиперфосфатемию и FGF-23, индуцируют апоптоз эндотелиальных клеток, повышенную продукцию реактивных форм кислорода, провоспалительных цитокинов, профибротических факторов роста и проангиогенных факторов роста и нарушение образования оксида азота. Все эти факторы не только индуцируют дисфункцию эндотелия, но и стимулируют пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов [9, 36, 37]. Более того, сниженная секреция гладкомышечными клетками сосудов аннексина II и активация сигнального пути Wnt ведут к развитию и прогрессированию сосудистой кальцификации, так как гладкомышечные клетки сосудов начинают экспрессировать

белки – регуляторы остеобластогенеза [37]. Установлено, что сигнальный путь Wnt играет ключевую роль как в метаболизме кости, так и в кальцификации медиососудов и клапанов сердца при ХБП. В то же время показано, что Klotho способен ингибировать сигнальный путь Wnt и тем самым тормозит прогрессирование сердечно-сосудистой кальцификации [38, 39]. Кроме того, показано, что Klotho защищает от эндотелиальной дисфункции, влияя на образование оксида азота, оксидативный стресс и провоспалительные цитокины [9, 10, 12].

Профилактические и терапевтические подходы, направленные на контроль продукции Klotho и FGF-23 у пациентов с ХБП, включая МБД и ее модификации, могут вносить существенный вклад в предупреждение ССО и прогрессирование ХБП.

Заключение

Таким образом, длительное применение МБД в сочетании с КА незаменимых аминокислот поддерживает нутритивный статус, не нарушает азотистый баланс и замедляет снижение почечной функции, кальцификацию сердечно-сосудистой системы и прогрессирование ГЛЖ у пациентов с продвинутыми стадиями ХБП. В то же время длительная изолированная МБД (без КА) даже при тщательном медицинском наблюдении и потреблении высококалорийной углеводной пищи ассоциировалась с симптомами БЭН (снижение ИМТ, ММТ, общего белка и трансферрина сыворотки), развитием отрицательного азотистого баланса, усугублением минеральных и костных нарушений (повышение в сыворотке уровней FGF-23, ПТГ и фосфора и снижение уровня Klotho). Более того, длительная МБД без КА не предотвращает прогрессирование ХБП и кардиоваскулярных осложнений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарность

Авторы выражают благодарность Российскому научному фонду (РНФ) за оказанную финансовую поддержку в проведении данного исследования (грант № 14-15-00947 2014).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Levin A, Stevens PE, Bilous RW, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1-150. doi: 10.1038/kisup.2012.73
- KDIGO 2017 Clinical practice guideline for the diagnosis, evolution, prevention, and treatment of Chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. Kidney Int Suppl (2011).* 2017 Jul;7(1):1-59. doi: 10.1016/j.kisu.2017.04.001
- Piccoli GB, Capizzi I, Vigotti FN, et al. Low protein diets in patients with chronic kidney disease: a bridge between mainstream and complementary-alternative medicines? *BMC Nephrol.* 2016;17:1-13. doi: 10.1186/s12882-016-0275-x
- Rysz J, Franczyk B, Ciałkowska-Rysz A. The Effect of Diet on the Survival of Patients with Chronic Kidney Disease. *Nutrients.* 2017;9(5):495. doi: 10.3390/nu9050495
- Snelson M, Clarke RE, Coughlan MT. Stirring the Pot: Can Dietary Modification Alleviate the Burden of CKD? *Nutrients.* 2017;9(3):265. doi: 10.3390/nu9030265
- Bellizzi V, Di Iorio BR, De Nicola L, et al. Very low protein diet supplemented with ketoanalog improves blood pressure control in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2007;71(3):245-51. doi: 10.1038/sj.ki.5001955
- Zha Y, Qian Q. Protein Nutrition and Malnutrition in CKD and ESRD. *Nutrients.* 2017;9(3):208. doi: 10.3390/nu9030208
- Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, et al. Fibroblast Growth Factor 23 and Mortality among Patients Undergoing Hemodialysis. *N Engl J Med.* 2008;359:584-92. doi: 10.1056/NEJMoa0706130
- Hu MC, Shi M, Zhang J, et al. Klotho Deficiency Causes Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:124-36. doi: 1681/ASN.2009121311
- Seiler S, Rogacev KS, Roth HJ, et al. Associations of FGF-23 and sklotho with cardiovascular outcomes among patients with CKD stages 2–4. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:1049-58. doi: 10.2215/CJN.07870713
- Krieger NS, Culbertson CD, Kyker-Snowman K, Bushinsky DA. Metabolic acidosis increases fibroblast growth factor 23 in neonatal mouse bone. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2012;303(3):431-6. doi: 10.1152/ajprenal.00199.2012
- Dalton GD, Xie J, Sung-Wan An. New Insights into the Mechanism of Action of Soluble Klotho. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8:323. doi: 10.3389/fendo.2017.00323
- Bartali B, Semba RD, Araujo AB. Klotho, FGF21 and FGF23: novel pathways to musculoskeletal health? *J Frailty Aging.* 2013;2(4):179-83. doi: 10.14283/jfa.2013.26
- Yilmaz MI, Sonmez A, Saglam M, et al. FGF-23 and vascular dysfunction in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2010;78:679-85. doi: 10.1038/ki.2010.194

15. Lu X, Hu MC. Klotho/FGF23 Axis in Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease. *Kidney Dis (Karger Publishers)*. 2016;17:1-9. doi: 10.1159/000452880
16. Kuczera P, Adamczak M, Wiecek A. Fibroblast growth factor-23 – A potential uremic toxin. *Toxins (Basel)*. 2016;8(12):369. doi: 10.3390/toxins8120369
17. Isakova T, Wahl P, Vargas GS, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2011;79:1370-8. doi: 10.1038/ki.2011.47
18. Hu MC, Shiizaki K, Kuro-o M. Fibroblast growth factor 23 and klotho: Physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism. *Annu Rev Physiol*. 2013; 75:503-33. doi: 10.1146/annurev-physiol-030212-183727
19. Neyra JA, Hu MC. α Klotho and Chronic Kidney Disease. *Vitam Horm*. 2016;101:257-310. doi: 10.1016/bs.vh.2016.02.007
20. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature*. 1997;390:45-51. doi: 10.1038/36285
21. Kurosu H, Yamamoto M, Clark JD, et al. Suppression of Aging in Mice by the Hormone Klotho. *Science*. 2005;309:1829-33. doi: 10.1126/science.1112766
22. Go AS, Chertow GM, Fan D. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Engl J Med (Massachusetts Med Soc)*. 2004;351:1296-305. doi: 10.1056/NEJMoa041031
23. Hu MC, Kuro-o M, Moe OW. Secreted Klotho And Chronic Kidney Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2012;728:126-57. doi: 10.1007/978-1-4614-0887-1_9
24. Hu M-C, Shi M, Cho HJ, et al. The erythropoietin receptor is a downstream effector of Klotho-induced cytoprotection. *Kidney Int*. 2013;84:468-81. doi: 10.1038/ki.2013.149
25. De Borst MH, Vervloet MG, Ter Wee PM. Cross talk between the renin-angiotensin-aldosterone system and vitamin D-FGF-23-klotho in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:1603-9. doi: 10.1681/ASN.2010121251
26. Milovanova L, Fomin VV, Lysenko (Kozlovskaya) LV, et al Disorders in the System of Mineral and Bone Metabolism Regulators – FGF-23, Klotho and Sclerostin – in Chronic Kidney Disease: Clinical Significance and Possibilities for Correction. Chapter in the book «Chronic Kidney Disease». INTECH, 2017. ISBN 978-953-51-5463-1
27. Милованов ЮС, Лысенко ЛВ, Милованова ЛЮ, Шилов ЕМ. Клинические рекомендации «Питание больных на додиализных стадиях ХБП». Разработчик: Научное общество нефрологов России, Ассоциация нефрологов России. Москва, 2014 [Milovanov YuS, Lysenko LV, Milovanova LYu, Shilov EM. *Klinicheskie rekomendatsii "Pitanie bol'nykh na dodializnykh stadiyakh HBP"* [Clinical guidelines "Nutrition of patients in the predialysis stages of CKD"]. Developer: Scientific Society of Nephrologists of Russia, Association of Nephrologists of Russia. Moscow 2014 (In Russ.)].
28. Cheng H-M, Chuang S-Y, Sung S-H, et al. Derivation and validation of Diagnostic thresholds for Central Blood Pressure Measurements based on Long-Term Cardiovascular Risks. *J Am Coll Cardiol*. 2013. 62(19):1780-7. doi: 10.1016/j.jacc.2013.06.029
29. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159–2219. doi: 10.1093/eurheartj/ehf151
30. Ермоленко В.М., Волгина Г.В., Добронравов В.А. и соавт. Национальные рекомендации по минеральным и костным заболеваниям при хронических заболеваниях почек. Русское Диализное Общество (май 2010). *Нефрология и Диализ*. 2011;13(1):33-51 [Ermolenko VM, Volgina GV, Dobronravov VA, et al. National recommendations on mineral and bone disorders in chronic kidney disease. Russian Dialysis Society (May 2010). *Nephrologia i Dialisis*. 2011;13(1):33-51 (In Russ)].
31. Garneata L, Stancu A, Dragomir D. Ketoanalogue-Supplemented Vegetarian Very Low-Protein Diet and CKD Progression. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(7):2164-76. doi: 10.1681/ASN.2015040369
32. Rhee CM, Ahmadi S-F, Kovesdy CP. Low-protein diet for conservative management of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(2):235-45. doi: 10.1002/jcsm.12264
33. Милованова Л.Ю., Мухин Н.А., Козловская Л.В. и др. Снижение сывороточного уровня белка клото у пациентов с хронической болезнью почек: клиническое значение. *Вестник Российской Академии медицинских наук*. 2016; 71: 288-96 [Milovanova LY, Mukhin NA, Kozlovskaya LV, et al. Decreased serum levels of klotho protein in chronic kidney disease patients: Clinical importance. *Vestnik Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2016;71:288-96. doi: 10.15690/vramn581 (In Russ.)].
34. Neyra JA, Hu MC. Potential application of klotho in human chronic kidney disease. *Bone*. 2017;100:41-49. doi: 10.1016/j.bone.2017.01.017
35. Xie J, Cha S-K, An S-W, Kuro-o M. Cardioprotection by Klotho through downregulation of TRPC6 channels in the mouse heart. *Nat Commun*. 2012;3:1238. doi: 10.1038/ncomms2240
36. NasrAllah MM, El-Shehaby AR, Osman NA, Fayad T, Nassef A, Salem MM, et al. The Association between Fibroblast Growth Factor-23 and Vascular Calcification Is Mitigated by Inflammation Markers. *Nephron Extra*. 2013;3(1):106-12. doi: 10.1159/000356118
37. Steitz SA, Speer MY, Curinga G, et al. Smooth muscle cell phenotypic transition associated with calcification: Upregulation of Cbfa1 and downregulation of smooth muscle lineage markers. *Circ Res*. 2001;89:1147-54.
38. Zhou D, Tan RJ, Fu H. Wnt/ β -catenin signaling in kidney injury and repair: a double-edged sword. *Lab Invest*. 2016;96:156-67. doi: 10.1038/labinvest.2015.153
39. Fang Y, Ginsberg C, Seifert M, et al. CKD-induced wingless/integration1 inhibitors and phosphorus cause the CKD-mineral and bone disorder. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:1760-73. doi: 10.1681/ASN.2013080818

Поступила 10.02.2019

Клинико-морфологические особенности нефропатии с C1q депозитами

Н.В. Чеботарева, А.А. Виноградов, А.Н. Гришина, Л.В. Козловская (Лысенко), В.А. Варшавский

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

Резюме

Цель исследования. Определить частоту выявления, клинические и морфологические особенности нефропатии с C1q депозитами среди взрослых больных хроническим гломерулонефритом (ХГН).

Материалы и методы. Проанализировано 296 биоптатов почек больных ХГН, которым проведена биопсия почки за период с 2014 по 2018 г. На первом этапе были выделены биоптаты больных ХГН с отложениями C1q в клубочках почек, выявленными с помощью иммунофлюоресцентного метода. Критериями исключения были диагнозы системной красной волчанки с поражением почек (волчаночный нефрит) и первичного мембранопролиферативного гломерулонефрита. На втором этапе проведен ретроспективный анализ данных клинического обследования пациентов.

Результаты и обсуждение. Отложения C1q в клубочках почек выявлены у 12 из 296 (4,05%) больных ХГН, соотношение мужчины : женщины составило 2:1. Средний возраст начала заболевания – 32,1±14,7 года. При морфологическом исследовании биоптатов почек на светооптическом уровне у 8 пациентов обнаружена мембранозная нефропатия (МН), у двух выявлен мезангиопролиферативный гломерулонефрит (МезГН), у двух – нефросклероз в исходе мезангиальных форм нефрита. Среди 12 больных у 5 заболевание дебютировало нефротическим синдромом, у остальных – протеинурией от 0,5 до 4,0 г/сут с последующим формированием нефротического синдрома. У 5 из 12 обследованных пациентов заболевание характеризовалось длительным течением с сохранной функцией почек. У 7 пациентов на момент обследования отмечалось снижение функции почек [скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – 31 (30–34) мл/мин]. Из них у 5 отмечалось длительное течение до 6 лет и медленное прогрессирование почечной недостаточности. У двоих наблюдалось быстрое, в течение года, прогрессирование почечной недостаточности со снижением СКФ до 19 и 24 мл/мин (МПГН и МН).

Заключение. Отложения C1q в клубочках почек выявлены в 4,05% биоптатов почек больных ХГН, наиболее частым морфологическим вариантом являлась МН. Клиническое течение характеризовалось нефротическим синдромом, более чем у половины больных – с нарушением функции почек.

Ключевые слова: C1q-нефропатия, хронический гломерулонефрит, биопсия почки.

Для цитирования: Чеботарева Н.В., Виноградов А.А., Гришина А.Н. и др. Клинико-морфологические особенности нефропатии с C1q депозитами. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (6): 57–61. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000256

Clinical and pathologic features of nephropathy with C1q deposits

N.V. Chebotareva, A.A. Vinogradov, A.N. Grishina, L.V. Kozlovskaya (Lysenko), V.A. Varshavsky

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

Aim. To determine the frequency, clinical and morphological features of a nephropathy with C1q deposits in chronic glomerulonephritis adult patients.

Materials and methods. 296 specimens of kidneys of patients with a chronic glomerulonephritis (CGN) from 2014 for 2018 were analyzed. At the first step, specimens with C1q deposits in glomeruli revealed by immunofluorescent method were chosen. Lupus nephritis and primary membranoproliferative glomerulonephritis were exclusion criteria. At the second step, the retrospective analysis of the clinical characteristics was carried out.

Results and discussion. Deposits of C1q in kidneys at 12 of 296 (4.05%) CGN were revealed, m:f ratio 2:1. Average age of the beginning of a disease was 32.1±14.7 years. At a morphological research in 8 membranous nephropathy (MN), in 2 mesangioproliferative glomerulonephritis (MesPGN), in 2 – nephrosclerosis was revealed. Among 12 patients in 5 the disease debuted a nephrotic syndrome, at the others – a proteinuria from 0.5 to 4.0 g/days with the subsequent formation of a nephrotic syndrome. In 5 of 12 patients the disease was characterized by a favor course with preserved kidney function. At 7 patients at the time of inspection decrease in function of kidneys [glomerular filtration rate (eGFR) 31 (30–34) ml/min] was noted. 5 had slow progressing of a renal failure. 2 of 12 progressed to renal failure (eGFR to 19 and 24 ml/min) within a year.

Conclusion. Deposits of C1q in kidney were revealed in 4.05% of biopsy specimens in CGN. The most frequent morphological form was the membranous nephropathy. The clinical course was characterized by a nephrotic syndrome, more than at a half of patients – with renal dysfunction.

Keywords: C1q-nephropathy, chronic glomerulonephritis, kidney biopsy.

For citation: Chebotareva N.V., Vinogradov A.A., Grishina A.N., et al. *Clinical and pathologic features of nephropathy with C1q deposits.* *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (6): 57–61. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000256

АНФ – антинуклеарный фактор
БМИ – болезнь минимальных изменений
ГН – гломерулонефрит
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИФА – иммунофлюоресцентный анализ
МезГН – мезангиопролиферативный гломерулонефрит
МН – мембранозная нефропатия

НС – нефротический синдром
ПЗ – преднизолон
pСКФ_{СКД-ЕРІ} – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКД-ЕРІ
СКВ – системная красная волчанка
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СПУ – суточная протеинурия

ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз
ХГН – хронический гломерулонефрит

ЦсА – циклоспорин А
ЦФ – циклофосфан

С1q-нефропатия – редкая форма гломерулопатии, впервые описанная J.C. Jennette и C.G.Hipp в 1985 г. [1]. В описание вошли 15 случаев нефропатии, при которой с помощью иммунофлюоресцентного анализа (ИФА) выявлялись отложения С1q в мезангии при отсутствии клинических и лабораторных признаков системной красной волчанки (СКВ). Единые критерии этого варианта поражения почек до настоящего времени не определены. Наиболее частые описания С1q-нефропатии касаются детей или молодых взрослых. Морфологическим вариантом в большинстве случаев является фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) или болезнь минимальных изменений (БМИ). Критерием исключения считают мембранопротрофиеративный гломерулонефрит (ГН), так как частота выявления С1q в почечных биоптатах при этой форме достаточно высока и составляет до 16% [2, 3]. С1q-нефропатия, как правило, проявляется протеинурией или нефротическим синдромом (НС) с частыми обострениями, нередко резистентностью к проводимой иммуносупрессивной терапии и неблагоприятным прогнозом [2, 4]. Однако в последние годы описывают и другие морфологические формы ГН, ассоциированные с отложением С1q в клубочках с различным клиническим течением и ответом на терапию [3]. Накопление опыта по этой проблеме указывает на то, что С1q-нефропатия – это не отдельный клинико-морфологический вариант ГН, а скорее проявление различных нозологических форм поражения почек.

Цель исследования. Определить частоту выявления, клинические и морфологические особенности нефропатии с отложением С1q для уточнения распространенности и клинической картины этого редкого заболевания среди взрослых.

Материалы и методы

Всего проанализировано 296 биоптатов почек больных хроническим ГН (ХГН), которым проведена пункционная биопсия почки в УКБ №3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в период с 2014 по 2018 г.

На первом этапе из общего числа биоптатов почек больных ХГН были выделены биоптаты с отложениями С1q в клубочках почек, выявленными с помощью ИФА. Критерием исключения служил диагноз СКВ с поражением почек, учитывая наличие у этих пациентов «full house» с отложением С1q. Другим критерием исключения был первичный мембранопротрофиеративный ГН.

Все биоптаты изучены светооптически с помощью следующих окрасок: гематоксилином и эозином, пикрофукси-

ном по ван Гизону, конго красным, трихромом по Массону, PAS, PASM. Для ИФА применяли антитела к IgG, IgA, IgM, С3-компоненту комплемента. Критерии оценки ИФА: реакция с С1q более +, у 3 из 11 пациентов проведено электронно-микроскопическое исследование.

На втором этапе у пациентов с выявленными отложениями С1q в клубочках почек проведена оценка данных общеклинического обследования, включая анамнез, длительность заболевания, НС, уровень суточной протеинурии (СПУ), альбумина и креатинина сыворотки крови. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле СКД-ЕРІ. Иммунологические пробы включали определение антиядерного фактора (АНФ), антител к ДНК, уровня С3- и С4-компонентов комплемента в сыворотке крови. В отобранной группе пациентов исключали вирусную HBV- и HCV-инфекцию. У больных мембранозной нефропатией исключали вторичную паранеопластическую природу заболевания с помощью расширенного онкопоиска.

Результаты

Среди общего числа биоптатов почек 296 больных ХГН отложения С1q в клубочках почек выявлены у 12 больных, что составляет 4,05% в структуре ХГН: 8 (66,7%) мужчин и 4 (33,3%) женщины в возрасте от 16 до 60 лет; соотношение мужчин и женщин составило 2:1. Средний возраст начала заболевания – 32,1±14,7 года, у 9 пациентов заболевание почек развилось в возрасте до 40 лет (от 12 до 36 лет), у троих – старше 40 лет (43, 48, 60 лет).

При отсутствии клинических и серологических признаков СКВ (отрицательный АНФ, нормальный уровень антител к ДНК, а также С3- и С4-компонентов комплемента) в течение длительного срока наблюдения этот диагноз у обследованных пациентов был исключен. Нормальный уровень С3- и С4-компонентов комплемента сыворотки крови и отсутствие уртикарных высыпаний на коже позволили исключить С1q- васкулит у обследованных больных.

При морфологическом исследовании биоптатов почек на светооптическом уровне среди 12 больных у 8 при морфологическом исследовании обнаружена мембранозная нефропатия (МН), у двоих выявлен мезангиопротрофиеративный ГН (МезПГН), у двоих – нефросклероз в исходе мезангиальных форм нефрита. Частота отложения С1q в клубочках почек составила 21% от всех случаев МН.

Во всех биоптатах наряду с С1q отмечались отложения IgM и/или IgG, из них в 6 случаях – в сочетании с IgA, в 9 – с С3-компонентом комплемента. При электронной микроскопии у двух пациентов с МН выявлены субэпителиальные иммунные комплексы, у одного – фибриллярные депозиты. В последнем случае при выполнении иммунохимического исследования сыворотки крови и мочи данных, свидетельствующих о наличии моноклональной секреции легких цепей, не получено. Морфологическая характеристика биоптатов почек больных представлена в **табл. 1**.

Сведения об авторах:

Виноградов Анатолий Александрович – студент международной школы «Медицина будущего»

Гришина Елена Николаевна – аспирант каф. патологической анатомии лечебного факультета

Козловская (Лысенко) Лидия Владимировна – д.м.н., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета

Варшавский Владимир Анатольевич – д.м.н., проф. каф. патологической анатомии лечебного факультета

Контактная информация:

Чеботарева Наталья Викторовна – к.м.н., доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета; тел.: +7(905)543-42-50; e-mail: natasha_tcheb@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2128-8560

Таблица 1. Морфологическое исследование биоптатов почек (n=12)

№	Пол	Возраст (на момент биопсии)	Световая микроскопия	Иммуногистохимическое исследование	Электронная микроскопия
1	М	21	МН	C1q, IgM, IgA, C3	Субэпителиальные депозиты, мезангиальные депозиты
2	М	44	МН	C1q, IgG, IgM	
3	Ж	33	МН	C1q, IgG, IgM	Фибриллярные депозиты
4	Ж	31	МН	C1q, IgG, IgM, IgA, C3	
5	М	60	МН	C1q, IgG, IgM, IgA, C3	
6	М	16	МН+фокальная мезангиальная пролиферация	C1q, IgG, C3	
7	Ж	30	МН	C1q, IgG, IgM, IgA, C3	Субэпителиальные депозиты
8	Ж	55	Нефросклероз в исходе мезангиального ГН	C1q, IgG, IgM, IgA, C3	
9	М	58	МезПГН	C1q, IgG	
10	М	25	Нефросклероз	C1q, IgG, IgM, C3	
11	М	42	Нефросклероз	C1q, IgG, IgM, IgA, C3	
12	М	36	МН	C1q, IgG, C3	

Среди 12 больных у 5 заболевание дебютировало НС, у остальных 7 – мочевым синдромом с протеинурией от 0,5 до 4,0 г/сут с последующим присоединением НС.

На момент биопсии почки НС констатирован у всех 12 больных. У 5 из 12 пациентов к моменту обследования наблюдалось длительное течение заболевания – в среднем 3 года (3–12 лет) с сохранной почечной функцией. У 7 пациентов отмечалось снижение функции почек [креатинин – 2,0 (1,79–2,07) мг/дл, рСКФ СКД-ЕРІ 31 (30–34) мл/мин/1,73 м²]. Из них у 5 больных заболевание характеризовалось длительным течением – до 6 (4–12) лет – и медленным прогрессированием почечной недостаточности. У двух пациентов с МезПГН и МН наблюдалось быстрое (в течение 8 и 12 мес) прогрессирование почечной недостаточности со снижением СКФ до 19 и 24 мл/мин/1,73 м². Подробная клиническая характеристика представлена в табл. 2.

Семи из 12 пациентов проводилась терапия ПЗ и/или ЦФ, при этом у троих удалось достигнуть стойкой ремиссии нефрита с нормальной функцией почек, у троих наблюдалось дальнейшее прогрессирование болезни со снижением функции почек, несмотря на уменьшение протеинурии, у одного наблюдался резистентный к терапии НС. У 5 из 12 пациентов проводилась только нефропротективная терапия иАПФ. У пациентки №7 в течение 5 лет персистировал НС, однако функция почек оставалась стойко сохранной в течение всего времени наблюдения. У двух пациенток (№3 и №4), у которых протеинурия впервые была выявлена во время беременности, также отмечалось благоприятное течение заболевания с умеренной протеинурией и стойко сохранной функцией почек. У пациентов №2 и №10 с длительным латентным течением нефрита на момент обследования отмечено тяжелое обострение ХГН с формированием НС и быстрым ухудшением функции почек.

Обсуждение

По нашим данным, отложение C1q в почке выявлялось в 4,05% случаев из 296 биопсий почки больных ХГН; это является достаточно редким феноменом, что согласуется с данными литературы [2, 3]. C1q-депозиты были выявлены преимущественно у мужчин в соотношении 2:1, что также не противоречит результатам других исследований [5].

По данным литературы, случаи ХГН с отложениями C1q можно разделить на две большие группы. Первая группа представляет C1q-нефропатию, ассоциированную с ФСГС и БМИ. Другая группа включает ГН с иммунокомплексным механизмом поражения – фокальный или диффузный пролиферативный ГН, нефрит с полулуниями и мембранозную нефропатию [5–10].

C1q-нефропатия с морфологическими формами ФСГС и БМИ описана преимущественно детей и подростков [3, 11, 12]. S.S. Iskander и соавт. наблюдали 15 случаев болезни у детей с C1q-нефропатией и преобладанием ФСГС/БМИ, которые имели явные отличия от первичных подоцитопатий [2]. Группа C1q-нефропатии с морфологической картиной ФСГС часто характеризуется тяжелым НС, резистентным к проводимой иммуносупрессивной терапии.

Однако согласно другим наблюдениям [6, 7, 13] C1q-нефропатия была обнаружена также у пациентов с минимальным мочевым синдромом. При этом у большинства выявлялись мезангиальные формы нефрита, которые клинически характеризовались мягким течением и благоприятным прогнозом.

Преобладающей морфологической формой нефропатии с отложениями C1q в нашем исследовании являлась мембранозная нефропатия. Отложения C1q выявлялись в 21% всех случаев МН. Этот процент достаточно высок, так как в других исследованиях отложения C1q при МН отмечены всего лишь в 3,5% биоптатов [14].

В большинстве биоптатов наряду с C1q были выявлены отложения иммуноглобулинов – IgG и IgM, а также C3-компонента комплемента. Полученные результаты согласуются с данными крупного исследования A. Mii и соавт., которые показывают, что иммунокомплексные варианты C1q-нефропатии с морфологией мезангио-пролиферативного, мембрано-пролиферативного нефрита и МН характеризуются отложениями различных иммуноглобулинов и комплемента по типу «full house» [15]. В работах A. Sharman и соавт. были также описаны варианты фокально- или диффузно-пролиферативного ГН, мембранозной нефропатии и нефрита с полулуниями и «full house» при ИФА [16], что позволяет предполагать в этих случаях активацию C1q по классическому пути.

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов (n=12)

Пациент, №	Пол	Возраст в дебюте болезни, годы	Длительность болезни (срок наблюдения)	Лечение	СПУ в дебюте, г/сут	СПУ в конце срока наблюдения, г/сут	Уровень креатинина в дебюте, мг/дл	Уровень креатинина в конце срока наблюдения, мг/дл	Течение нефрита
1	М	20	1 год	ПЗ и ЦФ (пульс-терапия)	9,2	0,1	0,7	0,7	Ремиссия
2	М	41	4 года	иАПФ	0,5	5,7	1,2	1,52	Прогрессирование
3	Ж	25	8 лет	ПЗ и ЦФ (пульс-терапия), ЦсА	1,0	0,1	Норма	0,84	Ремиссия
4	Ж	28	3 года	Не проводилось	1,0–2,9	3,0	0,61	0,58	Переходит в протеинурия
5	М	60	8 мес	иАПФ	14	13,7	1,6	2,69	Быстрое прогрессирование
6	М	16	6 мес	ПЗ и ЦФ (пульс-терапия)	8,0	0,2–0,3	0,81	0,81	Ремиссия
7	Ж	25	5 лет	Не проводилось	4,2	2,38	Норма	0,58	Персистирует НС
8	Ж	43	12 лет	ПЗ и ЦФ (пульс-терапия), ЦсА	1,2	10,8	0,68	1,79	Персистирует НС, медленное прогрессирование
9	М	48	11 лет	ПЗ и ЦФ (пульс-терапия)	0,45	2,3	0,7	1,56	Медленное прогрессирование
10	М	26	12 лет	Не проводилось	0,7	8,5	0,62	2,81	Прогрессирование
11	М	36	6 лет	ПЗ внутрь	4,5	5,2	1,8	2,07	Медленное прогрессирование
12	М	36	4 года	ПЗ и ЦФ (пульс-терапия)	0,5	0,81	1,4	1,9	Прогрессирование

Примечание. ПЗ – преднизолон, ЦФ – циклофосфан, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ЦсА – циклоспорин А.

Разнообразие морфологических вариантов ХГН с отложениями С1q, по-видимому, можно объяснить существованием различных механизмов активации комплемента с участием С1q. Предполагают непосредственное участие вирусов и бактерий в патогенезе С1q-нефропатии. Описаны случаи С1q-нефропатии у пациентов с цитомегаловирусной инфекцией, ВК (полиомавирусом), ВИЧ, вирусами гепатита В и С [15]. Установлено, что некоторые домены С1q могут непосредственно соединяться с различными полианионными молекулами – ДНК, РНК, полинуклеотидами и белковыми компонентами клеточной стенки грамотрицательных бактерий, липополисахаридами и вирусными белками [15].

Кроме того, С1q может непосредственно связываться с С1q-рецепторами на поверхности моноцитов, макрофагов, нейтрофилов, В-клеток, мезангиоцитов и других клеток и активировать систему комплемента напрямую, без образования иммунных комплексов. Обсуждаются локально-почечные механизмы синтеза С1q моноцитами и дендритными клетками моноцитарного происхождения под действием провоспалительных цитокинов. Нарушение функционирования сывороточных и мембранных ингибиторов С1q также может играть важную роль в активации системы комплемента [15].

Кроме того, так как при С1q-нефропатии не отмечаются гипокомплементемия и системные иммунокомплексные поражения, отложения С1q могут являться следствием повышения проницаемости гломерулярного фильтра и неспецифического связывания с иммуноглобулинами в мезангии [3].

Учитывая преобладание в нашем исследовании МН со свечением в клубочках различных иммуноглобулинов, можно обсуждать иммунокомплексное поражение с активацией комплемента по классическому пути. Так, связывание С1q с IgG- или IgM-содержащими иммунными комплексами путем распознавания С1q-домена индуцирует аутоактивацию одного из участков пентамера С1 – С1r, что запускает серию каскадных реакций активации системы комплемента по классическому пути. Нельзя исключить и феномен неспецифического отложения С1q вследствие повышения гломерулярной проницаемости.

В настоящее время клинические критерии для диагностики С1q-нефропатии также не определены, учитывая противоречивую клиническую характеристику больных с отложениями С1q в почке. У большинства обследованных нами пациентов заболевание характеризовалось длительным течением с сохранной функцией почек или медленным прогрессированием почечной недостаточности. В одном случае наблюдалась форма, резистентная к иммуносупрессивной терапии. Быстрое ухудшение функции почек наблюдалось у двух из 12 пациентов: у одного пациента с мезангиопролиферативным нефритом ухудшение функции почек продолжалось, несмотря на купирование НС, и у одного пациента с МН отмечалось быстрое прогрессирование нефрита с тяжелым НС и почечной недостаточностью. Относительно благоприятное и медленно прогрессирующее течение нефропатии в нашем исследовании, возможно, также связано с преобладанием МН и отсутствием случаев ФСГС.

Среди подходов к терапии в настоящее время используют схемы, принятые для конкретных морфологических вариантов ХГН. Для лечения рекомендована терапия кортикостероидами, в случае резистентных форм используют схемы с включением ЦФ и азатиоприна. Предпринимаются попытки лечения ЦсА, такролимусом и микофенолата мофетиллом в сочетании со стероидной терапией. Пробуют также терапию ритуксимабом – моноклональными анти-CD20-антителами. Однако рандомизированных контролируемых исследований по этой проблеме пока не проводилось.

Таким образом, несмотря на то что C1q-нефропатия была описана более 30 лет назад как отдельный вариант поражения почек, до настоящего времени патогенез заболевания не ясен. Диагноз C1q-нефропатии устанавливается при морфологическом исследовании в случае выявления отложений C1q в мезангии клубочков, хотя не исключается наличие перекрестных феноменов с другими гломерулярными заболеваниями. Во многих сообщениях приводятся формы болезни, которые различаются по клиническому течению, морфологии и ответу на терапию, что с большей веро-

ятностью свидетельствует о различных заболеваниях, чем о единой патогенетической форме. Можно предположить, что C1q-нефропатия является неоднородным по патогенетическим механизмам и этиологическим факторам заболеванием. Также не разработано отдельных рекомендаций по лечению C1q-нефропатии. Однако согласно мнению большинства исследователей лечение должно назначаться с учетом конкретной морфологической формы заболевания.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Jennette JC, Hippi CG. C1q nephropathy: a distinct pathologic entity usually causing nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis.* 1985;6(2):103-10.
- Iskandar SS, Browning MC, Lorentz WB. C1q nephropathy: a pediatric clinicopathologic study. *Am J Kidney Dis.* 1991;18(4):459-65. doi: [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(12\)80114-4](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(12)80114-4)
- Markowitz GS, Schwimmer JA, Stokes MB, et al. C1q nephropathy: a variant of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int.* 2003;64(4):1232-40. doi: [10.1046/j.1523-1755.2003.00218.x](https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00218.x)
- Gunasekara VN, Sebire NJ, Tullus K. C1q nephropathy in children: clinical characteristics and outcome. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(3):407-13. doi: [10.1007/s00467-013-2692-4](https://doi.org/10.1007/s00467-013-2692-4)
- Vizjak A, Ferluga D, Rozic M, et al. Pathology, clinical presentations, and outcomes of C1q nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(11):2237-44. doi: [10.1681/ASN.2007080929](https://doi.org/10.1681/ASN.2007080929)
- Fukuma Y, Hisano S, Segawa Y, et al. Clinicopathologic correlation of C1q nephropathy in children. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(3):412-8. doi: [10.1053/j.ajkd.2005.11.013](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.11.013)
- Hisano S, Fukuma Y, Segawa Y, et al. Clinicopathologic correlation and outcome of C1q nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(6):1637-43. doi: [10.2215/CJN.00830208](https://doi.org/10.2215/CJN.00830208)
- Srivastava T, Chadha V, Taboada EM, et al. C1q nephropathy presenting as rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol.* 2000;14(10-11):976-9. doi: [10.1007/s004670050056](https://doi.org/10.1007/s004670050056)
- Deurwaarder ES, Steenberg EJ, Hoogveen EK, et al. Membranous nephropathy with predominance of C1q: another variant of C1q nephropathy? *Clin Nephrol.* 2012;77(6):501-4. doi: [10.5414/CN106969](https://doi.org/10.5414/CN106969)
- Lau KK, Gaber LW, Delos Santos NM, et al. C1q nephropathy: features at presentation and outcome. *Pediatr Nephrol.* 2005;20(6):744-9. doi: [10.1007/s00467-004-1810-8](https://doi.org/10.1007/s00467-004-1810-8)
- Levart TK, Kenda RB, Avgustin Cavić M, et al. C1Q nephropathy in children. *Pediatr Nephrol.* 2005;20(12):1756-61. doi: [10.1007/s00467-005-2040-4](https://doi.org/10.1007/s00467-005-2040-4)
- Nishida M, Kawakatsu H, Okumura Y, et al. C1q nephropathy with asymptomatic urine abnormalities. *Pediatr Nephrol.* 2005;20(11):1669-70. doi: [10.1007/s00467-005-2024-4](https://doi.org/10.1007/s00467-005-2024-4)
- Larsen CP, Messias NC, Silva FG, et al. Determination of primary versus secondary membranous glomerulopathy utilizing phospholipase A2 receptor staining in renal biopsies. *Mod Pathol.* 2013;26(5):709. doi: [10.1038/modpathol.2012.207](https://doi.org/10.1038/modpathol.2012.207)
- Mii A, Shimizu A, Masuda Y, et al. Current status and issues of C1q nephropathy. *Clin Exper Nephrol.* 2009;13(2):263-74. doi: [10.1007/s10157-009-0159-5](https://doi.org/10.1007/s10157-009-0159-5)
- Sharman A, Furness P, Feehally J. Distinguishing C1q nephropathy from lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:1420-6. doi: [10.1093/ndt/gfh139](https://doi.org/10.1093/ndt/gfh139)

Поступила 10.02.2019

Факторы, ассоциированные со снижением скорости клубочковой фильтрации, у больных хронической обструктивной болезнью легких

Е.В. Болотова, А.В. Дудникова

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

Резюме

Цель исследования. Анализ факторов, ассоциированных со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Материалы и методы. В исследование включены 198 больных ХОБЛ 1–4-й степени тяжести (GOLD 2014), находившихся на обследовании и лечении в ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» г. Краснодара, контрольную группу составили 28 здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу. Помимо общеклинических исследований, всем пациентам был проведен расчет СКФ по формуле СКД-EPI на основе сывороточного цистатина С (СКФ_{цис}). Вклад факторов в развитие хронической болезни почек (ХБП) определяли с помощью многофакторного линейного регрессионного анализа, в качестве зависимой переменной использовали величину СКФ_{цис}.

Результаты и обсуждение. Обнаружено, что более половины (51,5%) пациентов с ХОБЛ имеют снижение СКФ_{цис} <60 мл/мин/1,73 м², что является основанием для установления диагноза ХБП без учета лабораторных и инструментальных исследований. При проведении регрессионного анализа с прямым пошаговым включением отобранных переменных определены независимые факторы, ассоциированные со снижением СКФ у больных ХОБЛ: величина ОФВ₁, SpO₂, количество баллов по шкале mMRC, уровень СРБ, фибриногена, индекс курьшика.

Выводы. Выявлена высокая частота ХБП у больных ХОБЛ (51,5%), а также корреляционная взаимосвязь между наличием дисфункции почек и тяжестью ХОБЛ. Подтверждено влияние клинико-диагностических параметров тяжести ХОБЛ на развитие дисфункции почек.

Ключевые слова: скорость клубочковой фильтрации, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая болезнь почек, коморбидность, системные эффекты хронической обструктивной болезни легких.

Для цитирования: Болотова Е.В., Дудникова А.В. Факторы, ассоциированные со снижением скорости клубочковой фильтрации, у больных хронической обструктивной болезнью легких. Терапевтический архив. 2019; 91 (6): 62–66. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000058

Factors associated with a reduction in glomerular filtration rate in patients with chronic obstructive pulmonary disease

E.V. Bolotova, A.V. Dudnikova

Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar, Russia

Aim. Analysis of factors associated with reduced glomerular filtration rate (GFR) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Materials and methods. The study included 198 patients with COPD 1–4 degrees of severity (GOLD 2014), who were on examination and treatment in Krasnodar Regional clinical hospital № 2. The control group consisted of 28 healthy volunteers, comparable in age and sex. In addition to clinical research, all patients, we calculated GFR according to the formula CKD-EPI based on cystatin C serum (GFR_{cys}). The contribution of the factors in the risk of developing CKD was determined using multivariate linear regression analysis, as dependent variable used the value of GFR_{cys}.

Results and discussion. It was found that more than half (51.5%) of patients with COPD have a decrease in GFR_{cys} <60 ml/min/1.73 m², which is the basis for the diagnosis of CKD without laboratory and instrumental studies. During the regression analysis with direct step-by-step inclusion of the selected variables, the independent factors associated with a decrease in GFR in COPD patients were determined: the value of FEV₁, SpO₂, the number of points on the mMRC scale, the level of C-reactive protein, fibrinogen, and the smoker index.

Summary. The high incidence of CKD in patients with COPD (51.5%), as well as the correlation between the presence of renal dysfunction and the severity of COPD were revealed. The influence of clinical and diagnostic parameters of COPD severity on the development of renal dysfunction was confirmed.

Keywords: glomerular filtration rate, chronic obstructive pulmonary disease, chronic kidney disease, comorbidity, systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease.

For citation: Bolotova E.V., Dudnikova A.V. Factors associated with a reduction in glomerular filtration rate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Therapeutic Archive. 2019; 91 (6): 62–66. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000058

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СРБ – С-реактивный белок
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ФР – фактор риска
ХБП – хроническая болезнь почек
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и хроническая болезнь почек (ХБП) являются актуальными проблемами современного здравоохранения в связи с высо-

кой распространенностью, инвалидизацией и смертностью [1, 2]. Несмотря на высокую медико-социальную значимость этих заболеваний, их ассоциация изучалась в ограниченном количестве исследований, по данным которых частота сочетания ХОБЛ и ХБП составила 20–53% [3, 4]. Точный пато-

Таблица 1. Клинико-инструментальная характеристика пациентов (n=226), М±SD

Показатели	Тяжесть ХОБЛ*				Контрольная группа (n=28)
	1 (n=36)	2 (n=54)	3 (n=66)	4 (n=42)	
Возраст, годы	59,1±2,6	63,6±4,1	65,7±7,6	64,2±5,9	53,7±5,4
Мужчины/женщины	31/5	46/8	56/10	35/7	22/6
Индекс курильщика, пачек-лет	18,6±2,3	21,6±4,7	33,4±5,1	34,2±3,9	4,3±1,3
Длительность ХОБЛ, годы	7,9±3,6	10,1±3,4	10,8±4,7	11,8±5,2	–
Частота обострений в год	0,5±0,1	0,7±0,2	1,4±0,7	1,7±0,7 [#]	–
ИМТ, кг/м ²	31,8±5,3	26,7±7,4	25,6±5,2	21,2±5,1	23,3±4,1
САТ-тест, баллы	21,1±1,9	23,2±2,1	27,3±4,1	28,4±3,1	–
mMRS, баллы	1,4±0,9	2,3±1,1	3,0±0,78	3,1±0,94 [#]	–
ОФВ ₁ , %	66,3±8,5	67,3±6,3	43,1±4,6	36,45,7	94,3±2,5
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	68,9±7,6	69,9±3,7	57,5±5,9	49,2±5,3	73,2±3,4
SpO ₂ , %	96,±1,7	95,5±2,1	94,3±3,1	93,2±2,8	99,8±0,1

Примечание. * – тяжесть ХОБЛ в соответствии с GOLD 2014; [#] – достоверность различий между 1-й и 4-й группами (p<0,05). ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

физиологический механизм, с помощью которого ХОБЛ потенцирует развитие ХБП, остается неясным. В единичных работах последних лет показано, что ХОБЛ независимо ассоциирована с ХБП и увеличивает риск ее развития в 1,6 раза, что позволило авторам сделать вывод о наличии «кардиоренопульмонального синдрома» у этой группы пациентов [5, 6]. Немаловажным является и тот факт, что у больных ХОБЛ наблюдается высокая частота традиционных факторов риска (ФР) ХБП, среди которых особое место занимает системное воспаление, присутствующее в той или иной мере у всех больных ХОБЛ [7]. Его роль в развитии дисфункции почек рассматривалась некоторыми российскими и зарубежными исследователями [3, 4, 6]. Вместе с тем известно, что снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) является независимым фактором сердечно-сосудистого риска, что особенно актуально для больных ХОБЛ [1, 2]. В настоящее время отсутствуют работы, посвященные изучению влияния клинико-диагностических маркеров тяжести ХОБЛ на снижение СКФ. Поэтому целью нашего исследования стал анализ факторов, ассоциированных со снижением СКФ, у больных ХОБЛ.

Материалы и методы

В исследование включены 198 пациентов с ХОБЛ 1–4-й степени тяжести по классификации GOLD 2014 г. (70,7% мужчин, средний возраст 68,51±9,9 года, средний стаж болезни 20,9±3,2 года; 29,3% женщин, средний возраст 65,95±10,1 года, средний стаж болезни 17,2±2,2 года), находившихся на обследовании и лечении в ГБУЗ «ККБ №2» г. Краснодара [8]. Контрольную группу составили 28 здоровых добровольцев, сопоставимых с основной группой по возрасту и полу. Клинико-инструментальная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Помимо общеклинических исследований всем пациентам проведен расчет СКФ по формуле СКД-ЕР1 на основе сывороточного цистатина С (СКФ_{цис}), являющегося альтернативным маркером дисфункции почек [9]. Уровень цистатина С определяли иммунотурбидиметрическим мето-

дом с использованием набора реагентов Cystatin C-FS (Dyasis, Германия) на автоматическом анализаторе для клинической химии OLYMPUS AU 640 (США) на базе централизованной лаборатории «Фрезениус Медикал Кеа Кубань». Оценку функции внешнего дыхания проводили на спирометре EasyOne Pro фирмы Ultrasound Spirometry Lab (Швейцария). Количественная оценка одышки проводилась по шкале mMRC (Medical Research Council Dyspnea Scale) [9]. Степень никотиновой зависимости определяли по индексу курильщика, рассчитываемому как количество выкуриваемых сигарет в день, умноженное на стаж курения (годы) и деленное на 20 [9]. Наличие и тяжесть дыхательной недостаточности определяли методом пульсоксиметрии с определением сатурации кислорода (SpO₂, %) [9]. До включения в исследование у всех пациентов получено письменное информированное согласие. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «КубГМУ» (протокол №32 от 21.10.2014).

Статистическая обработка проведена с использованием пакета статистической программы Excel 2013 совместно с надстройкой AteStat 12.0.5. Различия между группами определяли по *t*-критерию Стьюдента. Корреляционный анализ для уточнения взаимосвязи показателей проведен с использованием коэффициента корреляции Пирсона (*r*). Вклад факторов в риск развития ХБП определяли с помощью многофакторного линейного регрессионного анализа, в качестве зависимой переменной использовали величину СКФ_{цис}. Показатели представлены в виде М±SD (среднее значение ± стандартное отклонение). Разница считалась достоверной при достигнутом уровне значимости p<0,05.

Результаты

Средние уровни сывороточного цистатина С были достоверно выше у больных легкой ХОБЛ (1-я группа) по сравнению с группой контроля (p=0,034) и у пациентов с крайне тяжелой ХОБЛ (4-я группа) по сравнению с больными ХОБЛ легкого течения (p=0,002). Выявлены средней силы положительные корреляции между уровнем цистатина С

Сведения об авторах:

Болотова Елена Валентиновна – д.м.н., проф. каф. терапии №1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов; ORCID: 0000-0001-6257-354X

Контактная информация:

Дудникова Анна Валерьевна – к.м.н. врач-терапевт, клиника ФГБОУ ВО «КубГМУ»; тел.: +7(918)673-32-23; e-mail: avdudnikova@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2601-7831

Таблица 2. Взаимосвязь между клинико-инструментальными показателями ХОБЛ и СКФ_{цисс}

Признак	СКФ _{цисс} , мл/мин/1,73 м ²	
	r	p
Длительность ХОБЛ, годы	-0,298	0,002
ОФВ ₁ , %	0,445	0,001
SpO ₂ , %	0,401	0,002
СРБ, мг/л	-0,403	0,01
Частота обострений, раз в год	-0,448	0,001
САТ-тест, баллы	0,218	0,05
mMRC, баллы	-0,472	0,025
Стаж курения	0,201	0,03
Фибриноген, г/л	0,312	0,03
Индекс курильщика	0,349	0,001

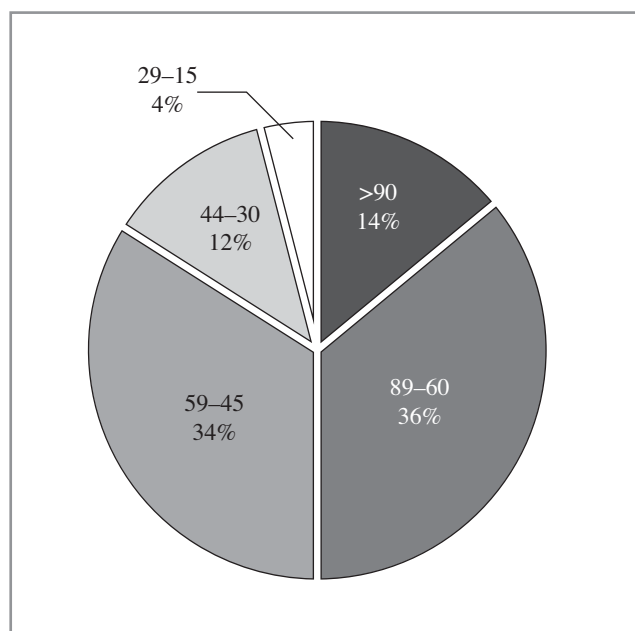
Таблица 3. Результаты регрессионного анализа

Показатель	Значение
У-пересечение	302,89
Переменная β1 (фибриноген, г/л)	-2,261
Переменная β2 (СРБ, мг/л)	-0,854
Переменная β3 (частота обострений в год)	-27,323
Переменная β4 (ОФВ ₁ , %)	5,149
Переменная β5 (mMRC, баллы)	-2,765
Переменная β6 (SpO ₂ , %)	1,394
Переменная β7 (индекс курильщика, пачек-лет)	-0,078

и количеством баллов по шкале mMRC ($r=+0,423, p=0,002$), между цистатином С и ОФВ₁ ($r=+0,309, p=0,001$), а также между цистатином С и уровнем С-реактивного белка (СРБ; $r=+0,360, p=0,001$).

Средний уровень СКФ_{цисс} в группе контроля составил 102,1±10,5 мл/мин/1,73 м², что достоверно выше аналогичных данных у пациентов с ХОБЛ – 63,5±8,7 мл/мин/1,73 м² ($p=0,015$). Расчет СКФ_{цисс} выявил нормальный уровень СКФ_{цисс} (>90 мл/мин/1,73 м²) – у 12,6% больных ХОБЛ, незначительное снижение СКФ_{цисс} (89–60 мл/мин/1,73 м²) – у 35,8%, умеренное снижение СКФ_{цисс} (59–45 мл/мин/1,73 м²) – у 34,3%, существенное снижение СКФ_{цисс} (44–30 мл/мин/1,73 м²) – у 12,1%, резкое снижение СКФ_{цисс} (29–15 мл/мин/1,73 м²) – у 5,0% (см. рисунок).

Таким образом, согласно нашим данным, снижение СКФ_{цисс} <60 мл/мин/1,73 м² имеют более половины (51,5%) пациентов с ХОБЛ, что является основанием для установления диагноза ХБП без учета лабораторных и инструментальных исследований [1]. Проведенный анализ полученных данных показал, что почти половина больных легкой ХОБЛ имеет нормальный или умеренно повышенный уровень СКФ_{цисс}; напротив, выраженное снижение СКФ_{цисс} обнаружено у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ (80% vs 20%, соответственно; $\chi^2=72,0, p=0,002$). СКФ_{цисс}, соответствующая гиперфльтрации, выявлена только у больных легкой ХОБЛ (1-я группа), а выраженное снижение СКФ_{цисс} (29–15 мл/мин/1,73 м²) – только у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ (3-я и 4-я группы). Достоверные различия в частоте снижения СКФ_{цисс} 89–60 мл/мин/1,73 м² и СКФ_{цисс} 59–45 мл/мин/1,73 м² выявлены между пациентами с легкой и крайне тяжелой ХОБЛ ($\chi^2=8,039, p=0,43$ и $\chi^2=9,253, p=0,003$, соответственно) и между пациентами с легкой и тяжелой ХОБЛ



Частота и структура снижения СКФ_{цисс} у больных ХОБЛ (n=198), мл/мин/1,73 м².

в этом же интервале снижения СКФ_{цисс}, составившем 59–45 мл/мин/1,73 м² ($\chi^2=6,242, p=0,14$).

Выявлены достоверные различия в уровне снижения СКФ_{цисс} в зависимости от частоты обострений ХОБЛ. Так, у пациентов с частыми обострениями ХОБЛ (≥ 2 раз в год, GOLD 2014) средние уровни СКФ_{цисс} ($p=0,004$) и частота снижения СКФ_{цисс} <60 мл/мин/1,73 м² оказались достоверно выше ($\chi^2=45,74, p=0,314$).

Полученные данные позволили предположить, что на развитие дисфункции почек у больных ХОБЛ оказывают влияние не только классические факторы развития и прогрессирования ХБП, но и тяжесть ХОБЛ.

Нами было проанализировано влияние на снижение СКФ_{цисс} таких параметров, как частота обострений, длительность ХОБЛ, величина ОФВ₁, SpO₂, уровни СРБ, фибриногена, количество баллов САТ-теста и mMRC, общий стаж курения, индекс курильщика. С этой целью был выполнен многофакторный линейный регрессионный анализ данных, результатом которого явилось построение уравнения вида:

$$Y = a + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n,$$

где Y – зависимый признак (СКФ_{цисс}), X₁, X₂ ... X_n – независимые признаки, β₁, β₂ ... β_n – искомые коэффициенты регрессии, а – константа.

С целью отбора признаков для включения в уравнение регрессии выполнен корреляционный анализ (табл. 2).

Для проведения регрессионного анализа отобраны признаки, имеющие только нормальный тип распределения данных и коэффициент корреляции >0,3. Основные результаты регрессионного анализа представлены в табл. 3.

При проведении регрессионного анализа с прямым пошаговым включением отобранных переменных выявлено, что на СКФ_{цисс} у больных ХОБЛ наиболее значимое влияние оказывают частота обострений, величина ОФВ₁, SpO₂, количество баллов по шкале mMRC, уровень СРБ, фибриногена, индекс курильщика. Коэффициент детерминации (R²), полученный в нашей модели, составил 94,97, что говорит об адекватности модели.

Таким образом, модель будет иметь вид:

$$Y = 302,89 + \beta_1 \times -2,261 + \beta_2 \times -0,854 + \beta_3 \times -27,323 + \beta_4 \times 5,149 + \beta_5 \times -2,765 + \beta_6 \times 1,394 + \beta_7 \times -0,078.$$

Полученная модель подтверждает влияние тяжести клинических проявлений ХОБЛ на величину СКФ, о чем свидетельствует высокий коэффициент детерминации ($R^2 > 0,95$), значимость $F = 2,79 \cdot 10^{-6}$, что меньше $< 0,05$ и свидетельствует о высокой достоверности результатов, так как значение случайной дисперсии ниже факториальной.

Обсуждение

Согласно последним клиническим рекомендациям KDIGO (2012), цистатин С является альтернативным маркером почечной дисфункции в тех случаях, когда измерение СКФ на основе креатинина будет заведомо менее точным [1]. Известно, что одно из основных системных проявлений ХОБЛ – мышечная дисфункция, обусловленная нарушением обмена нутриентов, энергетического обмена, преобладанием катаболических процессов и развивающаяся в среднем у 40% пациентов с ХОБЛ, достигая 50–60% у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением, что приводит к занижению истинных значений креатинина, являющегося продуктом мышечного метаболизма [2]. Поэтому нами было отдано предпочтение расчету СКФ на основе цистатина С как наиболее точному маркеру дисфункции почек у данной группы больных по сравнению с креатинином, что нашло подтверждение в отдельных работах, в том числе в проведенном нами ранее исследовании [10, 11].

Частота ХБП у больных ХОБЛ в нашем исследовании составила 51,5%, что существенно выше общепопуляционной, и соответствует распространенности дисфункции почек у больных ХОБЛ по данным других исследователей [3, 6, 11, 12].

Нами были выявлены взаимосвязи между уровнем цистатина С и выраженностью одышки, оцениваемой по шкале mMRC, а также цистатином С и тяжестью обструктивных нарушений. Аналогичные данные получены в недавно проведенном исследовании Y.S. Kim и соавт., в котором уменьшение СКФ было прямо пропорционально снижению основных параметров, характеризующих функцию легких, в том числе и ОФВ₁ [13]. Выраженность одышки, величина SpO₂ и ОФВ₁ являются показателями, характеризующими нарушение газообмена, вследствие вентиляционно-перфузионных нарушений и слабости дыхательной мускулатуры [2]. Ассоциация данных показателей со снижением СКФ у больных ХОБЛ объяснима влиянием развивающейся гипоксии как на канальцевый, так и на клубочковый аппарат почек. Хроническая гипоксия вызывает снижение гломерулярного кровотока, первоначально активируя локальную вазоконстрикторную систему – РААС, что вызывает увеличение внутрисклубочкового давления с развитием гиперfiltrации – адаптационного механизма для поддержания функции почек в течение некоторого времени [14, 15]. В дальнейшем в условиях гипоксии эффективность данного

механизма снижается, что приводит к тотальной гипоперфузии клубочков, вследствие чего снижается СКФ [15].

Обнаруженное в нашем исследовании влияние биомаркеров воспаления (фибриногена, СРБ) на развитие дисфункции почек также находит свое подтверждение в ряде исследований. Так, в работах M. Koshi и соавт. показано, что СРБ и фибриноген способствуют инициированию воспаления тубулоинтерстиция и фиброза клубочков, что подтверждается осаждением СРБ в гломерулярном эндотелии и цитоплазме канальцев в биопсии почек человека [16]. Влияние частоты обострений на снижение СКФ обусловлено усилением воспалительной реакции [15]. Данная взаимосвязь установлена в исследовании С.-Y. Chen и соавт., продемонстрировавшем влияние воспаления и гипоксии у больных ХОБЛ на функцию почек с развитием ХБП [6]. В исследовании M. Varakat и соавт., включавшем 189 561 пациента с ХОБЛ, выявлено влияние обострения ХОБЛ на развитие острого почечного повреждения [17].

Курение относится к одним из основных ФР развития ХБП, поэтому полученная нами ассоциация индекса курильщика со снижением СКФ была вполне ожидаема. Точный механизм инициации почечной дисфункции у курильщиков до сих пор неизвестен. Высказано предположение, что сигаретный дым приводит к почечной вазодилатации и клубочковой гиперfiltrации, опосредованной повышением мочевого циклического гуанозинмонофосфата и высвобождением NO и предсердного натрийуретического пептида [18]. Табакокурение провоцирует окислительный стресс, способствующий катализу перекисного окисления арахидоновой кислоты в 8-изопростан, что приводит к повышению его уровня. У курильщиков обнаруживается обратная взаимосвязь между СКФ и 8-изопростан, что свидетельствует о роли окислительного стресса в формировании начальных этапов дисфункции почек у данной категории обследованных [18].

Таким образом, табакокурение, наряду с хроническим системным воспалением, окислительным стрессом, дисбалансом системы протеолиз–антипротеолиз, вентиляционно-перфузионными нарушениями и развитием хронической гипоксии, оказывает неблагоприятное воздействие на функцию почек, способствуя развитию и прогрессированию ХБП у данной категории пациентов. Полученные нами данные делают целесообразным мониторинг функционального состояния почек у больных ХОБЛ для прогнозирования, своевременной коррекции и мер профилактики ранних стадий ХБП.

Заключение

Частота ХБП у больных ХОБЛ составляет 51,5%. Пациенты с частыми обострениями ХОБЛ имеют достоверно более высокие средние уровни СКФ_{чис} ($p = 0,004$) и частоту снижения СКФ_{чис} < 60 мл/мин/1,73 м² ($p = 0,314$). На величину СКФ_{чис} у больных ХОБЛ достоверно влияют частота обострений, величина ОФВ₁, SpO₂, количество баллов по шкале mMRC, уровень СРБ, фибриногена, индекс курильщика.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Клинические практические рекомендации KDIGO 2012 по диагностике и лечению хронической болезни почек. *Нефрология и диализ*. 2017;19(1):22-206 [Clinical practice guidelines by KDIGO 2012 to the diagnosis and treatment of chronic kidney disease. *Nefrologiya i Dializ*. 2017;19(1):22-206 (In Russ.)].
2. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Ссылка активна на 20.11.2017. <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>

3. Болотова Е.В., Дудникова А.В. Хроническая болезнь почек у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: роль частоты обострений. *Пульмонология*. 2016;25(5):578-83 [Bolotova EV, Dudnikova AV. Chronic kidney disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a role of exacerbations. *Pul'monologiya*. 2016;25(5):578-83 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2016-26-5-578-583
4. Gaddam S, Gunukula SK, Lohr JW, Arora P. Prevalence of chronic kidney disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulmon Med*. 2016;16:158. doi: 10.1186/s12890-016-0315-0
5. Samoni S, Husain-Syed F, De Rosa S, Ronco C. Cardio-Pulmonary-Renal interactions. Review. *G Ital. Nefrol*. 2017;34 Suppl 69:162-77.
6. Chen C-Y, Liao K-M. Chronic Obstructive Pulmonary Disease is associated with risk of Chronic Kidney Disease: A Nationwide Case-Cohort Study. *Sci Rep*. 2016;6:25855. doi: 10.1038/srep25855
7. Болотова Е.В., Дудникова А.В. Особенности факторов риска хронической болезни почек у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Нефрология*. 2015;5(19):28-33 [Bolotova EV, Dudnikova AV. Particular risk factors for chronic kidney disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nefrologiya*. 2015;5(19):28-33 (In Russ.)]. https://elibrary.ru/download/elibrary_24344512_70758187.pdf
8. Report GOLD: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Ссылка активна на 20.11.2017. http://goldcopd.org/wpcontent/uploads/2016/04/GOLD_Report_Russian_2014.pdf
9. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ХОБЛ. Российское респираторное общество. 2016. Ссылка активна на 20.11.2017: http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/?clear_cache=Y [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of COPD. Russian Respiratory Society. 2016. Available from: http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/?clear_cache=Y (In Russ.)].
10. Yoshizawa T, Okada K, Furuichi S, Ishiguro T, Yoshizawa A, Akahoshi T, Gon Y, Akashiba T, Hosokawa Y, Hashimoto S. Prevalence of chronic kidney diseases in patients with chronic obstructive pulmonary disease: assessment based on glomerular filtration rate estimated from creatinine and cystatin C levels. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1283-9. doi: 10.2147/copd.s80673
11. Болотова Е.В., Дудникова А.В., Являнская В.В. Особенности диагностики хронической болезни почек у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Клиническая нефрология*. 2017;(1):18-22 [Bolotova EV, Dudnikova AV, Yavlyanskaya VV. Features of renal dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Klinicheskaya Nefrologiya*. 2017;(1):18-22 (In Russ.)]. <https://www.nephrologyjournal.ru/ru/archive/article/34433>
12. Нагайцева С.С., Швецов М.Ю., Лукшина Л.П. и др. Впервые выявленная хроническая болезнь почек среди пациентов терапевтического стационара: роль расчета СКФ по методу СКД-EPI. *Клиническая медицина*. 2015;(7):56-61 [Nagajceva SS, Shvecov MYu, Lukshina LP, et al. For the first time revealed the chronic kidney disease among patients of a therapeutic Department: the role of the method of calculation of GFR by CKD-EPI. *Klinicheskaya Medicina*. 2015;(7):56-61 (In Russ.)].
13. Kim YS, Kim HY, Ahn H-S, et al. Glomerular filtration rate affects interpretation of pulmonary function test in a Korean general population: results from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2010 to 2012. *Korean J Intern Med*. 2016;31(6):1101-9. doi: 10.3904/kjim.2015.148
14. Ford ES. Urinary albumin-creatinine ratio, estimated glomerular filtration rate, and all-cause mortality among US adults with obstructive lung function. *Chest*. 2015;147(1):56-67. doi: 10.1378/chest.13-2482
15. Ying-Mei Feng, Thijs L, Zhen-Yu Zhang, Wen-Yi Yang, Qi-Fang Huang, Fang-Fei Wei, Kuznetsova T, Jennings A-M, Delles C, Lennox R, Verhamme P, Dominiczak A, Staessen JA. Glomerular function in relation to circulating adhesion molecules and inflammation markers in a general population. *Nephrol Dial Transplant*. 2018; 33(3):426-35. doi: 10.1093/ndt/gfx256
16. Kochi M, Kohagura K, Shiohira Y, Iseki K, Ohya Y. Inflammation as a Risk of Developing Chronic Kidney Disease in Rheumatoid Arthritis. Aguilera AI, ed. *PLoS ONE*. 2016;11(8):e0160225. doi: 10.1371/journal.pone.0160225
17. Barakat M, McDonald H, Collier T, et al. Acute kidney injury in stable COPD and at exacerbation. *Int J Chron Obstruct Pulm Dis*. 2015;10:2067-77. doi: 10.2147/COPD.S88759
18. Kirkman DL, Muth BJ, Ramick MG, Townsend RR, Edwards DG. The role of mitochondria derived reactive oxygen species in microvascular dysfunction in chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*. Published 8 Nov. 2017;314(3):F423-F429. doi: 10.1152/ajprenal.00321.2017

Поступила 03.12.2017

Современные подходы к выявлению моноклональной гаммапатии неопределенного значения (MGUS) у больных с поражением почек

Л.В. Козловская (Лысенко)¹, Н.В. Чеботарева¹, Н.Н. Мрыхин¹, В.В. Рамеев¹, Т.В. Андросова¹, С.В. Рошупкина¹, С.А. Марыина², И.Н. Когарко³, Б.С. Когарко³

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

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБУН «Институт химической физики им. Н.Н. Семенова» Российской академии наук, Москва, Россия

Резюме

Моноклональная гаммапатия (МГ) неопределенного значения (MGUS) является не только предопухолевым состоянием, предшествующим развитию множественной миеломы (ММ) и других секретирующих опухолей, но и возможной причиной заболеваний неопухолевой природы, в том числе поражения почек

Цель исследования. Оценить информативность методов «Freelite», в добавление к электрофорезу (ЭФ) и иммунофиксации (ИФ) белков сыворотки и мочи, для выявления МГ у больных с поражением почек.

Материалы и методы. Из 113 больных с МГ было отобрано 87 больных с поражением почек, у которых МГ установлена при использовании метода ЭФ белков сыворотки, ИФ и метода определения свободных легких цепей – FLC «Freelite». Проведена оценка эффективности в диагностике МГ этой трехкомпонентной сывороточной панели.

Результаты и обсуждение. Из 87 больных с поражением почек МГ была определена у 39 (45%) пациентов с AL-амилоидозом, 16 (18%) – с (HCV+) криоглобулинемическим гломерулонефритом (крио-ГН), 28 (32%) – с хроническим ГН (ХГН), 4 (4%) – с болезнью отложения легких цепей (БОЛЦ) с помощью трехкомпонентной скрининговой панели. Определение МГ с помощью ЭФ было возможным только у 38 (44%) больных. Добавление к сывороточным электрофоретическим методам вместо метода «Freelite» ЭФ и ИФ мочи уменьшило число пропущенных больных с моноклональной гаммапатией – в целом с 24 (27%) до 11 (13%), но не достигло чувствительности трехкомпонентной сывороточной скрининговой панели. У 10 (11,5%) пациентов МГ была представлена только интактными mlg с одним типом легких цепей – либо κ, либо λ. Наиболее часто – у 25% больных – интактная МГ наблюдалась при HCV(+) крио-ГН. У 37 (42,5%) пациентов выявлена комбинация интактных mlgM, mlgG или mlgA с mFLC. Почти у половины (46%) больных обнаружены только mFLC – аномальное отношение κ/λ.

Заключение. Трехкомпонентная сывороточная скрининговая панель ЭФ+ИФ+«Freelite» расширяет возможности распознавания МГ малого объема (MGUS) и должна быть введена в алгоритм обследования больных нефрологического профиля.

Ключевые слова: моноклональная гаммапатия, метод иммунофиксации, Freelite, амилоидоз, хронический гломерулонефрит.

Для цитирования: Козловская (Лысенко) Л.В., Чеботарева Н.В., Мрыхин Н.Н. и др. Современные подходы к выявлению моноклональной гаммапатии неопределенного значения (MGUS) у больных с поражением почек. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (6): 67–72. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000281

Modern approaches to the detection of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) in patients with kidney diseases

L.V. Kozlovskaya (Lysenko)¹, N.V. Chebotareva¹, N.N. Mrykhin¹, V.V. Rameev¹, T.V. Androsova¹, S.V. Roshchupkina¹, S.A. Maryina², I.N. Kogarko³, B.S. Kogarko³

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia;

²National Research Center for Hematology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

³N.N. Semenov Institute of Chemical Physics of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Monoclonal gammopathy (MG) is not only the state preceding of hematological neoplasms, but also associated with non-hematological diseases, in particular kidney damage.

Aim. To assess the diagnostic value of “Freelite” methods in addition to electrophoresis (EF) and immunofixation (IF) of serum and urine proteins for detecting MG in patients with kidney diseases.

Materials and methods. 87 patients with kidney damage, in which MG was established using the method of electrophoresis of serum proteins (EF), immunofixation (IF) and the method of free light chains determination – FLC “Freelite” were selected. The diagnostic value of three-component serum panel was compared with EF and IF.

Results and discussion. AL-amyloidosis with kidney involvement was diagnosed in 41% patients, cryoglobulinemic glomerulonephritis (cryo GN) – in 18%, chronic glomerulonephritis (CGN) – in 35%, also there was small number of patients with light chain disease and cast-nephropathy. Determination of MG using EP was possible only in 38 (44%). Adding to the serum electrophoretic methods instead of the “Freelite” method, the urine EF and IF reduced the number of missed patients with monoclonal gammopathy from 24 (27%) to 11 (13%), including in the subgroup of patients with AL-amyloidosis but did not reach the sensitivity of the three-component serum screening panel. In 10 (11.5%) MG was represented only by intact mlg with one type of light chain, either κ or λ. Most often – in 25% of patients, intact monoclonal gammopathy was observed in HCV (+) cryo GN. A combination of intact mlgM, mlgG or mlgA with mFLC, was detected in 37 (42.5%). In almost half (46%) of the patients, only mFLC was detected – an abnormal κ/λ ratio.

Conclusion: The serum screening panel EF + IF + “Freelite” spreads the low-grade monoclonal gammopathy recognition (MGUS) and should be included in the algorithm of examining patients with kidney disease.

Keywords: monoclonal gammopathy, immunofixation of proteins, “Freelite”, amyloidosis, chronic glomerulonephritis.

For citation: Kozlovskaya (Lysenko) L.V., Chebotareva N.V., Mrykhin N.N., et al. Modern approaches to the detection of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) in patients with kidney diseases. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (6): 67–72. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000281

БОЛЦ – болезнь отложения легких цепей
ГН – гломерулонефрит
ИФ – иммунофиксация
крио-ГН – криоглобулинемический гломерулонефрит
МГ – моноклональная гаммапатия
ММ – множественная миелома
МППН – мембранопротрофиеративный гломерулонефрит
ХГН – хронический гломерулонефрит

ЭФ – электрофорез
IL – интерлейкин
MCP-1 – моноцитарный хемотаксический протеин 1
MGRS – моноклональная гаммапатия ренального значения
MGUS – моноклональная гаммапатия неопределенного значения
MMP – матриксные металлопротеиназы
NF-κB – ядерный фактор κB
TGF-β – трансформирующий фактор роста β

Олигосекреторная моноклональная гаммапатия (МГ), обозначаемая в медицинской литературе термином «моноклональная гаммапатия неопределенного значения» (MGUS), по современным представлениям, является не только предопухольным состоянием, предшествующим развитию множественной миеломы (ММ) и других секреторных опухолей, но и возможной причиной заболеваний неопухольной природы.

К настоящему времени спектр неопухольных поражений, связанных с MGUS, все более расширяется: описано около 130 таких заболеваний, в том числе с поражением почек – основного органа, через который осуществляется клиренс моноклональных белков.

Важность изучения этой проблемы подчеркивается введением в 2012 г. термина «моноклональная гаммапатия ренального значения» (MGRS) для объединения связанных с MGUS гломерулопатий и тубулопатий [1, 2]. Среди них большое внимание уделяют изучению мембранопротрофиеративного гломерулонефрита (МППН), часто рефрактерного к стандартным схемам иммуносупрессивной терапии. Актуальной является разработка алгоритма обследования данной категории больных для улучшения дифференциальной диагностики и обоснования нового подхода к таргетной терапии через воздействие на малый В-клеточный клон, секреторирующий моноклональные белки с нефропатогенными токсическими эффектами [3–7].

Это стало возможным во многом благодаря внедрению в широкую клиническую практику высокочувствительных методов исследования, в частности метода количественного определения свободных легких цепей иммуноглобулинов, FLC – «Freelite» [8].

Сведения об авторах:

Козловская (Лысенко) Лидия Владимировна – д.м.н., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Мрыхин Николай Николаевич – врач клинической лабораторной диагностики, кабинет лабораторных исследований Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Рамеев Вилен Вилевич – к.м.н., доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Андросова Татьяна Витальевна – к.м.н., ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Роцупкина Светлана Васильевна – зав. отд.-нием нефрологии клиники нефрологии, внутренних болезней и ревматологии Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Марына Салия Ахсановна – руководитель группы гуморального иммунитета ФГБУ «НМИЦ гематологии»

Козарко Иветта Николаевна – д.м.н., в.н.с. отд. динамики химических и биологических процессов ФГБУН «Институт химической физики им. Н.Н. Семенова»

Козарко Бронислав Станиславович – д.м.н., в.н.с. отд. динамики химических и биологических процессов ФГБУН «Институт химической физики им. Н.Н. Семенова»

Цель исследования. Оценить информативность использования метода количественного определения свободных легких цепей иммуноглобулинов, FLC – «Freelite», в добавление к традиционным методам электрофореза (ЭФ) и иммунофиксации (ИФ) белков сыворотки и мочи, для выявления моноклональной гаммапатии у больных с поражением почек.

Материалы и методы

Среди 113 больных с МГ нефрологического отделения многопрофильной терапевтической клиники с впервые выявленной в период госпитализации (2013–2016) MGUS нами отобрано 87 больных: 39 (45%) – с AL-амилоидозом, 16 (18%) – с (HCV+) криоглобулинемическим гломерулонефритом (крио-ГН), 28 (32%) – с ХГН, 4 (4%) – с болезнью отложения легких цепей (БОЛЦ), кому диагноз МГ установлен при использовании трех сывороточных методов исследования – метода ЭФ белков сыворотки, метода ИФ и метода определения свободных легких цепей – FLC «Freelite», обозначаемых как трехкомпонентная сывороточная скрининговая панель [9].

В отобранной группе больных нами проведена оценка эффективности в диагностике МГ этой трехкомпонентной сывороточной скрининговой панели в сравнении с эффективностью использования только традиционных электрофоретических методов – ЭФ и ИФ.

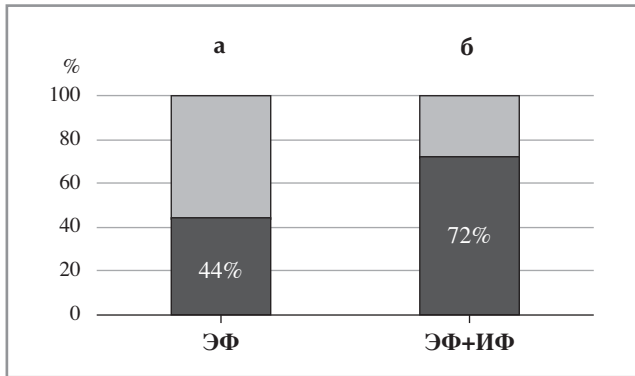
ЭФ белков сыворотки крови был выполнен в межклинической биохимической лаборатории Клинического центра Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на автоматическом приборе для проведения капиллярного электрофореза белков Capillarys (Sebia, Франция) с использованием свежей сыворотки крови, полученной центрифугированием при 1000 об/мин.

ЭФ белков с ИФ сыворотки, ЭФ и ИФ белков мочи выполняли в лаборатории гуморального иммунитета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России. Для этого образцы сыворотки крови и 24-часовой концентрированной мочи исследовали методом ЭФ в геле агарозы с проведением иммунопреципитации моноспецифическими антителами против тяжелых цепей, а также κ- и λ-свободных легких цепей. Концентрацию и тип парапротеина оценивали согласно стандартизированным протоколам с использованием аппаратной линейки, включающей метод капиллярного электрофореза на аппаратах фирмы Sebia (Франция).

Количественное определение свободных легких цепей иммуноглобулинов (FLC) выполняли в той же лаборатории гуморального иммунитета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава

Контактная информация:

Чеботарева Наталья Викторовна – к.м.н., доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; тел.: +7(905)543-42-50; e-mail: natasha_tcheb@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2128-8560



Частота выявления МГ при использовании метода ЭФ (а) и комбинации методов ЭФ и ИФ (б) среди нефрологических больных с МГ, установленной с помощью трехкомпонентной сывороточной скрининговой панели ЭФ + ИФ + «Freelite» (n=87).

России высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом «Freelite» на биохимическом анализаторе Hitachi 911 (Roche Diagnostics, Швейцария).

Результаты

Среди 87 нефрологических больных с МГ, у которых она была выявлена с помощью трехкомпонентной сывороточной панели, только у 38 (44%) больных оказалась возможной ее идентификация с помощью классического ЭФ белков сыворотки (см. рисунок, а). Результативность выявления МГ после присоединения к методу ЭФ сыворотки метода ИФ была выше: МГ идентифицирована у 63 (72%) среди 87 больных (см. рисунок, б).

Таким образом, значительная часть нефрологических больных с наличием олигосекреторной МГ оказалась вне чувствительности традиционных электрофоретических методов исследования сыворотки: 56% – при использовании только ЭФ и 28% – при применении комбинации методов ЭФ и ИФ.

Это касалось различных нозологических форм поражения почек неопухоловой природы, в большей степени AL-амилоидоза: среди больных AL-амилоидозом частота невыявленной («пропущенной») МГ оказалась большей (33%), чем среди больных ГН – HCV(+) крио-ГН (19%) и ХГН (21%; табл. 1). Нами также была дополнительно проанализирована у больных с МГ, выявленной с помощью трехкомпонентной сывороточной скрининговой панели ЭФ + ИФ + «Freelite», результативность присоединения мочевых тестов – ЭФ и ИФ (см. табл. 1).

Таблица 1. Частота пропущенных случаев МГ при использовании традиционных электрофоретических методов белков сыворотки и мочи по сравнению с трехкомпонентной сывороточной скрининговой панелью ЭФ + ИФ + «Freelite»

Нозологические формы поражения почек	ЭФ + ИФ + «Freelite» сыворотки, n	ЭФ + ИФ сыворотки, n (%)	ЭФ + ИФ сыворотки и мочи, n (%)
AL-амилоидоз	39	13 (33)	4 (10)
HCV(+) крио-ГН	16	3 (19)	3 (19)
ХГН	28	6 (21)	4 (17)
БОЛЦ	4	2 (50)	0
Всего...	87	24 (27)	11 (13)

Добавление к сывороточным электрофоретическим методам вместо метода «Freelite» ЭФ и ИФ мочи уменьшило число пропущенных больных с МГ – в целом с 24 (27%) до 11 (13%), в том числе и в подгруппе больных с AL-амилоидозом – с 13 (33%) до 4 (10%), но не достигла результативности (чувствительности) трехкомпонентной сывороточной скрининговой панели (см. табл. 1).

Средняя величина МГ в обследованной группе нефрологических больных составила 1 [0,1; 3,43] г/л, у 46% из них – ниже 1 г/л, т. е. характеризовалась преимущественно как олигосекреторная MGUS.

Нами также у 87 нефрологических больных охарактеризована МГ по составу моноклональных белков и определена частота среди них MGUS, состоящей только из моноклональных FLC (mFLC), как возможного нефротоксического варианта МГ у больных с неопухоловыми поражениями почек, госпитализирующихся в терапевтические стационары (табл. 2).

Среди них у 10 (11,5%) она была представлена только интактными mIg с одним типом легких цепей – либо κ, либо λ. Наиболее часто – у 25% больных – интактная МГ наблюдалась нами у HCV(+) крио-ГН, что соответствует ассоциированной с HCV-инфекцией смешанной криоглобулинемии II типа с наличием моноклонального компонента IgMκ ревматоидного фактора. У 37 (42,5%) выявлена комбинация интактных mIgM, mIgG или mIgA с mFLC, оцененных по измененному соотношению κ/λ. Почти у половины (46%) больных обнаружены только mFLC – аномальное отношение κ/λ (см. табл. 2). Частота выявления только mFLC у больных с олигосекреторной по объему MGUS была примерно одинаковой в подгруппах больных с AL-амилоидозом, ХГН и БОЛЦ. Лишь в подгруппе больных с HCV(+) крио-ГН она была достоверно ниже (19%) из-за преимущественного выявления интактных IgMκ или ее сочетания с mFLC.

Выявлены нозологические различия MGUS по типу легких цепей среди нефрологических больных: при AL-амилоидозе преобладали в составе интактных mIg и изолированно LC λ-типа, при ХГН – LC κ-типа; при HCV(+) крио-ГН – LCκ, но преимущественно в составе интактных IgMκ.

Обсуждение

Полученные нами результаты согласуются с данными литературы о высокой чувствительности в идентификации МГ комбинации трехкомпонентной сывороточной скрининговой панели ЭФ + ИФ + «Freelite» [8–10], основанными на изучении большого клинического материала, включающего помимо больных с В-лимфоплазмноклеточными опухолевыми заболеваниями (ММ и др.), также пациентов с MGUS, AL-амилоидозом, БОЛЦ. При этом, по мнению авторов, при такой комбинации сывороточных скрининговых методов у больных всеми изученными заболеваниями, кроме AL-амилоидоза, не обязательно применение электрофоретических методов исследования (ЭФ и ИФ), суточной (24-часовой) мочи ввиду «малой дополнительной чувствительности» этих мочевых тестов [11, 12].

Однако в исследовании G. Palladini и соавт. (2009) с фокусом на AL-амилоидоз среди 115 больных AL-амилоидозом у 5 (4,3%) МГ была пропущена при оценке методами сывороточных ИФ и «Freelite», но идентифицирована с помощью мочевых тестов ИФ [13]. В работах J.A. Katzmann и соавт. [8, 14] при исключении из диагностической скрининговой панели мочевых методов «пропуск» пациентов AL-амилоидозом с МГ составил соответственно 0 среди 123 и 6 среди 581 (1,0%). Эти результаты дали основание в современных рекомендациях (IMWG, 2014) считать целесообразным

Таблица 2. Спектр моноклональных белков у нефрологических больных (n=87) с МГ, выявленной с помощью трехкомпонентной сывороточной панели методов (ЭФ + ИФ + «Freelite»)

Формы поражения почек	Только интактные моноклональные Ig (mIg)		mIg + моноклональные FLC (mFLC)		Только mFLC	
AL-амилоидоз (n=39)	G λ , 1 Ак, 1	(5%)	G λ + λ , 3 A λ + λ , 7 G κ + κ , 6	(41%)	λ , 14 κ , 7	(54%)
HCV(+) крио-ГН (n=16)	М κ , 4	(25%)	М κ + κ , 8 G κ + κ , 1	(56%)	κ , 2 λ , 1	(19%)
ХГН (n=28)	G κ , 1 Ак, 1 G λ , 2	(14%)	G κ + κ , 5 Ак+ κ , 1 М κ + κ , 2 G λ + λ , 2	(36%)	κ , 10 λ , 4	(50%)
БОЛЦ (n=4)			G κ + κ , 1 G λ + λ , 1	(50%)	κ , 1 λ , 1	(50%)
Всего (n=87)	10 (11,5%)		37 (42,5%)		40 (46%)	

присоединение к трехкомпонентной сывороточной панели – ЭФ + ИФ + «Freelite» – мочевых электрофоретических методов ЭФ и ИФ для более полной диагностики, в первую очередь AL-амилоидоза. Особенно это важно при λ -типе FLC, поскольку установлено, что среди больных AL-амилоидозом, которые были «пропущены» при использовании сывороточных методов, включая «Freelite», но идентифицированы с помощью метода ИФ мочи и/или сыворотки, большинство экспрессировали легкие λ -цепи [8].

В нашем наблюдении добавление к сывороточным электрофоретическим методам ЭФ и ИФ мочи также уменьшило число «пропущенных» больных с МГ. Однако этот подход был менее эффективным, чем трехкомпонентная сывороточная панель ЭФ + ИФ + «Freelite» с ее высокой чувствительностью к определению свободных легких цепей (FLC) – основной составляющей MGUS у больных с изученными нами формами неопухолового поражения почек.

Эффективность определения в моче FLC из-за высокой реабсорбционной способности тубулярного эпителия почек для этого типа белковых молекул снижена, к этому добавляется также неблагоприятное влияние на белки процесса концентрирования мочи с возможностью получения ложноположительных результатов, а также трудность сбора 24-часовой мочи параллельно сыворотке (т. е. одновременного получения пары образцов) [15].

Малая величина MGUS, установленная нами у большинства нефрологических больных, в том числе <1 г/л почти у половины больных, подчеркивает необходимость использования для ее определения чувствительных методов, включая метод «Freelite» [7, 16].

Это важно и с точки зрения установленной в настоящее время роли FLC в патогенезе ассоциированных с MGUS форм поражения почек неопухоловой, в том числе иммуновоспалительной, природы. Так, согласно данным литературы, примерно у 1/5 (19%) пациентов с MGUS обнаруживают только моноклональные FLC [17], из них у четверти (26%) диагностируют почечную болезнь [2]. В нашем исследовании частота выявления только FLC-MGUS составила 46%.

В зависимости от класса, субтипа и физико-химических свойств FLC оказывают многообразное воздействие на почечную ткань, причем разные типы LC воздействуют на те или иные почечные структуры. Полагают, что в первую очередь аминокислотная последовательность FLC детерминирует тип их депозиции в почечной ткани. Кроме того, структурные нарушения с тенденцией к образованию тетра-

меров, не способных преодолеть фильтрационный барьер, также определяют преимущественное поражение либо клубочков, либо канальцев. Гломерулопатические легкие цепи взаимодействуют с мезангиальными клетками, вызывая посредством двух различных механизмов развитие AL-амилоидоза или БОЛЦ. Считают, что определенная последовательность аминокислот в легких цепях преимущественно λ -типа – (λ VI и III), а также их посттрансляционные изменения, такие как гликозилирование и способность к взаимодействию с компонентами экстрацеллюлярного матрикса, ответственны за их амилоидогенный потенциал. В 80% случаев БОЛЦ обусловлена отложением моноклональных LC κ -типа (κ IV и I).

При взаимодействии амилоидогенных LC с соответствующими рецепторами на поверхности мезангиальных клеток активируется внутриклеточная сигнальная система, в результате чего мезангиальная клетка приобретает макрофагоподобный фенотип (маркер CD-68). В лизосомах этих клеток происходит изменение (неполное переваривание) моноклонального белка с образованием фибрилл, которые затем экстрадируются в экстрацеллюлярный матрикс в виде амилоидных депозитов. Этому способствует параллельно происходящее снижение процессов синтеза компонентов экстрацеллюлярного матрикса с повышением его деградации усиленно экспрессирующимися матриксными металлопротеиназами (ММП) и депрессия продукции трансформирующего фактора роста β (TGF- β) [18–20].

В противоположность AL-амилоидозу, при БОЛЦ гломерулопатические LC после взаимодействия со своими поверхностными рецепторами на мезангиальных клетках деградируют в ранних эндосомах с приобретением мезангиальными клетками миофибробластического фенотипа (маркер α -ГМА), что ведет к прогрессирующей продукции компонента экстрацеллюлярного матрикса через усиление синтеза TGF- β при одновременном ингибировании MMP-7 и MMP-3 [19, 21–24]. Клинически это проявляется нодулярным PAS-позитивным гломерулосклерозом (конго-негативным) и отложением такого же материала вдоль тубулярной базальной мембраны.

Установлено, что при МПГН патогенетическое значение могут иметь димерные моноклональные LC λ -типа, действующие как мини-аутоантитела против комплементарного фактора H [25, 26].

При мембранозной нефропатии поражение может быть вызвано моноклональными IgG3 κ , направленными против рецепторов к фосфолипазе A₂ [20].

При (НСV+)-ассоциированном крио-ГН патогенез поражения почек объясняют наличием в антиген-связывающей части моноклонального компонента криоглобулинов II типа так называемого перекрестного идиотипа (WA-кросс идиотипа), обладающего способностью связываться с фибронектином мезангиального матрикса клубочков почек [27].

Считают, что вовлекаются и другие механизмы, кроме антительной активности mIg, например через секрецию различных биологических факторов. Так, образование реактивных кислородных радикалов при катаболизме mLC способно стимулировать продукцию монокитарного хемотаксического протеина 1 (MCP-1), который рассматривается как потенциальный участник опосредованного mLC повреждения [20, 28].

Тубулопатические LC при их эндоцитозе проксимальными тубулярными клетками почек человека индуцируют освобождение провоспалительных цитокинов – интерлейкина-6 (IL-6), IL-8, MCP-1 через активацию ядерного фактора κВ (NF-κВ), вызывая при гиперпродукции LC повреждения интерстиция и фиброз [4, 6, 29, 30].

Варианты повреждения зависят также и от целого ряда других факторов, включая особенности локального катабо-

лизма легких цепей, специфические взаимодействия моноклональных белков с тканевыми и клеточными компонентами и характер тканевого окружения.

Заключение

Проведенный нами анализ свидетельствует о том, что добавление к традиционным электрофоретическим методам оценки белков сыворотки метода определения свободных легких цепей «Freelite» – так называемая трехкомпонентная сывороточная скрининговая панель ЭФ + ИФ + «Freelite», расширяя возможности распознавания моноклональной гаммапатии малого объема (MGUS), должна быть введена в алгоритм обследования больных с заболеванием почек. Это важно в первую очередь с практических позиций, поскольку открывает новые перспективы таргетного лечения ассоциированных с MGUS форм поражений почек путем воздействия на малый В-лимфоцитарный клон клеток, секретирующий моноклональные белки, в том числе свободные легкие цепи с нефропатогенными свойствами.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, Nasr SH, Cockwell P, Femand JP, Dispenzieri A, Song KW, Kyle RA; International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood*. 2012;120(22):4292-5. doi: 10.1182/blood-2012-07-445304
- Parry H, Pratt G, Hutchison C. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: an update for nephrologists. *Adv Chron Kidney Dis*. 2012;19(5):291-6. doi: 10.1053/j.ackd.2012.07.006
- Nasr SH, Satoskar A, Markowitz GS, Valeri AM, Appel GB, Stokes MB, Nadasdy T, D'Agati VD. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:2055-64. doi: 10.1681/ASN.2009010110
- Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, Touchard G, Sethi S, Femand JP, Picken MM, Herrera GA, Kastritis E, Merlini G, Roussel M, Fervenza FC, Dispenzieri A, Kyle RA, Nasr SH; International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int*. 2015;87(4):698-711. doi: 10.1038/ki.2014.408
- Hogan JJ, Weiss BM. Bridging the divide: an onco-nephrologic approach to the monoclonal gammopathies of renal significance. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(9):1681-91. doi: 10.2215/CJN.03160316
- Chauvet S, Frémeaux-Bacchi V, Petitprez F, Karras A, Daniel L, Burtsey S, Choukroun G, Delmas Y, Guerot D, François A, Le Quintrec M, Javaugue V, Ribes D, Vrigneaud L, Arnulf B, Goujon JM, Ronco P, Touchard G, Bridoux F. Treatment of B-cell disorder improves renal outcome of patients with monoclonal gammopathy-associated C3 glomerulopathy. *Blood*. 2017;129(11):1437-47. doi: 10.1182/blood-2016-08-737163
- Willrich MAV, Murray DL, Kyle RA. Laboratory testing for monoclonal gammopathies: Focus on monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Clin Biochem*. 2018;51:38-47. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.05.001
- Katzmann JA, Kyle RA, Benson J, Larson DR, Snyder MR, Lust JA, Rajkumar SV, Dispenzieri A. Screening panels for detection of monoclonal gammopathies. *Clin Chem*. 2009;55(8):1517-22. doi: 10.1373/clinchem.2009.126664
- Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, Miguel JS, Ludwig H, Hajek R, Palumbo A, Jagannath S, Blade J, Lonial S, Dimopoulos M, Comenzo R, Einsele H, Barlogie B, Anderson K, Gertz M, Harousseau JL, Attal M, Tosi P, Sonneveld P, Boccadoro M, Morgan G, Richardson P, Sezer O, Mateos MV, Cavo M, Joshua D, Turesson I, Chen W, Shimizu K, Powles R, Rajkumar SV, Durie BG; International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia*. 2009;23:215-24. doi: 10.1038/leu.2008.307
- Dimopoulos M, Kyle R, Femand JP, Rajkumar SV, San Miguel J, Chanan-Khan A, Ludwig H, Joshua D, Mehta J, Gertz M, Avet-Loiseau H, Beksac M, Anderson KC, Moreau P, Singhal S, Goldschmidt H, Boccadoro M, Kumar S, Giral S, Munshi NC, Jagannath S; International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. *Blood*. 2011;117(18):4701-5. doi: 10.1182/blood-2010-10-299529
- Hill PG, Forsyth JM, Rai B, Mayne S. Serum free light chains: an alternative test to urine Bence Jones proteins when screening for monoclonal gammopathies. *Clin Chem*. 2006;52:1743-8. doi: 10.1373/clinchem.2006.069104
- Jenner E. Serum free light chains in clinical laboratory diagnostics. *Clin Chim Acta*. 2014;427:15-20. doi: 10.1016/j.cca.2013.08.018
- Palladini G, Russo P, Bosoni T, Verga L, Sarais G, Lavatelli F, Nuvoione M, Obici L, Casarini S, Donadei S, Albertini R, Righetti G, Marini M, Graziani MS, Melzi D'Eril GV, Moratti R, Merlini G. Identification of amyloidogenic light chains requires the combination of serum-free light chain assay with immunofixation of serum and urine. *Clin Chem*. 2009;55(3):499-504. doi: 10.1373/clinchem.2008.117143
- Katzmann JA, Dispenzieri A, Kyle RA, Snyder MR, Plevak MF, Larson DR, Abraham RS, Lust JA, Melton LJ 3rd, Rajkumar SV. Elimination of the need for urine studies in the screening algorithm for monoclonal gammopathies by using serum immunofixation and free light chain assays. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(12):1575-8. doi: 10.4065/81.12.1575
- Hutchison C, Basnayake K, Cockwell P. Serum free light chain assessment in monoclonal gammopathy and kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2009;5:621-7. doi: 10.1038/nrneph.2009.151
- Katzmann JA, Clark RJ, Abraham RS, Bryant S, Lymp JF, Bradwell AR, Kyle RA. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free and free immunoglobulin light chains: Relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin Chem*. 2002;48(9):1437-44. PMID: 12194920
- Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA, Larson DR, Melton LJ 3rd, Colby CL, Therneau TM, Clark R, Kumar SK, Bradwell A, Fonseca R, Jelinek DF, Rajkumar SV. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: A retrospective population-based cohort study. *Lancet*. 2010;375:1721-8. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60482-5

18. Keeling J, Herrera GA. Matrix metalloproteinases and mesangial remodeling in light chain-related glomerular damage. *Kidney Int.* 2005;68(4):1590-603. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00571.x
19. Basnayake K, Stringer S, Hutchison C, Cockwell P. The biology of immunoglobulin free light chains and kidney injury. *Kidney Int.* 2011;79:1289-301. doi: 10.1038/ki.2011
20. Kapoulas S, Raptis V, Papaioannou M. New aspects on the pathogenesis of renal disorders related to monoclonal gammopathies. *Nephrol Ther.* 2015;11(3):135-43. doi: 10.1016/j.nephro.2014.12.005
21. Zhu L, Herrera GA, Murphy-Ullrich JE, Huang ZQ, Sanders PW. Pathogenesis of glomerulosclerosis in light chain deposition disease. Role for transforming growth factor-beta. *Am J Pathol.* 1995;147(2):375-85.
22. Russell WJ, Cardelli J, Harris E, Baier RJ, Herrera GA. Monoclonal light chain-mesangial cell interactions: early signaling events and subsequent pathologic effects. *Lab Invest.* 2001;81:689-703.
23. Teng J, Russell WJ, Gu X, Cardelli J, Jones ML, Herrera GA. Different types of glomerulopathic light chains interact with mesangial cells using a common receptor but exhibit different intracellular trafficking patterns. *Lab Invest.* 2004;84(4):440-51. doi: 10.1038/labinvest.3700069
24. Keeling J, Teng J, Herrera GA. AL-amyloidosis and light-chain deposition disease light chains induce divergent phenotypic transformations of human mesangial cells. *Lab Invest.* 2004;84(10):1322-38.
25. Meri S, Koistinen V, Miettinen A, Tornroth TG, Seppala IJT. Activation of the alternative pathway of complement by monoclonal lambda L chains in membranoproliferative glomerulonephritis. *J Exp Med.* 1992;175:939-50.
26. Jokiranta TS, Solomon A, Pangburn MK, Zipfel PF, Meri S. Nephritogenic lambda light chain dimer: a unique human miniautoantibody against factor H. *J Immunol.* 1999;163:4590-6.
27. Knight GB, Gao L, Gragnani L, Elfahal MM, De Rosa FG, Gordon FD, Agnello V. Detection of WA B cells in hepatitis C virus infection: a potential prognostic marker for cryo-globulinemic vasculitis and B cell malignancies. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2152-9. doi: 10.1002/art.27490
28. Wang PX, Sanders PW. Immunoglobulin light chains generate hydrogen peroxide. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(4):1239-45. doi: 10.1681/ASN.2006111299
29. Sethi S, Fervenza FC, Rajkumar SV. Spectrum of manifestations of monoclonal gammopathy-associated renal lesions. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2016;25:127-37. doi: 10.1097/MNH.0000000000000201
30. Zakharova EV, Stolyarevich ES, Vorobyeva OA, Nikitin EA Combined immunoglobulin G kappa nephropathy: Monoclonal immunoglobulin deposition disease and proximal tubulopathy: monoclonal gammopathy of renal significance or smoldering multiple myeloma? Case report and review of literature. *Integr Cancer Sci Therap.* 2017;4(1):1-9. doi: 10.15761/ICST.1000225

Поступила 26.02.2019

Особенности мультифокального атеросклероза у больных с инфарктом миокарда в сочетании с хронической болезнью почек

В.Н. Каретникова^{1,2}, В.В. Калаева¹, М.В. Евсеева¹, О.В. Груздева^{1,2}, М.В. Зыков¹, В.В. Кашталап^{1,2},
О.Л. Барбараш^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия;

²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценка особенностей мультифокального атеросклероза (МФА) у больных с инфарктом миокарда (ИМ) и хронической болезнью почек (ХБП).

Материалы и методы. Всего в исследование включено 954 пациента старше 18 лет с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) давностью до 24 ч. Проведено клинико-anamnestическое обследование, физикальное обследование, запись электрокардиограммы в 16 отведениях, эхокардиограммы, лабораторное обследование с определением уровня кардиоспецифических ферментов, сывороточного креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI. Из них 771 (81%) выполнены коронарография, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей (АНК). Среди больных выделена группа пациентов ($n=281$; 36,5%) с ХБП 1–4-й стадии, согласно критериям Научного общества нефрологов России. По уровню СКФ определены стадии ХБП. Пациенты с 5-й стадией исключены из исследования. Под почечной дисфункцией понимается снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м².

Результаты и обсуждение. Результаты исследования свидетельствуют о высокой распространенности МФА у больных ХБП: у каждого второго верифицированы стенозы АНК ($p<0,001$), у каждого пятого – поражение трех и более артериальных бассейнов ($p=0,018$), множественное поражение коронарного русла ($p<0,001$), независимо от функции почек. В группах с 1-й и 2-й стадиями ХБП преобладали гемодинамически незначимые стенозы артерий ($<30\%$; $p=0,036$), в группах с 3-й и 4-й стадиями степень стенотических изменений прогрессировала ($p<0,05$). Поражение трех и более артериальных бассейнов чаще регистрировалось у пациентов с 3-й и 4-й стадиями ХБП ($p=0,030$). По результатам логистической регрессии в настоящем исследовании ХБП в сочетании с почечной дисфункцией (ХБП 3-й стадии и выше) явилась независимым предиктором МФА.

Заключение. ХБП ассоциируется с распространенным и выраженным МФА. Тяжесть МФА прямо пропорциональна степени почечной дисфункции (стадии ХБП).

Ключевые слова: инфаркт миокарда, мультифокальный атеросклероз, хроническая болезнь почек, почечная дисфункция, скорость клубочковой фильтрации.

Для цитирования: Каретникова В.Н., Калаева В.В., Евсеева М.В. и др. Особенности мультифокального атеросклероза у больных с инфарктом миокарда в сочетании с хронической болезнью почек. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (6): 73–79. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000053

Polyvascular disease in patients with myocardial infarction and chronic kidney disease

V.N. Karetnikova^{1,2}, V.V. Kalaeva¹, M.V. Evseeva¹, O.V. Gruzdeva^{1,2}, M.V. Zykov¹, V.V. Kashtalap^{1,2}, O.L. Barbarash^{1,2}

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia;

²Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation, Kemerovo, Russia

Aim. To study polyvascular disease in patients with myocardial infarction (MI) and chronic kidney disease (CKD).

Materials and methods. A total of 954 patients older than 18 years old with ST-segment elevation MI (STEMI) up to 24 hours of pain onset were included in the study. Clinical and demographic data were collected for all patients, including physical examination, 16-lead electrocardiogram recording, echocardiography, laboratory assessment with the measurements of cardiospecific enzymes and serum creatinine. Glomerular filtration rate (GFR) was estimated according to the CKD-EPI equation. Of them, 771 (81%) underwent coronary angiography, duplex scanning of the brachiocephalic (BCA) and lower extremity arteries (LEA). Patients with stage 1–4 CKD diagnosed according to the criteria provided by the Russian Society of Nephrologists were allocated into a separate group ($n=281$; 36.5%). CKD stages were determined with the level of GFR. Patients with stage 5 CKD were excluded from the study. Renal dysfunction was defined as the presence of an estimated GFR less than 60 ml/min/1.73 m².

Results and discussion. The results of the study indicate a high prevalence of PolyVD in patients with CKD. Every second patient had LEA stenosis ($p<0.001$), and every fifth patient had multiple arterial bed lesions (i3 arterial beds; $p=0.018$), multiple coronary artery disease ($p<0.001$), independently from kidney function. Patients with stage 1 and 2 CKD commonly had hemodynamically insignificant arterial stenoses ($<30\%$; $p=0.036$), whereas stage 3 and 4 CKD patients had significant stenotic lesions ($p<0.05$). Patients with stage 3 and 4 CKD more frequently suffered from three and more arterial bed lesions ($p=0.030$). Logistic regression reported that renal dysfunction (stage 3 CKD and above) was considered as an independent predictor of PolyVD.

Conclusion. CKD is associated with highly prevalent and severe PolyVD. The severity of PolyVD is directly related to the stage of renal dysfunction (CKD stage).

Keywords: myocardial infarction, polyvascular disease, chronic kidney disease, renal dysfunction, glomerular filtration rate.

For citation: Karetnikova V.N., Kalaeva V.V., Evseeva M.V., et al. Polyvascular disease in patients with myocardial infarction and chronic kidney disease. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (6): 73–79. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000053

АГ – артериальная гипертензия
АНК – артерии нижних конечностей
БЦА – брахиоцефальные артерии
ДИ – доверительный интервал

ИМ – инфаркт миокарда
ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
КА – коронарная артерия
МФА – мультифокальный атеросклероз

ОСН – острая сердечная недостаточность
ОШ – отношение шансов
ПД – почечная дисфункция
ПФ – почечная функция
СД – сахарный диабет
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ХБП – хроническая болезнь почек
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЦДС – цветное дуплексное сканирование
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
ЭхоКГ – эхокардиография

Введение

В последние годы кардиоренальные взаимоотношения все чаще являются предметом дискуссий как в научной, так и в клинической сфере современной медицины. Это связано с неуклонным ростом распространенности не только сердечно-сосудистой патологии [артериальной гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), мультифокального атеросклероза (МФА)], но и нарушений углеводного и липидного обмена, увеличением частоты выявления почечной дисфункции [1], которая нередко оказывается следствием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а не первично-почечной патологии [2, 3]. В свою очередь, роль хронической болезни почек (ХБП) в ухудшении прогноза у различных групп кардиологических больных не теряет свою актуальность, продолжая широко обсуждаться [4]. Взаимобусловленность патологических процессов в сердечно-сосудистой системе и почках, двунаправленное действие факторов риска, как традиционных [АГ, сахарного диабета (СД), ожирения, дислипидемии, гипергликемии], так и «почечных» (гипергидратации, анемии, системного воспаления, оксидативного стресса, гиперкоагуляции) [5, 6], и прогнозируемые неблагоприятные исходы при таком взаимоотношении позволяют рассматривать взаимодействие этих систем в виде кардиоренального континуума [7, 8].

Согласно исследованию MONICA Augsburg Surveys, у мужчин и женщин, имеющих ХБП в анамнезе и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) в диапазоне 15–59 мл/мин/1,73 м², риск развития инфаркта миокарда (ИМ) повышался в 1,5 и 1,7 раза соответственно [9]. Госпитальная летальность у больных ИМ и ХБП может достигать 21%, превышая значение этого показателя в общей популяции инфарктных больных, где он составляет от 6 до 8% [10], а при терминальной стадии ХБП может увеличиваться практически до 40% [11]. Учитывая тот факт, что атеросклероз является системным заболеванием, изолированное поражение коронарного бассейна является редкостью в современной кардиологии.

На сегодняшний день наличие МФА является частью современного «портрета» больного ИМ. И, несмотря на многочисленные исследования, рассматривающие проблему

МФА в современной медицине [12, 13], требуется дальнейшее изучение его клинико-прогностического значения.

Цель исследования. Оценить особенности МФА у больных ИМ и ХБП.

Материалы и методы

В исследование включено 954 пациента с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST), исследование проводилось в период с 2008 по 2010 г. на базе Кемеровского кардиологического диспансера по принципу добровольного информированного согласия пациентов на участие в исследовании.

Критерии включения: возраст старше 18 лет, установленный, согласно критериям Всероссийского научного общества кардиологов 2007 г. и рекомендациям Европейского общества кардиологов 2008 г. диагноз ИМпST, давностью до 24 ч. Все пациенты подписывали информированное согласие, одобренное локальным этическим комитетом Кемеровского кардиологического диспансера.

Критериями исключения из исследования явились: возраст пациента моложе 18 лет, сопутствующие отягощающие состояния: онкологические заболевания, наличие терминальной почечной недостаточности (СКФ <15 мл/мин/1,73 м² – 5-я стадия ХБП), гепатоцеллюлярной недостаточности, острые инфекционные заболевания или обострение хронических, психические заболевания, ИМ, осложнившийся ЧКВ, или коронарное шунтирование.

Всем пациентам проводилось клинико-анамнестическое обследование, определение медикаментозной терапии на догоспитальном и госпитальном этапах наблюдения, физикальное обследование, запись электрокардиограммы в 16 отведениях, эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) с оценкой фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и зон нарушения локальной сократимости. ЭхоКГ выполнялась однократно при поступлении в стационар аппаратом Sonos 2500 (Hewlett Packard, США) методикой двухмерной ЭхоКГ, доплер-эхокардиографии в импульсном режиме и режиме непрерывной волны цветным доплерским сканированием.

Определение уровня тропонина Т, креатинфосфокиназы общей и ее МВ-изоформы в крови, а также уровня креатинина, гемоглобина, глюкозы, общего холестерина и липидного спектра, наличия протеинурии проводилось при поступлении. С учетом уровня креатинина в выше обозначенные сроки произведен расчет СКФ по формуле СКД-ЕРІ.

Диагноз ХБП устанавливался по наличию маркеров поражения почек, верифицированных клинико-лабораторными и инструментальными методами диагностики, в течение минимум 3 мес [14, 15], предшествующих госпитализации:

- повышенная альбуминурия (стойкое повышение экскреции альбумина с мочой >30 мг/сут или 3 мг/ммоль или отношение альбумина к креатинину мочи >30 мг/г), патологические изменения в осадке мочи (протеинурия, эритроцитурия, цилиндрурия, лейкоцитурия);

Сведения об авторах:

Каретникова Виктория Николаевна – д.м.н., проф., зав. лаб. патологии кровообращения ФГБНУ «НИИ КПССЗ», проф. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «КемГМУ»

Евсеева Мария Владимировна – н.с. лаб. патологии кровообращения ФГБНУ «НИИ КПССЗ»

Груздева Ольга Викторовна – д.м.н., зав. лаб. исследования гомеостаза ФГБНУ «НИИ КПССЗ», доц. каф. биомедицинской химии ФГБОУ ВО «КемГМУ»

Зыков Михаил Валерьевич – в.н.с. лаб. патофизиологии мультифокального атеросклероза ФГБНУ «НИИ КПССЗ»

Кацталап Василий Васильевич – д.м.н., доц. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «КемГМУ», зав. лаб. патофизиологии мультифокального атеросклероза ФГБНУ «НИИ КПССЗ»

Барбараиш Ольга Леонидовна – член-корр. РАН, д.м.н., проф., зав. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «КемГМУ», директор ФГБНУ «НИИ КПССЗ»

Контактная информация:

Калаева Виктория Владимировна – врач-кардиолог ФГБНУ «НИИ КПССЗ»; тел.: +7(923)523-86-68; e-mail: kalavv@kemcardio.ru

- структурные нарушения, выявленные при лучевых методах исследования (аномалии почек, кисты, гидронефроз, изменение размеров и формы почек и др.);
- изолированное стойкое снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м².

Всем пациентам при поступлении в стационар, на этапе приемного отделения, выбран оптимальный способ реперфузионной терапии: ЧКВ, включающее баллонную ангиопластику либо пластику со стентированием «симптом-зависимой» коронарной артерии; системную либо интракоронарную тромболитическую терапию. При отсутствии возможности проведения реперфузии миокарда по техническим причинам или наличии абсолютных противопоказаний проводилось консервативное лечение антикоагулянтами, дезагрегантами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, β-адреноблокаторами, статинами, нитратами, антагонистами кальциевых каналов, диуретиками, инотропными и антиаритмическими препаратами (по показаниям и при отсутствии абсолютных противопоказаний).

Всего в исследовании приняло участие 954 пациента с ИМпСТ; возрастная медиана 63,4 [62,6; 64,2] года; 620 (65%) мужчин, медиана возраста которых составила 60,3 [59,4; 61,1] года, и 334 (35%) – женщины, медиана возраста – 69,2 [68,1; 70,4] года.

Признаки ХБП в различных ее проявлениях имели 338 (35,4%) больных с ИМпСТ. Проявления почечной дисфункции на момент госпитализации, с учетом оценки СКФ по формуле СКД-ЕРІ, определены в виде снижения СКФ (<60 мл/мин/1,73 м²) – у 350 (36,7%) пациентов.

Среди всех больных, включенных в исследование, в 771 (81%) случае проведена диагностическая коронарография на ангиографической установке INNOVA 3100 (General Electric Healthcare, США), из них в 557 случаях (72%) выполнена реваскуляризация миокарда (изолированная баллонная ангиопластика, ангиопластика со стентированием коронарной артерии – КА), в 130 (13,6%) – тромболитическая терапия. Среди пациентов, подвергнутых рентгенконтрастным вмеша-

тельствам, у 281 (36,5%) диагностирована ХБП. В госпитальном периоде 771 пациенту выполнено цветное дуплексное сканирование (ЦДС) периферических артерий, доступных визуализации [брахиоцефальных (БЦА) и артерий нижних конечностей (АНК)] при помощи аппарата ультразвуковой диагностики Vivid 7 Dimension (General Electric, США). Диагноз МФА устанавливался при поражении двух и более артериальных бассейнов, при стенозе сосуда ≥30% на основании современной модифицированной классификации [16, 17].

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Проверка статистической гипотезы о нормальности распределения осуществлялась с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Статистический анализ данных включал стандартные методы описательной и аналитической статистики. Для описания данных производился расчет медианы, нижнего и верхнего квартилей, 95% доверительных интервалов (ДИ). Для анализа данных использовались методы непараметрической статистики. Для анализа различий частот использовался метод Пирсона. Две независимые группы по количественному признаку сравнивались с помощью U-критерия Манна–Уитни. Для оценки связи признака с одним или несколькими количественными или качественными признаками применялся логистический регрессионный анализ. В многофакторный регрессионный анализ включались переменные, для которых значения критерия статистической значимости при однофакторном анализе составляли <0,1. Многофакторный анализ выполнялся пошагово методом исключения. Различия считались достоверными при уровне статистической значимости (*p*) <0,05.

Результаты

Для сравнительной характеристики больных с ИМпСТ в зависимости от наличия ХБП вся выборка разделена на две группы: в I группу вошли 616 (64,6%) больных с ИМпСТ без ХБП, во II группу – 338 (35,4%) пациентов с ХБП (табл. 1).

Таблица 1. Клинико-анамнестические характеристики пациентов с ИМпСТ в зависимости от наличия хронической болезни почек (*n*=954)

Показатели	Группа I – больные с ИМпСТ без ХБП, <i>n</i> =616 (64,6%)	Группа II – больные с ИМпСТ с ХБП, <i>n</i> =338 (35,4%)	<i>p</i>
Женщины, <i>n</i> (%)	179 (29,1)	155 (45,9)	<0,001
Мужчины, <i>n</i> (%)	437 (70,9)	183 (54,1)	<0,001
Возраст, годы, Ме [LQ; UQ]	61 [54; 72]	66 [57; 75]	<0,001
Возраст старше 60 лет, <i>n</i> (%)	313(50,8)	214 (63,3)	<0,001
СД 2-го типа, <i>n</i> (%)	90 (14,6)	85 (25,1)	<0,001
Курение, <i>n</i> (%)	307 (49,8)	122 (36,1)	<0,001
Инсульт в анамнезе, <i>n</i> (%)	49 (8,0)	39 (11,5)	0,067
Постинфарктный кардиосклероз, <i>n</i> (%)	129 (20,9)	98 (29,0)	0,005
АГ, <i>n</i> (%)	500 (81,2)	309 (91,4)	<0,001
Стенокардия в анамнезе, <i>n</i> (%)	313 (50,8)	247 (73,1)	<0,001
Индекс массы тела, кг/м ² , Ме [LQ; UQ]	27,4 [24,4; 30,8]	28,04 [24; 62]	0,205
Класс ОСН по Killip I, <i>n</i> (%)	487 (79,1)	227 (67,2)	<0,001
Класс ОСН по Killip II–IV, <i>n</i> (%)	129 (20,9)	111 (32,8)	<0,001
Анемия при поступлении, <i>n</i> (%)	123 (20,0)	76 (22,5)	0,359
Уровень гликемии при поступлении, ммоль/л, Ме [LQ; UQ]	7,7 [6,2; 10,0]	8,6 [6,9; 12,0]	<0,001
Гиперхолестеринемия, <i>n</i> (%)	181 (29,4)	82 (24,3)	0,078
ФВ ЛЖ, % Ме [LQ; UQ]	49 [42; 57]	48 [40; 53]	0,008
СКФ при поступлении, мл/мин/1,73 м ² , Ме [LQ; UQ]	74,6 [61,6; 88,6]	54,6 [42,1; 74,2]	<0,001

Таблица 2. Особенности МФА у больных с ИМпСТ в зависимости от стадии ХБП (n=281)

Показатели		Группа I –	Группа II –	Группа III –	Группа IV –	p
		пациенты с ИМпСТ и ХБП 1-й стадии, n (%) = 26 (9,3)	пациенты с ИМпСТ и ХБП 2-й стадии, n (%) = 97 (34,5)	пациенты с ИМпСТ и ХБП 3-й стадии, n (%) = 140 (49,8)	пациенты с ИМпСТ и ХБП 4-й стадии, n (%) = 18 (6,4)	
Степень выраженности МФА, n (%)	Отсутствие МФА	2 (7,7)	11 (11,3)	8 (5,7)	0	0,128*
	Стенозы ≤30%	17 (65,4)	53 (54,6) [#]	51 (36,4) ^{**.*#}	6 (33,3) ^{**}	0,036
	Стенозы >30 и ≤50%	2 (7,7) [#]	17 (17,5)	36 (25,7) ^{**}	4 (22,2)	0,044
	Стенозы ≥50%	5 (19,2)	16 (16,5) [#]	45 (32,1) ^{*.#}	8 (44,4) ^{*.#}	0,002
Распространенность атеросклероза, n (%)	Поражение только КА	2 (7,7)	11 (11,3)	8 (5,7)	0	0,116*
	Поражение двух бассейнов	10 (38,5)	36 (37,1)	29 (20,7)	6 (33,3)	0,362*
	Поражение трех и более бассейнов	14 (53,8) [#]	50 (51,5) [#]	103 (73,6) ^{**.*#}	12 (66,7)	0,030

Примечание. *p>0,05 между всеми группами, **p<0,05 по сравнению с группой 1, *#p<0,05 по сравнению с группой 2, #p<0,05 по сравнению с группой 3.

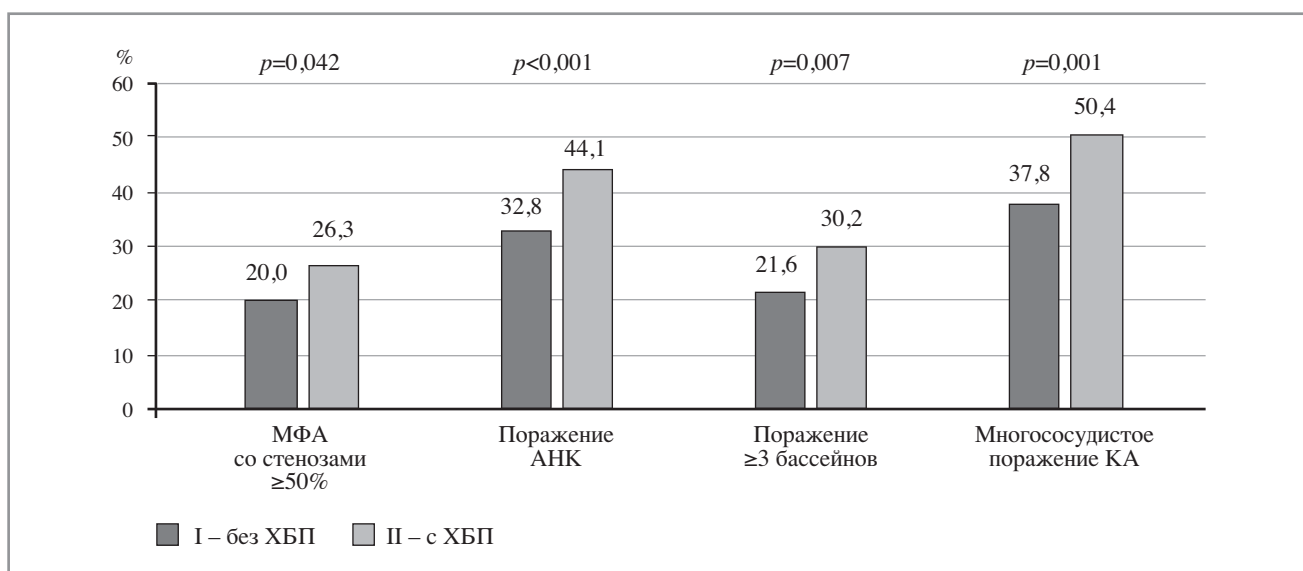


Рис. 1. Особенности атеросклеротического поражения у больных с ИМпСТ в зависимости от наличия ХБП.

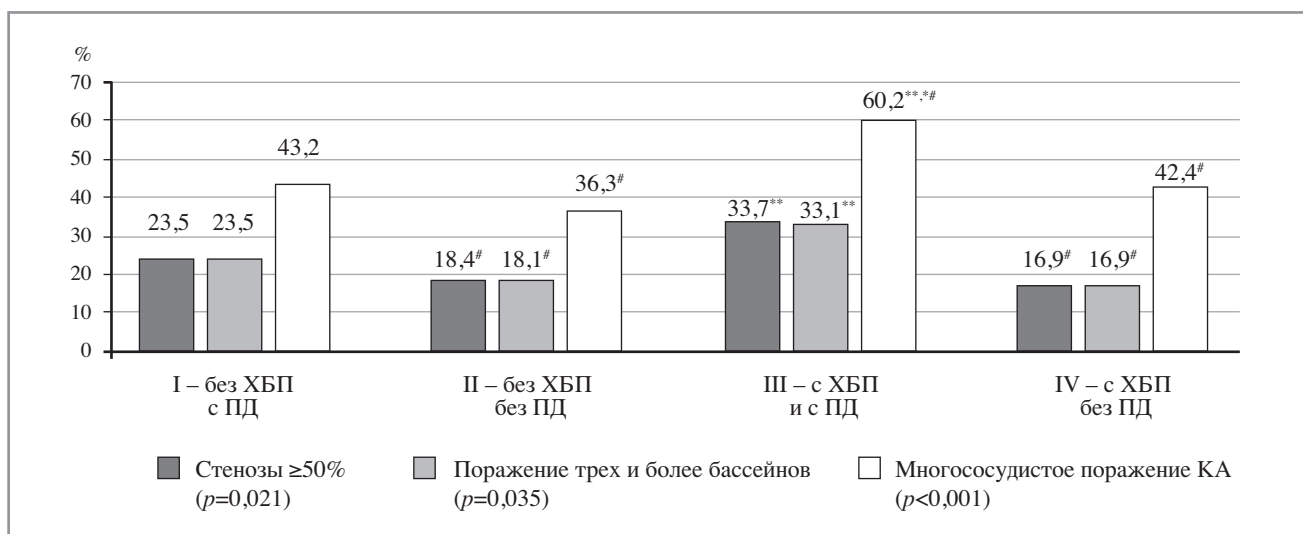


Рис. 2. Особенности атеросклеротического поражения у больных с ИМпСТ в зависимости от наличия ХБП и ПД

*p>0,05 между всеми группами, **p<0,05 по сравнению с группой 1, *#p<0,05 по сравнению с группой 2, #p<0,05 по сравнению с группой 3.

Таблица 3. Особенности поражения различных сосудистых бассейнов у больных с ИМпСТ в зависимости от наличия ХБП и ПД (n=771)

Показатели		Больные с ИМпСТ без ХБП, n (%) = 490 (63,6%)		Больные с ИМпСТ с ХБП, n (%) = 281 (36,4%)		p
		I группа – с ПД, n (%) = 115 (23,5%)	II группа – без ПД, n (%) = 375 (76,5%)	III группа – с ПД, n (%) = 169 (60,1%)	IV группа – без ПД, n (%) = 112 (39,9%)	
Степень выраженности МФА, n (%)	Отсутствие МФА	6 (5,2)	46 (12,3)**#	7 (4,1)	12 (10,7)#	0,009
	Стенозы ≤30%	54 (46,9)	181 (48,3)#	61 (36,1)	64 (57,1)***	<0,001
	Стенозы >30 и ≤50%	28 (24,3)	79 (21,1)	44 (26,0)	17 (15,2)	0,315*
	Стенозы ≥50%	27 (23,5)	69 (18,4)#	57 (33,7)**	19 (16,9)#	0,021
Частота выявления атеросклероза, n (%)	Поражение только КА	7 (5,9)	46 (12,3)**#	7 (4,1)	12 (10,7)#	0,009
	Поражение двух бассейнов	82 (71,2)	260 (69,6)	106 (62,7)**	81 (72,3)#	0,003
	Поражение трех и более бассейнов	27 (23,5)	68 (18,1)#	56 (33,1)**	19 (17,0)#	0,035
Наличие поражения БЦА, n (%)		58 (50,4)	138 (36,8)#	87 (51,5)	34 (30,4)***	0,008
Наличие поражения АНК, n (%)		39 (33,9)	120 (32,0)#	85 (50,3)**	41 (36,6)	0,002

Примечание. *p>0,05 между всеми группами, **p<0,05 по сравнению с группой 1, *#p<0,05 по сравнению с группой 2, #p<0,05 по сравнению с группой 3.

По результатам сравнительного анализа выявлены значимые различия групп по половому и возрастному составу: среди пациентов с ХБП отмечено большее число женщин, более старшего возраста, чем в группе сравнения (Ме 66 [57; 75] лет против 61 [54; 72] лет; p<0,001). Больше пациентов пожилого возраста (63,3%) приходилось на долю пациентов с ХБП. У лиц с ХБП значимо чаще выявлялся СД 2-го типа (25,1% vs. 14,6%), постинфарктный кардиосклероз (29,0% vs. 20,9%), АГ (91,4% vs. 81,2%), стенокардия в анамнезе (73,1% vs. 50,8%). Характеристики группы II отражали более тяжелое состояние пациентов с ХБП – как в отношении выраженности ОСН (частота выявления II–IV класса по Killip в этой группе на 11,9% была больше по сравнению с больными без патологии почек), так и в отношении систолической дисфункции миокарда ЛЖ (медиана уровня ФВ в группе с ХБП значимо ниже, чем в группе больных, не страдающих ХБП, p=0,008).

Пациенты II группы имели более высокий уровень гликемии при поступлении, а также сывороточного креатинина при поступлении и на момент выписки по сравнению с больными без патологии почек. Подобные различия прослеживались и в отношении СКФ, рассчитанной с помощью формулы СКД-ЕР1.

Признаки МФА выявлены у 700 (91%) пациентов, из них у 262 (37%) – с ХБП. Пациенты с ИМпСТ в сочетании с ХБП характеризовались более тяжелыми проявлениями МФА – поражением двух и более сосудистых бассейнов со стенозами ≥50% и многососудистым коронарным атеросклерозом (рис. 1).

Проведен анализ тяжести и распространенности атеросклеротического поражения в группе пациентов с ИМпСТ и ХБП в зависимости от степени нарушения почечной функции (ПФ), в группу I вошли больные ИМпСТ, имеющие критерии ХБП, но без нарушения функции органа (СКФ, рассчитанная по сывороточному креатинину, составила ≥90 мл/мин/1,73 м²), что характерно для 1-й стадии ХБП (26; 9,3%); II группу составили пациенты со 2-й стадией ХБП (97; 34,5%) – СКФ в диапазоне от 60 до 89 мл/мин/1,73 м²; III (140; 49,8%) и IV (18; 6,4%) группы представлены лицами с соответствующими стадиями ХБП, которые характеризовались снижением СКФ от 59 до 30 и от 29 до 15 мл/мин/1,73 м², соответственно. Пациенты

Таблица 4. Факторы, ассоциированные с наличием МФА и стенозами >30% у больных с ИМпСТ

Показатели	ОШ	95% ДИ	p
Однофакторный анализ			
Возраст >60 лет	1,7	1,0–2,9	0,036
СД	1,7	1,1–2,9	0,027
АГ	1,8	1,1–3,0	0,020
ХБП	2,1	1,3–3,4	0,002
СКФ (СКД-ЕР1) ≤59,9 мл/мин/1,73 м ² при поступлении	1,9	1,1–3,1	0,008
ХБП 3-й стадии и выше	1,8	1,1–2,9	0,012
Многофакторный анализ			
ХБП 3-й стадии и выше	2,2	1,6–3,2	<0,001
Возраст >60 лет	2,6	1,9–3,7	<0,001

Примечание. ОШ – отношение шансов.

с СКФ <15 мл/мин/1,73 м² (5-й стадией ХБП) в исследовании не включались.

Признаки атеросклероза выявлены у 281 больного с ИМпСТ и ХБП, из них у 262 верифицировано поражение двух и более артериальных бассейнов (табл. 2), по характеру атеросклеротического поражения выявлены следующие различия. В группах с оптимальным и незначительно сниженным уровнем СКФ встречались в основном незначимые стенозы (<30%; p=0,036), тогда как среди лиц с резким и умеренным снижением СКФ степень стенозных изменений прогрессивно увеличивалась (p<0,05). Поражение трех и более артериальных бассейнов регистрировалось с наибольшей частотой у пациентов с 3-й и 4-й стадиями ХБП (p=0,030). Анализ поражений коронарного бассейна не выявил различий между группами сравнения.

Проведен анализ состояния различных сосудистых бассейнов у больных с ИМпСТ в зависимости от наличия ХБП и почечной дисфункции (ПД) у 771 (80,8%) пациента (табл. 3). Наибольшее количество случаев отсутствия МФА зарегистрировано в группах, не имеющих ПД (12,3% у пациентов без ХБП и 10,7% – среди лиц с ХБП), тогда как в группах со снижением СКФ менее «порогового» уровня в 60 мл/мин/1,73 м²

только у 5,2% больных без ХБП и 4,1% с ранее установленной болезнью почек не диагностировано МФА.

Стенозы БЦА и/или АНК <30% также преобладали среди пациентов без ПД. Поражение БЦА чаще регистрировалось в группах с ПД (50,4 и 51,5%; $p=0,008$); АНК – у больных, имеющих ХБП и ПД ($p<0,05$).

Среди пациентов с ХБП и ПД отмечено большинство случаев МФА с поражением трех артериальных бассейнов ($p=0,035$) со стенозами $\geq 50\%$ ($p=0,021$). Наибольший процент множественного поражения коронарного русла, как показано на **рис. 2**, зарегистрирован в группе с ХБП и ПД.

Согласно проведенному многофакторному регрессионному анализу, факторами, ассоциированными с выявлением распространенного и гемодинамически значимого атеросклероза, явились пожилой возраст и наличие ХБП, сопровождающейся снижением СКФ $\leq 59,9$ мл/мин/1,73 м² (**табл. 4**).

Обсуждение

В настоящем исследовании установлена значимая ассоциация распространенности и степени выраженности МФА и ХБП. Практически у каждого второго обследованного верифицированы стенозы АНК ($p<0,001$), у каждого пятого – поражение трех и более артериальных бассейнов ($p=0,018$). Кроме того, у пациентов с ХБП чаще регистрировалось множественное поражение коронарного русла ($p<0,001$), независимо от функции почек. По некоторым данным, ХБП является независимым предиктором развития МФА [18], распространенность которого при оптимальном уровне СКФ у пациентов с ХБП составляет около 7% [19], возрастая по мере ухудшения ПФ до 17–48% у больных с 5-й стадией заболевания [20]. Следовательно, высокая распространенность ХБП среди больных ИМ не является неожиданностью, а частота развития ИМ у больных ХБП обратно пропорциональна уровню СКФ. Так, по результатам Роттердамского исследования [21], среди 4484 относительно здоровых пожилых людей частота развития ИМ увеличивалась по мере ухудшения функции почек: в 1,64; 1,94; 3,06 раза соответственно 2, 3, 4-й стадиям заболевания почек, т. е. снижение СКФ в среднем на каждые 10 мл/мин/1,73 м² увеличивало риск возникновения ИМ на 32%.

Единство факторов риска и патогенетических механизмов развития ИБС и ХБП находят отражение и в формировании системного атеросклероза. В процессе развития кардиоренального взаимодействия атеросклеротическое повреждение сосудов прогрессирует, вызывая «доклиническое» поражение органов, что является неким промежуточным звеном в континууме сердечно-сосудистой патологии и определяет риск ССЗ в целом. На данном этапе формируется ХБП и ряд других состояний, ассоциированных с усугублением почечной функции, таких как анемия, эндотелиальная дисфункция и накопление атерогенных субстанций, что также способствует развитию сосудистой патологии [22].

Характерной особенностью атеросклеротического поражения при ХБП является не только его раннее появление и быстро прогрессирующее течение, но и связь с кальцификацией

и жесткостью артерий, меньшее содержание коллагеновых волокон и гладкомышечных клеток, образующих «покрышку» атеросклеротической бляшки, что определяет осложненное течение МФА при ХБП [23–25]. Атеросклероз как фибропролиферативный процесс поддерживается присущим больным ХБП хроническим воспалением, эндотелиальной дисфункцией, нарушениями фосфорно-кальциевого обмена, оксидативным стрессом, нарушениями в системе гемостаза, накоплением продуктов метаболизма, многочисленными провоспалительными цитокинами и острофазовыми белками, которые также являются и факторами риска развития ССЗ [26, 27].

По данным некоторых исследователей [28], высокая распространенность атеросклероза у больных ХБП, с тенденцией к увеличению степени стенозирования пропорциональна стадии почечной патологии. Исследование J.-К. Kim и соавт. [29] продемонстрировало не только высокую распространенность «пограничного» ($\leq 50\%$) атеросклеротического поражения каротидного бассейна среди пациентов с недиабетической ХБП, но и увеличение сердечно-сосудистого риска в данной группе в 8 раз. По мере нарастания почечной дисфункции увеличивается не только распространенность, но и тяжесть МФА. Так, по некоторым данным, госпитальная летальность у больных ИМ и ХБП составляет 6; 14; 21 и 30% соответственно 1–4-й стадиям заболевания; у пациентов без нарушения функции почек – 2% [15]. По результатам настоящего исследования, при анализе группы лиц с ХБП значительное увеличение тяжести МФА проявлялось с III стадии патологического процесса в почках, критерием которой являлось снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м².

Согласно полученным данным, наличие ХБП у пациентов с ИМ ассоциировано с такими факторами, как СД, АГ, МФА, а также с более выраженной систолической дисфункцией и тяжелым проявлением ОСН в остром периоде ИМ. По мере увеличения стадии ХБП отмечалось достоверное увеличение степени и распространенности стенотических изменений артериального русла. Наличие же ПД коррелировало с гемодинамически значимыми и распространенными атеросклеротическими изменениями, вне зависимости от того, служила ли она проявлением ХБП, диагностированной до настоящей госпитализации, или впервые зарегистрирована при поступлении по поводу ИМ.

По результатам логистической регрессии в настоящем исследовании ХБП в сочетании с ПД (хроническая болезнь почек 3-й стадии и выше) явились независимым предиктором МФА.

Заключение

Таким образом, имея общность факторов риска и патогенеза, атеросклероз и почечная патология становятся неотъемлемой частью «порочного круга», присущего кардиоренальным взаимодействиям. ХБП ассоциируется с распространенным и выраженным МФА. Тяжесть МФА прямо пропорциональна степени почечной дисфункции (стадии ХБП).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chronic Kidney Disease Surveillance System [Electronic Resource]. Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, US Dept of Health and Human Services. Доступно по ссылке: <http://www.cdc.gov/ckd> (Ссылка активна на 26.06.2018) [Available at: <http://www.cdc.gov/ckd> (Accessed June 26, 2018)].
2. Мельник А.А. Кардиоренальный синдром: диагностика и лечение. *Почки*. 2017;61(1):2-14 [Mel'nik AA. Cardiorenal Syndrome: Diagnosis and Treatment. *Pochki*. 2017;61(1):2-14 (In Russ.)]. doi: 10.22141/2307-1257.6.1.2017.93777
3. Основы кардиоренальной медицины. Под ред. Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Ефремовцева М.А. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 256 с.

- [*Osnovy kardiorenal'noy meditsiny* [Annals of cardiorenal medicine]. Kobalava ZhD, Villeval'de SV, Efremovcev MA, eds. Moscow: GEOTAR-Media, 2014. 256 p. (In Russ.)].
4. Collins AJ, Li S, Gilbertson DT, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in the Medicare population. *Kidney Int.* 2003;64(87):24-31. PMID: 14531770
 5. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Поражение сердечно-сосудистой системы при заболеваниях почек. В кн.: Кардиология: национальное руководство. Под ред. Е.В. Шляхто. 2-е изд., перераб. и доп. М., 2015. С. 691-4 [Muhin NA, Moiseev VS, Kobalava ZhD. Cardiovascular disease and renal function. In: Shlyahoto EV, ed. *Kardiologiya: nacional'noe rukovodstvo* [Cardiology: national guidelance]. 2nd ed. Moscow, 2015. P. 691-4 (In Russ.)].
 6. Костюкевич О.И. Артериальная гипертензия и почки: вместе навеки? Можно ли разорвать порочный круг? *Российский медицинский журнал.* 2010;22:1330-42. Доступно по ссылке: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Arterialnaya_gipertenziya_i_pochki_vmeste__naveki_Moghno_li_razorvaty_porochnyy_krug/ (Ссылка активна на 26.06.2018) [Kostyukevich O.I. Arterial hypertension and kidneys: are they closely connected? Is it possible to break the vicious circle?. *Russian Medical Journal.* 2010;22:1330-42. Available from: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Arterialnaya_gipertenziya_i_pochki_vmeste__naveki_Moghno_li_razorvaty_porochnyy_krug/ (Accessed June 26, 2018) (In Russ.)].
 7. Чичерина Е.Н., Падыганова А.В. Факторы развития и прогрессирования кардиоренальных осложнений у женщин. *Терапевтический архив.* 2013;85(6):85-9 [Chicherina EN, Padyganova AV. Factors for the development and progression of cardiorenal complications in women. *Therapeutic Archive.* 2013;85(6):85-9 (In Russ.)].
 8. Алиджанова Х.Г., Ржевская О.Н., Сагиров М.А., Газарян Г.А. Прогностическое значение хронической болезни почек у больных с острым коронарным синдромом. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь».* 2017;6(2):132-9 [Alidzhanova HG, Rzhetskaya ON, Sagirov MA, Gazaryan GA. Prognostic importance of chronic kidney disease in patients with acute coronary syndrome. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"*. 2017;6(2):132-9 (In Russ.)]. doi: 10.23934/2223-9022-2017-6-2-112-113
 9. Meisinger C, Doring A, Lowel H, et al. Chronic kidney disease and risk of incident myocardial infarction and all-cause and cardiovascular disease mortality in middle-aged men and women from the general population. *Eur Heart J.* 2006;27(10):1245-50. doi: 10.1093/eurheartj/ehi880
 10. Herzog CA, Littrell K, Arko C, et al. Clinical characteristics of dialysis patients with acute myocardial infarction in the United States: a collaborative project of the United States Renal Data System and the National Registry of Myocardial Infarction. *Circulation.* 2007;116:1465-72. doi: 10.1161/circulationaha.107.696765
 11. Fabbian F, Pala M, De Giorgi A, et al. In-hospital mortality in patients with renal dysfunction admitted for myocardial infarction: the Emilia-Romagna region of Italy database of hospital admissions. *Int Urol Nephrol.* 2013;45(3):769-75. doi: 10.1007/s11255-012-0250-9
 12. Ferreira JL, Bhatt DL, Ueno M, Bauer D, Angiolillo DJ. Impact of smoking on long-term outcomes in patients with atherosclerotic vascular disease treated with aspirin or clopidogrel: insights from the CAPRIE trial (Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events). *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(8):769-77. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.043
 13. Suárez C, Zeymer U, Limbourg T, Baumgartner I, Cacoub P, Poldermans D. REACH Registry Investigators. Influence of polyvascular disease on cardiovascular event rates. Insights from the REACH Registry. *Vasc Med.* 2010;15(4):259-65. doi: 10.1177/1358863X10373299
 14. Lesley AI, Astor BC, Fox CH, et al. KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(5):713-35. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.01.416
 15. Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. *Российский кардиологический журнал.* 2014;(8):7-37 [Moiseev VS, Mukhin NA, Smirnov AV, et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. *Russian Journal of Cardiology.* 2014;(8):7-37 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2014-8-7-37
 16. Суслина З.А., Варакин Ю.А., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга: эпидемиология, основы профилактики. М.: МЕДпресс-информ, 2006. 256 с. [Suslina ZA, Varakin YuYa, Vereshchagin NV. *Sosudistye zabolovaniya golovnogo mozga: epidemiologiya, osnovy profilaktiki* [Cerebrovascular disease: epidemiology and prevention]. Moscow: MEDpress-inform, 2006. 256 p. (In Russ.)].
 17. Rothwell PM, Gutnikov SA, Warlow CP, et al. Reanalysis of the final results of the European Carotid Surgery Trial. *Stroke.* 2003;34(2):514-23. PMID: 12574569
 18. Chong E, Poh KK, Liang S, et al. Risk factors and clinical outcomes for contrast – induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in patients with normal serum creatinine. *Ann Acad Med Singapore.* 2010;39(5):374-80. PMID: 20535427
 19. Lash JP, Go AS, Appel LJ et al. ChronicRenalInsufficiency Cohort (CRIC) Study: baseline characteristics and associations with kidney function. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6(10): 2548-53. doi: 10.2215/CJN.00070109
 20. Miskulin D, Bragg-Gresham J, Gillespie BW, et al. Key comorbid conditions that are predictive of survival among hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:1818-26. doi: 10.2215/CJN.00640109
 21. Brugts JJ, Knetsch AM, Mattaseo-Raso FU, et al. Renal function and risk of myocardial infarction in elderly population. The Rotterdam study. *Arch Intern Med.* 2005;165(22):2659-65. doi: 10.1001/archinte.165.22.2659
 22. Гарсиа-Донаире Ж.А., Руилопе Л.М. Кардио-васкулярно-ренальные связи в кардиоренальном континууме. *Нефрология.* 2013;17(1):11-9 [Garcia-Donaire JA, Ruilope LM. Cardiovascular and renal links along the cardiorenal continuum. *Nefrologiya = Clinical Nephrology.* 2013;17(1):11-9 (In Russ.)].
 23. Sabe MA, Claggett B, Burdman EA, et al. Coronary Artery Disease Is a Predictor of Progression to Dialysis in Patients With Chronic Kidney Disease, Type 2 Diabetes Mellitus, and Anemia: An Analysis of the Trial to Reduce Cardiovascular Events With Aranesp Therapy (TREAT). *J Am Heart Assoc.* 2016;5(4):e002850. doi: 10.1161/jaha.115.002850
 24. Kato K, Yonetsu T, Jia H, et al. Non-culprit coronary plaque characteristics of chronic kidney disease. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6(3):448-56. doi: 10.1161/circimaging.112.000165
 25. Schlieper G, Schurgers L, Brandenburg V, et al. Vascular calcification in chronic kidney disease: an update. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(1):31-9. doi: 10.1093/ndt/gfv111
 26. Алиджанова Х.Г., Ржевская О.Н., Сагиров М.А., Газарян Г.А. Прогностическое значение хронической болезни почек у больных с острым коронарным синдромом. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь».* 2017;6(2):132-9 [Alidzhanova HG, Rzhetskaya ON, Sagirov MA, Gazaryan GA. Prognostic importance of chronic kidney disease in patients with acute coronary syndrome. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"*. 2017;6(2):132-9 (In Russ.)]. doi: 10.23934/2223-9022-2017-6-2
 27. Пырочкин В.М., Карпович Ю.И., Жигальцов А.М. Дисфункция эндотелия, ремоделирование миокарда и сосудистой стенки у пациентов с хроническим нефритическим синдромом, нефротической формой: Монография. Гродно, 2016. 124 с. УДК: 616.61-002.2:[616-018.74-008.6:616.127]-085 [Pyrochkin VM, Karpovich YuI, Zhigal'cov AM. *Disfunktsiya endoteliya, remodelirovaniye miokarda i sosudistoy stenki u patsientov s khronicheskim nefriticheskim sindromom, nefroticheskoy formoy* [Endothelial dysfunction, myocardial and vascular remodeling in patients with chronic nephritic syndrome of nephrotic form]. Grodno, 2016. 124 p. UDK: 616.61-002.2:[616-018.74-008.6:616.127]-085 (In Russ.)].
 28. Sugiyama T, Kimura S, Ohtani H, et al. Impact of chronic kidney disease stages on atherosclerotic plaque components on optical coherence tomography in patients with coronary artery disease. *Cardiovasc Interv Ther.* 2017 Jul;32(3):216-24. doi: 10.1007/s12928-016-0408-y
 29. Kim J-K, Song YR, Kim MG, et al. Clinical significance of subclinical carotid atherosclerosis and its relationship with echocardiographic parameters in non-diabetic chronic kidney disease patients [Electronic Resource]. *Cardiovasc Disord.* 2013;13:96. URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2261/13/96> (ссылка активна на 26.06.2018).

Поступила 09.08.2018

Белково-энергетическая недостаточность у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом

А.А. Яковенко, А.Ш. Румянцев

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценить распространенность белково-энергетической недостаточности (БЭН) у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом (ГД).

Материалы и методы. Обследованы 645 пациентов, получающих лечение программным бикарбонатным ГД в течение $8,4 \pm 5,3$ года, из них 345 женщин и 300 мужчин, средний возраст составил $56,8 \pm 12,8$ года. Оценку нутриционного статуса выполняли с помощью метода, рекомендованного Минздравом России (МЗ РФ; учетная форма № 003/У), а также метода, предложенного International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). Характер изменения аппетита определяли опросником Appetite and diet assessment tool (ADAT) и KDQOL-SF (version 1.3). Оценку адекватности рациона проводили с помощью заполняемых пациентами в течение 3 дней пищевых дневников.

Результаты и обсуждение. Снижение аппетита регистрировалось не более чем у 5% пациентов, при этом данные изменения носили стойкий, длительный характер. Неадекватное потребление основных нутриентов с учетом рекомендаций ERBP (European Renal Best Practice, 2007) встречалось у 9,7% пациентов, при этом чаще всего отмечалось недостаточное потребление белка. Распространенность БЭН по методу МЗ РФ составила 75,3%, по методу ISRNM – 24,8%. Статистически значимых различий между группами пациентов в зависимости от возраста и наличия БЭН по методу МЗ РФ ($\chi^2=7,072$; $p=0,069$) не получено. Схожие данные получены и для метода диагностики БЭН ISRNM. Выявлены статистически значимые различия между группами пациентов в зависимости от длительности ГД и наличия БЭН по методу МЗ РФ ($\chi^2=22,580$; $p=0,0001$). Распространенность БЭН по методу МЗ РФ возрастает с увеличением длительности ГД ($R_s=0,184$; $p=0,0001$). Схожие данные получены и для метода диагностики БЭН ISRNM.

Заключение. Распространенность БЭН у пациентов, получающих лечение программным ГД, варьирует от 24,8 до 75,3% в зависимости от метода диагностики БЭН.

Ключевые слова: белково-энергетическая недостаточность, гемодиализ, распространенность.

Для цитирования: Яковенко А.А., Румянцев А.Ш. Белково-энергетическая недостаточность у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом. Терапевтический архив. 2019; 91 (6): 80–84. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000088

Protein-energy wasting of haemodialysis patients

A.A. Jakovenko, A.Sh. Rummyantsev

I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

Aim. To assess the prevalence of protein-energy wasting (PEW) of haemodialysis patients (HD).

Materials and methods. A total of 645 patients receiving treatment with programmatic bicarbonate HD for 8.4 ± 5.3 years, including 345 women and 300 men, the average age was 56.8 ± 12.8 years. Nutritional status was assessed using the method recommended by the Ministry of Health of the Russian Federation (MHRF) (accounting form № 003/U), as well as the method proposed by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). The nature of the change in appetite was determined by the Appetite and diet assessment tool (ADAT) and KDQOL-SF (version 1.3). Evaluation of the adequacy of the diet was performed using filled in patients for 3 days food diaries.

Results and discussion. A decrease in appetite was recorded in no more than 5% of patients, while these changes were of a persistent, lasting nature. Inadequate intake of essential nutrients, taking into account the recommendations of the ERBP, was found in 9.7% of patients, while inadequate intake of protein was noted. The prevalence of PEW by the method of MHRF was 75.3%, by the method of ISRNM the prevalence of PEW was 51.2%. There were no statistically significant differences between the patient groups depending on age and the presence of PEW according to the MHRF method ($\chi^2=7.072$; $p=0.069$). Similar data were obtained for the method of diagnostics PEW ISRNM. Statistically significant differences between groups of patients were obtained depending on the duration of HD and the presence of PEW according to the MHRF method ($\chi^2=22.580$; $p=0.0001$). The prevalence of PEW by the MHRF method increases with increasing duration of HD ($R_s=0.184$; $p=0.0001$). Similar data were obtained for the method of diagnosis of PEW ISRNM.

Conclusion. The prevalence of PEW in haemodialysis patients was 51.2% according to the ISRNM method and 75.3% according to the MHRF method.

Key words: prevalence, protein-energy wasting, haemodialysis.

For citation: Jakovenko A.A., Rummyantsev A.Sh. Protein-energy wasting of haemodialysis patients. Therapeutic Archive. 2019; 91 (6): 80–84. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000088

БИМ – биоимпедансометрия
БЭН – белково-энергетическая недостаточность
ГД – гемодиализ

ИМТ – индекс массы тела
КЖСТ – кожно-жировая складка над трицепсом

Введение

В последние годы проблема хронической болезни почек приобретает все более важное социально-экономическое

значение в связи с высокой инвалидизацией и смертностью пациентов. В мире с 2005 по 2014 г. число больных, получающих терапию программным гемодиализом (ГД), увеличилось более чем на 25% и превысило 2 млн человек [1].

За этот же период в Российской Федерации прирост пациентов, получающих терапию программным гемодиализом, составил 76% [2].

Одним из осложнений заместительной почечной терапии является развитие белково-энергетической недостаточности (БЭН). По данным различных зарубежных исследований, распространенность БЭН у гемодиализных пациентов варьирует от 15 до 75% и имеет тенденцию к нарастанию при увеличении длительности данного вида лечения [3, 4]. БЭН является независимым предиктором заболеваемости и смертности у данной когорты пациентов [5, 6]. Так, по данным S.S. Kang и соавт., ее наличие увеличивает риск смерти на 27% [3].

Несмотря на актуальность очерченной проблемы, в отечественной литературе встречаются лишь единичные публикации на данную тему, к ограничениям которых можно отнести небольшое число пациентов, что связано с рядом объективных трудностей. В частности, с отсутствием унифицированных подходов к диагностике начальных стадий БЭН, а также со значительным увеличением трудозатрат медицинского персонала (психологические особенности диализных пациентов, требующие индивидуальной разъяснительной работы для получения добровольного согласия на участие в исследовании) и отсутствием диетологов, прошедших курс тематического усовершенствования по нефрологии.

Цель исследования. Оценить распространенность БЭН у пациентов, получающих лечение программным ГД.

Материалы и методы

Обследовано 645 пациентов, получающих лечение программным бикарбонатным ГД в 8 гемодиализных центрах в различных регионах Российской Федерации в течение 8,4±5,3 года; из них 345 женщин и 300 мужчин, средний возраст составил 56,8±12,8 года. Процедуры ГД проводили на аппаратах «искусственная почка» с использованием воды, подвергнутой глубокой очистке методом обратного осмоса, капиллярных диализаторов с площадью 1,7–2,1 м². Сеансы ГД проводили три раза в неделю по 4–5,5 ч. **Критерий включения в исследование:** ХБП стадии 5д. **Критерии исключения:** длительность ГД терапии <1 года, госпитализация по любому поводу или признаки острого инфекционного процесса в течение последних 3 мес, сахарный диабет. Основным заболеванием, приведшим к терминальной почечной недостаточности, являлся первичный гломерулонефрит (51,4%; $p < 0,001$). Всем пациентам проведено традиционное клинико-лабораторное обследование. Основные клинико-лабораторные показатели обследованных пациентов представлены в табл. 1.

Оценку нутриционного статуса выполняли с помощью метода, рекомендованного Минздравом России (МЗ РФ; учетная форма № 003/У) – приказ Минздрава России от 05.08.2003 №330 (ред. от 24.11.2016) «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации». Метод МЗ РФ включает в себя определение индекса массы тела (ИМТ, кг/м²), двух калиперометрических показателей: кожно-жировая складка над трицепсом (КЖСТ, мм) и окружность мышца плеча (ОМП, см) – и четырех лабораторных показателей: альбумин, г/л; общий белок, г/л; трансферрин, г/л; лимфоциты, ·10⁹/л. Каждый показатель имеет балльную оценку от 3 (вариант нормы) до 0 (тяжелая степень БЭН), степень вы-

Таблица 1. Основные клинико-лабораторные показатели обследованных пациентов

Показатель	Значение
Гемоглобин, г/л	110,0±13,9
Лимфоциты крови, ·10 ⁹ /л	1,86±0,47
Общий белок в сыворотке крови, г/л	67,8±4,71
Альбумин в сыворотке крови, г/л	37,7±3,93
Преальбумин, г/л	0,32±0,05
Общий холестерин в сыворотке крови, ммоль/л	4,68±1,12
Трансферрин в сыворотке крови, г/л	1,90±0,45
Креатинин в сыворотке крови до ГД, мкмоль/л	850±203
Мочевина в сыворотке крови до ГД, ммоль/л	22,2±6,3
Kt/V, у.е.	1,57±0,142

Примечание. Kt/V – отношение, отражающее фракционированный клиренс мочевины.

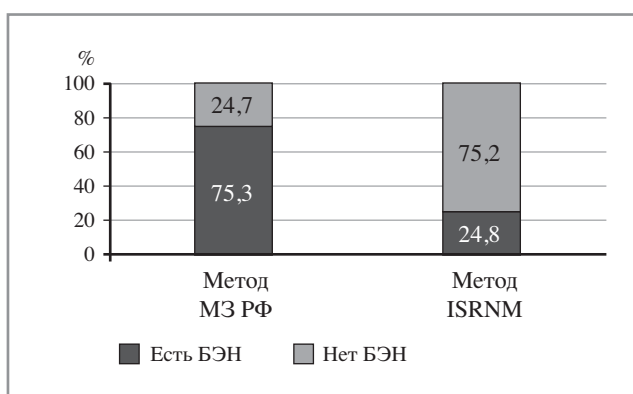


Рис. 1. Распространенность БЭН у гемодиализных пациентов в зависимости от метода диагностики БЭН.

раженности БЭН оценивается по итоговой сумме баллов: 24 балла – нет признаков БЭН, 16–23 балла – БЭН легкой степени, 8–15 баллов – средняя степень тяжести БЭН, <8 баллов – БЭН тяжелой степени. Также оценка нутриционного статуса проводилась методом, предложенным International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNМ), данный метод включает в себя определение четырех групп показателей: лабораторные показатели (альбумин, г/л; преальбумин, мг/дл; общий холестерин, ммоль/л), показатели массы тела (ИМТ, кг/м²; процентное содержание жировой массы тела, %; изменения массы тела за 3 и 6 мес), показатели мышечной массы тела (ОМП, см; изменения мышечной массы тела за 3 и 6 мес), показатели адекватности потребления основных нутриентов (ежедневное потребление белка и энергии). Каждый показатель имеет строгие пороговые значения, диагноз БЭН ставится при снижении хотя бы одного показателя как минимум в двух группах показателей, при этом разделения на степень тяжести БЭН данный метод не предусматривает [4]. Характер изменения аппетита определяли опросником Appetite and Diet Assessment Tool (ADAT) и KDQOL-SF (version 1.3) [7]. Для оценки ежедневного потребления белков, жиров, углеводов, общей калорийности рациона пациенты заполняли пищевые дневники, где

Сведения об авторах:

Румянцев Александр Шаликович – д.м.н., проф. каф. факультетской терапии медицинского факультета; ORCID: 0000-0002-9455-1043

Контактная информация:

Яковенко Александр Александрович – к.м.н., доц. каф. нефрологии и диализа факультета послевузовского образования; тел.: +7(952)362-54-64; e-mail: leptin-rulit@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1045-9336

Таблица 2. Изменение уровней основных показателей нутриционного статуса в зависимости от наличия БЭН

Показатель	Метод МЗ РФ			Метод ISRNM		
	нет БЭН	есть БЭН	<i>p</i>	нет БЭН	есть БЭН	<i>p</i>
Общий белок в сыворотке крови, г/л	71,3±4,5	66,7±4,2	0,0001	69,1±4,57	64,0±2,9	0,0001
Альбумин в сыворотке крови, г/л	41,7±2,9	36,4±3,2	0,0001	39,0±3,3	33,8±2,3	0,0001
Преальбумин, г/л	0,34±0,08	0,29±0,09	0,0001	0,31±0,05	0,27±0,07	0,0001
Общий холестерин в сыворотке крови, ммоль/л	4,82±1,14	4,63±1,1	0,054	4,71±1,11	4,48±1,1	0,0001
Трансферрин в сыворотке крови, г/л	2,41±0,28	1,78±0,38	0,0001	2,06±0,42	1,56±0,29	0,0001
Лимфоциты крови, ·10 ⁹ /л	2,29±0,34	1,72±0,42	0,0001	1,98±0,43	1,49±0,37	0,0001
Креатинин в сыворотке крови до ГД, мкмоль/л	865±205	845±203	0,282	859±203	826±202	0,0001
Индекс массы тела, кг/м ²	29,2±5,0	25,1±4,6	0,0001	27,8±4,6	21,0±2,2	0,0001
Индекс массы скелетной мускулатуры, кг/м ² , по данным БИМ	10,3±1,3	8,8±1,5	0,0001	9,65±1,49	8,05±1,37	0,0001
Процентное содержание жировой ткани в теле, %, по данным БИМ	31,4±7,7	28,0±8,6	0,0001	30,6±7,9	23,3±8,0	0,0001

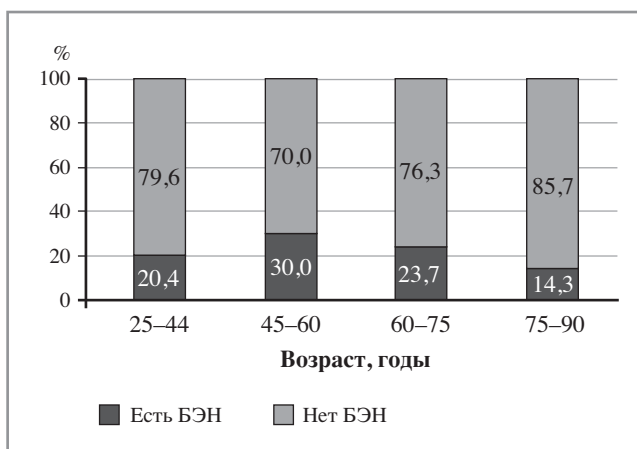


Рис. 2. Распределение пациентов в зависимости от возраста и наличия БЭН по методу МЗ РФ.

указывали качественный и количественный состав потребляемой ими пищи в течение 3 дней. В качестве нормативов потребления основных питательных веществ использовали рекомендации ERBP (European Renal Best Practice, 2007) [8]: адекватное потребление пищевого белка – 1,1 г/кг идеальной массы тела в сутки, энергетическая ценность суточного рациона – 30–35 ккал/кг идеальной массы тела в сутки. Для оценки компонентного состава тела пациента использовали: 8-точечную тактильную тетраполярную мультичастотную биоимпедансометрию (БИМ) на аппарате InBody (InBody, Южная Корея) с диапазоном частот 1–1000 кГц, по 10 измерений для каждой из 6 частот по каждому из 5 сегментов тела (правая и левая рука, правая и левая нога, туловище); калиперометрию с использованием электронного цифрового калипера КЭЦ-100-1-И-Д Твес с расчетом жировой массы тела, считая нормальным содержание жира в организме 10–23% от общей массы тела; ОМП, считая нормальной окружность в пределах 23–25,5 см у мужчин и 21–23 см у женщин.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Для анализа и оценки полученных данных применяли стандартные методы описательной статистики. Центральные тенденции при нормальном распределении признака оценивали по величине средних значений и среднеквадратического отклонения ($M \pm \sigma$); при

асимметричном – по медиане и квартилям. Статистическую значимость межгрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), критерия Манна–Уитни или Уилкоксона, бинарных переменных – с помощью критерия χ^2 . Для оценки взаимосвязи двух переменных использовали корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (R_s). Нулевую гипотезу (ошибка первого рода) отвергали при $p < 0,05$. Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты

При оценке распространенности БЭН у гемодиализных пациентов получены данные, представленные на рис. 1.

Наиболее высокую распространенность БЭН у гемодиализных пациентов продемонстрировал метод МЗ РФ, наименьшую – метод ISRNM. По данным метода МЗ РФ, 1-я степень тяжести БЭН диагностирована у 443 (68,6%) пациентов, 2-я степень БЭН – у 43 (6,7%) пациентов, больных с 3-й степенью тяжести БЭН не выявлено.

При уточнении характера изменения аппетита по данным опросника ADAT только 31 пациент (4,8%) отмечал снижение аппетита, при этом 30 (97%) из них отмечали данные нарушения, согласно опроснику KDQOL-SF (version 1.3), более 1 мес. Наличие БЭН по данным метода МЗ РФ отмечалось у 28 (90,3%), а по данным метода ISRNM – у 17 (55%) пациентов с нарушением аппетита.

Адекватность потребления основных нутриентов определяли по пищевым дневникам в соответствии с рекомендациями ERBP. По методу МЗ РФ при наличии БЭН изолированная недостаточность потребления белка наблюдалась у 5,5%, калорий – у 4,1%, сочетанная недостаточность белка и калорий – у 2,7% пациентов. По методу ISRNM при наличии БЭН изолированная недостаточность потребления белка наблюдалась в 11,3%, калорий – в 9,3%, сочетанная недостаточность белка и калорий – в 8,1% случаев. Во всех трех ситуациях различия между двумя методами статистически значимы ($p < 0,0001$).

При уточнении характера изменений уровня основных показателей нутриционного статуса в зависимости от наличия БЭН получены данные, представленные в табл. 2.

Формально оба метода выявляют БЭН при более низких значениях изучаемых показателей. Стоит обратить внимание на то, что средние величины каждого из них находятся

в пределах диапазона нормальных значений. При этом значения ИМТ, индекса массы скелетной мускулатуры, процентного содержания жировой ткани, числа лимфоцитов, концентрации в сыворотке крови общего белка, альбумина, общего холестерина, трансферрина, креатинина, преальбумина при наличии БЭН по методу МЗ РФ статистически значимо выше по сравнению с методом ISRNM ($p < 0,001$). Следовательно, метод МЗ РФ позволяет выявлять БЭН на более ранних стадиях. В связи с этим на **рис. 2** и **3** наличие БЭН оценено по методу МЗ РФ.

На **рис. 2** представлена распространенность БЭН по методу МЗ РФ в зависимости от возраста пациентов.

Независимо от того, о какой возрастной группе идет речь, доля больных с наличием БЭН по методу МЗ РФ колеблется от 70 до 80% ($\chi^2=7,072$; $p=0,069$). Взаимосвязь между возрастом и БЭН отсутствует, что подтверждается, в частности, величиной коэффициента корреляции Спирмена ($R_s=0,031$; $p=0,427$).

На **рис. 3** представлена распространенность БЭН по методу МЗ РФ в зависимости от длительности периода диализного лечения.

Очевидно, что среди пациентов с длительностью заместительной почечной терапии <5 лет наиболее низкая распространенность БЭН, при этом распространенность БЭН нарастает по мере увеличения длительности периода лечения, достигая максимальных значений у пациентов, находящихся на ГД >10 лет (распространенность БЭН в 2,5 раза выше; $\chi^2=22,580$; $p=0,0001$).

Обсуждение

Термин БЭН применительно к пациентам с заболеваниями почек предложен и детально верифицирован в 2008 г. экспертами ISRNM [9]. Основная идея авторов концепции вкратце сводится к выявлению пациентов с терминальной почечной недостаточностью, имеющих высокий риск смерти в связи с истощением депо белка (мышечная ткань) и энергии (жировая ткань). Для этого предлагается оценивать 4 группы показателей: биохимические (концентрация преальбумина, альбумина, общего холестерина в сыворотке крови), общую массу тела (ИМТ, необъяснимую потерю массы тела, общее содержание жировой ткани), мышечную массу (снижение мышечной массы, уменьшение окружности мышц плеча, продукция креатинина), особенности диеты (необъяснимое снижение потребления белка или калорий). Не вызывает сомнений, что эти показатели чрезвычайно важны. В недавнем проспективном исследовании японских авторов в группе из 210 пациентов, находящихся на лечении в трех диализных центрах Токио, сопоставимых с нашими по возрасту, полу, длительности заместительной почечной терапии [10], распространенность БЭН по методу ISRNM составила 14,8%. В течение 3 лет в группе с наличием БЭН смертность достигла 35,5%, при отсутствии БЭН – в 2 раза меньше.

К основным механизмам развития БЭН относят недостаточное потребление основных нутриентов (malnutrition), неадекватность диализного лечения, коморбидность, воспалительный и оксидативный стресс [11]. Одну из этих причин мы постарались исключить на этапе планирования исследования, так как брали под наблюдение только пациентов с рекомендуемыми значениями показателя Kt/V (фракционированный клиренс мочевины). Диализные центры, в которых проводили набор больных, выбирали случайным образом так, чтобы охватить регионы Европейской части Российской Федерации. Исключение пациентов с длительностью заместительной почечной терапии <1 года поз-

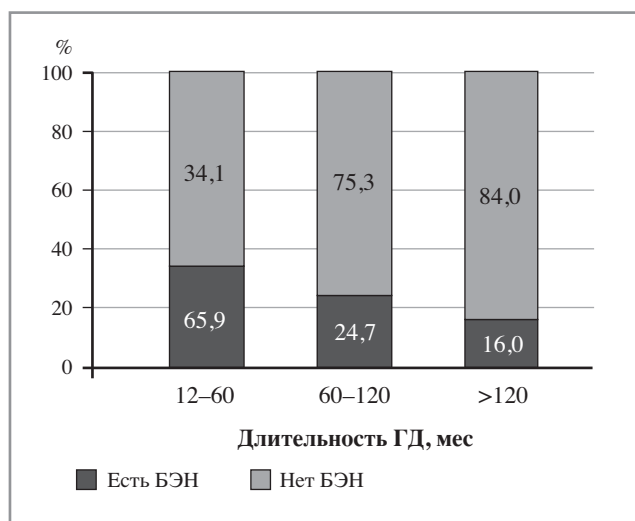


Рис. 3. Распределение пациентов в зависимости от длительности ГД и наличия БЭН по методу МЗ РФ.

волило свести к минимуму влияние факторов додиализного периода: малобелковой диеты, нефротической потери белка, патогенетической терапии глюкокортикоидами и/или цитостатиками.

Мы использовали два метода диагностики БЭН – отечественный (МЗ РФ) и международный (ISRNM). При этом получены данные о распространенности синдрома, которые существенно отличались друг от друга. На наш взгляд, методы не противоречат, а дополняют друг друга. При этом метод МЗ РФ в большей степени полезен на начальных этапах развития БЭН, т. е. в тот период, когда реально проводить его вторичную профилактику. В рамках данного метода необходимо оценивать ИМТ, отклонение реальной массы тела от рекомендуемой, ОМП, КЖСТ, концентрацию в сыворотке крови общего белка, альбумина и трансферрина, абсолютное число лимфоцитов. Все эти показатели нетрудно оценить в любом медицинском учреждении. Научиться методике калиперометрии также несложно. Таким образом, метод реально выполним. Интересно, что он позволяет выявить начальные стадии БЭН практически у каждого третьего клинически стабильного пациента.

Снижение аппетита в нашем исследовании регистрировалось не более чем у 5% пациентов, при этом данные изменения носили стойкий, длительный характер. Неадекватное потребление основных нутриентов с учетом рекомендаций ERBP встречалось у 9,7% пациентов, при этом чаще всего отмечалось недостаточное потребление белка. Практически у 100% из них регистрировалась БЭН как по методу МЗ РФ, так и по методу ISRNM. С одной стороны, это косвенно свидетельствует о патогенетической роли нарушения аппетита в развитии данного синдрома. С другой – недостаточное потребление основных компонентов пищи является достаточно редкой его причиной. Тем не менее необходим более тщательный подход практикующих врачей к вопросам диетологических рекомендаций для гемодиализных пациентов группы риска. Реализацию подобных мероприятий целесообразно начинать с проведения регулярных диетологических школ как для больных и их родственников, так и для медперсонала. Кроме того, в группе риска желателен динамический контроль адекватности поступления основных нутриентов. С этой целью представляется достаточным заполнение 3-суточных дневников. Ручная расшифровка подобных дневников – очень трудоемкий процесс. Назрела необходимость в разработке специальных «нефрологиче-

ских» гаджетов, которые позволяли бы не только заполнять, но и оценивать дневники в режиме онлайн.

Полученная нами значительная разница в данных о распространенности БЭН у пациентов, получающих лечение программным ГД, наглядно свидетельствует о необходимости унификации не только метода диагностики самого синдрома, но и определения отдельных параметров нутриционного статуса, в том числе уровня альбумина крови, компонентного состава тела, оценки адекватности питания. Мы показали, что отечественный метод оценки БЭН весьма эффективен и позволяет проводить раннюю ее диагностику. Вместе с тем выявление БЭН по методу ISRNM значительно ухудшает прогноз в отношении длительности

жизни пациента и требует уже не профилактических, а лечебных мероприятий при обязательном сочетании с подбором адекватной диеты.

Заключение

Распространенность БЭН у пациентов, получающих лечение программным ГД, варьирует от 24,8 до 75,3% в зависимости от метода диагностики БЭН. Необходима унификация методов и методик диагностики БЭН, исходя из условий реальной клинической практики.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Al Ismaili F, Al Salmi I, Al Maimani Y, et al. Epidemiological Transition of End-Stage Kidney Disease in Oman. *Kidney Int Rep.* 2016;2(1):27-35. doi: 10.1016/j.ekir.2016.09.001
2. Томилина Н.А., Андрусев А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010–2015 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества, Часть первая. *Нефрология и диализ.* 2017;19(4 прил.):1-94 [Tomilina NA, Andrushev AM, Peregudova NG, Shinkarev MB. Renal replacement therapy of terminal chronic renal failure in the Russian Federation in 2010–2015. Report on the data of the All-Russian Register of Replacement Renal Therapy of the Russian Dialysis Society, Part One. *Nefrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis.* 2017;19(4 Suppl):1-94 (In Russ.)]. doi: 10.28996/1680-4422-2017-4suppl-1-95
3. Kang SS, Chang JW, Park Y. Nutritional Status Predicts 10-Year Mortality in Patients with End-Stage Renal Disease on Hemodialysis. *Nutrients.* 2017;9(4): pii: E399. doi: 10.3390/nu9040399
4. Obi Y, Qader H, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Latest consensus and update on protein-energy wasting in chronic kidney disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015;18(3):254-62. doi: 10.1097/MCO.0000000000000171
5. Perez Vogt B, Costa Teixeira Caramori J. Are Nutritional Composed Scoring Systems and Protein-Energy Wasting Score Associated With Mortality in Maintenance Hemodialysis Patients? *J Ren Nutr.* 2016;26(3):183-9. doi: 10.1053/j.jrn.2015.11.003
6. Sabatino A, Regolisti G, Karupaiah T, et al. Protein-energy wasting and nutritional supplementation in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Clin Nutr.* 2017;36(3):663-71. doi: 10.1016/j.clnu.2016.06.007
7. Gracia-Iguacel C, González-Parra E, Barril-Cuadrado G, et al. Defining protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: prevalence and clinical implications. *Nefrologia.* 2014;34(4):507-19. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2014.Apr.12522
8. European best practice guidelines Guideline on Nutrition. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(Suppl 2):45-87.
9. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008;73(4):391-8. doi: 10.1038/sj.ki.5002585
10. Kanazawa Y, Nakao T, Murai S, et al. Diagnosis and prevalence of protein-energy wasting and its association with mortality in Japanese haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton).* 2017;22(7):541-7. doi: 10.1111/nep.12814
11. Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L, et al. Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *J Ren Nutr.* 2013;23(2):77-90. doi: 10.1053/j.jrn.2013.01.001

Поступила 10.09.2018

Сывороточный тропонин-I как маркер кардиотоксического действия фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) у больных с хронической болезнью почек

М.В. Таранова, Л.Ю. Милованова, Л.В. Козловская (Лысенко), С.Ю. Милованова, Т.В. Андросова, Д.О. Зубачева, М.В. Лебедева, И.А. Добросмыслов, В.В. Козлов, А.М. Кучиева, О.А. Ли, В.А. Решетников

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

Резюме

Установлено, что повышение уровня фактора роста фибробластов (FGF-23) в сыворотке крови больных хронической болезнью почек (ХБП) вносит существенный вклад в ремоделирование сердца и сосудов. Точные механизмы влияния избыточного уровня FGF-23 на миокард в настоящее время активно изучаются. В то же время полагают, что эффекты FGF-23 на сердце могут быть обусловлены нарастающим дефицитом белка Klotho по мере прогрессирования ХБП. Параллельно этим изменениям ряд работ указывает на персистенцию умеренно повышенных уровней тропонинов в сыворотке крови больных ХБП даже при отсутствии у них клинически проявлений сердечно-сосудистых заболеваний (КВЗ).

Цель исследования. Установить/опровергнуть наличие причинно-следственной связи между повышенным уровнем FGF-23, сниженным уровнем Klotho и повышенным уровнем тропонина-I (Tr-I) как наиболее специфического тропонина при ХБП.

Материалы и методы. В исследование включено 130 пациентов с ХБП стадий 1–5D без клинически выраженных симптомов КВЗ (ИБС II–IV ФК, ХСН II–IV класса по NYHA, миокардит, перикардит, аритмии), а также тяжелой артериальной гипертензии (АГ; артериальное давление >160/90 мм рт. ст.) по данным лабораторных и инструментальных методов обследования. У отобранной группы больных изучены: сывороточные уровни FGF-23 (Human FGF-23 ELISA kit with antibodies to native FGF-23 molecule), Klotho (Human soluble Klotho with antiKlotho monoclonal antibodies), Tr-I (high-sensitive assay), а также данные инструментальных методов обследования: электрокардиографии, эхокардиографии [индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), степень кальцификации структур сердца (СКС) – с помощью полуколичественной балльной шкалы], сфигмографии [индексы аугментации (жесткости) сосудов, скорость пульсовой волны (СПВ), центральное (аортальное) давление (ЦАД), кровоснабжение субэндокарда (КСЭ) – с помощью прибора Shygmacor (Австралия)].

Результаты и обсуждение. Изменение сывороточных уровней FGF-23, Klotho и Tr-I зависит от стадии ХБП. Выявлены следующие корреляции: FGF-23 – с Tr-I ($r=0,601$; $p<0,01$), ИММЛЖ ($r=0,628$; $p<0,01$), эксцентрическим типом ремоделирования миокарда (PM; $r=0,509$; $p<0,01$), диастолической дисфункцией левого желудочка сердца ($\Delta\Delta$; $r=0,458$; $p<0,05$), КСЭ ($r=-0,499$; $p<0,05$), СПВ ($r=0,514$; $p<0,01$). У пациентов, имеющих повышенный уровень ЦАД (>120/80 мм рт. ст.), и у пациентов с нормальным уровнем ЦАД (90–120/60–79 мм рт. ст.) средние уровни FGF-23 в сыворотке крови статистически значимо не различались ($p=0,071$). В то же время сывороточный уровень Tr-I коррелировал с ИММЛЖ ($r=0,567$; $p<0,05$), эксцентрическим типом PM ($r=0,461$; $p<0,01$), $\Delta\Delta$ ($r=0,473$; $p<0,05$), длительностью ХБП ($r=0,512$; $p<0,05$), КСЭ ($r=-0,497$; $p<0,01$), ЦАД ($r=0,534$; $p<0,01$). Между сывороточными уровнями Klotho и Tr-I ($r=-0,537$; $p<0,01$), СПВ ($r=-0,647$; $p<0,01$), СКС ($r=-0,612$; $p<0,01$), ИММЛЖ ($r=-0,539$; $p<0,01$), концентрическим типом PM ($r=-0,528$; $p<0,01$) мы выявили отрицательную взаимосвязь. По данным многофакторного анализа (логистическая регрессия), отмечено наличие достоверной ассоциации только между повышенным уровнем FGF-23 и повышенным уровнем Tr-I у больных ХБП, включенных в исследование.

Заключение. Умеренно повышенный уровень Tr-I в сыворотке крови у больных ХБП без клинических признаков КВЗ и тяжелой АГ ассоциирован, главным образом, с повышенным сывороточным уровнем FGF-23.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, FGF-23, Klotho, тропонин-I.

Для цитирования: Таранова М.В., Милованова Л.Ю., Козловская (Лысенко) Л.В. и др. Сывороточный тропонин-I как маркер кардиотоксического действия фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) у больных с хронической болезнью почек. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (6): 85–92. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000253

Serum troponin-I as a marker of fibroblast growth factor-23 (FGF-23) cardiotoxic effect, in patients with chronic kidney disease

M.V. Taranova, L.Yu. Milovanova, L.V. Kozlovskaya (Lysenko), S.Yu. Milovanova, T.V. Androsova, D.O. Zubacheva, M.V. Lebedeva, I.A. Dobrosmyslov, V.V. Kozlov, A.M. Kuchieva, O.A. Li, V.A. Reshetnikov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

Aim. It has been established that an increased fibroblast growth factor (FGF-23) serum levels significantly contribute to the heart and blood vessels remodeling in patients with chronic kidney disease (CKD). But the precise mechanisms of the FGF-23 cardiac effect are currently being actively studied. At the same time, it is believed that the cardiac effects of FGF-23 may be due to the increasing deficit of Klotho protein as CKD progresses. In parallel with these changes, a number of studies indicate the persistence of the detectable troponins serum levels in CKD patients, even in the absence of clear clinical manifestations of cardiovascular diseases (CVD). The aim of the study was to confirm / exclude the existence of a causal relationship between elevated FGF-23, reduced Klotho and elevated troponin-I (as the most specific troponin in CKD).

Materials and methods. The study included 130 CKD stages 1–5D patients without clinically pronounced symptoms of CVD (Coronary artery disease, CCS class 2–4, Chronic heart failure, NYHA 2–4, myocarditis, pericarditis, arrhythmias), as well as the severe arterial hypertension (BP >160/90 mm Hg), according to the laboratory and instrumental methods of examination. The selected group of patients was studied: serum levels of FGF-23 (Human FGF-23 ELISA kit), Klotho (Human soluble Klotho with antiKlotho monoclonal antibodies), troponin-I (high-sensitive assay), and also data from instrumental examination methods: electrocardiography (ECG), echocardiography (left ventricular myocardial mass index (LVMI), cardiac (valvular) calcification score (CCS) using a semi-quantitative point scale), sphygmography

(augmentation (stiffness) indices of vessels (AI), pulse wave velocity (PWV), central (aortic) blood pressure (CBP), blood supply of subendocardium (BSE) – using "Shygmacor" device (Australia)).

Results and discussion. The changes in serum levels of FGF-23, Klotho and troponin-I (Tr-I) depended on the stage of CKD. The following correlations were identified: FGF-23 and: Tr-I ($r=0.601$; $p<0.01$), LVMI ($r=0.528$; $p<0.05$), eccentric type of myocardial remodeling (MR; $r=0.509$; $p<0.01$), left ventricular diastolic dysfunction (DD; $r=0.458$; $p<0.05$), BSE ($r=-0.499$; $p<0.05$), PWV ($r=0.514$; $p<0.01$). Importantly, mean serum FGF-23 levels were not statistically significantly different in patients with elevated levels of CBP (CBP >120/80 mm Hg), and in patients with normal levels of CBP (CBP=90–120 / 60–79 mm Hg; $p=0.071$). At the same time, the serum level of Tr-I correlated with LVMI ($r=0.567$; $p<0.05$), eccentric type MR ($r=0.461$; $p<0.01$), DD ($r=0.473$; $p<0.05$), duration of CKD ($r=0.512$; $p<0.05$), BSE ($r=-0.497$; $p<0.01$), CBP ($r=0.534$; $p<0.01$). We revealed negative correlations between serum levels of Klotho and followed parameters: Tr-I ($r=-0.537$; $p<0.01$), PWV ($r=-0.647$; $p<0.01$), CCS ($r=-0.612$; $p<0.01$), LVMI ($r=-0.539$; $p<0.01$), concentric type MR ($r=-0.528$; $p<0.01$). According to multivariate analysis (logistic regression), a significant association there was only between elevated FGF-23 and elevated Tr-I in CKD patients without CVD.

Conclusion. Detectable Tr-I serum levels without clinical signs of CVD and severe AH in patients with CKD is associated mainly with elevated serum levels of FGF-23.

Key words: chronic kidney disease, FGF-23, Klotho, troponin-I (Tr-I).

For citation: Taranova M.V., Milovanova L.Yu., Kozlovskaya (Lysenko) L.V., et al. Serum troponin-I as a marker of fibroblast growth factor-23 (FGF-23) cardiotoxic effect, in patients with chronic kidney disease. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (6): 85–92. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000253

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
ДД – диастолическая дисфункция левого желудочка сердца
ИА – индекс аугментации
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ – индекс массы тела
КВЗ – кардиоваскулярные заболевания
КСЭ – кровоснабжение субэндокарда
ЛЖ – левый желудочек

ОКС – острый коронарный синдром
ОТС – относительная толщина стенки
ПТГ – паратиреоидный гормон
РМ – ремоделирование миокарда
СКС – степень кальцификации структур сердца
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СПВ – скорость пульсовой волны
ССО – сердечно-сосудистые осложнения
ХБП – хроническая болезнь почек
ЦАД – центральное (аортальное) артериальное давление
Tr-I – тропонин-I

Введение

Результаты эпидемиологических исследований последних лет позволяют рассматривать хроническую болезнь почек (ХБП) как независимый предиктор сердечно-сосудистых осложнений (ССО), риск которых у пациентов с ХБП, включая молодых субъектов, в 30–100 раз выше, чем в общей популяции [1].

В связи с этим идентификация ведущих маркеров ренокардиальных взаимодействий и уточнение точных механизмов их влияния на прогрессирование почечного и кардиального повреждения представляются высокоактуальными для развития новых терапевтических стратегий по снижению сердечно-сосудистой смертности у данной когорты больных [2].

В настоящее время одну из ведущих позиций в патогенезе ССО при ХБП отводят сывороточным уровням FGF-23 и Klotho, которые первоначально изучались только в аспекте нарушения фосфорно-кальциевого обмена. Установлено, что FGF-23 продуцируется остеоцитами, его основная биологическая роль – это регуляция метаболизма фосфора, витамина D и паратиреоидного гормона (ПТГ). Klotho является необходимым ко-фактором FGF-23 для реализации его фосфатурического действия в почках, а также имеет независимый от FGF-23 эффект на регуляцию экскреции кальция почками [3]. Позднее появились данные, указывающие, что эффекты этих факторов при развитии хронической почечной недостаточности выходят далеко за пределы только фосфорно-кальциевых нарушений, являются ведущими маркерами ренокардиальных взаимоотношений и в значительной степени модулируют сердечно-сосудистый риск при прогрессировании ХБП. Установлено, что существенно повышенный FGF-23 в сыворотке крови (в ответ на ретенцию фосфатов и уменьшение экспрессии Klotho в канальцах почек при развитии нефросклероза) ассоциирован с высоким риском смерти от сердечно-сосудистых причин и рассматривается сегодня как новый уремический токсин в основном в связи с его выра-

Сведения об авторах:

Таранова Марина Владимировна – к.м.н., доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии; ORCID: 0000-0002-7363-6195

Козловская (Лысенко) Лидия Владимировна – д.м.н., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии; ORCID: 0000-0002-1166-7308

Милованова Светлана Юрьевна – д.м.н., в.н.с. НИО здоровьесберегающих технологий Научно-технологического парка биомедицины; ORCID: 0000-0002-2687-6161

Андросова Татьяна Витальевна – к.м.н., доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии; ORCID: 0000-0002-9951-126X

Зубачева Дарья Олеговна – ординатор 1-го года кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии; ORCID 0000-0001-8020-7041

Лебедева Марина Валерьевна – к.м.н., доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии; ORCID: 0000-0002-5923-1837

Добросмыслов Игорь Александрович – к.м.н., зав. отделением «Искусственная почка» Клиники нефрологии и внутренних болезней

Козлов Василий Владимирович – доц. каф. общественного здоровья и организации здравоохранения; ORCID: 0000-0002-2389-3820

Кучиева Агунда Мелсовна – врач отделения нефрологии и гемодиализа; ORCID: 0000-0002-8360-7734

Ли Ольга Александровна – ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, врач отделения нефрологии и гемодиализа; ORCID: 0000-0003-1739-677X

Решетников Владимир Анатольевич – д.м.н., проф. каф. общественного здоровья и организации здравоохранения; ORCID 0000-0002-2987-7995

Контактная информация:

Милованова Людмила Юрьевна – д.м.н., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии; тел.: +7(916)164-14-00; e-mail: Ludm.milovanova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5599-0350

женным неблагоприятным влиянием на сердце [2, 4, 5]. Однако точные механизмы действия FGF-23 при ХБП до конца не установлены. Экспериментальные исследования позволяют предполагать возможность неселективного связывания избыточного количества в крови FGF-23 с рецепторами семейства FGF в сердце, в частности с FGF-2 и FGF-4 в условиях недостатка белка Klotho как ко-фактора FGF-23 [6].

Белок Klotho назван в честь одной из богинь греческой мифологии – Клото, прядущей нить человеческой жизни, в связи с чем он определен как «белок молодости», «белок жизни» [7, 8]. Klotho продуцируется клетками проксимальных канальцев почек и существует в двух формах: трансмембранной (tmKlotho) и экстрацеллюлярной (секретируемой) формы (sKlotho). Исследовательской группой К. Маото установлено, что tmKlotho является ко-рецептором для FGF-23 и, таким образом, вовлечен в регуляцию метаболизма фосфора, кальция и витамина D₃. sKlotho секретируется в кровотоке и функционирует как эндокринный фактор [8].

По экспериментальным данным, повреждение гена *Klotho* у мышей приводило к развитию многокомпонентного синдрома, включающего старение, гиперфосфатемию, гиперкальциемию и гипervитаминоз D [8]. Снижение сывороточного уровня Klotho у пациентов с ХБП, согласно данным литературы, ассоциировано со снижением почечной функции, усилением артериальной гипертензии (АГ), сосудистой кальцификации, патологическим ремоделированием сердца и сосудов [9–11].

В то же время показано, что высокая экспрессия Klotho при повреждении почечной функции в эксперименте обеспечивала кардиоваскулярную протекцию [10].

Несмотря на то что роль FGF-23 и sKlotho активно изучается у пациентов с ХБП, остается много неучтенных вопросов, касающихся взаимоотношения между этими факторами в аспекте их роли в развитии ССО при прогрессировании ХБП, а также самостоятельных эффектов, независимых друг от друга.

Кроме того, персистенция повышенных уровней тропонинов при ХБП у больных без клинических симптомов кардиоваскулярных заболеваний (КВЗ) пока также не нашло убедительного объяснения [12, 13]. Учитывая активное участие FGF-23 и Klotho в изменении сердечно-сосудистой системы при ХБП, мы провели поперечное исследование для уточнения/исключения возможной роли факторов FGF-23 и Klotho как причины повышения уровня тропонинов в сыворотке крови у больных ХБП.

Материалы и методы

Из амбулаторного отделения Клиники нефрологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова отобраны и включены в исследование (2014–2015) 130 пациентов с ХБП стадии 1–5D без симптомов КВЗ [ишемическая болезнь сердца (ИБС) класс 2–4 по ССС, хроническая сердечная недостаточность класс 2–4 по NYHA, миокардиты, перикардиты, аритмии] и тяжелой АГ [артериальное давление (АД) >160/90 мм рт. ст.], среди которых 66 мужчин и 65 женщин в возрасте 20–65 лет (средний возраст на момент включения составил 44,3±7,8 года).

Основными этиологическими причинами ХБП у отобранной группы больных являлись: хронический гломерулонефрит (латентный, гематурический варианты), поликистоз почек, хронический тубулоинтерстициальный нефрит (лекарственный, дисметаболический типы).

В дополнение к стандартным методам обследования у всех пациентов исследованы FGF-23 (Human FGF-23

ELISA kit using antibodies to full FGF-23 molecule, Merk Millipore MILLENZFGF-23-32K), sKlotho (Human soluble Klotho with antiKlotho monoclonal antibodies, IBL-Takara 27998-96Well) согласно протоколу производителя. Исследование уровня кардиоспецифичного человеческого тропонина проводили иммуноферментным методом для количественного определения кардиоспецифичного тропонина I (Тн-I) в человеческой сыворотке (сТнI ELISA, Biomerica, США). Инструментальные методы обследования включали: электрокардиографию, эхокардиографию [индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), фракция выброса, степень кальцификации структур сердца (СКС), оцененную с помощью полуколичественной балльной шкалы], исследование по методике SphygmaCor [скорость пульсовой волны (СПВ), индексы аугментации (жесткости) (ИА), кровоснабжение субэндокарда (КСЭ), центральное (аортальное) АД (ЦАД) [14] и брахиальное АД].

ИММЛЖ определяли как отношение ИМЛЖ к площади поверхности тела пациента (г/м²). Гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) диагностировали при ИММЛЖ >95 г/м² у женщин и >115 г/м² у мужчин, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2013 г. [15].

Вариант геометрии ЛЖ оценивали по величине ИММЛЖ и относительной толщине стенки ЛЖ (ОТС), которую рассчитывали по формуле:

$$ОТС = (ТМЖПд + ТЗСЛЖд) / КДР,$$

где ТМЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, ТЗСЛЖд – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу, КДР – конечный диастолический размер.

На основании значений ИММЛЖ и ОТС выделяли следующие варианты ремоделирования ЛЖ:

1. Нормальная геометрия (ИММЛЖ в пределах нормы, ОТС <0,42).
2. Концентрическое ремоделирование (ИММЛЖ в пределах нормы, ОТС >0,42).
3. Экцентрическая гипертрофия (ИММЛЖ больше нормы, ОТС <0,42).
4. Концентрическая гипертрофия (ИММЛЖ больше нормы, ОТС >0,42) [15].

Кальциноз сердца оценивали на основании полуколичественной балльной шкалы, согласно Национальным рекомендациям по минеральным и костным нарушениям при ХБП [16].

ЦАД, СПВ, ИА и показатель субэндокардиального кровотока определяли с помощью прибора SphygmaCor компании AtCor Medical (Австралия).

Согласно рекомендациям Американской ассоциации кардиологов по ЦАД (2013) [14], Европейским рекомендациям по АГ [15], показатели систолического и пульсового давления в аорте по сравнению с показателями в периферических артериях, измеряемыми с помощью тонометра, более точно отражают нагрузку на ЛЖ и в большей степени характеризуют повреждающее действие повышенного давления на органы-мишени (сердце, почки). В связи с этим ЦАД признано более значимым, чем периферическое АД, прогностическим фактором, связанным с ССО и исходами.

Методика SphygmaCor позволяет на основании регистрации пульсовой волны и последующего ее компьютерного математического преобразования (контурный анализ) неинвазивно определять ЦАД в аорте, время возвращения отраженной волны, оценивать субэндокардиальный кровоток, а также степень жесткости и демпфирующую функцию сосудов при кальцификации и атеросклерозе. Полученные с помощью прибора данные сопоставимы с данными определения

Таблица 1. Характеристика обследованных больных с ХБП (n=130) на момент скрининга в исследование

Показатель	СКФ >60 (n=36)	СКФ 45–60 (n=20)	СКФ 30–44 (n=19)	СКФ <30 (n=55)	p тренда
Возраст, годы	44,1±15,53	58,9±11,54	59,7±13,75	50,7±13,85	0,293
Женщины, n (%)	19 (57,6)	16 (61,5)	9 (42,9)	21 (41,2)	0,072
pСКФ (по CKD-EPI)	86,0 [67,0; 95,5]	51,5 [46,0; 57,0]	38,0 [32,0; 42,5]	17,0 [7,0; 24,0]	<0,001
Систолическое АД, мм рт. ст.	121,0 [105,0; 130,0]	140 [121,0; 145,8]	143,0 [125,5; 149,0]	147,0 [132,0; 160,0]	<0,001
Диастолическое АД, мм рт. ст.	79,0 [72,5; 81,0]	82,5 [74,0; 94,0]	84,0 [75,6; 99,5]	80,0 [76,0; 97,4]	0,069
Центральное систолическое АД, мм рт. ст.	115,6 [95,5; 121,0]	129,9 [110,6; 130,8]	136,8 [114,0; 139,6]	139,3 [121,0; 149,7]	<0,001
Центральное диастолическое АД, мм рт. ст.	71,0 [60,0; 72,7]	75,0 [65,0; 90,3]	77,8 [70,0; 90,9]	75,6 [71,0; 96,0]	0,057
ИМТ, кг/м ²	25,6±4,02	30,4±5,78	27,5±4,14	26,9±4,64	0,674
Сопутствующие заболевания					
АГ (ЦАД >130/90 мм рт. ст.), n (%)	0	2 (10)	7 (36,8)	39 (70,9)	<0,001
Лабораторные показатели					
Фосфор сыворотки, ммоль/л	1,21 [1,14; 1,35]	1,18 [1,09; 1,27]	1,29 [1,10; 1,41]	1,67 [1,29; 1,87]	<0,001
Кальций общ., ммоль/л	2,27±0,12	2,32±0,14	2,27±0,19	2,26±0,22	0,296
ПТГ, пг/мл	45,0 [26,0; 58,0]	53,0 [45,6; 62,4]	59,0 [28,5; 76,6]	220,0 [110; 690,0]	<0,001
Гемоглобин, г/л	131,3 [120; 140]	130,7 [118; 141]	125,5 [110; 132]	120,0 [94; 126]	<0,01
Альбумин, г/л	40,5±3,30	39,1±3,69	39,4±2,84	38,9±4,38	0,09
Триглицериды, ммоль/л	1,0 [1,00; 1,37]	1,15 [1,00; 2,00]	1,30 [1,12; 2,15]	1,35 [1,20; 2,59]	0,045
FGF-23, пг/мл	12,4 [7,6; 16,9]	360 [323; 514]	506 [424; 788]	1494 [570; 12243]	<0,001
sKlotho, пг/мл	990,3 [718; 1490]	637 [489; 657]	393 [375; 530]	201 [85; 470]	<0,001
Tg-I, нг/мл	0,6 [0,0; 0,9]	0,68 [0,2; 1,1]	1,1 [0,4; 1,8]	2,0 [0,6; 2,9]	<0,001

Примечание. Результаты представлены в виде средних ± стандартное отклонение, частоты n (%) или медианы с межквартильным интервалом (здесь и в табл. 2).

Таблица 2. ИА, степень кальцификации структур сердца (клапаны) и ИММЛЖ в зависимости от стадии ХБП (n=130)

Показатель	eGFR >60 (n=36)	eGFR 45–60 (n=20)	eGFR 30–44 (n=19)	eGFR <30 (n=55)	p тренда
Индекс аугментации	8,0 [2,5; 14,5]	14,0 [10,0; 25,00]	20,0 [11,0; 30,0]	27,0 [13,0; 35,0]	<0,001
Степень кальцификации структур сердца, n (%):					
0	35 (97,2)	16 (80,0)	9 (47,4)	8 (14,5)	<0,001
0,5–1	1 (2,8)	4 (20,0)	8 (42,1)	38 (69,0)	
>1,5	0	0	2 (10,5)	9 (16,4)	
Всего пациентов, n (%)	1 (2,8)	4 (20,0)	10 (52,6)	29 (85,5)	<0,001
ИММЛЖ, г/м ²	110±15,72	116,5±18,13	121,0±20,11	133,0±21,31	<0,001

давления в аорте при ее катетеризации и показателями кровотока в артериях при компьютерной томографии [17].

Для вычисления пульсовой волны в аорте использовали запись сфигмограммы лучевой артерии с последующим математическим преобразованием с помощью передаточной функции и оценивали по трем главным параметрам: центральное систолическое АД и пульсовое АД, а также ИА, что обусловлено независимым предиктивным значением вышеперечисленных параметров при прогнозировании риска общей смертности у больных с хронической почечной недостаточностью и у лиц, страдающих АГ [18, 19].

Определение СПВ на участке от общей сонной до бедренной артерии признано «золотым стандартом» для измерения артериальной жесткости [18, 19].

Исследование добрено локальным этическим комитетом (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, № 07-14, 10.07.2014). Все процедуры выполнены в соответствии с Хельсинкской декларацией. Исследование о поддержано грантом РНФ (№ 14-15-00947 2014)

Статистический анализ. Базовые характеристики исследованной группы больных оценивали с помощью стандартных методов описательной статистики: медианы с межквартильным диапазоном, средним значениям ± стандартное отклонение и частотам n (%). Для анализа характеристик групп пациентов по среднему уровню показателей, представленных в табл. 1, в зависимости от стадии ХБП (по величине скорости клубочковой фильтрации – СКФ) использован также тренд-тест. Для оценки взаимосвязи двух переменных применяли корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для оценки статистической значимости разницы показателей в двух группах использовали критерий хи-квадрат (для качественных переменных) и U-критерий Манна-Уитни (для количественных переменных). Количественные показатели представлены в виде медиан и квартилей, а качественные – в процентах.

Для многофакторного анализа использован метод логистической регрессии. В качестве переменной исхода

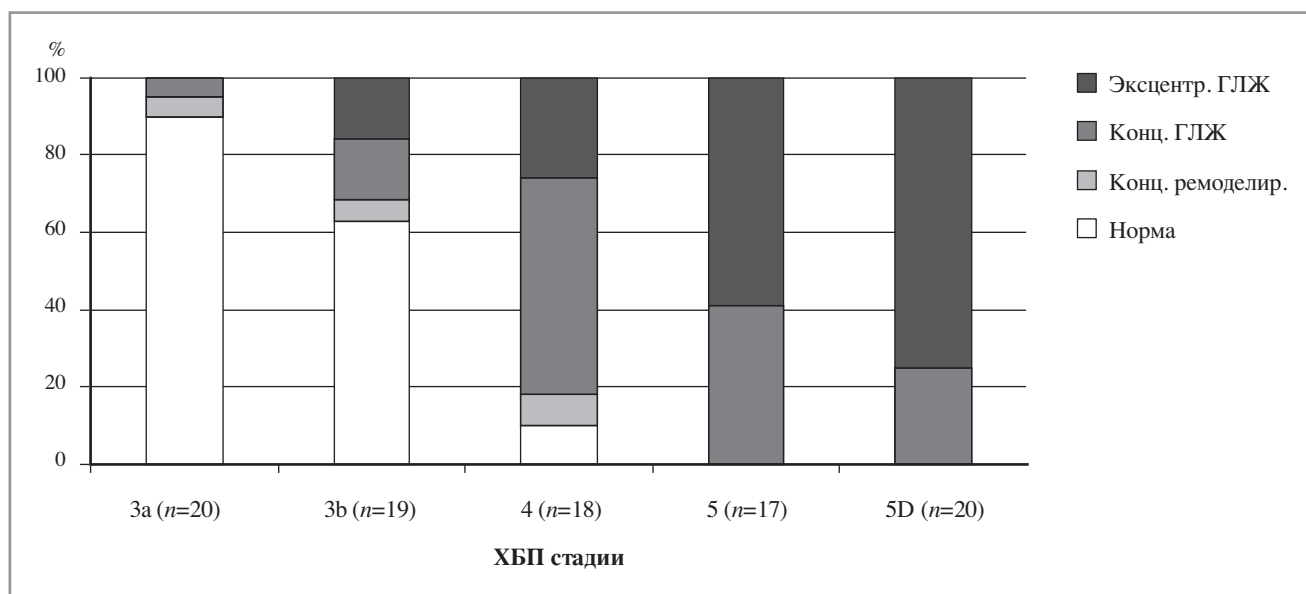


Рис. 1. Частота вариантов ремоделирования миокарда ЛЖ у больных в зависимости от стадии ХБП.

рассматривали повышенный уровень тропонина, в качестве проверяемых переменных – ИА, СПВ, степень кальцификации структур сердца, степень кровоснабжения субэндокарда, уровни FGF-23, sKlotho, ПТГ, центрального систолического АД, наличие АГ, значение СКФ. Анализ скорректирован с учетом влияния дополнительных факторов (confounding variable), которые включали возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), уровни холестерина, триглицеридов, гемоглобина, СОЭ, уровень протеинурии.

Различия считали статистически значимыми при двустороннем $p < 0,05$. Статистический анализ провели с помощью программы SPSS, версии 21.0 (США).

Результаты

Клинико-лабораторная характеристика больных. Основные клинико-лабораторные показатели больных, включенных в исследование, представлены в табл. 1 и 2.

Частота выявления ремоделирования сердца у пациентов с ХБП стадий 3А–5D: концентрического ремоделирования, концентрической ГЛЖ, эксцентрической ГЛЖ – представлены на рис. 1.

При оценке связи FGF-23 и Klotho с вариантами ремоделирования сердца установлена прямая взаимосвязь избыточного уровня FGF-23 преимущественно с эксцентрическим вариантом ремоделирования и обратная – между сниженным уровнем Klotho и концентрическим вариантом ремоделирования (рис. 2).

Для уточнения механизмов повреждения кардиомиоцитов нами изучена связь FGF-23, sKlotho с сывороточным уровнем Тг-1. Подтверждено умеренное повышение сывороточного уровня Тг-1 по мере нарастания стадии ХБП у обследованных пациентов, без клинической манифестации КВЗ (рис. 3).

Мы выявили также корреляции FGF-23 с уровнем Тг-1 [$r=0,601$; $p < 0,01$] (рис. 4), СПВ [$r=0,514$; $p < 0,01$], ИММЛЖ [$r=0,628$; $p < 0,01$], эксцентрическим вариантом ремоделирования миокарда (РМ) [$r=0,509$; $p < 0,01$], диастолической дисфункцией левого желудочка сердца (ДД) [$r=0,458$; $p < 0,05$], КСЭ [$r=-0,449$; $p < 0,05$], по данным исследования по методу ShygmаCor (рис. 5).

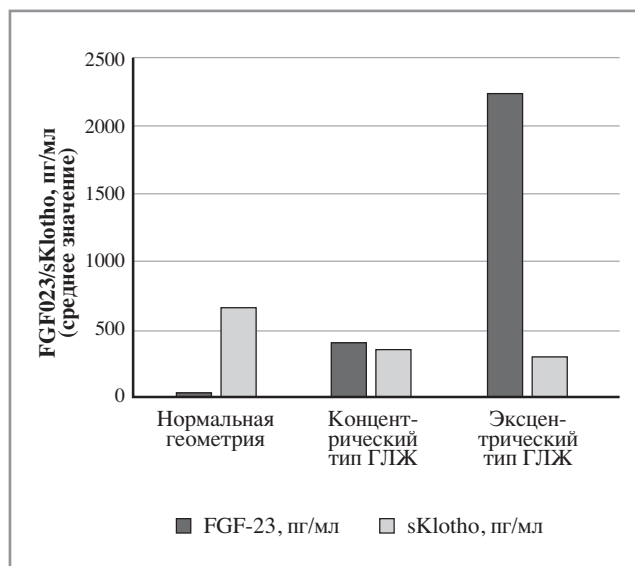


Рис. 2. Связь изменения сывороточного уровня FGF-23 и Klotho с ремоделированием сердца у больных ХБП стадий 3А–5D.

У пациентов с повышенным уровнем ЦАД ($>120/80$ мм рт. ст.) и нормальным уровнем ЦАД ($90-120 / 70-79$ мм рт. ст.) средний уровень FGF-23 статистически значимо не различались ($639+110$ и $598+85$; $p=0,071$), что указывает на независимое от уровня ЦАД влияние FGF-23 на миокард. Во же время сывороточный уровень Тг-1 коррелировал с ИММЛЖ ($r=0,567$; $p < 0,05$), эксцентрическим типом РМ ($r=0,461$; $p < 0,01$), КСЭ ($r=-0,497$; $p < 0,01$), ДД ($r=0,473$; $p < 0,05$), длительностью ХБП ($r=0,512$; $p < 0,05$], ЦАД ($r=0,534$; $p < 0,01$). Отрицательные корреляции мы выявили между sKlotho и Тг-1 ($r=-0,537$; $p < 0,01$), СПВ ($r=-0,647$; $p < 0,01$), СКС ($r=-0,612$; $p < 0,01$), ИММЛЖ ($r=-0,539$; $p < 0,01$), концентрическим вариантом РМ ($r=-0,528$; $p < 0,01$).

Согласно многофакторному анализу (логистическая регрессия), повышенный уровень Тг-1 в сыровотке ассоциирован преимущественно с повышенным уровнем FGF-23 ($\beta=4,548$; $p=0,002$) у пациентов с ХБП без КВЗ (табл. 3).

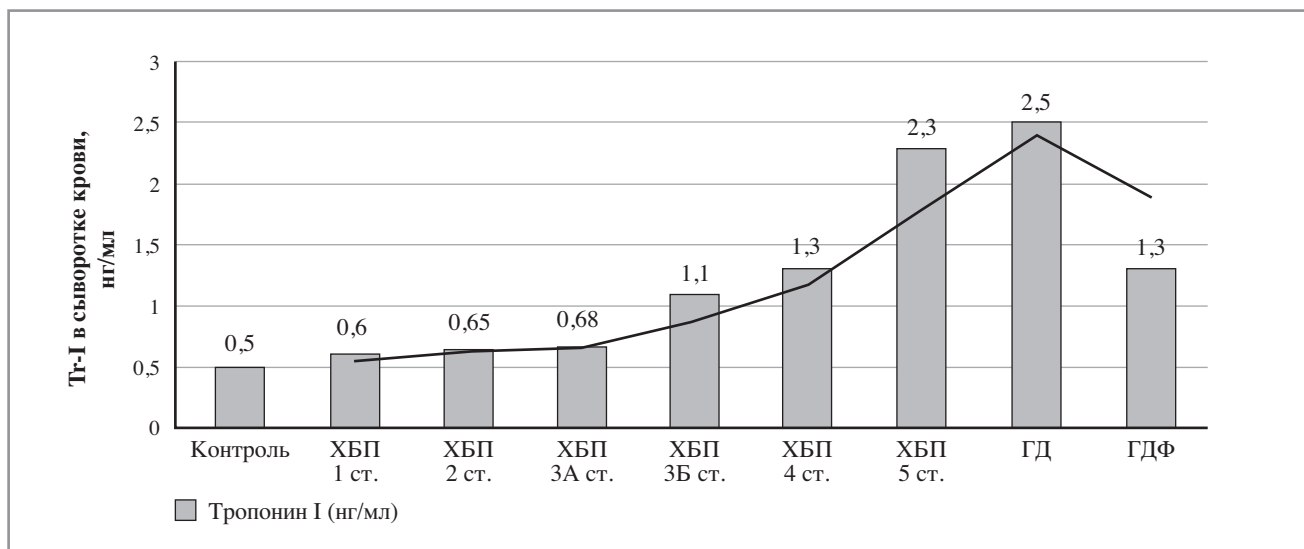


Рис. 3. Динамика уровня Тг-1 в сыворотке крови больных ХБП в зависимости от стадии ХБП.

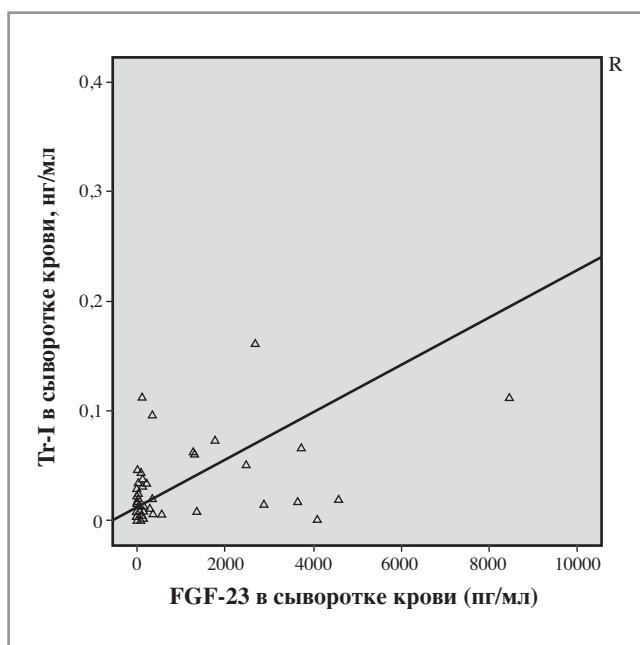


Рис. 4. Корреляция FGF-23 с Тг-1 у больных с ХБП.

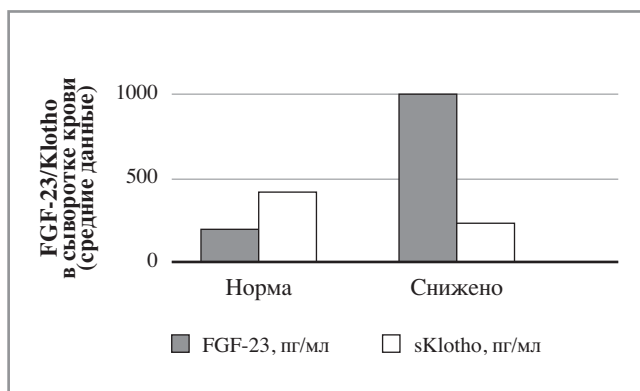


Рис. 5. Связь показателя кровоснабжения субэндокарда (по данным сфигмографии) с сывороточным уровнем FGF-23, sKlotho у больных с ХБП.

Обсуждение

В нашем исследовании повышение уровня FGF-23 у пациентов с ХБП без выраженной клинической симптоматики КВЗ ассоциировано с персистированием умеренно повышенных уровней Тг-1 в сыворотке.

Проведенные ранее исследования традиционных факторов риска у больных ХБП на предмет возможной связи с повышением уровня тропонинов в сыворотке крови показали отсутствие ожидаемых корреляций с ИБС, острым коронарным синдромом (ОКС). По данным J.J. McMurry и соавт. [20], повышение уровня тропонина Т не связано с ИБС, несмотря на то что 33% пациентов в исследовании имели ИБС. Согласно данным К. Smith и соавт. [21], уровни тропонинов в сыворотке оказались выше у пациентов с отсутствием ИБС в анамнезе. Эти данные заставляют искать причину умеренного повышения уровней тропонинов у пациентов с ХБП среди уремических факторов риска ССО.

Среди возможных биомаркеров, независимо сильно ассоциированных с КВЗ и смертностью у больных с ХБП, в последние годы все большее внимание уделяют факторам FGF-23 и Klotho. Показано, что повышенный уровень FGF-23 является ранним маркером КВЗ при ХБП и ассоциирован с высокой смертностью, в связи с чем FGF-23 рассматривается в последнее время как новый уремический токсин, более ранний, чем ПТГ, однако точные механизмы влияния FGF-23 при ХБП все еще окончательно не установлены [4, 5, 21].

В крупном исследовании С. Faul и соавт. [22], включавшем 3939 пациентов с ХБП, показано, что FGF-23 независимо ассоциирован с ГЛЖ, которая рассматривается экспертами KDIGO как важный механизм развития КВЗ у пациентов с ХБП. Лечение с помощью блокаторов рецепторов FGF-23 смягчало развитие ГЛЖ [23].

В то же время получены противоречивые результаты, по данным наблюдательных исследований, об ассоциации FGF-23 с артериальной кальцификацией, которая также вносит ощутимый вклад в кардиоваскулярное повреждение при ХБП. В крупных исследованиях FGF-23 не был независимо ассоциирован с коронарной артериальной кальцификацией у пациентов с ХБП стадий 2–4 [24]. По нашим данным, FGF-23 также не ассоциирован с кальцификацией сердца и сосудов ($p > 0,05$).

Таблица 3. Результаты многофакторного анализа (логистическая регрессия): ассоциация сывороточного уровня FGF-23, Klotho, уровня СКФ, КСЭ, ЦАД в качестве проверяемых переменных с повышенным сывороточным уровнем Tr-I как переменной исхода

Параметр	FGF-23*	Klotho*	СКФ*	КСЭ*	ЦАД*	
					систолическое	диастолическое
Tr-I	$\beta=4,548$; $p=0,002$	$\beta=-0,025$; $p=0,056$	$\beta=-0,041$; $p=0,061$	$\beta=-0,0521$; $p=0,068$	$\beta=1,452$; $p=0,073$	$\beta=-0,004$; $p=0,091$

*Анализ скорректирован по возрасту, полу, ИМТ, уровню холестерина, триглицеридов, гемоглобина, СОЭ, уровню протеинурии.

Эти данные в совокупности позволяют предполагать, что прямой эффект FGF-23 на ремоделирование сердца наиболее вероятен, чем влияние на артериальные сосуды, и может лежать в основе связи FGF-23 со смертностью.

Недавно J.J. Scialla и соавт. [25] сообщили по результатам проспективного когортного исследования, включившего 3860 участников с ХБП 2–4-й стадий, что высокие уровни FGF-23 независимо ассоциированы с высоким риском сердечно-сосудистых событий, особенно у пациентов с ХСН. Авторы продемонстрировали, что повышенный уровень FGF-23 более сильно ассоциирован с риском ХСН, чем с проявлениями атеросклероза сосудов ($p=0,02$). Эти данные позволяют предполагать, что FGF-23 может провоцировать развитие ХСН, что объясняет один из возможных путей, обуславливающих высокий риск КВЗ, связанный с ХБП.

В то же время экспериментальные работы указывают на возможность неселективного связывания избыточного уровня FGF-23 с рецепторами в сердце к FGF-2 и FGF-4, которые отвечают за развитие ГЛЖ и апоптоз кардиомиоцитов [6], что, в свою очередь, уточняет возможный конкретный механизм действия FGF-23 на сердце при ХБП.

Наши данные многофакторного анализа косвенно подтверждают эту гипотезу, указывая на ассоциацию между FGF-23 и Tr-I. Под влиянием кардиотоксического эффекта FGF-23 на миокард активируются процессы апоптоза кардиомиоцитов, развитие фиброза, отражением которых может являться повышение уровня Tr-I в сыворотке крови.

В свою очередь, как показано в недавнем системном обзоре [26], повышение уровней тропонинов у субъектов без клинических проявлений КВЗ и в общей популяции ассоциировано с риском общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых причин.

L.H. Jacobs и соавт. обнаружили, что при использовании более чувствительного анализа сTnT у 94% пациентов отмечается повышение сTnT выше 99-го перцентиля [27]. Несмотря на то что важным ограничением исследования являлось наличие пусть и очень небольшого количества пациентов с тяжелой ХБП или ТПН и пациентов с симптомами КВЗ, повышение сTnT имело большее прогностическое значение среди пациентов с легкой и средней степенью ХБП.

За последнее десятилетие появились данные, позволяющие полагать, что повышенные уровни сTns могут предсказать смерть среди пациентов с ТПН без клинических симптомов ОКС [23]. S.R. Stacy и соавт. показали, что повышенный уровень сTns позволяет идентифицировать больных с плохим прогнозом среди пациентов с ХБП [28].

S. Chen и соавт. сообщили о связи повышенного сTnI с ХСН у 293 пациентов без ОКС с ХБП [12]. N. Bansal и соавт. показали, что уровень сTnT тесно связан с ХСН в предполагаемой когорте из 3483 человек с ХБП от легкой до тяжелой степени [29].

Кроме того, по нашим данным, высокое прогностическое значение имеет также нарушение кровоснабжения субэндокарда, его связь с FGF-23 при ХБП, что в сочетании с повышением уровней тропонинов может отражать выраженную предрасположенность этих больных к более быстрому развитию ИБС, уремии, КМП (дилатационной в исходе ГЛЖ эксцентрического типа) и ХСН, внося вклад в ускоренное прогрессирование ССО при ХБП.

В то же время, как известно, повышение FGF-23 является вторичным по отношению к развитию дефицита Klotho, который, в свою очередь, независимо от FGF-23, тесно ассоциирован с развитием концентрического варианта ремоделирования сердца, сосудистой кальцификацией, высоким систолическим АД, внося, со своей стороны, существенный вклад в ускоренное прогрессирование ССО при ХБП [5].

Основываясь на полученных результатах и данных литературы, можно сделать вывод, что FGF-23 и Klotho являются высоко значимыми маркерами сердечно-сосудистого риска и могут в будущем использоваться как терапевтическая опция для новых лечебных стратегий с целью снижения сердечно-сосудистой смертности больных ХБП, пролонгирования додиализного периода, повышения качества жизни и снижения затрат на лечение и госпитализацию этой когорты больных.

Заключение

В нашем исследовании умеренно повышенный уровень Tr-I в сыворотке крови, по данным многофакторного анализа, ассоциирован преимущественно с повышенным уровнем FGF-23 у пациентов с ХБП без КВЗ.

Исследование выполнено на базе кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, Клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней.

Авторы выражают благодарность Российскому научному фонду (РНФ) за оказанную финансовую поддержку в проведении данного исследования (грант № 14-15-00947 2014).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, et al. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int.* 2011;80(12):1258-70. doi: 10.1038/ki.2011.368
- Levin A, Stevens PE, Bilous RW, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl.* 2013;3:1-150. doi: 10.1038/kisup.2012.73
- Hu MC, Shiizaki K, Kuro-o M, et al. Fibroblast Growth Factor 23 and Klotho: Physiology and Pathophysiology of an Endocrine Network of

- Mineral Metabolism. *Annu Rev Physiol.* 2013;75:503-33. doi: 10.1146/annurev-physiol-030212-183727
4. Scialla JJ, Xie H, Rahman M, et al. Fibroblast Growth Factor-23 and Cardiovascular Events in CKD, the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Investigators. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(2):349-60. doi: 10.1681/ASN.2013050465
 5. Milovanova L, Fomin VV, Lysenko (Kozlovskaya) LV, et al. Disorders in the System of Mineral and Bone Metabolism Regulators – FGF-23, Klotho and Sclerostin – in Chronic Kidney Disease: Clinical Significance and Possibilities for Correction. Chapter in the book “Chronic Kidney Disease”. INTECH. 2017. ISBN 978-953-51-5463-1. <http://dx.doi.org/10.5772/66239>
 6. Kardami E. Fibroblast growth factor 23 isoforms and cardiac hypertrophy. *Cardiovasc Res.* 2004;63(3):458-66. doi: 0.1016/j.cardiores.2004.04.024
 7. Hu MC, Kuro-o M, Moe OW. Klotho and Chronic Kidney Disease. *Contrib Nephrol.* 2013;180:47-63. doi: 10.1159/000346778
 8. Kuro-o M. Klotho in chronic kidney disease – What's new? *Nephrol Dialysis Transplant.* 2009;24(6):1705-8. doi: 10.1093/ndt/gfp069
 9. Hu MC, Shi M, Zhang J, et al. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *Am J Soc Nephrol.* 2011;22(1):124-36. doi: 10.1681/ASN.2009121311
 10. Hu MC, Kuro-o M, Moe OW. Renal and Extra-Renal Actions of Klotho. *Semin Nephrol.* 2013;33(2):118-29. doi: 10.1016/j.semnephrol.2012.12.013
 11. Milovanova LY, Milovanov YS, Kozlovskaya LV. Nephro-cardioprotective role of the circulating forms of the KLOTHO protein in chronic kidney disease. *Clin Nephrol.* 2013;3:7-10. doi: <https://doi.org/10.18454/IRJ.2016.51.074>
 12. Chen S, Huang H, Wu B, et al. Cardiac Troponin I in Non- Acute Coronary Syndrome Patients with Chronic Kidney Disease. *PLoS One.* 2013;8(12):12-9. doi: 10.1371/journal.pone.0082752
 13. Abbas NA, John RI, Webb MC, et al. Cardiac troponins and renal function in nondialysis patients with chronic kidney disease. *Clin Chem.* 2005;51(11):2059-66.
 14. Cheng H-M, Chuang S-Y, Sung S-H, et al. Derivation and validation of Diagnostic thresholds for Central Blood Pressure Measurements based on Long-Term Cardiovascular Risks. *J Amer Coll Cardiol.* 2013; 62(19):1780-7. doi: 10.1016/j.jacc.2013.06.029
 15. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34: 34 (28): 2159–2219. doi: 10.1093/eurheartj/eh151
 16. Ермоленко В.М., Волгина Г.В., Добронравов В.А. и др. Национальные рекомендации по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек. Российское диализное общество (май 2010). *Нефрология и диализ.* 2011;13(1):33-51 [Ermolenko VM, Volgina GV, Dobronravov VA, et al. National recommendations on mineral and bone disorders in chronic kidney disease. Russian Dialysis Society (May 2010). *Nephrologia i Dialis.* 2011;13(1):33-51 (In Russ)].
 17. Милиагин В.А., Комиссаров В.Б. Современные методы определения жесткости сосудов. *Артериальная гипертензия.* 2010;16(2):134-143 [Milyagin V.A., Komissarov V.B. Methods for determining the stiffness of blood vessels. *Arterial hypertension.* 2010; 16 (2): 134–43]. doi: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2010--2->
 18. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, et al. American Heart Association Council on Hypertension. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness. A Scientific Statement from the American Heart Association. *J Hypertension.* 2015;66(3):698-722.
 19. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике (конгресс РКО, 2015). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2016;15(2):4–19. [Consistent opinion of Russian experts on arterial stiffness assessment in clinical practice (RCO Congress, 2015). *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2016;15(2):4-19 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2016-2-4-19
 20. McMurray JJ, Uno H, Jarolim P, et al. Predictors of fatal and nonfatal cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, and anemia: an analysis of the Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp (darbepoetin-alfa) Therapy (TREAT). *Am Heart J.* 2011;162(4):748-55. doi: 10.1016/j.ahj.2011.07.016
 21. Smith K, de Filippi C, Isakov T, et al. Fibroblast Growth Factor 23, High-Sensitivity Cardiac Troponin, and Left Ventricular Hypertrophy in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2013;61(1):67-73. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.06.022
 22. Faul C, Amaral AP, Oskouei B, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest.* 2011;121:4393-408. doi: 10.1172/JCI46122
 23. Shinichiro N, Yoshitaka I, Takaharu Y, et al. Renocardiovascular Biomarkers: from the Perspective of Managing Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med.* 2017;4:10. doi: 10.3389/fcvm.2017.00010
 24. Scialla JJ, Lau WL, Reilly MP, et al. Fibroblast growth factor 23 is not associated with and does not induce arterial calcification. *Kidney Int.* 2013;83:1159-68. doi: 10.1038/ki.2013.3
 25. Marthi A., Donovan K., Haynes R. et al. Fibroblast Growth Factor-23 and Risks of Cardiovascular and Noncardiovascular Diseases: A Meta-Analysis. *JASN.* 2018;29(7):2015-27; doi: 10.1681/ASN.2017121334
 26. Sze J, Mooney J, Barzi F. Cardiac troponin and its relationship to cardiovascular outcomes in community populations – a systematic review and meta-analysis. *Heart Lung Circ.* 2016;25:217-28. doi: 10.1016/j.hlc.2015.09.001
 27. Jacobs LH, van de Kerkhof J, Mingels AM, et al. Haemodialysis patients longitudinally assessed by highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and cardiac troponin I assays. *Ann Clin Biochem.* 2009;46:283-90. doi: 10.1258/acb.2009.008197
 28. Stacy SR, Suarez-Cuervo C, Berger Z, et al. Role of troponin in patients with chronic kidney disease and suspected acute coronary syndrome: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2014;161:502-12. doi: 10.7326/M14-0746
 29. Bansal N, Hyre Anderson A, Yang W, et al. High-sensitivity troponin T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and risk of incident heart failure in patients with CKD: the chronic renal insufficiency cohort (CRIC) study. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:946-56. doi: 10.1681/ASN.2014010108

Поступила 10.02.2019

Взаимосвязь гипертриглицеридемии и типов ремоделирования левого желудочка у больных с хронической болезнью почек

И.Т. Муркамилов^{1,2}, И.С. Сабиров², В.В. Фомин³, К.А. Айтбаев⁴, Ж.А. Муркамилова⁵

¹Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызстан;

²Кыргызско-Российский Славянский университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, Бишкек, Кыргызстан;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁴Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины, Бишкек, Кыргызстан;

⁵Центр семейной медицины №7, Бишкек, Кыргызстан

Резюме

Цель исследования. Оценить взаимосвязь между гипертриглицеридемией (ГТГ) и типами ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) у больных с хронической болезнью почек (ХБП).

Материалы и методы. Обследовано 152 больных ХБП 1–3-й стадии, из них 98 – с ХБП без ГТГ (1-я подгруппа) и 54 – с ХБП и ГТГ. Всем больным проводилась оценка параметров антропометрии, гемодинамики, липидного спектра, определялось содержание мочевой кислоты, кальция, С-реактивного белка (СРБ) и измерение цистатина С сыворотки крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Проанализированы показатели сосудистой жесткости (индекс аугментации – ИА – и жесткости) и эхокардиографии.

Результаты и обсуждение. Во 2-й подгруппе (ХБП + ГТГ) число пациентов, страдающих сахарным диабетом 2-го типа, стабильной формой коронарной болезни сердца, подагрой и их сочетанием с гипертонической болезнью, а также цереброваскулярными расстройствами и гиперурикемией, достоверно больше по сравнению с больными ХБП без ГТГ ($p < 0,05$). Лица с хронической обструктивной болезнью легких, хроническим пиелонефритом встречались существенно чаще в 1-й группе ($p < 0,05$). Во 2-й группе величина ИМТ ($30,1 \pm 5,4$ кг/м² vs. $28,1 \pm 5,8$ кг/м²; $p = 0,049$), толщина задней стенки ЛЖ ($0,95 \pm 0,18$ см vs. $0,89 \pm 0,16$ см; $p = 0,040$), число больных с концентрическим типом ремоделирования ($12,9\%$ vs. $2,0\%$; $p < 0,05$) и гипертрофией ЛЖ ($51,8\%$ vs. $26,5\%$; $p = 0,005$), а также с повышенным содержанием СРБ сыворотки крови достоверно выше по сравнению с 1-й группой. Помимо этого, концентрация общего холестерина ($5,61$ [4,82; 6,57] ммоль/л vs. $4,77$ [4,08; 5,35] ммоль/л; $p = 0,001$), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП; $3,49$ [3,00; 4,52] ммоль/л vs. $3,13$ [2,67; 3,86] ммоль/л; $p = 0,031$) и мочевой кислоты ($0,439 \pm 0,150$ ммоль/л vs. в $0,376 \pm 0,109$ ммоль/л; $p = 0,005$) сыворотки крови существенно превышала аналогичные показатели 1-й группы. У больных с ХБП и ГТГ на величину СКФ оказывали влияние следующие показатели: ИА ($R^2 = 37\%$; $p = 0,024$), индексированная масса миокарда левого желудочка (ИММЛЖ; $R^2 = 37\%$; $p = 0,005$), концентрации мочевой кислоты ($R^2 = 37\%$; $p = 0,009$), триглицеридов ($R^2 = 37\%$; $p = 0,020$) и ХС ЛПНП сыворотки крови ($R^2 = 37\%$; $p = 0,002$). В подгруппе больных с ХБП без ГТГ факторами, оказывающими влияние на величину СКФ, оказались уровень систолического ($R^2 = 12\%$; $p = 0,046$) и диастолического артериального давления (АД) ($R^2 = 12\%$; $p = 0,045$), концентрация мочевой кислоты ($R^2 = 12\%$; $p = 0,005$) и ХС ЛПНП сыворотки ($R^2 = 19\%$; $p = 0,045$) и величина СКФ ($R^2 = 19\%$; $p = 0,038$). Во 2-й подгруппе факторами, оказывающими влияние на величину ИММЛЖ, являлись уровень систолического ($R^2 = 28\%$; $p = 0,016$) и диастолического АД ($R^2 = 28\%$; $p = 0,023$), ИА ($R^2 = 28\%$; $p = 0,041$), содержание мочевой кислоты ($R^2 = 28\%$; $p = 0,020$), ХС ЛПНП ($R^2 = 28\%$; $p = 0,032$), триглицеридов ($R^2 = 28\%$; $p = 0,017$) и уровень СКФ ($R^2 = 28\%$; $p = 0,007$). **Заключение.** При ХБП с наличием ГТГ достоверно чаще встречаются концентрический тип ремоделирования и гипертрофия ЛЖ. У больных с ХБП и ГТГ частота гиперурикемии и повышение уровня СРБ сыворотки крови существенно выше. При ХБП и ГТГ факторами, влияющими на величину СКФ, являлись значения ИА, концентрации мочевой кислоты, ХС ЛПНП сыворотки крови и ИММЛЖ. У больных ХБП и ГТГ на величину ИММЛЖ наибольшее влияние оказывали уровень систолического и диастолического АД, ИА, концентрация мочевой кислоты и ХС ЛПНП.

Ключевые слова: гипертриглицеридемия, ремоделирование левого желудочка, хроническая болезнь почек.

Для цитирования: Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Фомин В.В. и др. Взаимосвязь гипертриглицеридемии и типов ремоделирования левого желудочка у больных с хронической болезнью почек. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (6): 93–99. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000047

The relationship of hypertriglyceridemia and left ventricular remodeling types in patients with chronic kidney disease

I.T. Murkamilov^{1,2}, I.S. Sabirov², V.V. Fomin³, K.A. Aitbaev⁴, Zh.A. Murkamilova⁵

¹I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan;

²Kyrgyz-Russian Slavic University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin, Bishkek, Kyrgyzstan;

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁴Scientific Research Institute of Molecular Biology and Medicine, Bishkek, Kyrgyzstan;

⁵Center for Family Medicine №7, Bishkek, Kyrgyzstan

Aim. To assess the relationship between hypertriglyceridemia (THG) and left ventricular remodeling types in patients with chronic kidney disease (CKD).

Materials and methods. A total of 152 patients with CKD from stages 1 to 3 were examined, 98 of them with CKD without THG (subgroup 1) and 54 with CKD and THG. All patients were assessed for the parameters of anthropometry, hemodynamics, lipid spectrum, uric acid, calcium, C-reactive protein (CRP), and serum cystatin C measurement with calculation of glomerular filtration rate. The parameters of vascular stiffness (augmentation index and stiffness) and echocardiography are analyzed.

Results and discussion. In the 2nd subgroup (CKD + THG), the number of patients suffering from type 2 diabetes, a stable form of coronary heart disease, gout, and their combination with hypertension, as well as cerebrovascular disorders and hyperuricemia was significantly higher compared with patients with CKD without THG ($p < 0.05$). Persons with chronic obstructive pulmonary disease, chronic pyelonephritis

were significantly more common in the 1st group ($p<0.05$). In the 2nd group, the BMI (30.1 ± 5.4 kg/m² vs. 28.1 ± 5.8 kg/m²; $p=0.049$), the thickness of the posterior wall of the left ventricle (LV) (0.95 ± 0.18 cm vs. 0.89 ± 0.16 cm; $p=0.040$), the number of patients with a concentric type of remodeling (12.9% vs. 2.0%; $p<0.05$) and LV hypertrophy (51.8% vs. 26.5%; $p=0.005$), as well as with a high content of CRP in serum was significantly higher compared with the 1st group. In addition, the concentration of total cholesterol (5.61 [4.82; 6.57] mmol/l vs. 4.77 [4.08; 5.35] mmol/l; $p=0.001$), low-density lipoprotein cholesterol (cholesterol LDL) (3.49 [3.00; 4.52] mmol/l vs. 3.13 [2.67; 3.86] mmol/l; $p=0.031$) and uric acid (0.439 ± 0.150 mmol/l vs. 0.376 ± 0.109 mmol/l; $p=0.005$) serum was significantly higher than similar indicators of the 1st group. In patients with CKD and without THG, the following parameters influenced the magnitude of glomerular filtration rate (GFR): augmentation index ($R^2=37\%$; $p=0.024$), indexed left ventricular myocardial mass (LVMI) ($R^2=37\%$; $p=0.005$), concentrations of uric acid ($R^2=37\%$; $p=0.009$) and serum LDL cholesterol ($R^2=37\%$; $p=0.002$). In the subgroup of patients with CKD without THG, the systolic level ($R^2=12\%$; $p=0.046$) and diastolic blood pressure (BP) ($R^2=12\%$; $p=0.045$), uric acid concentration ($R^2=12\%$; $p=0.005$) and serum LDL ($R^2=12\%$; $p=0.006$). Then whereas the factors affecting the index of LVMI in patients of the 1st subgroup were the augmentation index ($R^2=19$; $p=0.045$) and the GFR value ($R^2=19$; $p=0.038$). In the 2nd subgroup, the factors affecting LVMI is the systolic ($R^2=28$; $p=0.016$) and diastolic blood pressure ($R^2=28$; $p=0.023$), augmentation index ($R^2=28$; $p=0.041$), uric acid content ($R^2=28$; $p=0.020$), LDL cholesterol ($R^2=28$; $p=0.032$), triglycerides ($R^2=28$; $p=0.017$) and the level of GFR ($R^2=28$; $p=0.007$).

Conclusion. In CKD with THG, the concentric type of remodeling and left ventricular hypertrophy are significantly more common. In patients with CKD and THG, the frequency of hyperuricemia and an increase in serum CRP was significantly higher. In CKD and THG, the factors affecting the glomerular filtration rate are the values of augmentation index, uric acid concentration, low serum lipoprotein cholesterol and indexed left ventricular myocardial mass. In patients with CKD and THG, the level of systolic and diastolic blood pressure, augmentation index, uric acid concentration and low-density lipoprotein cholesterol had the greatest influence on the value of the indexed mass of the left ventricular myocardium.

Keywords: hypertriglyceridemia, left ventricular remodeling, chronic kidney disease.

For citation: Murkamilov I.T., Sabirov I.S., Fomin V.V., et al. The relationship of hypertriglyceridemia and left ventricular remodeling types in patients with chronic kidney disease. *Therapeutic Archive*. 2019; 91 (6): 93–99. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000047

АД – артериальное давление
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
ГТГ – гипертриглицеридемия
ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка
ИА – индекс аугментации
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ – индекса массы тела
КБС – коронарная болезнь сердца
КДР – конечный диастолический размер
КСР – конечный систолический размеры
ЛЖ – левый желудочек
МЖП – межжелудочковая перегородка
ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка
ОТС – относительная толщина стенок

ПЗТ – почечная заместительная терапия
СД – сахарный диабет
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТГ – триглицериды
ФВ – фракция выброса
ХБП – хроническая болезнь почек
ХС – холестерин
ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭхоКГ – эхокардиография
ДТ – время замедления потока

Введение

Неуклонный рост числа пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) является важной медицинской и социальной проблемой современности [1]. Пациенты, страдающие ХБП, представляют собой группу высокого сердечно-сосудистого риска, в связи с этим важное значение приобретают раннее выявление и коррекция данных осложнений и факторов риска их развития [2]. В качестве одного из факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и возможного фактора прогрессирования ХБП на сегодняшний день обсуждается гипертриглицеридемия (ГТГ) [3]. ГТГ может реализовывать свое влияние на прогрессирование ХБП путем развития интратрениального атеросклероза

и через токсическое влияние липидных частиц на структуры нефрона [4]. Как показано, уровень триглицеридов (ТГ) сыворотки крови повышается уже на ранних стадиях ХБП, причем наиболее высокие уровни ТГ выявляются у больных с нефротическим синдромом и у лиц, получающих почечную заместительную терапию (ПЗТ) [5]. Это происходит за счет уменьшения активности ферментов липопротеинлипазы и печеночной триацилглицеринлипазы. В условиях ГТГ при почечной дисфункции усиливается выработка провоспалительных цитокинов и усугубляется протеинурия, что способствует прогрессированию ХБП и дополнительно увеличивает сердечно-сосудистого риска [6]. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) индуцирует развитие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), частота и выраженность которой определяют прогноз при ХБП [7]. Структурно-функциональные изменения сердца при ХБП, прежде всего гипертрофия и изменение геометрии левого желудочка (ЛЖ), с одной стороны, рассматриваются как осложнение, а с другой – как фактор прогрессирования почечной дисфункции [8, 9]. Сочетание ГТГ и ГЛЖ в общей популяции людей изучено достаточно. Однако работ, где рассматривались бы значение ГТГ как фак-

Сведения об авторах:

Сабиров Ибрагим Самижонович – д.м.н., проф., член правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана, зав. каф. терапии №2 специальности «Лечебное дело» КРСУ им. Б.Н. Ельцина
Фомин Виктор Викторович – член-корр. РАН, д.м.н., проф., зав. каф. факультетской терапии № 1, проректор по клинической работе и дополнительному профессиональному образованию ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Айтбаев Куваныч Авеневич – д.м.н., проф., член правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана, зав. лаб. патологической физиологии НИИ молекулярной биологии и медицины
Муркамилова Жамила Абдиллимовна – врач-нефролог, терапевт Центра семейной медицины №7

Контактная информация:

Муркамилов Илхом Торобекович – к.м.н., председатель правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана, и.о. доц. каф. факультетской терапии КГМА им. И.К. Ахунбаева; тел.: +9(9655)722-19-83; e-mail: murkamilov.i@mail.ru

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика групп пациентов, включенных в исследование, *n* (%)

Нозологические формы	1-я группа (ХБП)	2-я группа (ХБП+ ГТГ)	<i>p</i>
Бронхиальная астма	11 (11,2)	6 (11,1)	0,985
Гипертоническая болезнь	34 (34,6)	23 (42,5)	0,330
Коронарная болезнь сердца	16 (16,3)	18 (33,3)	0,015
Подагра	2 (1,8)	2 (3,7)	0,005
СД 2-го типа	9 (9,1)	14 (25,9)	0,005
Сочетание СД 2-го типа и гипертонической болезни, КБС и подагры	27 (27,5)	45 (83,3)	0,005
Хроническая обструктивная болезнь легких	7 (7,1)	3 (5,5)	0,047
Хронический гломерулонефрит	10 (10,2)	7 (12,9)	0,702
Хронический пиелонефрит	6 (6,1)	2 (3,7)	0,018
Цереброваскулярные заболевания	7 (7,1)	5 (9,2)	0,005
Гиперурикемия	25 (25,5)	32 (59,2)	0,005

Примечание. КБС – коронарная болезнь сердца; СД – сахарный диабет.

тора риска почечной дисфункции и ССЗ при ХБП, немного, что диктует необходимость продолжения исследований в данном направлении.

Цель исследования. Оценить взаимосвязь между ГТГ и типами ремоделирования ЛЖ у больных ХБП.

Материалы и методы

Работа выполнена в клинических отделениях кафедр факультетской терапии КГМА им. И.К. Ахунбаева и терапии №2 КРСУ им. Б.Н. Ельцина (Бишкек, Кыргызстан). В исследование включены 152 больных старше 18 лет с установленным диагнозом ХБП 1–3-й стадий заболевания. Средний возраст обследованных лиц составил 52,9±13,6 года. Исследование одобрено Комитетом по вопросам этики КГМА им. И.К. Ахунбаева. Критериями включения в исследование явилось наличие ХБП 1–3-й стадий. В исследование не включались лица со стадиями 4, 5 и 5Д ХБП и клапанными заболеваниями сердца. Лица, страдающие гипо- и гипертиреозом, лихорадкой, беременные женщины, а также принимающие большие дозы глюкокортикоидов и иммуносупрессивных препаратов, в настоящем исследовании не принимали участие. Нозологическая характеристика включенных в исследование больных представлена в **табл. 1**. Тип изучения – одномоментное исследование. Все обследованные лица в зависимости от содержания ТГ сыворотки крови разделены на две группы. В 1-ю группу (*n*=98) вошли больные ХБП с уровнем ТГ сыворотки крови <1,7 ммоль/л; во 2-ю (*n*=54) – больные с ХБП, где содержание ТГ сыворотки крови равнялась или превышало 1,7 ммоль/л, т. е. с наличием ГТГ. Согласно международным рекомендациям, за ХБП [10] и ГТГ [11] принимали значение ТГ сыворотки крови ≥1,7 ммоль/л, гиперурикемии – увеличение содержания мочевой кислоты >0,36 ммоль/л у женщин и >0,42 ммоль/л у мужчин [12]. Физикальное обследование включало оценку общего состояния, клиническое измерение артериального давления (АД) на обеих руках по методу Ко-

роткова в положении больного сидя, определение индекса массы тела (ИМТ), подсчет частоты сердечных сокращений (ЧСС). ИМТ рассчитывался по формуле: ИМТ = масса тела (кг)/рост² (м²). Лабораторное исследование включало в себя оценку параметров липидного спектра [общий холестерин (ХС), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и ТГ], содержание мочевой кислоты, кальция и фибриногена крови. Дополнительно у всех больных определялась концентрация цистатина С в сыворотке крови иммунотурбидиметрическим методом. Тяжесть ХБП определяли на основании СКФ, рассчитанной по методике F.J. Hoek [13]:

$$\text{СКФ} = 80,35 / \text{Цистатин С} - 4,32.$$

Инструментальная часть работы состояла из исследования параметров сосудистой жесткости и аугментации (Alp, augmentation index) с помощью аппарата «АнгиоСкан-01» (ООО «АнгиоСкан-Электроникс», Россия) [14]. Трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ) с одновременной тканевой миокардиальной доплерографией выполняли на ультразвуковом сканере Vivid Q (США) по общепринятой методике. При этом толщину стенок, размеры полости ЛЖ, диаметр выходного отдела аорты (см) и левого предсердия (см) оценивали из парастерального доступа по длинной оси ЛЖ. Измеряли толщину межжелудочковой перегородки (МЖП, см) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ, см) в диастолу, определяли конечный диастолический (КДР, см) и конечный систолический размеры (КСР, см) ЛЖ. Систолическая функция ЛЖ оценивалась по его фракции выброса (ФВ, %), которая рассчитывалась по формуле L.E. Teichholz (1976) при отсутствии зон гипо- и акинеза [15]. С целью оценки диастолической функции ЛЖ в режиме импульсной доплерографии измеряли показатели трансмитрального диастолического потока (Е/А) и времени замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT). Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывали по формуле R.V. Devereux и соавт. (1986) [16]:

$$\text{ММЛЖ (г)} = 0,8 - \{1,04 - (\text{КДР} + \text{МЖП} + \text{ЗСЛЖ})^3 - \text{КДР}^3\} + 0,6.$$

Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) определяли как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. Критерии ГЛЖ и типов ремоделирования миокарда ЛЖ определяли в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (ЕОК) от 2018 г. [17]. Для оценки ГЛЖ рассчитывали ИММЛЖ, верхнее значение нормы которого составило для женщин 95 г/м², для мужчин – 115 г/м². Относительную толщину стенок (ОТС) ЛЖ рассчитывали для каждого больного как (МЖП + ЗСЛЖ) / КДР ЛЖ. За увеличение ОТС принимали величину >0,42 [17]. Критериями концентрического и эксцентрического вариантов ГЛЖ считались значения ИММЛЖ больше нормы, ОТС >0,42 и ИММЛЖ выше нормы, но ОТС <0,42 соответственно.

Статистический анализ полученных данных осуществлялся при помощи программного пакета Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Все количественные переменные представлены в виде среднего ± стандартное отклонение, медианы и квартилей (Me [Q25; Q75]). Значимость различий между группами оценивалась с помощью *t*-критерия Стьюдента (для переменных с нормальным распределением) и теста Манна–Уитни (для переменных с непараметрическим распределением). Для определения влияния на величину СКФ и ИММЛЖ тех или иных факторов риска

Таблица 2. Клинико-лабораторные параметры обследованных пациентов с ХБП

Показатели	1-я группа – с ХБП (n=98)	2-я группа – с ХБП+ГТГ (n=54)	p
Возраст, годы	52,9±13,1	52,9±14,5	0,984
Пол, мужчины/женщины, %	64,6/64,4	35,4/35,6	0,298
Индекс массы тела, кг/м ²	28,1±5,8	30,1±5,4	0,049
Частота сердечных сокращений, уд/мин	78±13	82±15	0,171
Систолическое АД, мм рт. ст.	132±17	137±16	0,107
Диастолическое АД, мм рт. ст.	82±9	84±9	0,209
Центральное АД, мм рт. ст.	130±17	134±18	0,177
ИА, %	12,8 [-1,50; 22,20]	14,3 [-1,90; 21,7]	0,709
Индекс жесткости, %	7,6 [7,10; 8,20]	7,60 [7,30; 8,40]	0,232
Диаметр аорты, см	3,15±0,32	3,26±0,33	0,052
Продольный размер левого предсердия, см	3,68±0,50	3,81±0,44	0,135
КДР ЛЖ, см	5,05±0,44	5,11±0,53	0,547
КСР ЛЖ, см	3,42±0,5	3,24±0,4	0,672
Толщина МЖП, см	0,90±0,18	0,95±0,17	0,191
Толщина ЗСЛЖ, см	0,89±0,16	0,95±0,17	0,040
ФВ ЛЖ, %	67±8	66±9	0,252
Е/А ЛЖ, м/с	0,93±0,27	0,89±0,27	0,445
ДТ ЛЖ, мс	192±34	203±38	0,094
Относительная толщина стенок, ед.	0,356±0,068	0,378±0,011	0,126
ММЛЖ, г	169±55	183±48	0,112
ИММЛЖ, г/м ²	91±26	95±21	0,413
ГЛЖ, n (%)	26 (26,5)	28 (51,8)	0,005
Эксцентрическая ГЛЖ, n (%)	14 (53,8)	19 (67,8)	0,093
Концентрическая ГЛЖ, n (%)	12 (46,2)	9 (32,2)	0,078
Концентрическое ремоделирование ЛЖ, n (%)	2 (2,0)	7 (12,9)	0,005

Таблица 3. Параметры биохимического анализа крови у обследованных групп больных ХБП

Показатели	1-я группа (n=98)	2-я группа (n=54)	p
Общий ХС, ммоль/л	4,77 [4,08; 5,35]	5,61 [4,82; 6,57]	0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,18 [1,00; 1,35]	1,11 [0,96; 1,33]	0,314
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,13 [2,67; 3,86]	3,49 [3,00; 4,52]	0,031
ТГ, ммоль/л	1,08 [0,92; 1,34]	2,32 [1,97; 2,95]	0,001
Кальций, ммоль/л	2,14±0,35	2,21±0,22	0,235
СРБ, n (%)	23 (23,4)	29 (53,7)	0,005
Мочевая кислота, ммоль/л	0,376±0,109	0,439±0,150	0,005
Цистатин С, мг/л	1,12 [0,97; 1,30]	1,21 [1,01; 1,38]	0,095
Расчетная СКФ, мл/мин	67,05 [56,09; 78,5]	62,10 [53,90; 75,20]	0,134

применяли регрессионный анализ. Для всех видов анализа статистически значимыми считались значения $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов ХБП с и без ГТГ представлена в **табл. 1**. Среди обследованных нами подгрупп с ХБП и ГТГ доля больных, страдающих СД

2-го типа, стабильной формой коронарной болезни сердца, подагрой и их сочетанием с гипертонической болезнью, а также цереброваскулярными заболеваниями и гиперурикемией, достоверно выше по сравнению с больными, имеющими ХБП без ГТГ. Напротив, лица с хронической обструктивной болезнью легких и хроническим пиелонефритом существенно чаще встречались в 1-й подгруппе.

При общей характеристике изучаемых подгрупп отмечено, что исходно пациенты по возрасту и полу достоверно не различались (**табл. 2**). Во 2-й группе, т. е. у пациентов с ХБП и ГТГ, показатель ИМТ существенно выше ($30,1 \pm 5,4$ кг/м² vs. $28,1 \pm 5,8$ кг/м²; $p = 0,049$) чем у больных 1-й подгруппы. Стоит отметить, что какие-либо межгрупповые различия по ЧСС, уровню систолического, диастолического и центрального АД, ИА и жесткости сосудистой стенки не получено (**см. табл. 2**). По данным ЭхоКГ, показатели диаметра выносящего тракта аорты, конечного систолического и диастолического размеров ЛЖ, а также продольного размера левого предсердия, фракции выброса ЛЖ существенно не различались. Все обследованные больные в обеих подгруппах имели схожие величины ОТС, Е/А и ДТ ЛЖ. Толщина ЗСЛЖ достоверно выше у больных с ХБП и ГТГ ($0,95 \pm 0,17$ см vs. $0,89 \pm 0,16$ см; $p = 0,040$) по сравнению с лицами с ХБП при отсутствии ГТГ (**см. табл. 2**). Частота ГЛЖ существенно выше в подгруппе больных с ХБП и ГТГ по сравнению с лицами с ХБП без ГТГ (51,8% vs. 26,5%; $p = 0,005$), хотя величины ММЛЖ и ИММЛЖ значимо не различались.

Частота встречаемости типов структурной перестройки ЛЖ в двух сравниваемых подгруппах показал достоверное различие ($p < 0,05$). Так, доля больных с концентрическим

типом ремоделирования ЛЖ существенно выше среди у лиц с ХБП и ГТГ (12,9% vs. 2,0%; $p=0,005$), а частота эксцентрического и концентрического типов ремоделирования ЛЖ в обследованных нами подгрупп оказалась схожей.

На следующем этапе исследования проанализированы биохимические показатели обследованных подгрупп, результаты которых представлены в **табл. 3**. Как и следовало ожидать, в подгруппе лиц с ХБП и ГТГ медиана и межквартильный диапазон общего ХС, ТГ и ХС ЛПНП оказались существенно выше ($p<0,05$). Содержание кальция и цистатина С сыворотки крови в обеих подгруппах было равнозначным ($p>0,05$). Содержание мочевой кислоты сыворотки крови достоверно выше у больных с ХБП и ГТГ по сравнению с лицами ХБП без ГТГ ($0,439\pm 0,150$ ммоль/л vs. $0,376\pm 0,109$ ммоль/л; $p=0,005$). В подгруппе больных с ХБП и ГТГ число лиц с повышенным содержанием СРБ сыворотки крови оказалось существенно больше ($p<0,05$). Статистически значимых различий в показателях азотовыделительной функции почек в исследуемых подгруппах не получено (**см. табл. 3**).

Для уточнения ведущих показателей, оказывающих влияние на величину СКФ и ИММЛЖ у больных с ХБП и ГТГ, нами проведен многофакторный регрессионный анализ (**табл. 4**). При построении данного анализа в качестве зависимой переменной выбраны СКФ и ИММЛЖ. В качестве независимых переменных включены показатели, которые могут оказать значимое влияние на увеличение ИММЛЖ и снижение СКФ: систолическое и диастолическое АД, ИА, содержание мочевой кислоты, ХС ЛПНП и ТГ сыворотки крови. Анализ проведен в каждой подгруппе. В 1-й подгруппе (больные с ХБП без ГТГ) факторами, оказывающими влияние на величину СКФ, стали уровень систолического ($R^2=12\%$; $p=0,046$) и диастолического АД ($R^2=12\%$; $p=0,045$), концентрация мочевой кислоты ($R^2=12\%$; $p=0,005$) и ХС ЛПНП ($R^2=12\%$; $p=0,006$), тогда как у больных с ХБП и ГТГ (2-я подгруппа) на величину СКФ существенное влияние оказывали ИА ($R^2=37\%$; $p=0,024$), концентрация мочевой кислоты ($R^2=37\%$; $p=0,009$), ХС ЛПНП ($R^2=37\%$; $p=0,002$) и ТГ ($R^2=37\%$; $p=0,020$), ИММЛЖ ($R^2=37\%$; $p=0,005$; **см. табл. 4**). На следующем этапе исследования нами проведена оценка влияния клинико-лабораторных параметров на величину ИММЛЖ у больных с ХБП при его сочетании с ГТГ. В 1-й подгруппе (больные с ХБП без ГТГ) факторами, оказывающими влияние на величину ИММЛЖ, стали ИА ($R^2=19\%$; $p=0,045$) и СКФ ($R^2=19\%$; $p=0,038$), тогда как у больных с ХБП и ГТГ (2-я подгруппа) на величину ИММЛЖ оказывали влияние уровни систолического ($R^2=28\%$; $p=0,016$) и диастолического АД ($R^2=28\%$; $p=0,023$), ИА ($R^2=28\%$; $p=0,041$), концентрация мочевой кислоты ($R^2=28\%$; $p=0,020$), ХС ЛПНП ($R^2=28\%$; $p=0,032$) и ТГ ($R^2=28\%$; $p=0,017$), а также СКФ ($R^2=28\%$; $p=0,007$; **см. табл. 4**).

Обсуждение

Несмотря на успехи в изучении заболеваний, лежащих в основе ХБП, прогноз у этой категории пациентов остается неблагоприятным. Концентрация богатых ТГ липопротеинов повышается в плазме крови уже на ранних стадиях ХБП, еще при нормальных значениях креатинина [18]. ГТГ – наиболее частый вариант дислипидемии у пациентов с патологией почек [1, 4, 10]. Полагают, что сочетание ГТГ и увеличения ИММЛЖ с изменением его геометрии связано с дальнейшим снижением почечной функции и риском смертности, особенно на терминальных стадиях ХБП [19].

Таблица 4. Результаты регрессионного анализа, влияющие на величину СКФ и ИММЛЖ в двух группах

Независимые переменные	СКФ, мл/мин			
	ХБП (n=98) $R^2=12\%$		ХБП + ГТГ (n=54) $R^2=37\%$	
	β	p	β	p
Систолическое АД, мм рт. ст.	0,17	0,046	–	–
Диастолическое АД, мм рт. ст.	0,12	0,045	–	–
ИА, %	–	–	0,37	0,024
Мочевая кислота, ммоль/л	0,67	0,005	0,36	0,009
ХС ЛПНП, ммоль/л	0,20	0,006	0,27	0,002
ТГ, ммоль/л	–	–	0,39	0,020
ИММЛЖ, г/м ²	–	–	0,09	0,005
Независимые переменные	ИММЛЖ, гр/м ²			
	ХБП (n=98) $R^2=19\%$		ХБП + ГТГ (n=54) $R^2=28\%$	
	β	p	β	p
Систолическое АД, мм рт. ст.	–	–	0,31	0,016
Диастолическое АД, мм рт. ст.	–	–	0,51	0,023
ИА, %	0,16	0,045	0,28	0,041
Мочевая кислота, ммоль/л	–	–	0,16	0,020
ХС ЛПНП, ммоль/л	–	–	0,42	0,032
ТГ, ммоль/л	–	–	0,29	0,017
Расчетная СКФ, мл/мин	0,18	0,038	0,49	0,007

У пациентов терапевтического профиля ГТГ имеет двойное значение. Во-первых, она служит важным фактором развития и течения мультифокального атеросклероза и связанных с ним сердечно-сосудистых осложнений [20]. Во-вторых, повышение уровня ТГ прямо связано с риском развития почечной дисфункции [6]. Вместе с тем высокий уровень ТГ нередко сочетается с низким уровнем ХС ЛПВП и высоким содержанием ХС ЛПНП. Данный факт вполне согласуется и с нашими результатами. Так, в нашей работе в подгруппе больных с ХБП и ГТГ отмечалось статистически значимое увеличение концентрации общего ХС и ХС ЛПНП. Рядом исследований установлено, что повышенный уровень ТГ сыворотки крови ассоциируется с возникновением ССЗ [21]. По нашим данным, у пациентов с ХБП и ГТГ СКФ и концентрация цистатина С сыворотки крови достоверно не различались. Возможно, это связано с объемом выборки в исследуемых подгруппах, с одной стороны, и наличием ХБП 1–3-й стадии заболевания – с другой. Роль цистатина С сыворотки крови в развитии кардио- и цереброваскулярных заболеваний изложены в ранее проведенных нами работах [22]. Известно, что в структуре сердечно-сосудистых осложнений у больных с ХБП важная роль отводится ГЛЖ, так как у этой категории лиц гораздо часто встречается ГЛЖ, а ожидаемая продолжительность жизни с левожелудочковой гипертрофией достоверно сокращается [7–9]. В возникновение ГЛЖ у больных, страдающих ХБП, возможно, вносит свой вклад и ГТГ [23], что подтверждается и в нашем исследовании. Так, содержание ТГ сыворотки крови оказывало влияние на величину ИММЛЖ в подгруппе больных с ХБП и ГТГ ($R^2=28\%$; $p=0,017$). Наличие ГТГ стимулирует образование молекул адгезии, прилипание лейкоцитов к поверхности эндотелия, повышает секреторную

активность и пролиферацию макрофагов в атеросклеротической бляшке, активирует миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток. Следствием указанных эффектов является развитие эндотелиальной дисфункции, повышение жесткости сосудистой стенки и миокарда [24]. Атеросклеротические изменения артериального русла приводят к ишемии кардиомиоцитов, активации процессов некроза и апоптоза [20, 24]. Снижение количества функционирующих кардиомиоцитов, интерстициальное ремоделирование сопровождаются развитием как систолической, так и диастолической дисфункции миокарда [24]. Нами обнаружена достоверная прямая связь величины ИА с ИММЛЖ, а также СКФ во 2-й подгруппе больных.

Полученные достоверные различия уровня СРБ сыворотки крови у больных с ХБП и ГТГ свидетельствуют о формировании сосудистой жесткости и прогрессирования нарушений функционального состояния эндотелия [25]. В ряде исследований установлена прямая взаимосвязь между увеличением ИА и уровнем систолического АД [26]. Показана тесная взаимосвязь показателей липидного спектра крови с показателями жесткости сосудов [27].

Повышение жесткости крупных артерий играет важную роль в патогенезе многих ССЗ, и в первую очередь – в развитии АГ [27]. С другой стороны, повышение АД вызывает изменения сосудистой стенки, в том числе с развитием артериосклероза, что может приводить к повышению артериальной жесткости почечных артерий [28].

ИА является суррогатным показателем жесткости артерий и определяет состояние сосудистого русла от центральных артерий до микроциркуляторного русла [28]. В результате прироста ИА возрастает нагрузка на ЛЖ, что, безусловно, приводит к развитию ГЛЖ [28, 29].

Концентрическое ремоделирование и гипертрофия ЛЖ считаются самым неблагоприятным типом структурной перестройки миокарда, с которым связано наибольшее число осложнений [30]. Роль ГЛЖ и ее взаимосвязь с клинико-лабораторными проявлениями ХБП на додиализной стадии продолжают изучаться. Согласно результатам нашего исследования (см. табл. 4), у больных с ХБП и ГТГ на развитие ГЛЖ помимо других факторов оказывало свое влияние и содержание ТГ сыворотки крови. Негативное влияние указанных клинико-лабораторных параметров (см. табл. 4) на миокард ЛЖ проявлялось ростом числа пациентов с концентрическим типом ГЛЖ в 1-й подгруппе, а с эксцентрическим типом ее гипертрофии и концентрическим ремоделированием – во 2-й, т. е. у больных с ХБП и ГТГ.

Заключение

Таким образом, на данном этапе, на основе полученных нами данных, прослеживается определенная взаимосвязь между ГТГ и типами структурной перестройки миокарда ЛЖ. При ХБП и наличии ГТГ достоверно чаще встречаются концентрическое ремоделирование и ГЛЖ, гиперурикемия и повышение СРБ сыворотки крови. В этой же когорте больных факторами, влияющими на СКФ, являлись: значения ИА, концентрации мочевой кислоты, ХС ЛПНП и ИММЛЖ. На величину ИММЛЖ наибольшее влияние оказывали уровень систолического и диастолического АД, ИА, концентрация мочевой кислоты, ХС ЛПНП и СКФ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мухин Н.А. Нефрология. Национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 608 с. [Mukhin NA. *Nefrologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Nephrology. National guideline. Brief edition. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. 608 p. (In Russ.)].
2. Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. *Российский кардиологический журнал*. 2014;(8):7-37 [Moiseev VS, Mukhin NA, Smirnov AV, et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: strategies for cardio-nephroprotection. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal=Russian Cardiology Journal*. 2014;(8):7-37 (In Russ.)].
3. Penno G, Solini A, Zoppini G, Fondelli C, Trevisan R, Vedovato M, Orsi E. Hypertriglyceridemia is independently associated with renal, but not retinal complications in subjects with type 2 diabetes: a cross-sectional analysis of the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicenter Study. *PLoS One*. 2015;10(5):e0125512. doi: 10.1371/journal.pone.0125512
4. Tannock L. Dyslipidemia in chronic kidney disease. Endotext [Internet]. MDText.com, Inc., 2018.
5. Bhowmik D, Tiwari SC. Metabolic syndrome and chronic kidney disease. *Indian J Nephrol*. 2008;18(1):1-4. doi: 10.4103/0971-4065.41279
6. Blaton V. Dyslipidemia at chronic renal failure. *EJIFCC*. 2009;20(1):59-66. PMID: 27683328
7. Волгина Г.В. Гипертрофия левого желудочка сердца у больных с додиализной хронической почечной недостаточностью. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2002;(4):68-75 [Volgina GV. Hypertrophy of the left stomach of the heart in patients with predialysis chronic renal failure. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika=Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2002;(4):68-75 (In Russ.)].
8. Wu QS, He Q, He JQ, Chao J, Wang WY, Zhou Y, Chen JF. The role of mitofilin in left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *Renal Failure*. 2018;40(1):252-8. doi: 10.1080/0886022X.2018.1456455
9. Томилина Н.А., Гендлин Г.Е., Жидкова Д.А., Тронина О.А., Федорова Н.Д. Гипертрофия миокарда левого желудочка после трансплантации почки: факторы риска и возможности регресса. *Терапевтический архив*. 2009;81(8):42-8 [Tomilina NA, Gendlin GE, Zhidkova DA, Tronina OA, Fedorova ND. Left ventricular myocardial hypertrophy after transplantation of the kidney: risk factors and possible regress. *Therapeutic Archive*. 2009;81(8):42-8 (In Russ.)].
10. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:S1-266.
11. Catapano AL, Graham I, De Backer G и др. Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(5):7-77 [Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(5):7-77 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2017-5-7-77
12. Елисеев М.С. Новые международные рекомендации по диагностике и лечению подагры. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(2):141-6 [Eliseev MS. New international recommendations for the diagnosis and treatment of gout. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):141-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-141-146
13. Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(10):2024-31. doi: 10.1093/ndt/fgf349
14. Парфенов А.С. Ранняя диагностика сердечно-сосудистых заболеваний с использованием аппаратно-программного комплекса «Ангиоскан-01». *Поликлиника*. 2012;2(1):70-4 [Parfenov AS. Early diagnosis of cardiovascular diseases using hardware-software complex "Angioscan-01". *Poliklinika*. 2012;2(1):70-4 (In Russ.)].

15. Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. *Am J Cardiol.* 1976;37(1):7-11. doi: 10.1016/0002-9149(76)90491-4
16. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation.* 1977;55(4):613-8. PMID: 138494
17. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, Kahan T. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36(10):1953-2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940
18. Колина И.Б., Ставровская Е.В., Шилов Е.М. Дислипидемия и хронические прогрессирующие заболевания почек. *Терапевтический архив.* 2004;76(9):75-7 [Colina IB, Stavrovskaya EV, Shilov EM. Dyslipidemia, and chronic progressive renal disease. *Therapeutic Archive.* 2004;76(9):75-7 (In Russ.)].
19. Bulbul MC, Bulbul MC, Dageel T, Afsar B, Ulu NN, Kuwabara M, Covic A, Kanbay M. Disorders of lipid metabolism in chronic kidney disease. *Blood Purification.* 2018;46(2):144-52. doi: 10.1159/000488816
20. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2011;1(2):48-56 [Aronov DM, Lupanov VP. Atherosclerosis and coronary heart disease: some aspects of pathogenesis. *Atherosclerosis i Dislipidemii = The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias.* 2011;1(2):48-56 (In Russ.)].
21. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, Lesnik P. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *European Heart J.* 2011;32(11):1345-61. doi: 10.1093/eurheartj/ehr112
22. Муркамилов И.Т., Фомин В.В., Айтбаев К.А. и др. Содержание цистатина С плазмы крови и его взаимосвязь с аугментационным индексом и центральным артериальным давлением у пациентов терапевтического профиля. *Клиническая нефрология.* 2018;(3):31-40 [Murkamilov IT, Fomin VV, Aitbaev KA, et al. Blood plasma cystatin C level and its relationship with the augmentation index and central arterial pressure in therapeutic patients. *Klinicheskaya nefrologiya=Clinical nephrology.* 2018;(3):31-40 (In Russ.)]. doi: 10.18565/nephrology.20183.31-40
23. Lanktree MB, Thériault S, Walsh M, Paré G. HDL cholesterol, LDL cholesterol, and triglycerides as risk factors for CKD: a Mendelian Randomization Study. *Am J Kidney Dis.* 2018;71(2):166-72. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.06.011
24. Mottram PM, Haluska BA, Leano R, Carlier S, Case C, Marwick TH. Relation of arterial stiffness to diastolic dysfunction in hypertensive heart disease. *Heart.* 2005;91(12):1551-6. doi: 10.1136/hrt.2004.046805
25. Badimon L, Peña E, Arderiu G, Padró T, Slevin M, Vilahur G, Chiva-Blanch G. C-reactive protein in atherothrombosis and angiogenesis. *Frontiers Immunol.* 2018;9:430. doi: 10.3389/fimmu.2018.00430
26. O'Rourke M. Arterial stiffness, systolic blood pressure, and logical treatment of arterial hypertension. *Hypertension.* 1990;15(4):339-47. doi: 10.1161/01.HYP.15.4.339
27. Nardi E, Geraci G, Schillaci MK, Cottone S. The relationships between lipid ratios and arterial stiffness. *J Clin Hypertens.* 2017;19(8):777-9. doi: 10.1111/jch.13030
28. London GM. Arterial stiffness in chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Blood Purification.* 2018;45(1-3):154-8. doi: 10.1159/000485146
29. Segall L, Nistor I, Covic A. Heart failure in patients with chronic kidney disease: a systematic integrative review. *BioMed Res Intern.* 2014;2014:937398. doi: 10.1155/2014/937398
30. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Сафарова А.Ф. и др. Эхокардиографическая оценка фиброза миокарда у молодых мужчин с артериальной гипертонией и разными типами ремоделирования левого желудочка. *Кардиология.* 2011;51(2):34-9 [Kobalava ZhD, Kotovskaya YuV, Safarova AF, et al. Echocardiographic assessment of myocardial fibrosis in young men with arterial hypertension and different types of left ventricular remodeling. *Kardiologiya=Cardiology.* 2011;51(2):34-9 (In Russ.)].

Поступила 04.06.2018

Трудности диагностики синдрома «аорто-мезентериального пинцета» у пациентки с макрогематурией

Е.В. Григорьев¹, М.Н. Сеничкина¹, А.А. Майорова¹, О.А. Киселева²

¹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия;
²ГУЗ «Областная клиническая больница», Саратов, Россия

Аннотация

Представлено клиническое наблюдение пациентки с редкой патологией — синдромом «аорто-мезентериального пинцета». Описаны трудности верификации диагноза.

Ключевые слова: синдром аорто-мезентериального пинцета, макрогематурия.

Для цитирования: Григорьева Е.В., Сеничкина М.Н., Майорова А.А., Киселева О.А. Трудности диагностики синдрома «аорто-мезентериального пинцета» у пациентки с макрогематурией. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (6): 100–102. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000161

Difficulties in diagnosing the syndrome of "aorto-mesenteric tweezers" (nutcracker syndrome) in a patient with macrohematuria

E.V. Grigoryeva¹, M.N. Senichkina¹, A.A. Maiorova¹, O.A. Kiseleva²

¹V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation, Saratov, Russian Federation;
²Saratov Regional Clinical Hospital, Saratov, Russia

The clinical observation of a patient with a rare pathology – "nutcracker syndrome". Difficulties of diagnosis verification are described.

Keywords: nutcracker syndrom, macrohematuria.

For citation: Grigoryeva E.V., Senichkina M.N., Maiorova A.A., Kiseleva O.A. Difficulties in diagnosing the syndrome of "aorto-mesenteric tweezers" (nutcracker syndrome) in a patient with macrohematuria. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (6): 100–102. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000161

КТ – компьютерная томография
ОАК – общий анализ крови

ОАМ – общий анализ мочи

Гематурия – один из ведущих симптомов в клинической картине заболеваний мочевыводящих путей и почек. Степень выраженности гематурии варьирует от единичных эритроцитов до макрогематурии. Макрогематурия встречается значительно реже и свидетельствует о серьезной патологии мочеполовой системы. Наиболее частая причина макрогематурии – патология мочевыводящих путей (мочекаменная болезнь, опухоли почек и мочевыводящих путей, туберкулез, травматическое повреждение мочеполовой системы), реже – гломерулярные заболевания: острый гломерулонефрит, хронические гломерулонефриты, гломерулонефриты при системных васкулитах и системных заболеваниях соединительной ткани. Реже причиной макрогематурии являются особенности строения и расположения сосудистой системы почек, тромбозы почечных вен, патология системы гемостаза. Многообразие причин макрогематурии требует проведения тщательного диагностического поиска. Достаточно часто генез макрогематурии остается неуточненным, наиболее вероятно это обусловлено ограниченными диагностическими возможностями стационаров и поликлиник. Особенно это касается патологии сосудистой системы почек [1].

Синдром «аорто-мезентериального пинцета» – редко встречающаяся патология, субстратом которой является сдавление левой почечной вены между верхней брыжеечной артерией и аортой. В большинстве случаев это обусловлено врожденными анатомическими особенностями строения сосудистой системы почки, но в некоторых случаях может возникнуть под действием внешних факторов, таких как вы-

раженное опущение левой почки или выраженный фиброзный процесс в области отхождения верхней брыжеечной артерии. Первым описали клинические признаки заболевания A.R. El-Sadr и E. Mina в 1950 г. [2]. Синдром «аорто-мезентериального пинцета» чаще встречается у молодых женщин (от 20 до 40 лет). Ведущее клиническое проявление – макрогематурия, часто присутствуют симптомы, обусловленные венозным полнокровием (тянущие боли в левой поясничной области, варикоцеле, дисменорея). Выраженность симптомов нарастает в положении стоя и уменьшается при переходе в горизонтальное положение [3–6]. Недостаточный опыт ведения пациентов с синдромом «аорто-мезентериального пинцета» создает определенные трудности в его диагностике и лечении. Это подчеркивает актуальность представленного клинического наблюдения.

Пациентка А., 25 лет. Впервые макрогематурия появилась в августе 2015 г. без видимой причины, пациентка обследовалась и наблюдалась у уролога. Общий анализ мочи (ОАМ): удельный вес – 1022, белок – отрицательный, эритроциты сплошь покрывают все поля зрения; общий анализ крови (ОАК): эритроциты $3,2 \cdot 10^{12}/л$, Hb 10^8 г/л, тромбоциты $325 \cdot 10^9/л$, лейкоциты $8,2 \cdot 10^9/л$, СОЭ 12 мм/ч. Экскреторная урография – признаки двустороннего нефроптоза 1-й ст., что расценено как причина макрогематурии, рекомендовано ношение бандажа, прием растительных уросептиков в осенне-весенний период, прибавка массы тела 4–5 кг. Пациентка все рекомендации соблюдала, однако макрогемату-

рия сохранялась. Макрогематурия в течение всего периода наблюдения не сопровождалась болевым синдромом. В апреле 2017 г. выполнена МРТ почек, забрюшинного пространства, органов малого таза (рентгеноконтрастный препарат не вводился): в средней трети паренхимы левой почки – жидкостное образование округлой формы с четкими ровными контурами, гиперинтенсивного МР-сигнала по T2, гипоинтенсивного по T1, диаметром 0,3 см. Заключение: киста левой почки. Выполнялось исследование мочи методом полимеразной цепной реакции на микобактерии туберкулеза – результат отрицательный, диаскин-тест – результат отрицательный; цистоскопия: патологии мочевого пузыря не выявлено, из левого мочеточника вытекает моча, окрашенная в красный цвет; ОАМ – макрогематурия.

В августе 2017 г. пациентка госпитализирована в отделение нефрологии Областной клинической больницы г. Саратова с диагнозом: хронический гломерулонефрит, гематурическая форма. При объективном осмотре: состояние удовлетворительное, кожные покровы несколько бледные, отеков нет, масса тела 59 кг, рост 175 см. Данные лабораторных методов обследования: ОАК – лейкоциты $4,3 \cdot 10^9/\text{л}$, эритроциты $4,2 \cdot 10^{12}/\text{л}$, Hb 98 г/л, MCV 71 fl (норма 78–102), MCH 23,4 pg (норма 27–34), тромбоциты $248 \cdot 10^9/\text{л}$, СОЭ 9 мм/ч. Биохимический анализ крови: общий белок 71 г/л, альбумины 41 г/л, мочевины 3,6 ммоль/л, креатинин 85 мкмоль/л (расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ – 97 мл/мин/1,73 м²), глюкоза 4,5 ммоль/л, холестерин 3,8 ммоль/л, общий билирубин 14 мкмоль/л. Коагулограмма: активированное частичное тромбопластиновое время 32,1 с (норма 24–34 с), фибриноген КЛАУС 3,0 г/л (норма 2–4 г/л), протромбиновое время – 15,1 с (норма 14–18 с). ОАМ: удельный вес 1030, белок 0,3 г/л, рН 5,5, лейкоциты 10–14 п/зр., эритроциты покрывают все поля зрения; проба Нечипоренко – эритроциты сплошь, густо покрывают все поля зрения, подсчет невозможен; бактериурия – в 1 мл мочи роста микроорганизмов не обнаружено; суточная протеинурия – диурез 1 л, белок 0,18 г; двухстаканная проба – во всех пробах эритроциты сплошь покрывают все поля зрения. Инструментальные методы обследования: УЗИ почек – положение и размеры почек в норме, толщина паренхимы справа 15 мм, слева 16 мм, структура паренхимы диффузно-неоднородная, эхогенность несколько повышена, чашечно-лоханочная система не расширена, конкрементов нет. Дуплексное исследование сосудов почек – признаков стеноза почечных артерий не выявлено, внутривенный кровоток не нарушен. Обзорная и экскреторная урография: тени, подозрительные на конкременты, не определяются, почки выделяют контраст своевременно, обычных размеров, положения и формы. Справа и слева внутренние полости не деформированы, не расширены, шейки гипотоничны, чашечки не изменены. Мочеточник проходим, обычного калибра, в средней трети линейные тени добавочных сосудов. Мочевой пузырь однородный, контуры ровные, четкие, седловидной формы. Подвижность почек: справа – 6 см, слева – 4,5 см. Заключение: выделительная функция почек сохранена. Двусторонний нефроптоз.

Сведения об авторах:

Сеничкина Марина Николаевна – студентка 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И. Разумовского»

Майорова Анна Александровна – студентка 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И. Разумовского»

Киселева Ольга Анатольевна – врач-рентгенолог ГУЗ «Областная клиническая больница»

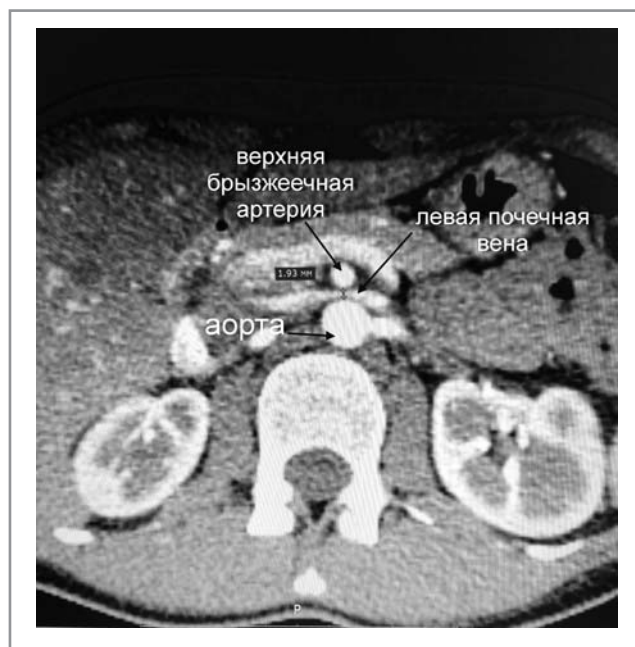


Рис. 1. КТ в режиме ангиографии брюшного отдела аорты и ее ветвей. Горизонтальный срез. Сужение левой почечной вены между верхней брызжеечной артерией и аортой.



Рис. 2. КТ в режиме ангиографии брюшного отдела аорты и ее ветвей. Сагитальный срез. Сдавление левой почечной вены между аортой и верхней брызжеечной артерией.

Контактная информация:

Григорьева Елена Вячеславовна – доц. каф. госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И. Разумовского»; тел.: +7(927)133-44-44; e-mail: lek133@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6064-560x

В ходе проведенных исследований причина макрогематурии оставалась неуточненной, поэтому выполнена компьютерная томография (КТ) в режиме ангиографии брюшного отдела аорты и ее ветвей. На серии томограмм диаметр брюшной аорты на уровне чревного ствола – 18 мм, на уровне почечных артерий – 16 мм, на уровне бифуркации на подвздошные артерии – 15 мм. Обращает на себя внимание сужение левой почечной вены между верхней брыжечной артерией и аортой до 1,93 мм на протяжении 7 мм (рис. 1, 2). В дистальных отделах левая почечная вена диаметром до 10 мм. Заключение: синдром «аорто-мезентериального пинцета».

На основании полученных данных поставлен диагноз. Основное заболевание: синдром патологического аорто-мезентериального пинцета. Осложнения: макрогематурия, постгеморрагическая анемия легкой степени.

Пациентка направлена на лечение в ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, выполнено оперативное лечение (декомпрессия левой почечной артерии, транслокация левой почечной вены). Клинически макрогематурия купировалась. При контрольном исследовании общего анализа мочи и крови патологии не выявлено.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует трудности диагностики причины макрогематурии, проведения дифференциально-диагностического поиска, редкую патологию сосудистой системы почек – синдром патологического «аорто-мезентериального пинцета». Настоячивое обследование, верификация диагноза и хирургическая коррекция сосудистой системы почки привели к полному выздоровлению пациентки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Белый Л.Е., Коньшин И.И. Макрогематурия: от симптома к диагнозу. *Врач скорой помощи*. 2012;(3):43-7 [Belyj LE, Kon'shin II. Macrohematuria: from symptom to diagnosis. *Vrach skoroj pomoshchi*. 2012;(3):43-7 (In Russ.)].
2. El-Sadr AR, Mina E. Anatomical and surgical aspects of the operative management of varicoceles. *Urol Cutan Rev*. 1950;54:257-62.
3. Хартинг О. Синдром сдавления левой почечной вены в аорто-мезентериальном пинцете (nutcracker syndrome). *Флеболомфология*. 2010;36:10-3 [Harting O. A syndrome of compression of the left renal vein to aorta-mesenteric tweezers (nutcracker syndrome). *Flebologiya*. 2010;36:10-3 (In Russ.)].
4. Жуков О.Б., Верзин А.В., Пеньков П.Л. Регионарная почечная венозная гипертензия и левостороннее варикоцеле. *Андрология и генитальная хирургия*. 2013;14(3):29-37 [Zukov OB, Verzin AV, Penkov PL. Regional renal hypertension and left-sided varicocele. *Andrologiya i genital'naya hirurgiya*. 2013;14(3):29-37 (In Russ.)].
5. Gulleroglu K, Gulleroglu B, Baskin E. Nutcracker syndrome. *World J Nephrol*. 2014 Nov 6;3(4):277-81. doi: 10.5527/wjn.v3.i4.27
6. Yadav P, Lal H, Verma P, Mourya C. Vascular compression of left renal vein: the nutcracker phenomenon. *BMJ Case Rep*. 2016 Nov 21;2016. pii: bcr2016218134. doi: 0.1136/bcr-2016-218134

Поступила 24.11.2018

Миокардит предсердий у пациентки с артериитом Такаясу

А.А. Сафиуллина¹, Т.М. Ускач^{1,2}, И.В. Жиров^{1,2}, О.А. Погорелова¹, О.В. Стукалова^{1,2}, С.А. Гаман¹, В.В. Грамович¹, П.И. Новиков³, С.Н. Терешенко^{1,2}

¹Научно-исследовательский институт кардиологии им. А.А. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

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

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Артериит Такаясу относится к группе системных васкулитов с преимущественным поражением сосудов крупного калибра и развитием стенозирования их просвета. В мировой практике для установления диагноза артериита Такаясу применяют критерии, предложенные Американской коллегией ревматологов. В настоящее время отсутствуют рандомизированные клинические испытания, касающиеся этого заболевания, и диагностика и лечение пациентов основаны на данных ряда небольших исследований, серии клинических случаев и мнении экспертов. Описанное клиническое наблюдение пациентки с артериитом Такаясу представляет интерес в связи с выявленным миокардитом предсердий при проведении МРТ-диагностики сердца с контрастированием, что позволяет обсуждать вопрос о целесообразности выполнения данной визуализирующей методики в сложных и сомнительных случаях.

Ключевые слова: артериит Такаясу, миокардит предсердий, магнитно-резонансная томография.

Для цитирования: Сафиуллина А.А., Ускач Т.М., Жиров И.В. и др. Миокардит предсердий у пациентки с артериитом Такаясу. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (6): 103–109. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000047

Atrial myocarditis in a patient with Takayasu arteritis

A.A. Safiullina¹, T.M. Uskach^{1,2}, I.V. Zhironov^{1,2}, O.A. Pogorelova¹, O.V. Stukalova^{1,2}, S.A. Gaman¹, V.V. Gramovich¹, P.I. Novikov³, S.N. Tereshchenko^{1,2}

¹National Medical Research Center of Cardiology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

Takayasu arteritis belongs to the group of systemic vasculitis with a predominant lesion of large-caliber vessels and the development of stenosis of their lumen. In world practice, to establish the diagnosis of arteritis Takayasu apply the criteria proposed by the American College of rheumatologists. Currently, there are no randomized clinical trials related to the disease, and the diagnosis and treatment of patients are based on a number of small studies, a series of clinical cases and expert opinion. The described clinical observation of a patient with Takayasu arteritis is of interest in connection with the detected atrial myocarditis during MRI diagnosis of the heart with contrast, which allows us to discuss the feasibility of this imaging technique in complex and doubtful cases.

Keywords: Takayasu's arteritis, atrial myocarditis, magnetic resonance imaging.

For citation: Safiullina A.A., Uskach T.M., Zhironov I.V., et al. Atrial myocarditis in a patient with Takayasu arteritis. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (6): 103–109. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000047

АД – артериальное давление
ДС – дуплексное сканирование
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ЛЖ – левый желудочек
ЛП – левое предсердие
МР – магнитно-резонансный

МРТ – магнитно-резонансная томография
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
ОСА – общая сонная артерия
ФВ – фракция выброса
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиография
ЭхоКГ – эхокардиография

Артериит Такаясу является хроническим неспецифическим воспалительным заболеванием и относится к группе системных васкулитов с преимущественным поражением сосудов крупного калибра – аорты, ее основных ветвей и легочных артерий с развитием стенозирования их просвета [1]. Впервые данное состояние было описано японским врачом М. Такаясу [2]. Он представил наблюдение изменения сосудов сетчатки глаза у молодой 21-летней женщины с отсутствием пульса на лучевой артерии и жалобами на снижение зрения.

Заболевание распространено по всему миру, но количество случаев в популяции варьирует в зависимости от континента, возраста и пола. Наиболее часто встречается

в странах Юго-Восточной Азии, в Японии, Индии, Китае и в странах Латинской Америки [3]. Самый высокий показатель распространенности артериита Такаясу – на уровне 40 на 1 млн – зарегистрирован в Японии, а самый низкий – 0,9 на 1 млн – в США. Недавние эпидемиологические исследования показывают, что заболевание получает все более широкое распространение в Европе (от 0,4 до 1,5 на 1 млн)[3]. Одним из главных генетических факторов, который значительно повышает риск развития артериита Такаясу, является наличие аллеля HLA-B*52, что выявлено в ряде исследований у пациентов различной этнической принадлежности [4]. Например, в Японии распространенность аллеля HLA-B*52 составляет 10%, в связи с чем имеет

место высокая заболеваемость артериита (40 на 1 млн) [4]. Наоборот, у большинства жителей Европейского континента, где частота артериита Такаюсу значительно ниже, встречаемость HLA-B*52 <2% [5]. Заболевание имеет гендерную зависимость и в 90% случаев развивается у женщин. Несмотря на то что возраст начала заболевания колеблется от младенчества до средних лет, наибольшая заболеваемость наблюдается в течение третьего десятилетия жизни [3].

Преимущественная локализация поражения также различается в зависимости от региона. В России в основном наблюдаются аортит брахиоцефальных артерий и сочетанное поражение ветвей дуги аорты и торакоабдоминального отдела аорты, в Японии распространено поражение восходящей аорты и ветвей ее дуги, в странах Юго-Восточной Азии чаще всего встречается воспаление почечных артерий и нисходящего отдела аорты [6, 7]. Артериит Такаюсу ассоциируется с высокой смертностью, которая доходит до 9% в первые 5 лет и до 16% в последующие 10 лет [8–13].

Согласно последним данным, 5-летняя выживаемость без рецидивов составляет 66%, а 10-летняя – 52% [8–13]. Однако прогноз заболевания значительно ухудшается в связи с развитием инвалидизирующих ишемических осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и центральной нервной системы. Тяжелые ишемические осложнения являются характерными для пациентов с артериитом Такаюсу. Метаанализ 35 исследований у пациентов с артериитом Такаюсу различной локализации показал, что распространенность ишемического инсульта и инфаркта миокарда составляет 8,9 и 3,4%, соответственно [14].

Как описано выше, заболевание характеризуется воспалительным повреждением крупных кровеносных сосудов. Воспалительный процесс поражает внутреннюю сосудистую стенку с прогрессированием от гранулематозного воспаления (с инфильтрирующими моноцитами и лимфоцитами) на ранних стадиях артериита Такаюсу до формирования адвентициального фиброза на поздних стадиях болезни и, в итоге, приводит к стенозу, тромбозу и формированию аневризм сосудов [15].

Клиническая картина артериита Такаюсу очень разнообразна, зависит от поражения соответствующего сосудистого

Сведения об авторах:

Ускач Татьяна Марковна – д.м.н., в.н.с. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии», проф. каф. кардиологии ФГБУ ДПО «РМАНПО»

Жиров Игорь Витальевич – д.м.н., в.н.с. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии», проф. каф. кардиологии ФГБУ ДПО «РМАНПО»

Погорелова Ольга Александровна – к.м.н., с.н.с. отд. ультразвуковых методов исследования НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Стукалова Ольга Владимировна – к.м.н., с.н.с. отд. томографии НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии», доц. каф. кардиологии ФГБУ ДПО «РМАНПО»

Гаман Светлана Анатольевна – к.м.н., н.с. отд. томографии НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Грамович Владимир Владимирович – к.м.н., с.н.с. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Новиков Павел Игоревич – к.м.н., в.н.с. ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Тереженко Сергей Николаевич – д.м.н., проф., первый заместитель генерального директора ФГБУ «НМИЦ кардиологии», руководитель отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова, зав. каф. кардиологии ФГБУ ДПО «РМАНПО»

Таблица 1. Классификационные диагностические критерии артериита Такаюсу Американской коллегии ревматологов [21]

№	Критерий
1	Возраст в дебюте заболевания 40 лет и младше
2	Перебегающая хромота. Развитие или нарастание мышечной слабости или дискомфорта в одной или более конечностях (особенно верхних).
3	Нарушение пульсации на одной или обеих плечевых артериях
4	Различие в уровнях систолического АД на руках >10 мм рт. ст.
5	Наличие систолического шума над одной или обеими подключичными артериями или брюшной аортой
6	Ангиографические изменения: сужение и/или окклюзия аорты, ее проксимальных ветвей или крупных артерий в проксимальных отделах верхних или нижних конечностей, не обусловленные атеросклерозом, фибромускулярной дисплазией или другими причинами. Эти изменения обычно фокальные или сегментарные

бассейна, т. е. варьирует в зависимости от локализации и распространения патологического процесса. В начале болезни характерны признаки активной воспалительной реакции в виде головной боли (50–70%), лихорадки (17–32%), слабости (29–56%), миалгии (30%), артралгии (28–39%), анорексии (15–34%), потери массы тела (20–25%) [16–19].

Характерным признаком артериита Такаюсу в острой фазе является болевой синдром в области пораженного сосуда. Боль в области сосудов шеи получила название «каротидиния», возможна ее иррадиация в нижнюю челюсть и область сосцевидного отростка, частота проявления данного симптома варьирует от 10 до 36% [15].

При поражении сонных артерий развивается клиническая картина цереброваскулярного синдрома, при вовлечении почечных артерий – злокачественная артериальная гипертензия, при поражении брюшной аорты наблюдается синдром перемежающейся хромоты, вовлечение в процесс коронарных артерий приводит к развитию стенокардии вплоть до инфаркта миокарда [20].

При объективном исследовании одним из наиболее частых признаков является ослабление пульса на одной или обеих лучевых артериях вплоть до полного его исчезновения, также определяется разница между систолическим артериальным давлением (АД) на правой и левой руке более чем на 10 мм рт. ст., аускультативно выслушивается шум в проекции пораженного сосуда.

На сегодняшний день в мировой практике для установления диагноза артериита Такаюсу применяют критерии, предложенные Американской коллегией ревматологов (1990) [21]. Наличие любых трех или более критериев подтверждает диагноз и характеризуется чувствительностью 91% и специфичностью 98% (табл. 1).

Традиционная ангиография в течение нескольких десятилетий была «золотым стандартом» в диагностике артериита Такаюсу, но это исследование, являясь инвазивным, имеет высокие риски развития осложнений по сравнению с другими

Контактная информация:

Сафиуллина Альфия Ахатовна – к.м.н., н.с. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»; тел.: +7(495)414-66-69; e-mail: a_safiulina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3483-4698

методами визуализации. В 2018 г. опубликованы рекомендации Европейской антиревматической лиги по применению визуализирующих методов диагностики при васкулите крупных сосудов в клинической практике. Согласно данному документу ангиография не показана для рутинной диагностики заболевания [22]. Этот метод не дает никакой информации о морфологии стенок сосудов. Основным показанием для традиционной ангиографии при артериите Такаясу в настоящее время является необходимость в проведении таких сосудистых вмешательств, как чрескожная транслюминальная баллонная ангиопластика или стентирование [22]. В зависимости от области поражения по данным ангиографии различают 6 типов артериита Такаясу [23]:

- тип I – ветви дуги аорты;
- тип IIa – восходящая аорта, дуга аорты и ее ветви;
- тип IIb – восходящая аорта, дуга аорты и ее ветви + грудная нисходящая аорта;
- тип III – грудной отдел аорты, брюшной отдел аорты и/или почечные артерии;
- тип IV – брюшной отдел аорты и/или почечные артерии;
- тип V – комбинация типа IIb + типа IV.

Важную роль в диагностике заболевания играет дуплексное сканирование. Преимуществом данной методики является возможность измерения толщины сосудистой стенки поверхностных сосудов, в частности, толщины комплекса интима-медиа сонных артерий – маркера активности воспалительного процесса [24].

Согласно рекомендациям Европейской антиревматической лиги 2018 г. у пациентов с подозрением на артериит Такаясу для оценки воспаления сосудистой стенки и/или степени стенозирования сосуда в качестве первого теста для постановки диагноза должна быть использована магнитно-резонансная томография (МРТ). МРТ с контрастным усилением и МР-ангиография позволяют оценить стенозирование сосудов и выявить морфологические и тканевые изменения в артериальной стенке [25]. Значительное утолщение стенки внутри и вокруг аорты можно наблюдать при проведении МРТ в острой фазе заболевания [26]. Утолщение стенок сосудов отмечается также в хронической стадии, что указывает на возможность определения активности заболевания на тканевом уровне с помощью этого метода [27–29]. В одном из опубликованных исследований МРТ имело 100% чувствительность и 100% специфичность для артериита Такаясу по сравнению с ангиографией. Конечно, главным ограничением МРТ является низкая доступность метода по сравнению с дуплексным сканированием (ДС) сосудов или мультиспиральной компьютерной томографией (МСКТ). Методы визуализации (МРТ, МСКТ, ДС) в настоящее время рекомендуются не только для диагностики, но и для долгосрочного мониторинга структурных повреждений сосудов, особенно для выявления стеноза, окклюзии, дилатации и/или аневризм. Частота скрининга, а также применяемый метод визуализации должны определяться на индивидуальной основе у пациентов с артериитом Такаясу [22].

Из-за отсутствия плацебо-контролируемых рандомизированных клинических испытаний лечение и ведение пациентов основаны на данных ряда небольших исследований, серии клинических случаев и мнении экспертов. Для лечения артериита Такаясу традиционно применяют кортикостероиды и иммунодепрессанты. Новые терапевтические возможности включают медицинские препараты биологического происхождения – ингибиторы фактора некроза опухоли α (инфликсимаб, цертолизумаб, этанерцепт) и интерлейкина-6 (тоцилизумаб). Данные агенты применяются у пациентов, не отвечающих на обычные иммуносупрессивные препараты. Схемы лечения биологическими препара-

тами у пациентов с с артериитом Такаясу продемонстрировали многообещающие результаты [30–33].

Представляем клиническое наблюдение пациентки с артериитом Такаясу, госпитализированной в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

Пациентка В., 46 лет, направлена в стационар с типичной клинической картиной стенокардии напряжения. При поступлении предъявляла жалобы на давящие боли за грудиной, ощущение нехватки воздуха при минимальной физической нагрузке (подъеме на второй лестничный пролет), проходящие в покое в течение нескольких минут, учащенное сердцебиение, одышку при умеренной физической нагрузке, головные боли на фоне повышения АД, максимально до 160/100 мм рт. ст.

Из анамнеза известно, что в течение 2 лет у пациентки появились дискомфорт за грудиной при умеренной физической нагрузке, повышение АД до 160/100 мм рт. ст., в анализах крови наблюдалась высокая СОЭ.

Интересным является факт связи начала заболевания с перенесенным за 3 мес до начала болей за грудиной правосторонним склеритом (воспаление склеры правого глаза). С этого момента пациентка описывает нарастание клинической картины болей за грудиной при физической нагрузке, на фоне подъемов АД, вплоть до развившегося тяжелого приступа, потребовавшего вызова бригады скорой медицинской помощи. Приступ расценен как остеохондроз позвоночника и купирован новокаиновой блокадой. Затем пациентка обратилась к кардиологу по месту жительства, где была проведена эхокардиография (ЭхоКГ), по данным которой выявлены зоны гипокинеза нижней стенки левого желудочка (ЛЖ), фракция выброса (ФВ) 60%, выставлен диагноз ишемической болезни сердца (ИБС) и назначено лечение: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), бета-блокаторы, статины, аспирина. От экстренной госпитализации в стационар пациентка отказалась. Направлена на лечение в ФГБУ «НМИЦ кардиологии». При поступлении общее состояние средней степени тяжести, температура тела 36,6 °С, кожный покров обычной окраски, гиперемия лица, аускультативно в легких выслушивалось везикулярное дыхание, хрипов не было. В области сердца шумы не выслушивались, тоны сердца ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) 100 уд/мин. Живот мягкий, безболезненный, размеры печени без отклонений от нормы, периферических отеков не было. Обращало на себя внимание ослабление пульсации на лучевой артерии справа и разница АД на обеих руках на 10 мм рт. ст. (слева – 110/70 мм рт. ст., справа – 120/70 мм рт. ст.).

На ЭКГ наблюдалась синусовая тахикардия, с ЧСС 100 уд/мин, атриовентрикулярная блокада I-й степени, отклонение электрической оси сердца влево. Очаговые изменения миокарда не определялись.

В анализах крови выявлены повышенная СОЭ (65 мм/ч), повышение высокочувствительного С-реактивного белка до 86,2 мг/л. Все остальные показатели без клинически значимых отклонений от нормальных значений.

По результатам ультразвукового ДС экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий и артерий верхних конечностей у пациентки были выявлены тубулярные стенозы правой общей сонной артерии (ОСА) на всем протяжении с максимумом стенозирования в дистальной трети до 60%, левой ОСА на протяжении с максимумом до 55%. Отмечалась «размытость» задней стенки в дистальной трети и области бифуркации правой ОСА, что, согласно данным литературы [22], свидетельствовало об активности воспалительного процесса в этой области. При исследовании правой подключичной артерии определялся стеноз в дистальной



Рис. 1. Ультразвуковое ДС правой ОСА в В-режиме, пролонгированный тубулярный стеноз правой ОСА в дистальной трети и области бифуркации. Стрелкой указана размытость задней стенки ОСА, характерная для высокой активности воспалительного процесса.

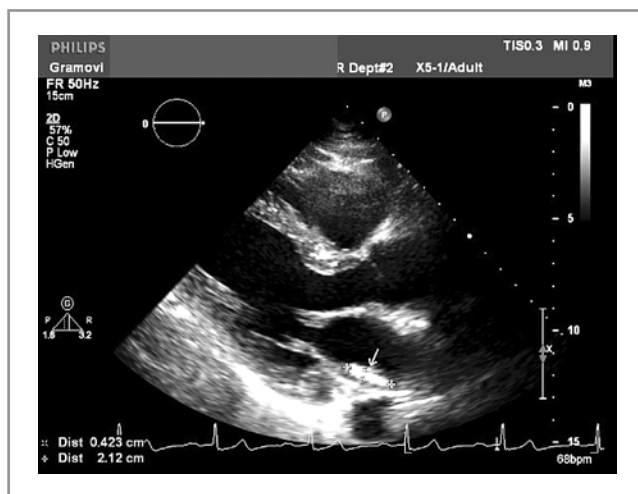


Рис. 2. ЭхоКГ-исследование сердца в 2D-режиме из парастернального доступа по длинной оси сердца у больной В. В области задней стенки ЛП отмечается интрамуральная зона повышенной эхогенности миокарда (указано стрелкой) длиной около 21 мм и толщиной около 2 мм (воспалительная инфильтрация ткани/фиброз?).

трети до 65%, переходящий на подмышечную артерию, где выявлен пролонгированный стеноз с локальным максимумом до 75% (рис. 1).

При ЭхоКГ (рис. 2) выявлено неравномерное утолщение стенки корня аорты (7–9 мм), левого предсердия (ЛП), отмечаются распространенные интрамуральные очаги повышенной эхогенности (воспалительная инфильтрация ткани/фиброз?), ФВ ЛЖ 70%, полости сердца не расширены, слабый выразенный гипокинез базального сегмента нижней стенки и базального нижнеперегородочного сегмента, начальное повышение давления в легочной артерии (СДЛА 33–35 мм рт. ст.).

Пациентке выполнена МРТ сердца с оценкой анатомии сердца, функции левых и правых отделов сердца, а также структуры миокарда. Исследование выполнялось на сверхпроводящем МР-томографе с напряженностью магнитного

поля 1,5 Т по стандартным протоколам, для оценки структуры миокарда выполнялось исследование с отсроченным контрастированием гадолиний-содержащим контрастным препаратом в дозе 0,15 мл/кг массы тела.

При МРТ обращало на себя внимание утолщение стенок восходящей аорты и дуги аорты до 10 мм, которое распространялось на начальные отделы сосудов дуги (протяженностью примерно 3 см), что приводило к равномерному уменьшению просвета правого плечевого ствола (до 8 мм), левой общей сонной артерии (до 6–7 мм), левой подключичной артерии (до 8 мм). Утолщение стенок, но менее выраженное (до 3–4 мм), выявлялось и в проксимальной части нисходящей аорты (рис. 3).

Складывалось впечатление также об утолщении начальных отделов всех коронарных артерий, однако точно оценить наличие стенозирования и степень его при МРТ не представлялось возможным. После введения контрастного препарата в отсроченную фазу отмечалось его накопление в утолщенных стенках аорты, а также контрастирование стенок легочной артерии на уровне ствола и основных ветвей. Кроме изменений грудной аорты, на томограммах определялось значительное утолщение стенок ЛП, особенно значимо – задней, толщина достигала 10–11 мм, в отсроченную фазу контрастирования стенки предсердия накапливали контрастный препарат, при этом зона накопления по толщине была меньше толщины стенки, визуализировались признаки небольшого пристеночного тромбоза (рис. 4).

Утолщение стенок и контрастирование распространялись также на устья всех легочных вен. Следует отметить, что все камеры сердца имели нормальные размеры, не было выявлено глобального или локального снижения сократимости миокарда желудочков, при раннем и отсроченном контрастировании очагового поражения миокарда желудочков не найдено

В полости перикарда в правой атриовентрикулярной борозде и вдоль боковой стенки ЛЖ определялось небольшое количество жировой ткани и жидкости, на уровне задней стенки предсердий визуализировалась неправильной формы целомическая киста перикарда размером 39×24×22 мм.

Наличие утолщения стенок, активное накопление контрастного препарата в стенках аорты, сосудов дуги аорты, легочной артерии были расценены как проявление воспалительного заболевания, т. е. аортоартериит. Изолированное утолщение и контрастирование стенок ЛП по данным МРТ соответствовали изолированному миокардиту одной камеры сердца – ЛП.

Для оценки степени стенозирования сосудов дуги аорты, а также коронарных артерий, уточнения выраженности тромбоза ЛП пациенту была выполнена МСКТ сердца и грудной аорты от уровня устьев ветвей дуги аорты до диафрагмы с ЭКГ-синхронизацией и введением йодсодержащего неионного контрастного препарата.

По данным МСКТ выявлены: эктазия восходящего отдела грудной аорты до 43–44 мм, циркулярное утолщение стенок грудной аорты до 3,8–8,5 мм, устьев и проксимальных сегментов брахиоцефальных артерий до 4,0–5,0 мм, легочной артерии до 2,0–3,2 мм, вероятно воспалительного генеза. Также выявлены кальциноз и диффузное утолщение до 2,5–5,0 мм стенок ЛП, вероятно воспалительного генеза. Признаков тромбоза полости и ушка ЛП не выявлено. В устьях коронарных артерий выявлены стенозы за счет утолщения стенки устья аорты: стеноз ствола левой коронарной артерии до 30%, устья правой коронарной артерии до 50%.

Учитывая данные визуализирующих методов, которые указывали на наличие воспалительного процесса в сосудах, был поставлен диагноз: артериит Такаюсу ИБ типа с пораже-

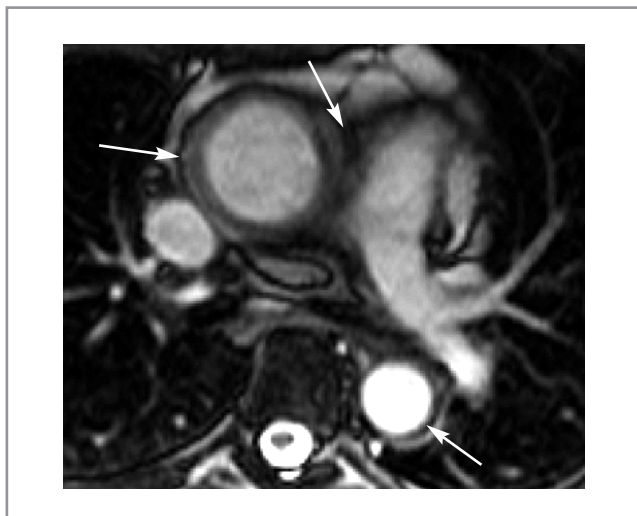


Рис. 3. МРТ, TRUE FISP, поперечная плоскость. Определяется утолщение стенок ВАО и НАО, легочной артерии.



Рис. 4. МРТ, кинопоследовательность, трехкамерное сечение. Определяется утолщение стенок ЛП.

нием грудного отдела аорты (аортит), брахиоцефальных артерий (артериит), коронарных артерий (коронариит), высокой степени активности. Миокардит предсердий. Гипертоническая болезнь 2-й стадии, степень артериальной гипертензии 1, риск 4. Диффузно-токсический зоб, эутиреоз. Поверхностный гастрит. Язвенная болезнь желудка, ремиссия.

Проведена консультация ревматолога в Клинике им. Е.М. Тареева, в ходе которой диагноз подтвержден и назначено лечение. Назначена терапия метилпреднизолоном 40 мг/сут со снижением дозы под контролем клинико-лабораторных показателей, препараты витамина D, ингибиторы протонной помпы, антиагреганты (клопидогрел). Рекомендована повторная консультация через полгода от начала терапии.

Возможно, представленный нами клинический пример является единственным. Прижизненных случаев артериита Такаясу с развитием миокардита предсердий ранее в литературе описано не было. В доступных медицинских источниках имеется указание на утолщение эндокарда ЛП, аналогичного интима аорты при аутопсии у девочки 14 лет с артериитом Такаясу [34]. Также изложен клинический случай развития хронического миокардита ЛП у пациента с ревматоидным артритом [35] Имеется описание гигантоклеточного миокардита предсердий у пациентов с фибрилляцией предсердий с основными заболеваниями в виде бронхиальной астмы, ИБС, ревматизма [36]. В мировой литературе существуют варианты миокардита ЛЖ при артериите Такаясу с развитием острой сердечной недостаточности [37].

Поводом для госпитализации пациентки в нашем примере послужила классическая картина стенокардии напряжения малых нагрузок. При осмотре пациентки нас насторожила асимметрия пульса на лучевых артериях и АД на плечевых артериях, а также выслушивание систолического шума над подключичной артерией справа. Эти данные позволили заподозрить у пациентки стенозирующее поражение сонных и подключичных артерий, вероятнее всего атеросклеротического генеза. После полученных результатов анализов крови, где были выявлены повышенная СОЭ и высокий уровень С-реактивного белка, в сочетании с данными анамнеза (правосторонний склерит) нельзя было исключить вероятность развития васкулита. Проведенное ДС сонных артерий выявило их стенозирующее поражение и в комплексе с клиническими проявлениями, характерными

для артериита Такаясу, подтвердило наш диагноз. Таким образом, врачам в рутинной клинической практике следует проявлять особую бдительность к васкулитам при выявлении асимметрии пульса и АД. По данным ЭхоКГ обращало на себя внимание утолщение ЛП, в связи с чем проведено МРТ сердца с контрастированием для уточнения генеза поражения – воспалительный или фиброзный? Выявлено воспалительное поражение миокарда ЛП, которое при рутинной ЭхоКГ не обнаружено, а также не имелось клинических проявлений данного заболевания. Таким образом, МРТ сердца с контрастированием выявила редкое поражение сердца – миокардит предсердий, что позволяет нам говорить о целесообразности выполнения данной визуализирующей методики в сложных и сомнительных случаях. В мировой ревматологической практике рекомендуют применение МРТ сердца с контрастированием для ранней и точной диагностики вовлечения сердца в патологический процесс при аутоиммунных заболеваниях [38]. Представленный клинический случай ставит очень много дискуссионных и неясных вопросов. Для нас остается предметом дискуссий тема о течении миокардита предсердий как самостоятельного заболевания или в рамках артериита Такаясу. Очень важен аспект прогноза как самого воспалительного процесса в миокарде ЛП, так и артериита Такаясу, а также влияния активности васкулита на миокардит предсердий. Очень интересна тема, касающаяся частоты развития фибрилляции предсердий и других аритмий и их влияния на течение основного заболевания. Нельзя не затронуть и роль воспаления в миокарде предсердий и влияние ее на вероятность развития миокардита желудочков.

Крайне важны и аспекты лечения миокардита предсердий. Однозначно, необходимо лечить основное заболевание и ориентироваться на степень его активности для коррекции терапии. При неадекватном ответе и сохранении высокой степени активности показано применение новых биологических препаратов, следуя современным данным о лечении заболевания. Как долго и в каких дозах требуется проведение иммуносупрессивной терапии при миокардите предсердий, если считать, что в его основе лежат такие же патофизиологические процессы, как при артериите Такаясу? Какой контроль эффективности лечения миокардита предсердий нужно проводить – повторное МРТ с контрастированием, или необходимо проведение эндомикардиальной биопсии при прогрессировании заболевания?

Получение ответов на эти вопросы возможно при накоплении случаев данной редкой патологии, что, безусловно, будет происходить по мере все большей технической обеспеченности и улучшения качества обследования. Таким образом, своевременная и правильная ди-

агностика артериита Такаюсу в настоящее время не является сложной задачей при доступности визуализирующих методик исследования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Sugiyama K, Ijiri S, Tagawa S, Shimizu K. Takayasu disease on the centenary of its discovery. *Jpn J Ophthalmol.* 2009;53:81-91. doi: 10.1007/s10384-009-0650-2
- Takayasu M. A case with peculiar changes of the central retinal vessels. *Acta Societatisophthalmologicae Japonicae.* Tokyo, 1908. P. 12, 554-5.
- Onen F, Akkoc N. Epidemiology of Takayasu arteritis. *Presse Med.* 2017;46(7-8 Pt 2):197-203. Epub 2017 Jul 26. doi: 10.1016/j.lpm.2017.05.034
- Takamura C, Ohhigashi H, Ebana Y, Isobe M. New human leukocyte antigen risk allele in Japanese patients with Takayasu arteritis. *Circ J.* 2012;76:1697-702. doi: 10.1253/circj.cj-12-0089
- González-Galarza FF, Takeshita LY, Santos EJ, Kempson F, Maia MH, Da Silva AL, Teles e Silva AL, Ghataora GS, Alfirevic A, Jones AR, et al. Allele frequency net 2015 update: New features for HLA epitopes, KIR and disease and HLA adverse drug reaction associations. *Nucleic Acids Res.* 2015;43:D784-D788. doi: 10.1093/nar/gku1166
- Kothari SS. Takayasu's arteritis in children – a review. *Imag Ped Cardiol.* 2001;3(4):4-23. doi: 10.1111/ijcp.12993
- Чихладзе Н.М., Сивакова О.А., Чазова И.Е. Клинические проявления поражения сердечнососудистой системы при неспецифическом аортоартериите. *Системные гипертензии.* 2008;(4):22-4 [Chikhladze NM, Sivakova OA, Chazova IE. Clinical manifestations of the cardiovascular system defeat with nonspecific aortoarteriitis. *Systemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension.* 2008;(4):22-4 (In Russ.)].
- Pacheco RL, Latorraca COC, de Souza AWS, Pachito DV, Riera R. Clinical interventions for Takayasu arteritis: A systematic review. *Int J Clin Pract.* 2017 Nov;71(11). doi: 10.1111/ijcp.12993
- Goel R, Danda D, Joseph G, Ravindran R, Kumar S, Jayaseelan V, Jayaseelan L, Bacon P. Longterm outcome of 251 patients with Takayasu arteritis on combination immunosuppressant therapy: single centre experience from a large tertiary care teaching hospital in Southern India. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;47:718-26. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.09.014
- Comarmond C, Biard L, Lambert M, Mekinian A, Ferfar Y, Kahn JE, Benhamou Y, Chiche L, Koskas F, Cluzel P, Hachulla E, Messas E, Resche-Rigon M, Cacoub P, Mirault T, Saadoun D; French Takayasu Network. Long-term outcomes and prognostic factors of complications in Takayasu arteritis: a multicenter study of 318 patients. *Circulation.* 2017;136:1114-22. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027094
- Schmidt J, Kermani TA, Bacani AK, Crowson CS, Cooper LT, Matteson EL, Warrington KJ. Diagnostic features, treatment, and outcomes of Takayasu arteritis in a US cohort of 126 patients. *Mayo Clin Proc.* 2013;88:822-30. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.04.025
- Park SJ, Kim HJ, Park H, Hann HJ, Kim KH, Han S, Kim Y, Ahn HS. Incidence, prevalence, mortality and causes of death in Takayasu Arteritis in Korea – a nationwide, population-based study. *Int J Cardiol.* 2017;235:100-4. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.04.013
- Subramanian R, Joy J, Balakrishnan KG. Natural history of aortoarteritis (Takayasu's disease). *Circulation.* 1989;80:429-37.
- Kim H, Barra L. Ischemic complications in Takayasu's arteritis: A meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2018 Jun;47(6):900-6. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.11.001
- Serra R, Butrico L, Fugetto F, Chibireva MD, Malva A, De Caridi G, Massara M, Barbeta A, Cannistrà M, de Franciscis S. Updates in Pathophysiology, Diagnosis and Management of Takayasu Arteritis. *Ann Vasc Surg.* 2016;35:210-25. doi: 10.1016/j.avsg.2016.02.011
- Li J, Sun F, Chen Z, Yang Y, Zhao J, Li M, Tian X, Zeng X. The clinical characteristics of Chinese Takayasu's arteritis patients: A retrospective study of 411 patients over 24 years. *Arthritis Res Ther.* 2017;19:107. doi: 10.1186/s13075-017-1307-z
- Bicakcigil M, Aksu K, Kamali S, Ozbalkan Z, Ates A, Karadag O, Ozer HT, Seyahi E, Akar S, Onen F, Cefle A, Aydin SZ, Yilmaz N, Onat AM, Cobankara V, Tunc E, Ozturk MA, Fresko I, Karaaslan Y, Akkoc N, Yücel AE, Kiraz S, Keser G, Inanc M, Direskeneli H. Takayasu's arteritis in Turkey – clinical and angiographic features of 248 patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27:S59-S64. PMID: 19646348
- Soto ME, Espinola N, Flores-Suarez LF, Reyes PA. Takayasu arteritis: Clinical features in 110 Mexican Mestizo patients and cardiovascular impact on survival and prognosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26:S9-S15. PMID: 18799047
- Alibaz-Oner F, Direskeneli H. Update on Takayasu's arteritis. *Presse Med.* 2015;44:e259-e265. doi: 10.1016/j.lpm.2015.01.015
- Li J, Li H, Sun F, Chen Z, Yang Y, Zhao J, Li M, Tian X, Zeng X. Clinical Characteristics of Heart Involvement in Chinese Patients with Takayasu Arteritis. *J Rheumatol.* 2017;44:1867-74. doi: 10.3899/jrheum.161514
- Arend WP, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.* 1990 Aug;33(8):1129-34.
- Dejaco C, Ramiro S, Duftner C, Besson FL, Bley TA, Blockmans D, Brouwer E, Cimmino MA, Clark E, Dasgupta B, Diamantopoulos AP, Direskeneli H, Iagnocco A, Klink T, Neill L, Ponte C, Salvarani C, Slat RHJA, Whitlock M, Schmidt WA. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2018 May;77(5):636-43. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212649
- Hata A, Noda M, Moriwaki R, Numano F. Angiographic findings of Takayasu arteritis: new classification. *Int J Cardiol.* 1996;54(1):S155-63. PMID: 9119518
- Perera AH, Mason JC, Wolfe JH. Takayasu Arteritis: Criteria for Surgical Intervention Should Not Be Ignored. *Int J Vasc Med.* 2013. doi: 10.1155/2013/618910
- Desai MY, Stone JH, Foo TK, Hellmann DB, Lima JA, Bluemke DA. Delayed contrast-enhanced MRI of the aortic wall in Takayasu's arteritis: initial experience. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184:1427-31. doi: 10.2214/ajr.184.5.01841427
- Choe YH, Han BK, Koh EM, Kim DK, Do YS, Lee WR. Takayasu's arteritis: assessment of disease activity with contrast-enhanced MR imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;175:505-11. doi: 10.2214/ajr.175.2.1750505
- Jiang L, Li D, Yan F, Dai X, Li Y, Ma L. Evaluation of Takayasu arteritis activity by delayed contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Int J Cardiol.* 2012;155(2):262-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.10.002
- Tso E, Flamm SD, White RD, Schwartzman PR, Mascha E, Hoffman GS. Takayasu arteritis: utility and limitations of magnetic resonance imaging in diagnosis and treatment. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1634-42. doi: 10.1002/art.10251
- Hoffman GS. Takayasu arteritis: lessons from the American National Institutes of Health experience. *Int J Cardiol.* 1996;54 Suppl:S99-102.
- Mekinian A, Comarmond C, Resche-Rigon M, Mirault T, Kahn JE, Lambert M, Sibilia J, Néel A, Cohen P, Hie M, Berthier S, Marie I, Lavigne C, Anne Vandenhende M, Muller G, Amoura Z, Devilliers H, Abad S, Hamidou M, Guillevin L, Dhote R, Godeau B, Messas E, Cacoub P, Fain O, Saadoun D; French Takayasu Network. Efficacy of Biological-Targeted Treatments in Takayasu Arteritis: Multicenter, Retrospective Study of 49 Patients. *Circulation.* 2015;132:1693-700. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014321
- Ferfar Y, Mirault T, Desbois AC, Comarmond C, Messas E, Savey L, Domont P, Cacoub P, Saadoun D. Biotherapies in large vessel vasculitis. *Autoimmun Rev.* 2016;15:544-51. doi: 10.1016/j.autrev.2016.02.012
- Langford CA, Cuthbertson D, Ytterberg SR, Khalidi N, Monach PA, Currence S, Seo P, Moreland LW, Weisman M, Koenig CL. A Random-

- ized, Double-Blind Trial of Abatacept (CTLA-4Ig) for the Treatment of Takayasu Arteritis. *Arthritis Rheum.* 2017;9:846-53. doi: 10.1002/art.40037
33. Nakaoka Y, Isobe M, Takei S, Tanaka Y, Ishii T, Yokota S, Nomura A, Yoshida S, Nishimoto N. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: Results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study). *Ann Rheum Dis.* 2018;77:348-54. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211878
34. Chhetri MK, Pal NC, Neelakantan C, Chowdhury ND, Mullick KC. Endocardial lesion in a case of Takayasu's arteriopathy. *Br Heart J.* 1970 Nov;32(6):859-62.
35. Alcalde Ó, Cabrera Gómez S, Vallès Gras E, Benito Villabriga B, Zucarino F, Martí-Almor J. Rheumatoid Arthritis With Severe Atrial Fibrosis and Multiple Atrial Arrhythmias: Chronic Atrial Myocarditis? *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2018 May;71(5):396-7. doi: 10.1016/j.rec.2017.04.003
36. Larsen BT, Maleszewski JJ, Edwards WD, Cooper LT Jr, Sobonya RE, Thompson VE, Duckett SG, Peebles CR, Simpson IA, Tazelaar HD. Atrial giant cell myocarditis: a distinctive clinicopathologic entity. *Circulation.* 2013 Jan 1;127(1):39-47. doi: 10.1161/CIRCULATION-AHA.112.128900
37. Mavrogeni S, Manoussakis MN. Myocarditis and subclavian stenosis in Takayasu arteritis. *Int J Cardiol.* 2011 Apr 14;148(2):223-4. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.05.008
38. Mavrogeni S, Sfikakis P, Dimitroulas T, Kolovou G, Kitis GD. Edema and fibrosis imaging by cardiovascular magnetic resonance: how can the experience of Cardiology be best utilized in rheumatological practice? *Semin Arthritis Rheum.* 2014 Aug;44(1):76-85. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.01.005

Поступила 26.02.2019

Хроническая болезнь почек в контексте токсического воздействия производственных химических факторов

Л.А. Стрижаков¹, В.В. Фомин¹, Р.В. Гарипова², С.А. Бабанов³, Е.В. Архипов², М.В. Лебедева¹

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

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

³ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

Аннотация

В статье проведен анализ публикаций, посвященных проблеме профессиональных поражений почек от воздействия химических факторов. Рассмотрены классификация, распространенность, особенности клинической картины, диагностики профессиональных поражений почек от химических факторов производственной среды. Частота профессиональных поражений почек остается недооцененной в связи с их скрытым клиническим течением и влиянием факторов внешней среды, что требует дальнейшего изучения данного вопроса.

Ключевые слова: профессиональные болезни, химические факторы, нефропатия, хроническая болезнь почек.

Для цитирования: Стрижаков Л.А., Фомин В.В., Гарипова Р.В. и др. Хроническая болезнь почек в контексте токсического воздействия производственных химических факторов (обзор литературы). Терапевтический архив. 2019; 91 (6): 110–115. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000098

Chronic kidney disease in the context of toxic effects the working chemical factors (literature review)

L.A. Strizhakov¹, V.V. Fomin¹, R.V. Garipova², S.A. Babanov³, E.V. Arkhipov², M.V. Lebedeva¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan, Russia;

³Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, Russia

The article analyzes the publications devoted to the problem of professional renal lesions caused by chemical factors. Classification, prevalence, peculiarities of the clinical picture, diagnosis of professional renal lesions caused by chemical factors of the production environment are reviewed. The frequency of professional renal lesions remains underestimated due to low manifestation of symptoms and the influence of environmental factors, which require further investigation of this issue.

Keywords: occupational diseases, chemical factors, nephropathy, chronic kidney disease, progression.

For citation: Strizhakov L.A., Fomin V.V., Garipova R.V., et al. Chronic kidney disease in the context of toxic effects the working chemical factors (literature review). Therapeutic Archive. 2019; 91 (6): 110–115. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000098

МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра
ПФ – производственный фактор

ТИН – тубулоинтерстициальный нефрит
ХБП – хроническая болезнь почек
ХПН – хроническая почечная недостаточность

Введение

Эпидемиологическая характеристика многих профессиональных поражений почек остается малоизученной и неуточненной, так как их описывают только в виде спорадических отдельных или групповых случаев, возникающих почти одновременно при соответствующих интоксикациях.

Профессиональные заболевания с поражением почек и мочевых путей развиваются вследствие прямого контакта с производственным фактором (ПФ), обладающим нефротоксическим и/или канцерогенным действием. Поражение почек – токсическая нефропатия – может быть одним из проявлений острой или хронической профессиональной интоксикации. В последние годы частота токсических поражений почек возрастает. Это обусловлено тем, что ксенобиотическая нагрузка на организм человека постоянно увеличивается, как вследствие загрязнения окружающей среды, химической модификацией продуктов питания, так и из-за значительного увеличения количества лекарственных препаратов [1, 2].

Как правило, функциональные нарушения почек определяются на фоне выраженных проявлений профессионального заболевания и редко являются ведущим клиническим синдромом заболевания. Исключение – профессиональные интоксикации кадмием и β-нафтолом, при которых можно говорить о ведущей роли поражения почек в клинической картине заболевания и о возможности диагностирования ранних форм интоксикации по показателям, отражающим функциональное состояние почек [3, 4].

На распространенность нефропатий влияет интенсивность воздействия фактора рабочей среды в различных производственных процессах и, в отдельных случаях (например, нефропатия при хронической свинцовой интоксикации), выраженность загрязнения этими элементами окружающей среды, в том числе увеличение содержания их в пищевых продуктах, питьевой воде, красителях. Определенный вклад в развитие/усугубление нефропатии вносят работа в условиях чрезмерного теплового воздействия, обезвоживание [5], образование конкрементов и обострение ранее существовавших хронических заболеваний (включая заболевания почек) и потребление продуктов питания и/или воды, загряз-

ненных тяжелыми металлами, фтором и токсинами. Однако риск профессиональных поражений почек всегда максимален именно у работников, занятых на производствах в контакте с вредными и/или опасными ПФ.

Клиническая картина нефропатий, связанных с воздействием ПФ, чрезвычайно разнообразна и неспецифична, что обуславливает выделение различных нозологических форм, входящих в раздел XIV «Болезни мочеполовой системы» Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [6]. Клинические варианты профессиональных поражений почек представлены острым и хроническим повреждением почек (почечная недостаточность), гломеруло-нефритом, тубулоинтерстициальными нефритами (ТИН), новообразованиями почек [4, 7].

Доминирование нозологического подхода приводит к тому, что рассмотрение токсических нефропатий различного генеза в руководствах по специальности «Нефрология» может представляться в разделах «Канальцевые дисфункции», «Тубулоинтерстициальные нефриты», «Наследственные и врожденные нефропатии», «Лекарственные поражения почек», «Подагрическая почка», «Острая почечная недостаточность», «Хроническая болезнь почек» и др. [8–10].

При этом можно выявить несоответствие кода профессионального заболевания по МКБ-10 нозологическому диагнозу, определяющему вовлеченность почек в патологический процесс согласно перечню профессиональных заболеваний (см. таблицу).

В 2002 г. экспертами Национального почечного фонда [11] приняты принципиально новые подходы в оценке функции почек – концепция хронической болезни почек (ХБП). По результатам многочисленных исследований и публикаций по вопросам лечения, диагностики и оценки лабораторных показателей и их прогностической роли в прогрессировании заболеваний почек предложено понятие ХБП и в дальнейшем принята классификация ХБП.

Понятие ХБП является наднозологическим, отражая общие факторы риска развития и прогрессирования нефропатий, механизмы формирования нефросклероза, способы первичной и вторичной профилактики, а также общий исход – терминальную почечную недостаточность. Оно не отрицает нозологический подход к диагностике заболеваний почек, и в каждой ситуации необходимо устанавливать или идентифицировать причину повреждения почек [12].

В 2007 г. Всемирной организацией здравоохранения окончательно внесены изменения в МКБ-10: термин «хроническая почечная недостаточность» заменен «хронической болезнью почек» (код N18.0) и каждой ее стадии присвоены

соответствующие коды (1-я стадия – N18.1; 2-я стадия – N18.2; 3А и 3Б стадия – N18.3; 4-я и 5-я стадия, соответственно, – N18.4 и N18.5) [6, 11].

В настоящее время необходимо сопоставлять стадию ХБП со степенью хронической почечной недостаточности (ХПН), поскольку ХПН может быть как следствием воздействия ПФ на почки, так и самостоятельно являться медицинским противопоказанием к допуску к работам [13] в соответствии с пунктом 48 приложения 3 Приказа Минздрава России от 12.04.2011 г. №302н.

Таким образом, вплоть до недавнего времени для определения ХПН использовались разные критерии, иногда и несколько (креатинин, мочевины, показатели водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса), что делает это понятие нечетким, затрудняет диагностику, делает заключения разных клинических школ и центров несопоставимыми. Использование же критериев ХБП [11] позволяет намного раньше выявить маркеры поражения почек при сохранной их функции и, соответственно, на ранних стадиях установить или, наоборот, исключить причинно-следственную связь патологии почек от воздействия профессиональных факторов.

Представления о патогенезе по отдельным нозологиям

В патогенезе поражения почек условно можно выделить два механизма [14]. При первом механизме (прямое нефротоксическое воздействие), главным образом, повреждаются проксимальные отделы нефрона, где преимущественно происходит реабсорбция токсичных веществ. Развиваются дистрофически-дегенеративные изменения эпителия канальцев вплоть до некроза. Второй механизм поражения связан с расстройством гемодинамики в почках в ответ на химическую травму. При уменьшении объема циркулирующей крови снижается почечный кровоток, что ведет к резкому снижению СКФ, рефлекторному спазму артерий коркового слоя почек, раскрытию артериовенозных анастомозов и развитию ишемии почек. Следствием ишемии является как тубулоинтерстициальное, так и клубочковое повреждение. Избирательная ишемия коркового слоя может привести к развитию обширных симметричных кортикальных некрозов с последующим отеком интерстициальной ткани почки. Спазм почечных сосудов в сочетании с токсической коагулопатией может способствовать возникновению рассеянного внутрисосудистого свертывания, замыкая «порочный» круг расстройства почечной гемодинамики.

Профессиональные нефропатии могут развиваться от воздействия ПФ химической этиологии (см. таблицу), однако в приказе Минздрава России №417н перечислены не все возможные поражения почек. Восприимчивость почек к токсинам объясняется несколькими факторами: богатый почечный кровоток, способность к концентрации токсичного вещества, высокий уровень метаболической активности канальцевых структур, а также способность почки диссоциировать вещества, связанные с белками, и изменять pH тубулярной жидкости [15].

Хорошо изучено хроническое воздействие свинца (этилированный бензин, промышленные краски), который вызывает поражение тубулоинтерстициального аппарата

Сведения об авторах:

Стрижаков Леонид Александрович – д.м.н., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, руководитель Центра профессиональной патологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Фомин Виктор Викторович – д.м.н., проф., член-корр. РАН, проректор по клинической работе и дополнительному профессиональному образованию, зав. каф. факультетской терапии №1, директор Клиники факультетской терапии им. В.Н. Виноградова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Бабанов Сергей Анатольевич – д.м.н., проф., зав. каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ»

Архипов Евгений Викторович – к.м.н., доц. каф. общей врачебной практики №1 ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ»

Лебедева Марина Валерьевна – к.м.н., доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Контактная информация:

Гарипова Раиля Валиевна – д.м.н., доц. каф. гигиены, медицины труда ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ»; тел.: 8+7(917)255-38-44; e-mail: railyagaripova@mail.ru

Перечень профессиональных заболеваний (выдержка из Приказа Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 27 апреля 2012 г. №417н «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний»)

№ п/п	Перечень заболеваний, связанных с воздействием вредных и(или) опасных производственных факторов	Код заболевания по МКБ-10*	Наименование вредного и(или) опасного производственного фактора	Код внешней причины по МКБ-10
1	2	3	4	5
I. Заболевания (острые отравления, их последствия, хронические интоксикации), связанные с воздействием производственных химических факторов				
1.8	Заболевания, связанные с воздействием четыреххлористого углерода			
1.8.1	Острое отравление четыреххлористым углеродом (проявления: острый гепаторенальный синдром)	T53.0	Четыреххлористый углерод	Y96
1.8.2	Хроническая интоксикация четыреххлористым углеродом (проявления: токсическая нефропатия)	T53.0	Четыреххлористый углерод	Y96
1.22	Заболевания, связанные с воздействием кадмия и его соединений			
1.22.1	Острое отравление кадмием и его соединениями (проявления: токсическая нефропатия)	T56.3	Кадмий и его соединения	Y96
1.22.2	Хроническая интоксикация кадмием и его соединениями (проявления: хроническая токсическая нефропатия)	T56.3	Кадмий и его соединения	Y96
1.23.3	Хроническая интоксикация медным купоросом (проявления: токсическая нефропатия,		Медный купорос	
1.32.3	Острое отравление мышьяковистым водородом (проявления: токсическая нефропатия)	T57.0	Мышьяковистый водород	Y96
1.32.4	Хроническая интоксикация мышьяковистым водородом (проявления: токсическая нефропатия)	T57.0	Мышьяковистый водород	Y96
1.46	Заболевания, связанные с воздействием пестицидов			
1.46.1	Острое отравление пестицидами (проявления: токсическая нефропатия)	T60	Пестициды	Y96
1.46.2	Хроническая интоксикация пестицидами (проявления: хроническая токсическая нефропатия)	T60	Пестициды	Y96
1.47	Заболевания, связанные с воздействием компонентов ракетного топлива			
1.47.1	Острое отравление компонентами ракетного топлива (проявления: острая токсическая нефропатия)		Компоненты ракетного топлива	Y96
1.47.2	Хроническая интоксикация компонентами ракетного топлива (проявления: хроническая токсическая нефропатия)		Компоненты ракетного топлива	Y96
1.53	Последствия острых отравлений, связанных с воздействием веществ, указанных в пунктах 1.1–1.51 (проявления: токсическая нефропатия)	T65.8	Химические вещества, указанные в пунктах 1.1–1.51	Y96
1.54	Злокачественные новообразования соответствующих локализаций, связанные с воздействием химических веществ, обладающих канцерогенным действием	C00–C96	Химические вещества, обладающие канцерогенным действием	Y96
II. Заболевания, их последствия, связанные с воздействием производственных физических факторов				
2.1	Заболевания, связанные с воздействием производственного неионизирующего излучения		Неионизирующее излучения	
2.1.6	Злокачественные новообразования соответствующих локализаций, связанные с воздействием УФ-излучения	C00–C96	УФ-излучение	Y96
2.3	Заболевания, связанные с воздействием повышенного давления окружающей газовой и водной среды			
2.3.4	Последствия баротравмы легких (проявления: нефросклероз, хроническая почечная недостаточность)	T70.8	Повышенное давление окружающей газовой и водной среды	Y96
2.5	Заболевания, связанные с воздействием производственного ионизирующего излучения			

Перечень профессиональных заболеваний (выдержка из Приказа Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 27 апреля 2012 г. №417н «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний»).
Продолжение.

№ п/п	Перечень заболеваний, связанных с воздействием вредных и(или) опасных производственных факторов	Код заболевания по МКБ-10*	Наименование вредного и(или) опасного производственного фактора	Код внешней причины по МКБ-10
1	2	3	4	5
2.5.10	Злокачественные новообразования соответствующих локализаций, связанные с воздействием ионизирующего излучения	C00–C96	Ионизирующее излучение	Y96
III. Заболевания, связанные с воздействием производственных биологических факторов				
3.1	Инфекционные и паразитарные заболевания, связанные с воздействием инфекционных агентов	T75.8	Возбудители инфекционных и паразитарных заболеваний, с которыми работники находятся в контакте во время работы	Y96

почки с последующим развитием нефросклероза с формированием ХБП [16, 17]. Развитие нефропатии наблюдается у лиц, связанных с работой со сплавами или красителями, содержащими свинец (выплавка свинца, производство гальванических элементов, защитных экранов, используемых в лучевой диагностике, переработка вторичного сырья, обжиг керамических изделий и т. д.) в условиях высокой температуры [18, 19]. Широко известны «вспышки» свинцового ТИН («квинслендский» эпидемический нефрит), обусловленные распространением сурика, содержащего избыточное количество свинца. В США в 1930-х годах – в период «сухого закона» – отмечалось увеличение частоты свинцовой нефропатии, связанной с подпольным изготовлением алкогольных напитков с использованием в качестве перегонных аппаратов старых автомобильных радиаторов. Кроме того, по-прежнему используется низкооктановый бензин, содержащий тетраэтилсвинец. Так, при обследовании работников автосервисов в Турции установлена прямая корреляция между концентрацией свинца в крови и экскрецией одного из ранних маркеров повреждения почечных канальцев – N-ацетил-β-D-глюкаминидазы, рассматриваемой в настоящее время как надежный ранний лабораторный признак многих ТИН [20, 21]. Хроническую свинцовую нефропатию наблюдают при продолжительном контакте с малым количеством свинца [21–23].

Накоплению свинца в почках способствуют физиологические процессы канальцевого транспорта в эпителии проксимальных извитых канальцев с последующим их повреждением и развитием дистрофии и атрофии клеток. При хронической интоксикации свинцом возможно ишемическое повреждение клубочков, фиброз адвентиции почечных артериол и очаговое рубцевание коркового вещества. Обычно повышена экскреция с мочой свинца (более 0,6 мг/сут – признак свинцового отравления), продуктов порфиринового обмена (δ-аминолевулиновой кислоты и копропорфирина) и уробилиногена. Выраженная гиперурикемия – результат усиленной канальцевой реабсорбции уратов; в отличие от первичных нарушений обмена мочевой кислоты, она сопровождается быстрым появлением эпизодов подагрического артрита («свинцовая подагра») у большинства пациентов [24]. Одним из основных признаков свинцовой нефропатии также является стойкая артериальная гипертензия, нередко расцениваемая как эссенциальная. При клиническом исследовании мочи могут определяться протеинурия, цилиндрурия, эритроцитурия. Нередко выявляют умеренное повышение уровня сывороточного креатинина [25, 26].

Скорость необратимого ухудшения функции почек при хроническом свинцовом ТИН, как правило, невелика. Вместе с тем роль умеренного повышения содержания свинца в организме человека как фактора риска тяжелой ХБП на уровне общей популяции пока подтвердить не удалось [27]. Тем не менее имеются данные эпидемиологических исследований [28–31], свидетельствующие о том, что даже малый избыток свинца в организме можно рассматривать как один из факторов прогрессирования ХБП.

В последние годы среди причин нефропатии, обусловленной хронической интоксикацией малыми дозами солей свинца, особое значение приобретает увлечение населения средствами традиционной медицины. Распознаванию индуцированной интоксикацией солями свинца нефропатии в данной ситуации способствует тщательное знакомство с анамнезом [32, 33]. Развитие нефропатии также отмечается у работников, связанных с изготовлением и производством средств традиционной медицины («китайские травники»), в том числе и проживающих на рабочем месте [34]. Кроме того, не исключается, что развившаяся хроническая свинцовая нефропатия является одним из факторов риска развития аденокарциномы почек [35].

Все варианты нефропатий, обусловленных интоксикациями тяжелыми металлами, развиваются при контакте с ними в дозах, превышающих предельно допустимые [22]. Так, повышение плазменной концентрации свинца в 10 раз сопровождается снижением СКФ на 10–13 мл/мин. Риск свинцовой нефропатии повышается при наличии гиперфосфатемии, железодефицитных состояний, избытка витамина D, а также при длительной инсоляции.

Преимущественное поражение канальцевого аппарата почек развивается под воздействием кадмия, фильтрация которого в просвет проксимальных канальцев сопровождается накоплением его в лизосомах эпителиоцитов [36]. При разрушении лизосом кадмий попадает в цитоплазму, и в дальнейшем эпителиоциты подвергаются атрофии и гибнут [36, 37].

Кадмий содержится в мазуте и дизельном топливе (освобождается при его сжигании); используется в качестве присадки к сплавам, при нанесении гальванических покрытий (кадмирование неблагородных металлов), для получения кадмиевых пигментов, при производстве лаков, эмалей и керамики, в качестве стабилизаторов для пластмасс (поливинилхлорид), в электрических батареях.

Дисфункция канальцев – аминокацидурия, глюкозурия, гиперкальциурия – основные признаки кадмиевой нефропатии. Характерно увеличение экскреции с мочой канальцевых

белков – β 2-микроглобулина, ретинол-связывающего белка, уропротейна Тамма–Хорсфолла, возможна альбуминурия. При кадмиевой интоксикации наблюдаются повышение концентрации кадмия в моче [36]: экскреция около 10 мкг/л указывает на контакт с избытком кадмия; экскреция ≥ 30 мкг/л всегда свидетельствует о поражении почек. При кадмиевой нефропатии могут развиваться значительные нарушения канальцевого транспорта ионов вплоть до формирования синдрома «сольтеряющей почки». Почечные потери натрия обуславливают более низкую, чем при свинцовой нефропатии, частоту артериальной гипертензии. Гиперкальциурия нередко приводит к кальциевому нефролитиазу.

С кадмиевым поражением почек связана экологически обусловленная болезнь «итай-итай» (впервые выявленная в долине реки Тойама в Японии в 1946 г.). Источником кадмия была вода, используемая для питья, из рек, загрязненных продуктами металлообрабатывающих производств [38]. Помимо ТИН, имеют место тяжелые поражения скелета с частыми переломами костей, болями в мышцах и костях, деформации позвоночника и развитие остеомаляции. При поражении клубочкового аппарата возможно развитие медленно прогрессирующей анемии [39]. У больных кадмиевой нефропатией функция почек нередко продолжает ухудшаться и при прекращении контакта с кадмием, хотя скорость прогрессирования ХБП, как правило, невелика [36].

Необходимо также учитывать возможность развития поражения почек при интоксикации органическими и неорганическими соединениями ртути. При хронической интоксикации ртутью функциональное состояние почек характеризуется минимальными признаками канальцевой дисфункции [40]. Воздействию ртути подвержены рабочие на ртутных рудниках и заводах при производстве измерительных приборов (термометров, барометров, изометров и т. д.), рентгеновских трубок, кварцевых и электрических ламп, при амальгамировании различных металлов, при производстве фармацевтических препаратов. Соединения ртути применяются в противогрибковых и устойчивых к плесени красках, а также используются для борьбы с грибковым заражением семян, луковичных и других растений [41].

Нефропатия вследствие хронической интоксикации солями лития в клинике профессиональных болезней встречается редко, но может наблюдаться при лечении больных психотропными средствами, содержащими литий [8]. Дисфункция почек характеризуется последовательным нарушением функции нефрона: вначале нарушаются процессы клубочковой фильтрации, затем реабсорбции, в дальнейшем снижается и депурационная функция почек. Полиурия при интоксикации литием обусловлена дефицитом антидиуретического гормона в крови и спо-

собностью лития ослабить действие антидиуретического гормона на почки. Морфологическая картина при интоксикации литием характеризуется интерстициальным фиброзом коркового и мозгового отдела почек, атрофией дистальных канальцев и формированием микроцист.

Таким образом, хронические нефропатии, развившиеся вследствие воздействия солей тяжелых металлов, сегодня не относятся к числу наиболее распространенных. Однако следует принимать во внимание тот факт, что их частота может быстро и непредсказуемо увеличиваться вследствие попадания избытка соответствующих веществ в окружающую среду. Источниками солей тяжелых металлов могут быть строительные материалы, бытовые предметы и пищевые продукты, не прошедшие должного санитарного и токсикологического контроля. Интоксикация тяжелыми металлами (свинец, кадмий) уже в настоящее время в отдельных популяциях может быть причислена к факторам прогрессирования ХБП.

Заключение

Формирование ХБП у лиц, работающих в условиях воздействия ПФ химической природы, представляет научно-практический интерес, их эпидемиология не изучена. Все случаи выявления ХБП, как правило, устанавливаются при умеренно сниженной функции почек и соответствующих ей клинических симптомах. Без нозологического диагноза ХБП выявляется у 17% населения [11].

Учитывая вышеизложенное, необходим пересмотр Приказа Минздравсоцразвития России от 27.04.2012 г. №417н «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний» для приведения в соответствие кода профессионального заболевания по МКБ-10 нозологическому диагнозу, определяющему вовлеченность почек в патологический процесс.

Также следует пересмотреть пункт 48 приложения 3 Приказа Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 г. №302н, где хронические болезни почек и мочевыводящих путей с явлениями ХПН 2–3-й степени являются медицинскими противопоказаниями к допуску к работам с вредными и/или опасными условиями труда, так как термин «хроническая почечная недостаточность» в настоящее время не используется.

Проблема диагностики и ведения пациентов с профессиональным поражением почек является междисциплинарной и представляет интерес для широкого круга специалистов: терапевтов, нефрологов, урологов, онкологов и профпатологов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nephrotoxicity: Mechanisms, Early Diagnosis and Therapeutic Management. Eds Bach PH, Gregg NJ, Wilks MF, Delacruz L. New York, Basel, Hong Kong: Marsel Dekker, Inc., 1991.
2. Профессиональная патология. Национальное руководство. Под ред. Н.Ф. Измерова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011 [*Professional'naya patologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Professional pathology. National manual]. N.F. Izmerov, ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2011 (In Russ.)].
3. Косарев В.В., Бабанов С.А. Профессиональные болезни. Руководство для врачей. М.: Бином. Лаборатория знаний, 2011 [Kosarev VV, Babanov SA. *Professional'nye bolezni. Rukovodstvo dlya vrachej* [Occupational diseases. A guide for doctors]. Moscow: Binom. Laboratoriya znaniy, 2011 (In Russ.)].
4. Нефрология: национальное руководство. Под ред. Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009 [*Nefrologiya: natsional'noe rukovodstvo* [Nephrology: national manual]. N.A. Mukhin, ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2009 (In Russ.)].
5. Glaser J, Lemery J, Rajagopalan B, et al. Climate change and the emergent epidemic of CKD from heat stress in rural communities: The case for heat stress nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(8):1472-83. doi: 10.2215/CJN.13841215
6. Международная классификация болезней 10-го пересмотра. Доступна по ссылке: <http://mkb-10.com> [The International Classification of Diseases of the 10th Revision. Available from: <http://mkb-10.com>].
7. Eun-A Kim. Particulate Matter (Fine Particle) and Urologic Diseases. *Int Neurolog J*. 2017;21(3):155-62. doi: 10.5213/inj.1734954.477
8. Нефрология. Под ред. И.Е. Тареевой. М.: Медицина, 2000 [*Nefrologiya* [Nephrology]. I.E. Tareeva, ed. Moscow: Meditsina, 2000 (In Russ.)].

9. Нефрология. 2-е изд. Под ред. Е.М. Шилова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010 [*Nefrologiya* [Nephrology]. 2nd ed. E.M. Shilov, ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2010 (In Russ.)].
10. Нефрология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.М. Шилова, А.В. Смирнова, Н.Л. Козловской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016 [*Nefrologiya. Klinicheskie rekomendatsii* [Nephrology. Clinical guidelines]. E.M. Shilov, A.V. Smirnov, N.L. Kozlovskaya, eds. Moscow: GEOTAR-Media, 2016 (In Russ.)].
11. К/ДОQI: Клинические практические рекомендации по Хроническому Заболеванию Почек: Оценка, Классификация и Стратификация. Ссылка активна на 21.04.2018. Доступно по ссылке: http://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/Russian_KDIGO-CKD-Guideline.pdf [K/DOQI: *Clinical practice guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification*. Available from: http://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/Russian_KDIGO-CKD-Guideline.pdf (In Russ.)].
12. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. СПб.: Левша, 2013 [Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA, et al. *Natsional'nye rekomendatsii. Khronicheskaya bolezn' pochk: osnovnye printsipy skrininga, diagnostiki, profilaktiki i podkhody k lecheniyu* [National recommendations. Chronic kidney disease: the basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches]. St Petersburg: Levsha, 2013 (In Russ.)].
13. Приказ Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 г. №302н «Об утверждении перечней вредных и(или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда». Доступно по ссылке: <http://base.garant.ru/12191202> [Prikaz Minzdravsotsrazvitiya Rossii ot 12.04.2011 g. №302n «On the approval of the lists of harmful and (or) hazardous production factors and work, during which mandatory preliminary and periodic medical examinations (examinations) are carried out, and the Procedure for conducting mandatory preliminary and periodic medical examinations (examinations) of workers engaged in heavy work and at work with harmful and / or dangerous working conditions. Available from: <http://base.garant.ru/12191202> (In Russ.)].
14. Гоженко А.И. Патогенез токсических нефропатий. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2006;2(4):9-15 [Gozhenko AI. Pathogenesis of toxic nephropathy. *Aktual'nye Problemy Transportnoj Meditsiny*. 2006;2(4):9-15 (In Russ.)].
15. Finn WF. Renal response to environmental toxins. *Environ Health Perspect*. 1977;20:15-26.
16. Rastogi SK. Renal effects of environmental and occupational lead exposure. *Indian J Occup Environ Med*. 2008;12:103-6. doi: 10.4103/0019-5278.44689
17. Wedeen R. Lead nephropathy. In: De Broe ME, Porter GA, eds. *Clinical Nephrotoxins*. 3rd ed. New York: Springer Publishing Company, 2008. P. 773-84.
18. Артамонова В.Г., Плющ О.Г., Шевелева М.А. Некоторые аспекты профессионального воздействия соединений свинца на сердечно-сосудистую систему. *Медицина труда и промышленная экология*. 1998;(12):6-10 [Artamonova VG, Plyushh OG, Sheveleva MA. Some aspects of the occupational effects of lead compounds on the cardiovascular aspects of the occupational effects of lead compounds on the cardiovascular system. *Meditsina Truda i Promyshlennaya Ehkologiya*. 1998;(12):6-10 (In Russ.)].
19. Брин В.Б., Митциев А.К. Моделирование токсической свинцовой нефропатии и кардиопатии в эксперименте. *Электронный научно-образовательный вестник Здоровье и образование в XXI веке*. 2012;14(5):8-9 [Brin VB, Mittsiev AK. Simulation of toxic lead nephropathy and cardiopathy in the experiment. *Elektronnyj Nauchno-Obrazovatel'ny Vestnik Zdorov'e i Obrazovanie v XXI veke*. 2012;14(5):8-9 (In Russ.)].
20. Мухин Н.А. Поражение почек при интоксикации солями тяжелых металлов. *Клиническая нефрология*. 2010;(1):16-20 [Mukhin NA. Kidney damage during intoxication with heavy metal salts. *Klinicheskaya Nefrologiya*. 2010;(1):16-20 (In Russ.)].
21. Wedeen RP. Occupational and environmental renal disease. *Semin Nephrol*. 1997;17(1):46-53.
22. Ekong EB, Jaar BG, Weaver VM. Lead-related nephrotoxicity: a review of the epidemiologic evidence. *Kidney Int*. 2006;70(12):2074-84. doi: 10.1038/sj.ki.5001809
23. Sabolic I. Common mechanisms in nephropathy induced by toxic metals. *Nephron Physiol*. 2006;104(3):107-14. doi: 10.1159/000095539
24. Лебедева М.В., Балкаров И.М., Шовская Т.Н. и др. Свинцовая подагра. *Клиническая медицина*. 1995;(3):103-4 [Lebedeva MV, Balkarov IM, Shovskaya TN, et al. Lead gout. *Klinicheskaya Meditsina*. 1995;(3):103-4 (In Russ.)].
25. Kim R, Rotnitzky A, Sparrow D, Weiss ST, Wager C, Hu H. A longitudinal study of low-level lead exposure and impairment of renal function. *JAMA*. 1996;275(15):1177-81.
26. Muntner P, Menke A, DeSalvo KB, Rabito FA, Batuman V. Continued decline in blood lead levels among adults in the United States. *Arch Intern Med*. 2005;165:2155-61. doi: 10.1001/archinte.165.18.2155
27. Evans M, Fore D, Nise G, Bellocco R, Nyrén O, Elinder CG. Occupational Lead Exposure and Severe CKD: A Population-Based Case-Control and Prospective Observational Cohort Study in Sweden. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(3):497-506. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.11.012
28. Lin J-L, Lin-Tan D-T, Hsu K-H, Yu C-C. Environmental lead exposure and progression of chronic renal diseases in patients without diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348(4):277-86. doi: 10.1056/NEJMoa021672
29. Lin J-L, Lin-Tan D-T, Li Y-J, Chen K-H, Huang Y-L. Low-level environmental exposure to lead and progressive chronic kidney diseases. *Am J Med*. 2006;119(8):707.e1-707.e9. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.01.005
30. Huang WH, Lin JL, Lin-Tan DT, Hsu CW, Chen KH, Yen TH. Environmental lead exposure accelerates progressive diabetic nephropathy in type II diabetic patients. *Biomed Res Int*. 2013;2013:742545. doi: 10.1155/2013/742545
31. Chowdhury R, Darrow L, McClellan W, Sarnat S, Steenland K. Incident ESRD among participants in a lead surveillance program. *Am J Kidney Dis*. 2014;64(1):25-31. doi: 1053/j.ajkd.2013.12.005
32. Dunbabin DW, Tallis GA, Popplewell PY, Lee RA. Lead poisoning from Indian herbal medicine (Ayurveda). *Med J Aust*. 1992;157(11-12):835-6.
33. Roche A, Florkowski C, Walmsley T. Lead poisoning due to ingestion of Indian herbal remedies. *N Z Med J*. 2005;118(1219):U1587.
34. Yang HY, Wang JD, Lo TC, Chen PC. Occupational kidney disease among Chinese herbalists exposed to herbs containing aristolochic acids. *Occup Environ Med*. 2011;68(4):286-90. doi: 10.1136/oem.2010.058594
35. Goyer RA. Lead toxicity: current concepts. *Environ Health Perspect*. 1993;100:177-87.
36. Jarup L. Cadmium overload and toxicity. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(Suppl.2):35-9.
37. Lee WK, Torchalski B, Thévenod F. Cadmium-induced ceramide formation triggers calpain-dependent apoptosis in cultured kidney proximal tubule cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2007;293(3):839-47. doi: 10.1152/ajpcell.00197.2007
38. Nordberg GF. Historical perspectives on cadmium toxicology. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2009;238(3):192-200. doi: 10.1016/j.taap.2009.03.015
39. Гоженко А.И., Карчаускас В.Ю., Долوماتов С.И., Долomatova Е.А., Пыхтев Д.М. Функция почек при кадмиевой нефропатии в условиях водной и солевой нагрузки. *Нефрология*. 2002;6(3):75-8 [Gozhenko AI, Karchauskas VYu, Dolomatov SI, Dolomatova EA, Pykhtev DM. Kidney function in cadmium nephropathy under water and salt loads. *Nefrologiya*. 2002;6(3):75-8 (In Russ.)].
40. Langford N, Ferner R. Toxicity of mercury. *J Hum Hypertens*. 1999;13(10):651-6.
41. Профессиональные болезни. Под ред. Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018 [*Professional'nye bolezni* [Occupational diseases]. N.A. Mukhin, ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2018 (In Russ.)].

Поступила 13.10.2018

Современные подходы к консервативной терапии поликистозной болезни почек

Т.Е. Руденко, И.Н. Бобкова, Е.В. Ставровская

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

Аннотация

Поликистозная болезнь почек (ПБП) – генетически обусловленный патологический процесс, связанный с образованием и ростом кист, происходящих из эпителиоцитов канальцев и/или собирательных трубочек. ПБП представлена двумя основными типами – аутосомно-доминантным (АДПБП) и аутосомно-рецессивным (АРПБП). Основной причиной АДПБП являются мутации в генах *PKD1* и *PKD2*, которые кодируют образование белков полицистина-1 и полицистина-2. АРПБП связана с мутацией гена *PKHD1*, приводящей к полному отсутствию или синтезу неполноценного рецепторного белка первичных ресничек (цилий) – фиброцистина. Имеется связь структурных и функциональных дефектов в цилиях с ПБП. Образованию кист и накоплению в них жидкости способствуют: а) мутации генов полицистинов, расположенных на первичных ресничках; б) повышение активности внутриклеточного цАМФ в почке; в) активация V2-рецепторов вазопрессина; г) нарушение полярности эпителия канальцев (транслокация Na,K-АТФазы с базолатеральной мембраны на апикальную); д) повышение активности mTOR в эпителиальных клетках, выстилающих почечные кисты. Наиболее перспективными направлениями терапии АДПБП на сегодняшний день являются блокада активации V2-рецепторов вазопрессина, ингибирование mTOR сигнальных путей и снижение уровня внутриклеточного цАМФ. В обзоре представлены клинические исследования по оценке эффективности лекарственных средств с указанными механизмами действия при АДПБП.

Ключевые слова: поликистозная болезнь почек, полицистин-1 и -2, фиброцистин, цАМФ, антагонисты V2-рецепторов вазопрессина, ингибиторы mTOR, аналоги соматостатина.

Для цитирования: Руденко Т.Е., Бобкова И.Н., Ставровская Е.В. Современные подходы к консервативной терапии поликистозной болезни почек. *Терапевтический архив*. 2019; 91 (6): 116–123. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000299

Modern approaches to conservative therapy of polycystic kidney disease

T.E. Rudenko, I.N. Bobkova, E.V. Stavrovskaya

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

Polycystic kidney disease (PKD) is a genetically determined pathological process associated with the formation and growth of cysts originating from the epithelial cells of the tubules and/or collecting tubes. PBP is represented by two main types – autosomal dominant (ADPKD) and autosomal recessive PKD (ARPKD), which are different diseases. The main causes of ADPKD are mutations of the *PKD1* and *PKD2* genes, which encode the formation of polycystin-1 and polycystin-2 proteins. ARPKD-linked mutation in the gene *PKHD1*, leads to total absence or defective synthesis of receptor protein primary cilia – fibrocystin. There are relationships between the structural and functional defects in the primary cilia and PBP. Mechanisms of cysts formation and growth include a) mutations of polycystines genes located on the cilia; b) increased activity of renal intracellular cAMP; c) vasopressin V2 receptors activation; d) violation of the tubular epithelium polarity (translocation of Na,K-ATPase from basolateral to apical membrane); e) increased mTOR activity in epithelial cells lining renal cyst. The most promising directions of ADPKD therapy are blockade of vasopressin V2 receptors activation, inhibition of mTOR signaling pathways and reduction of intracellular cAMP level. The review presents clinical studies that assessed the effectiveness of named drugs in ADPKD.

Keywords: polycystic kidney disease, polycystin 1 and 2, fibrocystin, cAMP, vasopressin receptor V2 antagonists, mTOR inhibitors, somatostatin analogues.

For citation: Rudenko T.E., Bobkova I.N., Stavrovskaya E.V. Modern approaches to conservative therapy of polycystic kidney disease. *Therapeutic Archive*. 2019; 91 (6): 116–123. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000299

АМФК – АМФ-активированная протеинкиназа
АГ – артериальная гипертензия
АДПБП – аутосомно-доминантный тип поликистозной болезни почек
АМФ – аденозинмонофосфат
АРПБП – аутосомно-рецессивный тип поликистозной болезни почек
МРТ – магнитно-резонансная томография
ООП – общий объем почек

ПБП – поликистозная болезнь почек
ПЦ – полицистин
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
тХПН – терминальная хроническая почечная недостаточность
ХБП – хроническая болезнь почек
цАМФ – циклический аденозинмонофосфат
ЭФР – эпидермальный фактор роста
МАРК – митоген-активированная протеинкиназа

Распространенность, генетические варианты поликистозной болезни почек

Поликистозная болезнь почек (ПБП) – генетически обусловленный патологический процесс, связанный с образованием и ростом кист, происходящих из эпителиоцитов канальцев и/или собирательных трубочек. ПБП является

одной из ведущих причин развития терминальной хронической почечной недостаточности (тХПН) в мире, составляя 8–10% от всех пациентов, получающих заместительную почечную терапию. ПБП представлена двумя основными типами – аутосомно-доминантным (АДПБП) и аутосомно-рецессивным (АРПБП), по сути являющимися разными заболеваниями [1].

АДПБП – наиболее распространенное моногенное расстройство у людей: распространение его в США составляет 1:400 – 1:1000, в Европе – 2,7 на 10 тыс. [2–4]. Половое и расовое распределение равномерное. АДПБП обусловлена мутациями в генах *PKD1* (80–85%), *PKD2* (15–20%), расположенных соответственно на хромосомах 16p13.3 и 4q21, кодирующих интегральные мембранные белки первичных цилий – полицистины-1 и -2 (ПЦ-1 и ПЦ-2), или в гене *GANAB (PKD3)* (0,3%), расположенном на хромосомах 11g12.3 [5, 6].

АРПБП связана с мутацией гена *PKHD1* (хромосомная локализация 6p12.3–p12.2), приводящей к полному отсутствию или синтезу неполноценного рецепторного белка первичных цилий фиброцистина, образующего комплекс с ПЦ-1 и ПЦ-2. АРПБП возникает значительно реже: 1:10 000 – 1:20 000 новорожденных, при частоте носительства мутантного гена 1:70 [1, 7]. АРПБП в большинстве случаев выявляется у плода, при рождении или вскоре после рождения, характеризуется тяжелым течением. Более четверти больных погибает в детском возрасте. Основная смертность приходится на раннее детство, включая перинатальный период (70,9%) и 1-й год жизни (18,2%) [7].

Со времени первых описаний морфологической (P. Raayer в 1841 г.) и клинической картины ПБП (F. Lejars в 1888 г.) вплоть до XX в. существовало представление о поликистозе как о «болезни без выздоровления». Установление генетической природы АДПБП и АРПБП на длительное время вселило пессимизм в отношении возможности влияния на естественное течение болезни. В качестве терапии рассматривались лишь паллиативные хирургические вмешательства (тампонирование фенестрированных кист, пунктирование, фиброзирование, иссечение наиболее крупных кист, нефрэктомия). Однако в последние годы по мере уточнения функции полицистинов как регуляторов основных процессов в эпителиальных клетках канальцев (пролиферация, апоптоз, адгезия, морфогенез, трансэпителиальная секреция жидкости) и расшифровки ведущих механизмов формирования кист, включая роль молекулярных медиаторов и сигнальных путей их реализации, появились перспективы консервативной терапии ПБП путем медикаментозного воздействия на ключевые звенья цистогенеза [8].

Ключевые механизмы цистогенеза

Первичные цилии, мембранные белки полицистины

Поликистозная болезнь является патологией, связанной с дисфункцией первичных ресничек (цилий). Цилии были описаны еще в конце XIX в., однако их физиологическое значение долгое время оставалось неясным, и только сравнительно недавно было установлено, что они являются важнейшим компонентом сигнальных путей, вовлеченных в ответ клеток на внешние стимулы [9, 10].

ПЦ-1 и ПЦ-2 – интегральные мембранные белки с внеклеточной и цитоплазматической частями, играющие важную роль в межклеточных и клеточно-матриксных взаимодействиях. Они широко распространены в разных тканях и клеточных популяциях, включая канальцевые эпителиоциты.

ПЦ-1 обнаружен в первичных цилиях, локализуется в латеральном домене плазматической мембраны и адгезивном комплексе в эпителиальных клетках. ПЦ-1 действует как механорецептор в первичных цилиях и участвует в адгезионных межклеточных контактах, десмосомах и фокальных соединительных контактах с базальной мембраной [11, 12].

ПЦ-2 обнаружен в плазматической мембране, где он может существовать в комплексе с ПЦ-1 [11, 12]. Пулы ПЦ-2 также содержатся в большом количестве в первичных цилиях и митотическом веретене. Хотя часть ПЦ-2 локализуется совместно с ПЦ-1, основной клеточный пул ПЦ-2 находится во внутриклеточных отделах, где он может модулировать высвобождение кальция из внутриклеточного хранилища.

ПЦ-1 и ПЦ-2 колокализуются, формируя комплекс, регулирующий основные функции канальцевых эпителиальных клеток – пролиферацию, апоптоз, адгезию, морфогенез, секрецию жидкости. Мутации этих трансмембранных белков ассоциированы с изменением фенотипа канальцевых клеток: снижением их дифференциации, повышением пролиферативной активности, дезориентацией клеточного деления и нарушением полярности эпителия канальцев, усилением трансэпителиальной секреции жидкости. Следствием этого является образование заполненных жидкостью кист.

Роль гомеостаза внутриклеточного кальция

Первичные цилии, находящиеся на поверхности почечных эпителиальных клеток, являются механосенсорными органеллами, которые инициируют широкий спектр передачи кальций-опосредованных регуляторных сигналов [13]. Комплекс белков ПЦ-1 и ПЦ-2, которые локализованы на поверхности первичной цилии, действует как кальциевый канал. Ток жидкости по почечным канальцам вызывает наклон ресничек с повышением концентрации внутриклеточного кальция, что запускает каскад сигналов, регулирующих пролиферацию клеток.

Нарушение функционирования полицистинов в ресничках или полная потеря первичной реснички, сопровождающиеся нарушением восприимчивости почечного эпителия к току мочи и нарушением гомеостаза кальция, способствует расстройству регуляции клеточного цикла, что ведет к пролиферации клеток и формированию кист [14].

Роль циклического аденозинмонофосфата

Полицистины участвуют в регуляции уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), осуществляющего функцию вторичного внутриклеточного посредника в действии ряда гормонов, а также участвующего в регуляции генной транскрипции.

При мутации белков полицистинов наблюдается повышение внутриклеточного цАМФ, индуцирующего каскад молекулярных реакций, в том числе активацию митоген-активированной протеинкиназы (МАРК), которая, в свою очередь, активирует факторы транскрипции, белковые субстраты и другие протеинкиназы, вовлеченные в механизмы деления, дифференциации, пролиферации эпителиальных клеток. Измененный ядерный сигналинг влияет на клеточный цикл эпителия кист, переводя его из G-фазы (фаза покоя) в интерфазу с ускорением деления или с переходом в фазу S-репликации ДНК. Бесконтрольная пролиферация эпителия способствует росту кист.

Сведения об авторах:

Бобкова Ирина Николаевна – д.м.н., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета

Ставровская Екатерина Викторовна – к.м.н., доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета

Контактная информация:

Руденко Татьяна Евгеньевна – к.м.н., ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета; тел.: +7(499)246-61-76; e-mail: atatianer@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1296-4494

Одновременно с пролиферацией эпителия цАМФ стимулирует секрецию жидкости в полость кист. Внутриклеточный цАМФ активирует Na-K-2Cl котранспортер, локализованный на базальной мембране эпителиоцитов и участвующий в переносе ионов через биологическую мембрану [15]. Повышение цАМФ способствует дополнительному поступлению ионов натрия и хлора в полость кисты и осмотическому движению воды, что вызывает рост кист в объеме [16].

В увеличении объема кист важную роль играют изменение полярности кистозных клеток. При мутациях ПЦ-1 и ПЦ-2 ряд основных ионных транспортеров, в норме присутствующих на базолатеральной мембране эпителиальных клеток, в частности, Na,K-АТФаза, транслоцируются на апикальную [17]. Такое нарушение полярности свойственно фетальному тубулярному эпителию и свидетельствует о нарушении процессов созревания. Нарушение структуры Na-помпы приводит к тому, что она начинает секретировать натрий и соответственно воду в кисты, увеличивая их объем.

Роль эпидермального фактора роста

В норме пролиферация тубулярного эпителия прекращается вскоре после рождения, но эпителий проксимальных канальцев сохраняет способность восстанавливаться после какого-либо повреждения под воздействием эпидермального фактора роста (ЭФР), продуцируемого в толстом восходящем колоне петли Генле. Поскольку рецепторы к ЭФР расположены на базолатеральной мембране клеток, они остаются недоступными для ЭФР и в нормальных условиях клетки не размножаются.

При ПБП кистозная жидкость содержит митогенные концентрации ЭФР, а рецепторы ЭФР локализованы на апикальной мембране, что способствует их взаимодействию с ЭФР. Через сигнальный комплекс «митоген-активируемая киназа – внеклеточно регулируемая протеинкиназа» происходит индукция пролиферации эпителия, способствующей образованию и росту кист [17].

Роль вазопрессина

В эксперименте на модели ПБП у мышей было показано, что при данной патологии наблюдается увеличение уровня циркулирующего вазопрессина, а кисты, полученные из собирающих протоколов, экспрессируют рецепторы вазопрессина V2. Вазопрессин, соединяясь с V2-рецепторами на базолатеральной мембране клеток эпителия почечного канальца, активирует аденилатциклазу, образующую цАМФ из АТФ. Повышение уровня цАМФ активирует фактор транскрипции аквапорина 2, увеличивающего проницаемость эпителиоцитов канальцев и собирательных трубочек, секрецию жидкости внутрь кисты [16].

Возможной причиной избытка вазопрессина при ПБП считают дефект концентрирования мочи, представленный селективным снижением соотношения мочевины мочи/плазмы, возникающий достаточно рано, еще до развития почечной недостаточности, и, вероятно, связанный с нарушением архитектоники мозгового вещества почки из-за кистообразования [18]. В исследовании CRISP высокая осмоляльность мочи – маркера активности вазопрессина, наряду с усиленной экскрецией натрия, были ассоциированы с более быстрым прогрессированием АДПБП [19]. В качестве суррогатного маркера вазопрессина рассматривают уровень копептина сыворотки крови, доказана его тесная связь с тяжестью ПБП и темпом прогрессирования заболевания [20–22]. Прямое влияние избытка вазопрессина на рост кист было продемонстрировано в экспериментальной модели АДПБП на грызунах. У крыс линии Brattleboro, являющихся «естественными» нокаутами по вазопрессину, отмечался более низкий уровень цАМФ и полностью

прекращалось образование кист, а назначение агонистов V2-рецепторов вазопрессина приводило к восстановлению кистозного фенотипа [23].

Роль mTOR сигнальных путей

mTOR – один из универсальных сигнальных путей, характерных для большинства клеток человека, отвечающий за рост, пролиферацию клеток, защиту их от апоптоза. Повышение активности mTOR выявлено в клетках, выстилающих почечные кисты. ПЦ-1 в норме через белок туберин супрессирует активность mTOR. Мутация ПЦ-1, устраняя эту супрессию, приводит к усиленному росту, пролиферации и дифференциации клеток тубулярного эпителия, способствуя цистогенезу.

Стратификация риска прогрессирования ПБП

С внедрением в клиническую практику визуализирующих методов исследования появились надежные инструменты, позволяющие точно оценивать структуру пораженного органа, динамику роста кист, стратифицировать риск прогрессирования болезни, мониторировать ответ на терапию. По современным представлениям, таким универсальным показателем является общий объем почек (ООП), определяемый с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) [24, 25]. В исследовании CRISP (The Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease; n=202; срок наблюдения 11 лет) обнаружена связь между увеличением ООП и клиническими проявлениями ПБП: артериальной гипертензией (АГ), гематурией и болевым синдромом [26]. Поскольку у пациентов с ПБП, несмотря на прогрессирование заболевания, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) на протяжении многих лет обычно остается в пределах нормальных значений вследствие гиперфильтрации, точная оценка почечной функции у них может быть затруднена. В связи с этим увеличение ренального объема, тесно ассоциированного со снижением СКФ и быстрым прогрессированием хронической болезни почек (ХБП), позволяет считать ООП чувствительным маркером прогрессирования ПБП. Пациентов с ежегодным приростом ООП >5% относят к группе максимального риска прогрессирования заболевания [27–29].

Терапевтические стратегии торможения ПБП

Благодаря достигнутому прогрессу в понимании клеточных сигнальных путей, ответственных за патогенез ПБП, определены перспективные направления таргетной терапии для замедления или остановки прогрессирования заболевания. К ним относятся снижение уровня цАМФ, блокада mTOR сигнальных путей, ингибция циклин-зависимых киназ, воздействие на ось ЭФР – рецептор ЭФР и др. [30]. Еще не все выявленные в эксперименте эффекты получили подтверждение в клинической практике. Остановимся на ведущих направлениях таргетной терапии, проявивших себя в клинических условиях.

Снижение уровня цАМФ:

подавление активности вазопрессина

Снижение уровня вазопрессина рассматривают в качестве таргетной терапии ПБП. Достижение этого эффекта возможно либо при блокаде V2-рецепторов вазопрессина, расположенных в собирательных трубочках и толстом восходящем сегменте петли Генле, либо при модификации образа жизни за счет увеличения объема потребляемой жидкости. В эксперименте у грызунов с нефронофтизом и АДПБП применение антагониста к V2-рецептору вазо-

прессина приводило к снижению в почках уровня цАМФ, уменьшению объема кист, замедляя, таким образом, прогрессирующую болезнь [31].

Толваптан является антагонистом вазопрессина и имеет повышенную аффинность и селективность к V2-рецептору. Антагонизм к V2-рецептору проявляется снижением активности аденилатциклазы и внутриклеточной концентрации цАМФ, что приводит к уменьшению аквапорина 2 в собирательных трубочках, снижению реабсорбции воды, приросту выделения свободной воды (акварезис) и увеличению концентрации натрия в сыворотке. В многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании TEMPO 3:4 (Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and its Outcomes) оценивали эффективность и безопасность Толваптана у 1445 пациентов с АДПБП в возрасте от 18 до 50 лет с сохранной функцией почек (СКФ >60 мл/мин/1,73 м²) и быстрым прогрессированием заболевания (ООП ≥750 мл) [32]. Первичной конечной точкой являлась динамика ежегодного изменения объема почек, вторичной – время до развития признаков прогрессирования нефропатии (болевого синдрома, АГ, альбуминурия, нарушение функции почек) и темп утраты почечной функции. После 3 лет терапии в группе пациентов, леченных Толваптаном, по сравнению с группой, получающей плацебо, отмечено значительное замедление ежегодного прироста ООП (2,8 и 5,5%, соответственно; $p < 0,001$) и торможения темпа снижения СКФ (–2,72 и –3,70 мл/мин/1,73 м², соответственно; $p < 0,001$). Кроме того, обнаружено положительное достоверное влияние Толваптана на болевой синдром, что частично можно объяснить снижением частоты развития инфекции мочевыводящих путей, камнеобразования и гематурии. В отношении АГ и альбуминурии эффекта препарата отмечено не было. Среди 961 больного, получающего Толваптан, основными побочными эффектами препарата, в том числе заставившими некоторых больных досрочно прекратить исследование, были: в 8,3% случаев – нарушения диуреза (полиурия, ноктурия, полидипсия) и в 1,2% – нарушение функции печени (повышение уровней печеночных ферментов) [32]. Для их предупреждения рекомендуется тщательно титровать дозу препарата и добиваться осмоляльности утренней мочи менее 250 мОсм/кг, а также регулярно мониторировать функцию печени [30]. На основании результатов этого крупного исследования, Толваптан был одобрен у пациентов с быстропрогрессирующим течением АДПБП в Японии, Канаде, странах Евросоюза, Швейцарии, Норвегии, Южной Корее и Австралии [8]. В исследовании TEMPO 3:4 исходно высокий уровень копептина в плазме крови был предиктором более выраженного положительного эффекта в отношении изменения ООП в группе, получающей Толваптан, и предиктором быстрого прогрессирования АДПБП в группе плацебо [33].

Возможность Толваптана эффективно тормозить прогрессирование АДПБП была подтверждена в другом крупном рандомизированном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании REPRIS (Replicating Evidence of Preserved Renal function: an Investigation of Tolvaptan Safety and Efficacy) у больных с выраженным нарушением функции почек ($n=1370$; 18–55 лет с СКФ 25–65 мл/мин/1,73 м² и 56–65 лет с СКФ 25–44 мл/мин/1,73 м²) [34]. Рандомизация больных проводилась в соотношении 1:1 (683 пациента получали Толваптан и 687 – плацебо). Через год лечения у больных, получающих Толваптан, по сравнению с больными из группы плацебо, темп снижения СКФ был значительно ниже (2,34 и 3,61 мл/мин/1,73 м², соответственно; $p < 0,001$).

Повышение уровней печеночных трансаминаз при приеме Толваптана и плацебо обнаруживали в 5,6 и 1,2% случаев [34].

В открытом дополнительно проспективном исследовании TEMPO 4:4 ($n=871$) оценивали эффективность и безопасность применения Толваптана у пациентов, ранее входивших в группу плацебо в исследовании TEMPO 3:4 («группа отсроченного лечения») [35]. Группой сравнения стали пациенты из того же исследования, продолжающие прием препарата, назначенного на «ранней стадии лечения». После 2-летнего периода наблюдения увеличение ООП было сопоставимым в обеих группах (29 и 31%, соответственно), однако по сравнению с исходными данными в группе с «ранним лечением» ежегодное прогрессирование ООП значительно замедлялось (6,16 и 4,96% в год; $p=0,05$). Темп ежегодного снижения СКФ, достигнутый у больных в группе «раннего лечения» к концу исследования TEMPO 3:4, сохранялся таким же в исследовании TEMPO 4:4. В группах «раннего» и «позднего» лечения Толваптаном различий по темпам снижения СКФ не отмечалось. Спектр побочных явлений был сопоставим в обоих исследованиях [35]. Обобщая результаты TEMPO 3:4 и TEMPO 4:4, исследователи пришли к заключению, что Толваптан эффективен и безопасен при длительном применении (>5 лет), его назначение оправдано у больных с различной длительностью АДПБП. Учитывая наличие побочных эффектов и высокую стоимость лечения, в настоящее время в разных странах разрабатываются алгоритмы лечения Толваптаном при АДПБП, прежде всего, у пациентов с прогрессирующим ростом кист [36–38].

Еще одним из путей, снижающим уровень антидиуретического гормона, считают увеличение потребления жидкости. В эксперименте на модели мышей с ПБП, ортологически (генетически) сходной с человеческой АДПБП, при увеличении приема воды отмечено снижение экскреции вазопрессина с мочой, экспрессии в почках V2-рецепторов вазопрессина, уровня почечного цАМФ, концентрации мочевины в плазме крови и, как следствие, торможение кистообразования [39, 40]. Однако у пациентов с АДПБП результаты приема большего количества жидкости неоднозначны. В ряде работ, включающих небольшое число больных АДПБП, расширение питьевого режима наряду со снижением осмоляльности мочи, уровней вазопрессина и копептина сыворотки крови демонстрировало тенденцию к более быстрому снижению СКФ и росту ООП [41, 42]. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования, оценивающие влияние водной нагрузки на прогрессирование АДПБП.

Снижение уровня цАМФ: аналоги соматостатина

Среди других возможных целевых препаратов в лечении АДПБП рассматривают аналоги соматостатина. Соматостатин, связываясь со своими рецепторами, расположенными на эпителиоцитах желчных протоков и почечных канальцев, ингибирует стимулированное антидиуретическим гормоном (АДГ) образование цАМФ и проницаемость клеточных мембран для воды. В нескольких небольших клинических исследованиях показано благоприятное влияние его синтетических аналогов (октреотида и ланреотида) у пациентов с множественными кистами печени, особенно у женщин в менопаузе [43]. В исследовании ALADIN (Long-Acting Somatostatin on Disease Progression in Nephropathy due to ADPKD), включившем 38 пациентов с СКФ >40 мл/мин/1,73 м², при сравнении групп больных АДПБП, которым вводили октреотид пролонгированного действия, через 12 мес наблюдения отмечалось значительное снижение ООП по сравнению с группой плацебо (46,2 и 143,7 мл; $p=0,032$). Однако через 3 года терапии этот показатель в обеих

группах не различался (220,1 и 454,3 мл; $p=0,25$). Наиболее частыми побочными эффектами октреотида были холелитиаз и холелитиаз. В настоящее время продолжают несколько крупных исследований (Developing Interventions to Halt Progression of ADPKD; Somatostatin in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and Moderate to Severe Renal Insufficiency; Lanreotide in Polycystic Kidney Disease Study), оценивающих эффективность аналогов соматостатина при поликистозе, после их завершения можно будет обсуждать место этих препаратов в лечении ПБП [8]. В экспериментальной работе на животных моделях с поликистозом почек использование комбинации толваптана и аналога соматостатина – пасиреотида оказывало аддитивный эффект (снижение объема кист и уровня цАМФ) по сравнению с монотерапией этими препаратами, а также нивелировало диуретический эффект Толваптана [44].

Блокада mTOR сигнальных путей

Ожидаемое торможение роста кист, после наблюдаемых в эксперименте антипролиферативного и проапоптотического эффектов ингибиторов mTOR на эпителий кист, пока не нашло убедительного подтверждения в клинических исследованиях [30, 45, 46].

Так, цель 18-месячного открытого рандомизированного контролируемого исследования, опубликованного A. Serra и соавт., заключалась в определении влияния ингибиторов mTOR сиролимуса на рост ООП у пациентов с АДПКП в возрасте от 18 до 40 лет [47]. Пациенты рандомизированы для получения сиролимуса (целевая доза 2 мг/сут) или стандартного лечения. В результате данного исследования показано отсутствие различий между сиролимусом и стандартным лечением при исследовании ООП в течение 18 мес (первичная точка) и отсутствие различий в СКФ [47].

В другом 2-летнем двойном слепом испытании был оценен эффект терапии эверолимусом у пациентов с АДПКП [48]. ООП через 12 мес увеличился на 102 мл в группе эверолимуса и на 157 мл в группе плацебо. Однако через 2 года статистических значимых различий не обнаружилось. Среднее значение расчетной СКФ через 2 года составило 8,9 мл/мин/1,73 м² в группе эверолимуса и 7,7 мл/мин/1,73 м² в группе плацебо. Частота серьезных побочных эффектов составила 37,4% при использовании эверолимуса и 23,5% – плацебо [48].

Сообщалось, что в некоторых моделях ПБП, но не во всех, была снижена АМФ-активированная протеинкиназа (АМФК) – метаболический сенсор, отрицательно регулирующий mTOR и влияющий на многие другие пути; в то же время коррекция уровня АМФК при ПБП может сыграть положительную роль [49]. Так, широко используемый при лечении сахарного диабета метформин, являясь известным активатором АМФК, тормозил прогрессирование заболевания у мышей [50], а настоящее время тестируется в клинической фазе II у пациентов с АДПКП [51].

Другие направления терапии ПБП

Лечение АГ, блокада РААС

Наряду с ростом кист, фактором, влияющим на прогноз у пациентов с поликистозом почек, является АГ. Ее частота в возрасте 20–34 лет у больных с сохранной функцией почек составляет 50%, достигая почти 100% при наступлении терминальной стадии почечной недостаточности [52]. Наличие АГ было ассоциировано с большим ООП, числом и объемом кист, быстрым прогрессированием ХБП и сердечно-сосудистыми осложнениями. Ведущей причиной повышения АД при ПБП является активация системной и локально-почечной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

вследствие ишемии почечной ткани и изменения сосудистой архитектоники органа. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании HALT-PKD (Halt Progression of Polycystic Kidney Disease) оценивали влияние препаратов, блокирующих РААС, у больных АДПКП на разных стадиях ХБП [53, 54]. В группе А ($n=558$) сравнивали разные режимы снижения АД (95–110/60–75 и 120–130/70–80 мм рт. ст.) при приеме комбинации лизиноприла и телмисартана или лизиноприла и плацебо у молодых пациентов (15–49 лет) с сохранной функцией почек (СКФ >60 мл/мин/1,73 м²). В группе В ($n=486$; возраст 18–64 года; СКФ 25–60 мл/мин/1,73 м²) использовали такие же комбинации препаратов с индивидуальным подбором дозы для достижения АД в пределах 110–130/70–80 мм рт. ст. В группе А первичной конечной точкой считалось ежегодное увеличение ООП по данным МРТ, в группе В выбрана комбинированная точка – время достижения терминальной стадии почечной недостаточности, смерти или снижения СКФ на 50%. В обеих подгруппах длительность лечения составила от 5 до 8 лет. У пациентов с АДПКП с начальными стадиями ХБП (группа А) в подгруппе больных с более интенсивным снижением АД выявлено достоверное замедление процента ежегодного увеличения общего объема почек (на 14,2%; $p=0,006$), снижение индекса массы миокарда левого желудочка и альбуминурии. В начальный период лечения отмечалось быстрое снижение СКФ в группе с более низкими цифрами АД, замедлявшееся к 4-му месяцу лечения. В целом степень снижения СКФ за период наблюдения в обеих подгруппах не различалась (–2,9 и –3,0 мл/мин/1,73 м²; $p=0,55$). По мнению исследователей, «двойная блокада» РААС не имела преимуществ в отношении прогрессирования нефропатии. Режим интенсивного снижения АД был безопасен у молодых пациентов АДПКП с сохранной функцией почек и был ассоциирован с торможением прироста ренального объема. У другой части обследуемых (группа В) с продвинутыми стадиями ХБП эффективности контроля АД и экскреции альдостерона не различалась при монотерапии иАПФ или двойной блокаде РААС. Также не было выявлено различий в достижении конечной комбинированной точки и в частоте побочных осложнений между подгруппами [53, 54]. При *post hoc* анализе исследования HALT-PKD с использованием визуализирующей классификации АДПКП по данным МРТ (Mayo Clinic imaging classification) обнаружено, что в группе А у больных с высоким риском прогрессирования нефропатии (класс 1D–1E) «жесткое» снижение АД наряду со снижением прироста ООП достоверно замедляло скорость падения СКФ после 4-го месяца терапии [55].

В другом проспективном 7-летнем наблюдении у больных АДПКП ($n=75$; возраст 20–69 лет, СКФ >30 мл/мин/1,73 м²) снижение АД <120/80 мм рт. ст. по сравнению с уровнем АД 135–140/85–90 мм рт. ст. приводило к снижению выраженности гипертрофии миокарда левого желудочка сердца, но не оказывало влияния на функцию почек, оцениваемую по СКФ [56]. Результаты исследования MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), среди участников которого было 200 больных АДПКП, подтверждают роль эффективного снижения АД в торможении ХБП [57]. Учитывая полученные данные, предлагается индивидуализировать подходы к антигипертензивной терапии при АДПКП. Так, «жесткое» снижение АД (<110/70 мм рт. ст.) при переносимости оправдано у молодых пациентов АДПКП с АГ и СКФ >60 мл/мин/1,73 м², у лиц с высоким риском прогрессирования заболевания (классы С–Е по данным МРТ) и сопутствующими сердечно-сосудистыми экстраренальными проявлениями (внутричерепные аневризмы,

изменения сердечных клапанов). Для остальных пациентов целевым значением предлагают считать уровень АД $\leq 130/85$ мм рт. ст. [8]. Препаратами первой линии несомненно остаются блокаторы РААС (иАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II), учитывая их влияние не только на системную и почечную гемодинамику, но и на клеточную пролиферацию, ангио- и фиброгенез – известные факторы прогрессирования АДПБП. Среди препаратов второй линии обсуждаются $\alpha\beta$ -адреноблокаторы в связи с их хорошим гемодинамическим и метаболическим профилем, а при наличии коморбидности (ишемическая болезнь сердца, аденома предстательной железы) – селективные β -блокаторы или $\alpha 1$ -адреноблокаторы.

Изменение диеты, образа жизни

Среди возможных методов торможения АДПБП обсуждают роль диетических изменений, модификацию образа жизни, контроль уровня липидов. Сообщается, что неограниченное употребление поваренной соли было связано с увеличением ООП в CRISP Study [58]. По данным *post hoc* анализа HALT-PKD исследования, величина экскреции натрия с мочой ассоциирована с прогрессированием АДПБП: в группе А – с темпом ежегодного увеличения ООП, в группе В – с темпом снижения СКФ и достижением комбинированной конечной точки (время наступления снижения СКФ на 50%, терминальной стадии почечной недостаточности или смерть пациента) [53–55]. В связи с этим исследователи рекомендуют ограничивать прием соли до 5 г или 87 ммоль в сутки [30]. Сообщается, что у больных с сохранной функцией почек соблюдение низкоосмолярной диеты (содержание NaCl 1500 мг/с, животного белка 0,8 г/кг/сут) в сочетании с приемом жидкости в объеме, обеспечивающем осмоляльность мочи <280 мОсм/кг, приводило к достоверному снижению уровня копеппина плазмы и снижению концентрации вазопрессина, по сравнению с пациентами контрольной группы [59].

Высокобелковая диета усугубляет цистогенез почек у мышинных моделей. Диета с высоким содержанием

белка связана с высоким уровнем внутриклеточного pH и неорганического фосфата, более высоким потреблением кислорода, образованием свободных радикалов кислорода, снижением уровня глутатиона. Показано, что при уменьшении в диете белка изменяется активность почечной системы РААС. Не получено отрицательных данных о влиянии потребления кофе на размеры почек или их функцию у больных с АДПБП [60]. Курение при поликистозе повышало риск быстрого прогрессирования заболевания и было тесно связано с развитием протеинурии [61]. У участников проспективного исследования Halt Progression of Polycystic Kidney Disease Study ($n=441$; СКФ >60 мл/мин/1,73 м²) по мере увеличения степени ожирения отмечались увеличение ежегодного прироста ООП и более быстрый темп снижения СКФ, что подчеркивает важность коррекции массы тела начиная с ранних стадий АДПБП [62].

Коррекция дислипидемии

Данные исследований CRISP и MDRD свидетельствуют о вкладе дислипидемии в прогрессирование нефропатии и ее связи с сердечно-сосудистой смертностью у больных с АДПБП [57, 58]. У подростков с АДПБП с сохранной функцией почек прием в течение 3 лет ингибиторов ГМК-КоА-редуктазы – правастатина способствовал достоверному замедлению прироста ООП [63].

Недавно проведенный Кохрейновский метаанализ 30 исследований ($n=2039$) по лечению ПБП продемонстрировал пока еще ограниченные возможности воздействия на долгосрочный прогноз у данных больных [64]. Это диктует необходимость дальнейшего изучения различных патогенетических механизмов ПБП и разработки новых методов воздействия на них, в том числе развитие генной терапии, которая позволит рассчитывать на существенное замедление прогрессирования поликистоза и предупреждение или отсрочивание развития тХПН.

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Нефрология. Национальное руководство. Под ред. Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 720 с. [*Nephrologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Nephrology. National guideline]. Mukhin NA, ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. 720 p. (In Russ.)].
2. Collins AJ, Foley RN, Herzog C, Chavers B, Gilbertson D, Ishani A, Johansen K, Kasiske B, Kutner N, Liu J, St. Peter W, Ding S, Guo H, Kats A, Lamb K, Li S, Li S, Roberts T, Skeans M, Snyder J, et al. US Renal Data System 2012 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis*. 2013;61(1 suppl 1):e1-e480. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.11.031
3. Solazzo A, Testa F, Giovannella S, Busutti M, Furci L, Carrera P, et al. The prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): A meta-analysis of European literature and prevalence evaluation in the Italian province of Modena suggest that ADPKD is a rare and underdiagnosed condition. *PLoS ONE*. 2018;13(1):e0190430. doi: 10.1371/journal.pone.0190430
4. Willey CJ, Blais JD, Hall AK, Krasa H, Makin A, Czerwiec F. Prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease in the European Union. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:1356-63. doi: 10.1093/ndt/gfw240
5. Ong AC, Devuyt O, Knebelmann B, Walz G. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the changing face of clinical management. *Lancet*. 2015;385 (9981):1993-2002. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60907-2
6. Porath B, Gainullin VG, Cornec-Le Gall E, et al. Mutations in GANAB, encoding the glucosidase II alpha subunit, cause autosomal-dominant polycystic kidney and liver disease. *Am J Human Genet*. 2016;98(6):1193-207. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.05.004
7. Bergmann C, Senderek J, Ellenwindelen F, et al. Clinical consequences of PKHD1 mutations in 164 patients with autosomal-recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Kidney Int*. 2005;67:829-48.
8. Chebib F, Torres V. Recent Advances in the Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney. *CJASN*. 2018;13(11):1765-76. doi: 10.2215/CJN.03960318
9. Singla V, Reiter J. The primary cilium as the cell's antenna: signaling at a sensory organelle. *Science*. 2006;313:629-33. doi: 10.1126/science.1124534
10. Pan J, Seeger-Nukpezah T, Golemis EA. The role of the cilium in normal and abnormal cell cycles: Emphasis on renal cystic pathologies. *Cell Mol Life Sci*. 2013;70:1849-74. doi: 10.1007/s00018-012-1052-z
11. Kottgen M, Walz G. Subcellular localization and trafficking of polycystins. *Iflugers Arch*. 2005;451(1):286-93. doi: 10.1007/s00424-005-1417-3
12. Nauli SM, Alenghat FJ, Luo Y, Williams E, Vassilev P, Li X, Elia AE, Lu W, Brown EM, Quinn SJ, Ingber DE, Zhou J. Polycystins 1 and 2 mediate mechanosensation in the primary cilium of kidney cells. *Nat Genet*. 2003;33(2):129-37. doi: 10.1038/ng1076
13. Nauli SM, Pala R, Kleene SJ. Calcium channels in primary cilia. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016;25(5):452-8. doi: 10.1097/MNH.0000000000000251
14. Fliegauf M, Benzing T, Omran H. When cilia go bad: cilia defects and ciliopathies. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;8(11):880-93. doi: 10.1038/nrm2278
15. Montesano R, Ghzili H, Carrozzino F, Rossier BC, Ferraille E. cAMP-dependent chloride secretion mediates tubule enlargement and cyst formation by cultured mammalian collecting duct cells. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009;296(2):F446-57. doi: 10.1152/ajprenal.90415.2008
16. Devuyt O, Torres VE. Osmoregulation, vasopressin, and cAMP signaling in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013;22(4):459-70. doi: 10.1097/MNH.0b013e3283621510

17. Terryn S, Ho TA, Beauwens RC, Devuyst O. Fluid transport and cystogenesis in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1812:1314-21. doi: 10.1016/j.bbdis.2011.01.011
18. Bankir L, Bichet DG. Polycystic kidney disease: An early urea-selective urine-concentrating defect in ADPKD. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8:437-9. doi: 10.1038/nrneph.2012.139
19. Torres V, Grantham JJ, Chapman AB, Mrug M, Bae KT, King BF, et al. Potentially modifiable factors affecting the progression of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:640-7. doi: 10.2215/CJN.03250410
20. Meijer E, Bakker SJ, van der Jagt EJ, et al. Copeptin, a surrogate marker of vasopressin, is associated with disease severity in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:361-8. doi: 10.2215/cjn.04560510
21. Boertien WE, Meijer E, Zitteema D, et al. Copeptin, a surrogate marker for vasopressin, is associated with kidney function decline in subjects with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:4131-7. doi: 10.1093/ndt/gfs070
22. Boertien WE, Meijer E, Li J, et al. Relationship of copeptin, a surrogate marker for arginine vasopressin, with change in total kidney volume and GFR decline in autosomal dominant polycystic kidney disease: results from the CRISP cohort. *Am J Kidney Dis*. 2013;61:420-9. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.08.038
23. Wang X, Wu Y, Ward CJ, Harris PC, Torres VE. Vasopressin directly regulates cyst growth in polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:102-8. doi: 10.1681/asn.2007060688
24. Grantham JJ, Torres VE. The importance of total kidney volume in evaluating progression of polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12:667-77. doi: 10.1038/nrneph.2016.135
25. McEwan P, Bennett Wilton H, Ong ACM, Orskov B, Sandford R, et al. A model to predict disease progression in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): the ADPKD Outcomes Model. *BMC Nephrol*. 2018;19:37. doi: 10.1186/s12882-017-0804-2
26. Rahbari-Oskoui FF, Landsittel D, Torres VE. Relationship between renal complications and total kidney volume in autosomal dominant polycystic kidney disease from the Consortium for Radiologic Imaging of Polycystic Kidney Disease Cohort. Presented at: Kidney Week 2013; November 5–10, 2013; Atlanta, GA [abstract]. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:687A.
27. Alam A, Dahl N, Lipschutz J, Rossetti S, Smith P, Sapir D, Weinstein J, McFarlane P, Bichet D. Total Kidney Volume in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Biomarker of Disease Progression and Therapeutic Efficacy. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(4):564-76. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.01.030
28. Soroka S, Alam A, Bevilacqua M, Girard LP, Komenda P, Loertscher R, McFarlane P, Pandeya S, Tam P, Bichet DG. Updated Canadian Expert Consensus on Assessing Risk of Disease Progression and Pharmacological Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Can J Kidney Health Dis*. 2018;5:1-15. doi: 10.1177/2054358118801589
29. Ars E, Bernis C, Fraga G, Martínez V, Martins J, Ortiz A, Rodríguez-Pérez JC, Sans L, Torra R. Spanish guidelines for the management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(Suppl 4):iv95-105. doi: 10.1093/ndt/gfu186
30. Weimbs T, Shillingford JM, Torres J, Kruger SL, Bourgeois BC. Emerging targeted strategies for the treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin Kidney J*. 2018 Dec;11(Suppl 1):i27-i38. doi: 10.1093/ckj/sfy089
31. Bichet DG. Central vasopressin: dendritic and axonal secretion and renal actions. *Clin Kidney J*. 2014;7:242-7. doi: 10.1093/ckj/sfu050
32. Torres VE, Higashihara E, Devuyst O, Chapman AB, Gansevoort RT, Grantham JJ, Perrone RD, Ouyang J, Blais JD, Czerwiec FS. Effect of Tolvaptan in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease by CKD Stage: Results from the TEMPO 3:4 Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(5):803-11. doi: 10.2215/CJN.06300615
33. Gansevoort RT, van Gastel MD, Chapman AB. Copeptin, a surrogate for vasopressin, predicts disease progression and tolvaptan treatment efficacy in ADPKD. Results of the TEMPO 3:4 trial. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27:34A.
34. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Perrone RD, Koch G, Ouyang J, McQuade RD, Blais JD, Czerwiec FS, Sergejeva O. Tolvaptan in Later-Stage Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease.; REPRISÉ Trial Investigators. *N Engl J Med*. 2017;377:1930-42. doi: 10.1056/NEJMoa1710030
35. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Perrone RD, Dandurand A, Ouyang J, Czerwiec FS, Blais JD. Multicenter, open-label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: the TEMPO 4:4 Trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(3):477-89. doi: 10.1093/ndt/gfx043
36. Baur BP, Meaney CJ. Review of tolvaptan for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Pharmacotherapy*. 2014;34(6):605-16. doi: 10.1002/phar.1421
37. Blair HA, Keating GM. Tolvaptan: A Review in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Drugs*. 2015;75(15):1797-806. doi: 10.1007/s40265-015-0475-x
38. Poch E, Rodas L, Blasco M, Molina A, Quintana L. An update on tolvaptan for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Drugs Today (Barc)*. 2018;54(9):519-33. doi: 10.1358/dot.2018.54.9.2776624
39. Nagao S, Nishii K, Katsuyama M, et al. Increased water intake decreases progression of polycystic kidney disease in the PCK rat. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2220-7. doi: 10.1681/asn.2006030251
40. Hopp K, Wang X, Ye H, Irazabal MV, Harris PC, Torres VE. Effects of hydration in rats and mice with polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2015;308:F261-F266. doi: 10.1152/ajprenal.00345.2014
41. Barash I, Ponda MP, Goldfarb DS, Skolnik EY. A pilot clinical study to evaluate changes in urine osmolality and urine cAMP in response to acute and chronic water loading in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:693-97. doi: 10.2215/cjn.04180609
42. Higashihara E, Nutahara K, Tanbo M, Kurahashi T, Marunouchi T, Takahashi H, Wallace DP. Does increased water intake prevent disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease? *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:1710-9. doi: 10.1093/ndt/gfu093
43. Neijenhuis MK, Gevers TJ, Nevens F, Hogan MC, Torres VE, Kievit W, Drenth JP. Somatostatin analogues improve health-related quality of life in polycystic liver disease: a pooled analysis of two randomised, placebo-controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(5):591-8. doi: 10.1111/apt.13301
44. Hopp K, Hommerding CJ, Wang X, Ye H, Harris PC, Torres VE. Tolvaptan plus pasireotide shows enhanced efficacy in a PKD1 model. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26:39-47. doi: 10.1681/ASN.2013121312
45. Wahl PR, Serra AL, Le Hir M, Molle KD, Hall MN, Wuthrich RP. Inhibition of mTOR with sirolimus slows disease progression in Han. SPRD rats with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Mar;21(3):598-604. doi:10.1093/ndt/gfl181
46. Tao Y, Kim J, Schrier R, Edelstein CL. Rapamycin markedly slows disease progression in rat model of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(1):46-51. doi: 10.1681/ASN.2004080660
47. Serra AL, Poster D, Kistler AD, et al. Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2010;363(9):820-9. doi: 10.1056/NEJMoa0907419
48. Walz G, Budde K, Mannaa M, Nürnberger J, Wanner C, Sommerer C, Kunzendorf U, Banas B, Hörl WH, Obermüller N, Arns W, Pavenstädt H, Gaedeke J, Büchert M, May C, Gscheidmeier H, Kramer S, Eckardt KU. Everolimus in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2010;363(9):830-40. doi: 10.1056/nejmoa1003491
49. Rajani R, Pastor-Soler NM, Hallows KR. Role of AMP activated protein kinase in kidney tubular transport, metabolism, and disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2017;26:375-83. doi: 10.1097/mnh.0000000000000349
50. Takiar V, Nishio S, Seo-Mayer P, King JD Jr, Li H, Zhang L, Karihaloo A, Hallows KR, Somlo S, Caplan MJ. Activating AMP activated protein kinase (AMPK) slows renal cystogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108:2462-7. doi: 10.1073/pnas.1011498108
51. Seliger S, Abebe K, Hallows K, Miskulin D, Perrone R, Watnick T, Bae K. A randomized clinical trial of metformin to treat autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2018;47:352-60. doi: 10.1159/000488807
52. Grantham J, Torres V, Chapman A, Guay-Woodford L, Bae K, King B, Wetzel L, Baumgarten D, Kenney P, Harris P, Klahr S, Bennett W, Hirschman G, Meyers C, Zhang X, Zhu F, Miller J. Volume Progression in

- Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2006;354:2122-30. doi: 10.1056/nejmoa054341
53. Torres VE, Abebe KZ, Chapman AB, Schrier RW, Braun WE, Steinman TI, Winklhofer FT, Brosnahan G, Czarnecki PG, Hogan MC, Miskulin DC, Rahbari-Oskoui FF, Grantham JJ, Harris PC, Flessner MF, Moore CG, Perrone RD; HALT-PKD Trial Investigators. Angiotensin blockade in late autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2014;371(24):2267-76. doi: 10.1056/NEJMoa1402686
 54. Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, Torres VE, Braun WE, Steinman TI, Winklhofer FT, Brosnahan G, Czarnecki PG, Hogan MC, Miskulin DC, Rahbari-Oskoui FF, Grantham JJ, Harris PC, Flessner MF, Bae KT, Moore CG, Chapman AB; HALT-PKD Trial Investigators. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2014;371(24):2255-66. doi: 10.1056/NEJMoa1402685
 55. Irazabal M, Abebe K, Bae K, Perrone R, Chapman A, Schrier R, Yu A, Braun W, Steinman T, Harris P, Flessner M, Torres V. Prognostic enrichment design in clinical trials for autosomal dominant polycystic kidney disease: the HALT-PKD clinical trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(11):1857-65. doi: 10.1093/ndt/gfw294
 56. Schrier R, McFann K, Jonson A, Chapman A, Edelstein C, Brosnahan G, Ecker T, Tison T. Cardiac and Renal Effects of Standard Versus Rigorous Blood Pressure Control in Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease: Results of a Seven-Year Prospective Randomized Study. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(7):1733-9. doi: 10.1097/01.asn.0000018407.60002.b9
 57. Klahr S, Breyer JA, Beck GJ, Dennis VW, Hartman JA, Roth D, Steinman T, Wang SR, Yamamoto ME. Dietary protein restriction, blood pressure control, and the progression of polycystic kidney disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *J Am Soc Nephrol.* 1995;5(12):2037-47.
 58. Torres VE, Grantham JJ, Chapman AB, Mrug M, Bae KT, King BF Jr, Wetzel LH, Martin D, Lockhart ME, Bennett WM, Moxey-Mims M, Abebe KZ, Lin Y, Bost JE; Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP). Potentially modifiable factors affecting the progression of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(3):640-7. doi: 10.2215/CJN.03250410
 59. Amro OW, Paulus JK, Noubary F, Perrone RD. Low-Osmolar Diet and Adjusted Water Intake for Vasopressin Reduction in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis.* 2016 Dec;68(6):882-91. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.07.023
 60. Girardat-Rotar L, Puhan MA, Braun J, Serra AL. Long-term effect of coffee consumption on autosomal dominant polycystic kidneys disease progression: results from the Suisse ADPKD, a Prospective Longitudinal Cohort Study. *J Nephrol.* 2018;31(1):87-94. doi: 10.1007/s40620-017-0396-8
 61. Orth SR, Stockmann A, Conradt C, et al. Smoking as a risk factor for end-stage renal failure in men with primary renal disease. *Kidney Int.* 1998;54:926-31. doi: 10.1046/j.1523-1755.1998.00067.x
 62. Nowak KL, You Z, Gitomer B, Brosnahan G, Torres VE, Chapman AB, Perrone RD, Steinman TI, Abebe KZ, Rahbari-Oskoui FF, Yu ASL, Harris PC, Bae KT, Hogan M, Miskulin D, Chonchol M. Overweight and Obesity Are Predictors of Progression in Early Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(2):571-8. doi: 10.1681/ASN.2017070819
 63. Cadnapaphornchai MA, George DM, McFann K, Wang W, Gitomer B, Strain JD, Schrier RW. Effect of pravastatin on total kidney volume, left ventricular mass index, and microalbuminuria in pediatric autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(5):889-96. doi: 10.2215/CJN.08350813
 64. Bolognani D, Palmer SC, Ruospo M, Zoccali C, Craig JC, Strippoli GF. Interventions for preventing the progression of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;14(7):CD010294. doi: 10.1002/14651858.CD010294.pub2

Поступила 20.03.2019

Ассоциированный с HCV-инфекцией криоглобулинемический васкулит с поражением почек – современные подходы к диагностике и лечению

С.Ю. Милованова, Л.В. Козловская (Лысенко), Л.Ю. Милованова, Н.Б. Гордовская, Т.М. Игнатова, М.В. Таранова, Т.В. Андросова

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

Внепеченочные проявления HCV-инфекции, к которым относится смешанная криоглобулинемия (КГ), имеют важное значение для оценки прогноза и определения тактики лечения этих пациентов. В настоящее время смешанную КГ II типа рассматривают как специфический маркер хронической HCV-инфекции. Поражение почек является одним из тяжелых и нередко определяющих прогноз внепеченочных проявлений HCV-ассоциированного криоглобулинемического васкулита. В обзоре обсуждаются современные возможности диагностики криоглобулинемического гломерулонефрита, а также перспективы, связанные с совершенствованием противовирусной и патогенетической терапии.

Ключевые слова: хронический гепатит С, смешанная криоглобулинемия, гломерулонефрит, противовирусная терапия, препараты прямого противовирусного действия, ритуксимаб.

Для цитирования: Милованова С.Ю., Козловская (Лысенко) Л.В., Милованова Л.Ю. и др. Ассоциированный с HCV-инфекцией криоглобулинемический васкулит с поражением почек – современные подходы к диагностике и лечению. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (6): 124–130. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000254

Hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis with renal involvement current possibilities of diagnostic and treatment

S.Yu. Milovanova, L.V. Kozlovskaya (Lysenko), L.Yu. Milovanova, N.B. Gordovskaya, T.M. Ignatova, M.V. Taranova, T.V. Androsova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

The extrahepatic manifestations of HCV infections, which include mixed cryoglobulinemia (MC), are important for prognosis and determination of the treatment options of these patients. Currently, mixed MC type II is considered as a specific marker of chronic HCV infection. Kidney damage is one of the severe, often determining a prognosis of extrahepatic manifestation of HCV-associated cryoglobulinemic vasculitis. The review discusses the current diagnostic approaches to cryoglobulinemic GN, as well as perspectives for improving antiviral and pathogenetic therapy.

Keywords: chronic hepatitis C, mixed cryoglobulinemia, glomerulonephritis, antiviral therapy, direct acting antiviral, rituximab.

For citation: Milovanova S.Yu., Kozlovskaya (Lysenko) L.V., Milovanova L.Yu., et al. Hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis with renal involvement current possibilities of diagnostic and treatment. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (6): 124–130. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000254

ГН – гломерулонефрит
ИНФ- α – интерферон- α
КГ – криоглобулинемия
МКГН – мезангиокапиллярный гломерулонефрит
МПГН – мембранопротрофиеративный гломерулонефрит
ПАФ – плазмаферез
ПВТ – противовирусная терапия
ПегИНФ- α – пегилированный интерферон- α
ПКО – полный клинический ответ

ПППД – препараты прямого противовирусного действия
РФ – ревматоидный фактор
УВО – устойчивый вирусологический ответ
ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз
ХГС – хронический гепатит С
ЧКО – частичный клинический ответ
VLYS – стимулятор В-лимфоцитов
HCV – вирус гепатита С

Термин криоглобулинемия (КГ) известен с середины XX в., когда V. Lerner и G. Watson (1948) установили, что свойство сыворотки крови обратимо преципитировать при температуре ниже 37 °C зависит от наличия в ней иммуноглобулинов [1].

Клиническое значение КГ впервые отметил М. Meltzer, описавший в 1966 г. «эссенциальную» смешанную криоглобулинемию из иммуноглобулинов разных изоформ, которая ассоциировалась с тремя клиническими симптомами – пурпурой, артралгиями и слабостью, впоследствии обозначенными как триада Мельтцера с возможным присоединением гломерулонефрита [2]. В 1974 г. J.C. Brout и соавт. пред-

ложили разделение криоглобулинемии на три типа в зависимости от компонентов криопреципитата. Согласно этой классификации типы II и III относятся к смешанной КГ и состоят из антигена – обычно поликлонального IgG и анти-IgG – моноклонального IgMк (тип II) или поликлонального IgM (тип III) со свойствами ревматоидного фактора (РФ) [3].

После идентификации в 1989 г. вируса гепатита С (HCV) практически сразу была отмечена связь смешанной КГ с HCV-инфекцией, что послужило поводом для новой волны интереса к проблеме КГ и повлекло за собой кардинальные изменения в ее изучении. В настоящее время смешанную КГ

II типа рассматривают как специфический маркер хронической HCV-инфекции, о чем свидетельствует обнаружение HCV-инфекции у 80–95% больных со смешанной КГ (II типа) и выявление криоглобулинов в сыворотке крови / криопреципитатах примерно у половины больных хроническим гепатитом С (ХГС), причем оказалось, что концентрация HCV RNA в криопреципитатах в десятки тысяч раз превосходит ее концентрацию в сыворотке [4–6]. Участие HCV в развитии КГ и криоглобулинемического синдрома подтверждается наличием HCV в иммунных комплексах (HCVIgG – IgMкРФ) и обнаружением антигенов вируса и HCV РНК методом гибридизации *in situ* в поврежденных тканях [7, 8].

Нами проведено исследование частоты смешанной КГ в группе из 130 больных гепатологического отделения многопрофильного стационара с установленным диагнозом ХГС: КГ выявлена в сыворотке крови у 37% больных [9]. Полуценные нами данные практически не отличаются от приводимых в литературе: частота КГ среди лиц, инфицированных HCV, в Европе оценивается в диапазоне от 34% в Италии до 54% во Франции [8].

Патогенез клинически значимого криоглобулинемического синдрома, наблюдающегося у 30% больных, рассматривают с позиции лимфотропности HCV. Результатом взаимодействия антигенов вируса со специфическими рецепторами на поверхности В-лимфоцитов (установлено взаимодействие E2 HCV с CD81 В-лимфоцитов) является поли/олиго/моноклональная пролиферация В-лимфоцитов с повышенной продукцией широкого спектра аутоантител. Образованные иммунные комплексы, в том числе смешанные криоглобулины, создают субстрат иммунопатологических реакций, которые лежат в основе клинических проявлений КГ. У части больных длительная активация В-лимфоцитов с накоплением генетических изменений ведет к развитию злокачественной В-клеточной пролиферации [7, 8, 10].

Клинический симптомокомплекс, ассоциированный с криоглобулинемическим васкулитом, включает кожный васкулит (сосудистая пурпура), вовлечение суставов (артралгии, артриты), в том числе в составе классической триады Мельтцера (пурпура, артралгии и слабость), кроме того, поражение слюнных желез, периферической нервной системы (сенсорная или сенсорно-моторная полиневропатия), почек (криоглобулинемический мезангиокапиллярный гломерулонефрит – ГН). Реже развивается легочный васкулит или фиброзирующий альвеолит, поражение сосудов желудочно-кишечного тракта, головного мозга, коронарных сосудов [8, 11, 12].

Сведения об авторах:

Козловская (Лысенко) Лидия Владимировна – д.м.н., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета; ORCID: 0000-0002-1166-7308

Милованова Людмила Юрьевна – д.м.н., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета; ORCID: 0000-0002-5599-0350

Гордовская Надежда Борисовна – к.м.н., доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета

Игнатова Татьяна Михайловна – д.м.н., в.н.с. НИО здоровьесберегающих технологий Научно-технологического парка биомедицины

Таранова Марина Владимировна – к.м.н., доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета; ORCID: 0000-0002-7363-6195

Андросова Татьяна Витальевна – к.м.н., доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета

У больных с HCV-инфекцией без КГ также возможно развитие системных проявлений, однако при наличии КГ их частота выше, а спектр – шире. Больные с КГ характеризуются и значимо большей частотой выявления иммунных нарушений: повышения активности РФ (у 84,4% против 24,2%), уровня IgM (у 68,8% против 20,9%), снижения гемолитической активности комплемента (у 92,2% против 29%) [11].

Среди спектра системных проявлений хронической HCV-инфекции поражение почек нередко определяет прогноз [6, 9, 11].

В ассоциации с инфекцией вируса гепатита С описано несколько форм ГН: криоглобулинемический и некриоглобулинемический мезангиокапиллярный/мембранопротрофический (МКГН/МППГН), диффузный пролиферативно-экссудативный ГН, мембранозный ГН. Имеются отдельные наблюдения у лиц, инфицированных вирусом гепатита С, нефрита с минимальными изменениями, фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС), IgA-нефропатии и таких более редких форм, как фибриллярный и иммунотактоидный, однако причинная связь этих форм ГН с HCV-инфекцией окончательно не определена.

По данным Итальянского регистра почечных биопсий, HCV-инфекция выявлена у 88,4% больных с криоглобулинемическим МКГН, существенно реже (17,8%) – у больных с МКГН без КГ.

По нашим собственным данным, поражение почек диагностируется у 17,5% (10 из 57) больных с КГ, выявленной среди 130 больных гепатологического отделения с установленным диагнозом HCV. При этом среди больных с HCV-инфекцией и поражением почек морфологическая картина криоглобулинемического МКГН отмечена у 75% [9].

По мнению большинства исследователей, развивающийся у больных с HCV-инфекцией ГН имеет преимущественно криоглобулинемическую природу, хотя некоторые авторы отмечают возможность некриоглобулинемического поражения почек в рамках HCV-инфекции [6, 13–15].

Предполагают, что в генезе криоглобулинемического ГН основная роль принадлежит моноклональному компоненту смешанной КГ II типа благодаря наличию в его антигенсвязывающей части WA-кросс-идиотипа, обладающей уникальной способностью перекрестно связываться с тканевыми структурами почки, в частности, с фибронектином мезангиального матрикса [6]. Этим объясняют высокую частоту развития ГН при ассоциированной с HCV-инфекцией (HCV) КГ II типа (в 3 раза чаще по сравнению с КГ III типа).

К развитию МКГН приводит отложение иммунных комплексов, состоящих из IgMк-РФ и анти-HCV класса IgG в субэндотелиальном пространстве и мезангии клубочков почек (рис. 1).

Показано, что персистенция HCV до появления смешанной КГ III типа составляет 7,6±7,7 года, до развития смешанной КГ II типа (наиболее нефритогенного типа) – 14,2±13,7 года, а возникновение ГН от первых проявлений КГ – около 4 лет (от 0 до 492 мес) [6, 9]. Мы оценили длительность периода инфицирования HCV до появления у больных признаков поражения почек и установили, что она составила в среднем около 197 мес [9]. У отдельных

Контактная информация:

Милованова Светлана Юрьевна – д.м.н., в.н.с. НИО здоровьесберегающих технологий Научно-технологического парка биомедицины; тел: +7(903)143-50-50; e-mail: sveta@milovanova.ru; ORCID: 0000-0002-2687-6161

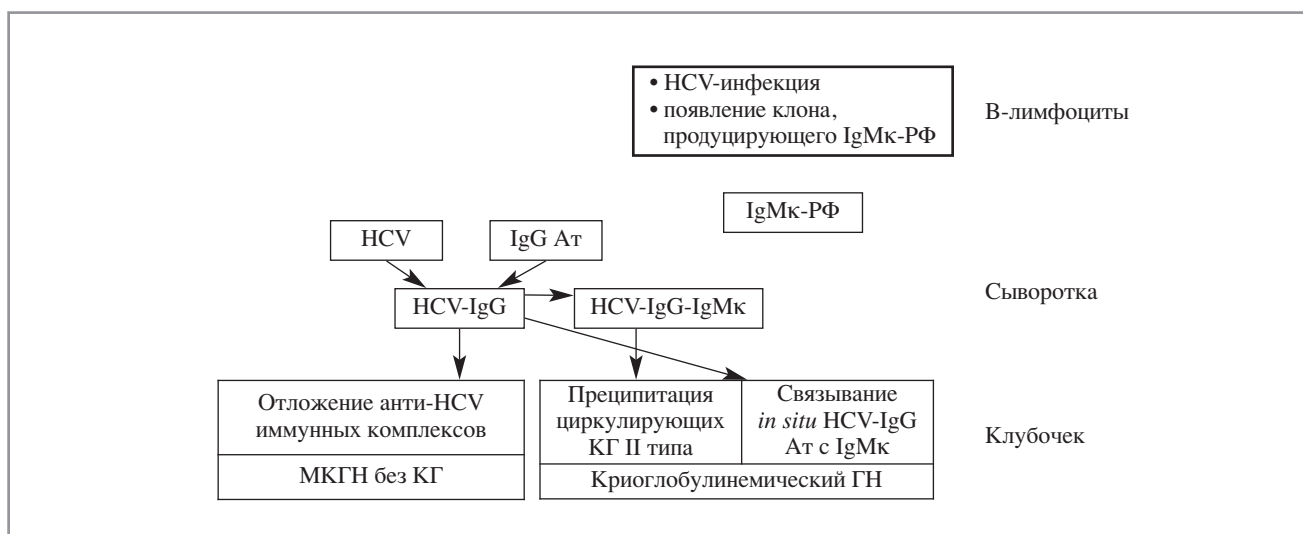


Рис. 1. Патогенез поражения почек при HCV-инфекции [6].

больных (14%) клинические признаки поражения почек возникали одновременно с другими системными проявлениями КГ (кожная пурпура, триада Мельцера, нейропатия, синдромы Рейно и Шегрена, поражение желудочно-кишечного тракта, легких) и иногда даже предшествовали им («нефритические маски» КГ).

Морфологические изменения в почках при криоглобулинемическом МКГН имеют некоторые особенности, позволяющие отличать его от идиопатического МКГН I типа. Этими особенностями являются: 1) внутрикапиллярные («внутрипросветные») тромбы, состоящие из преципитатов криоглобулинов и при электронной микроскопии имеющие вид фибриллярных или кристаллоидных структур; 2) гиперклеточность клубочков из-за массивной инфильтрации лейкоцитами, главным образом моноцитами (число инфильтрирующих моноцитов в острую стадию заболевания может достигать 80 клеток в одном клубочке, что в среднем в 4 раза больше, чем у больных, например, активным пролиферативным волчаночным нефритом); 3) выраженное удвоение и утолщение базальной мембраны клубочков почек (в большей степени за счет расположения по периферии моноцитов, а не в связи с интерпозицией мезангиального матрикса и мезангиальных клеток), 4) васкулит артерий мелкого и среднего калибра с участками фибриноидного некроза и моноцитарной инфильтрацией стенки (рис. 2, см. на цветной вклейке). Склеротические изменения чаще выражены умеренно и выявляются непостоянно. Однако примерно в 10% случаев обнаруживают картину МКГН с зонами централобулярного склероза. Морфологическая и иммунологическая картина напоминает идиопатический лобулярный МКГН I типа, за исключением выраженной моноцитарной инфильтрации. У части больных (25%), обычно с умеренно выраженным мочевым синдромом, в том числе после интенсивной терапии, при гистологическом исследовании биопсийного материала отмечается картина мезангио-пролиферативного ГН [6, 9, 16].

К клиническим критериям неблагоприятного прогноза криоглобулинемического ГН в рамках HCV-инфекции относят: старший (более 50 лет) возраст, рецидивирующую кожную пурпуру, повышение в дебюте заболевания уровня креатинина сыворотки (>1,5 мг/дл), низкий уровень C_3 (<54 мг/дл), высокий уровень криокрита (>10%).

Морфологическими критериями неблагоприятного прогноза служат наличие массивных внутрикапиллярных (внут-

рипросветных) тромбов, острый васкулит почечных артерий с полями фибриноидного некроза и моноцитарной инфильтрацией стенки [6, 9].

До признания вируса гепатита С как этиологического фактора смешанной КГ традиционно у больных с криоглобулинемическим васкулитом применялись глюкокортикостероиды с присоединением или без добавления циклофосфана, внутривенное введение иммуноглобулина, плазмаферез (ПАФ). Однако эффективность такого лечения не была удовлетворительной и редко приводила к длительной ремиссии. Современное представление о связи HCV-инфекции с КГ изменило подход к лечению криоглобулинемического васкулита и его осложнений – первостепенное значение стали отводить этиотропной противовирусной терапии (ПВТ).

Выбор тактики лечения больных HCV-криоглобулинемическим васкулитом основывается на тщательной оценке клинических проявлений и активности васкулита. Изолированное применение ПВТ рекомендуется при низкой активности васкулита, при его начальных проявлениях. При тяжелых формах HCV-криоглобулинемического васкулита рекомендуют применение активной патогенетической терапии с последующим курсом ПВТ. Патогенетическая терапия включает средства, направленные на устранение олиго- и моноклональной пролиферации В-лимфоцитов (антитела к CD20 В-лимфоцитам – ритуксимаб), на подавление иммунного воспаления, продукцию аутоантител и образование иммунных комплексов (традиционные иммуносупрессивные препараты – преднизолон, циклофосфан), ПАФ для быстрого удаления иммунных реактантов и медиаторов воспаления, а также симптоматическую терапию [17–19].

Основные принципы терапии больных смешанной КГ, ассоциированной с HCV-инфекцией, представлены в табл. 1.

Противовирусная терапия пегилированным интерфероном- α (ПегИНФ- α) и рибавирином долгое время являлась золотым стандартом лечения пациентов с HCV-инфекцией, поскольку устранение этиологического фактора способно привести к стойкой ремиссии васкулита. В исследовании, проведенном в Клинике им. Е.М. Тареева, эффективность ПВТ препаратами ПегИНФ- α и рибавирина оценена в 18 наблюдениях криоглобулинемического васкулита, ассоциированного с HCV-инфекцией. Устойчивый вирусологический ответ (УВО) достигнут у 48,0%, полная клиническая ремиссия васкулита – у 68%, элиминация КГ – у 32,0%. Установлена ассоциация как клинического ($\chi^2=20,23$; $p=0,002$), так

Таблица 1. Значение клинической оценки проявлений криоглобулинемического васкулита для выбора тактики лечения

Клинические проявления	Тактика лечения
Кожная пурпура, артралгии, слабость (триада Мельтцера)	ПВТ
Синдром Рейно, артриты, язвенно-некротический ангиит, сенсорная полиневропатия, криоглобулинемический гломерулонефрит низкой активности	Ритуксимаб ПВТ
Генерализованный васкулит, активный прогрессирующий криоглобулинемический ГН, сенсорно-моторная полиневропатия	Иммуносупрессивная терапия, ПАФ, ритуксимаб ПВТ

Таблица 2. Схемы лечения пациентов с HCV-инфекцией и поражением почек

СКФ	Генотип HCV	Рекомендуемая схема	Альтернативная схема
<30 мл/мин	1a, 1b	Гразопревивир/элбасвир	Ритонавир, паритапревивир/омбитасвир, дасабувир, и рибавирин в сокращенных дозах
		Глекапревивир/пибрентасвир	Даклатасвир/асунапревивир
	2, 3	Глекапревивир/пибрентасвир	
	4	Гразопревивир/элбасвир, глекапревивир/пибрентасвир	
>30 мл/мин	1a, 1b	Глекапревивир/пибрентасвир	Софосбувир/рибавирин *
		Софосбувир с ледипасвиром, даклатасвиром или симепревивиром	
	2, 3, 5, 6	Глекапревивир/пибрентасвир	Софосбувир/даклатасвир/рибавирин*
	4	Софосбувир с ледипасвиром, даклатасвиром или симепревивиром	
		Глекапревивир/пибрентасвир	

Примечание. *Рибавирин следует назначать только пациентам с исходной концентрацией гемоглобина >10 г/дл.

и иммунологического ($\chi^2=29,11$; $p=0,005$) ответа с достижением УВО. Эффективность ПВТ была наиболее высокой в отношении кожного и суставного синдромов (частота ремиссии 87,5 и 80% соответственно) и существенно ниже в отношении поражения периферической нервной системы (42%) и почек (58%). Отсутствие клинического ответа (у 4 больных с поражением почек) или развитие обострения васкулита, потребовавшие отмены ПВТ (у 4 больных; из них двое – с поражением почек), ассоциировались с исходно более высокой активностью васкулита и поражением почек. Эти данные согласуются с накопленным мировым опытом комбинированной терапии ПегИФН- α и рибавирином у больных HCV-ассоциированным криоглобулинемическим васкулитом, показавшим достижение ремиссии у 44–73% больных в зависимости от степени активности васкулита [20].

Внедрение в клиническую практику новых пероральных препаратов прямого противовирусного действия для лечения HCV-инфекции и ассоциированного с ней криоглобулинемического васкулита впервые показало возможность достижения УВО более чем у 95% пациентов, что значительно улучшает прогноз у этих пациентов [21–23].

Препараты прямого противовирусного действия (ПППД) представляют собой ингибиторы неструктурных белков вируса NS3/4A (телапревивир, боцепревивир, симепревивир, паритапревивир, воксилепревивир, асунапревивир, гразопревивир, глекапревивир), NS5A (ледипасвир, даклатасвир, омбитасвир, элбасвир, пибрентасвир и велпатасвир), NS5B – нуклеозидные аналоги (софосбувир) и ненуклеотидные ингибиторы (дасабувир, беклабувир). Применение ингибиторов протеазы NS3/4A первого поколения – телапревивира и боцепревивира, которые были одобрены для лечения ХГС в сочетании с ИФН- α /РБВ в 2011 г., хотя и увеличивали эффективность лечения, плохо переносились (из-за присутствия ИФН- α и РБВ в схеме лечения) –

почти у половины больных наблюдались нежелательные явления, и 93% из них нуждались в эритропоэтин-стимулирующих средствах для лечения анемии, индуцированной рибавирином. Новые безинтерфероновые препараты в настоящее время доступны к использованию, вызывая УВО в 95% и более случаев их применения и имеют небольшое количество нежелательных явлений.

В 2015 г. комитетом Международной группы исследования внепеченочных проявлений HCV-инфекции (ISG-EHCV) возглавляемым Patrice Casoub, опубликованы рекомендации по лечению внепеченочных проявлений HCV-инфекции. Согласно этим рекомендациям противовирусная терапия показана всем больным с HCV-инфекцией с внепеченочными проявлениями, особенно у пациентов с криоглобулинемическим васкулитом и поражением почек. В качестве стандартной терапии при HCV-инфекции с внепеченочными проявлениями рекомендуют применение ПППД без интерферона (с RBV или без него) [24].

Выбор комбинаций лекарственных средств и продолжительность лечения обычно определяются эффективностью схемы, генотипом, наличием у пациента цирроза и с учетом предшествующего опыта лечения ХГС [24]. Стандартный курс терапии – 12 нед, при циррозе он может быть увеличен до 24 нед. Согласно рекомендациям KIDIGO, которые были опубликованы в 2018 г., для лечения пациентов с HCV-инфекцией и поражением почек при выборе схемы лечения необходимо учитывать скорость клубочковой фильтрации (СКФ; табл. 2) [25].

Многочисленные исследования показали, что терапия софосбувиром эффективна у пациентов с СКФ <30 мл/мин/1,73 м², однако его активный метаболит GS-331007 накапливается при почечной недостаточности, поэтому софосбувир не одобрен для пациентов с СКФ <30 мл/мин/1,73 м² [26–28].

Таблица 3. Результаты лечения больных с HCV-ассоциированным криоглобулинемическим ГН ПППД, n (%)

Исследования	Препараты	ЧКО	ПКО	УВО	Иммуносупрессивная терапия
M. Sise et al. [30]	SOF+SIM (6) SOF+RBV(1)	4 (57)	0	6 (86)	2 (29)
S.L. Cornella et al. [32]	TVR+INF+RBV (1) SOF+INF+RBV(2)	0	2 (67)	3 (100)	3 (100)
D. Saadoun et al. [10]	BOC/TVR+INF+RBV	5 (71)	0		4 (57)
L. Gragnani et al. [23]	SOF	1 (25)	3 (75)	4 (100)	1 (25)
D. Saadoun et al. [33]	SOF+RBV	4 (80)	0	4 (80)	2 (40)
D. Saadoun et al. [22]	SOF+DAC	1 (20)	4 (80)	5 (100)	
L. Gragnani et al. [23]	SOF+DAC(1) SOF+RBV(1) 3D(1)		0	3 (100)	
J. Emery et al. [21]	SOF+RBV SOF+SIM 3D+RBV SOF+LDV+RBV		3 (30)		4 (40)

Частота полной клинической ремиссии у пациентов с HCV-ассоциированным криоглобулинемическим васкулитом после терапии ПППД без ИФН широко варьировала между исследованиями, но во всех исследованиях сообщалось, что 85% пациентов имели либо полный (ПКО; 65%), либо частичный клинический ответ (ЧКО; 20%) [22, 23, 29]. В целом, у 54% пациентов с УВО после ПППД терапии наблюдался ПКО (исчезновение клинических проявлений криоглобулинемического васкулита и отсутствие клинического рецидива). При этом такие симптомы, как миалгия, артралгия, пурпура и язвенно-некротический ангиит, лучше отвечали на лечение (75–100%), чем поражение почек, периферической нервной системы (30–70%) [22, 23, 29]. В 2015 г. M. Sise и соавт. опубликовали опыт лечения ПППД 12 пациентов с HCV-ассоциированным васкулитом (7 – с поражением почек, 5 – с МПГН). Схемы лечения включали софосбувир + симепривир ($n=8$) или софосбувир + рибавирин ($n=4$) в течение 12–24 нед. УВО получен у 86% (у 6 из 7 больных с HCV-КГ и ГН). У пациентов, достигших УВО, отмечено снижение сывороточного креатинина и протеинурии. Снижение уровня смешанной КГ отмечено у 89% и полное исчезновение – у 4 из 9 больных на основании повторных исследований после лечения [30].

S. Rutledge и соавт. опубликовали метаанализ 8 исследований (28 больных с HCV-ассоциированным криоглобулинемическим ГН), касающихся эффективности и безопасности ПВТ ПППД: у 17 (33%) больных отмечена полная клиническая ремиссия ГН и у 15 (29%) – улучшение почечных параметров (табл. 3). Важно отметить, что ни в одном исследовании не отмечено ухудшения функции почек, даже у тех, кто получал софосбувир с клиренсом креатинина <30 мл/мин/1,73 м² [31].

С 2014 по 2017 г. проведено международное многоцентровое исследование (VASCUVAlDlC), в которое включено 148 пациентов с HCV-инфекцией и криоглобулинемическим васкулитом. У всех пациентов применяли ПВТ ПППД: софосбувир/даклатасвир ($n=53$), софосбувир/рибавирин ($n=51$), софосбувир/ледипасвир ($n=23$), софосбувир/симепривир ($n=18$). Через 12 нед после прекращения терапии ПППД ПКО отмечен у 106 пациентов (72,6%), ЧКО – у 33 (22,6%), отсутствие ответа – у 7 (4,8%). ЧКО наблюдался у 17 из 26 пациентов с поражением почек, у 29 из 86 с поражением периферической нервной системы и у 2 из 15 с язвенно-некротическим ангиитом. Криоглобулины не обнаруживались в образцах крови у 53,1% пациентов, а 97,2% пациентов

имели УВО. В течение ПВТ 14,3% получали глюкокортикостероиды, иммуносупрессанты и ПАФ. К неблагоприятным факторам ответа на лечение (ЧКО или отсутствие ответа) авторы отнесли тяжелые формы криоглобулинемического васкулита с развитием быстропрогрессирующего ГН, поражение периферической нервной системы [32].

Увеличение длительности наблюдения за больными после ПВТ показало, что у части больных, несмотря на достижение УВО, сохраняются иммунологические маркеры лимфопролиферации (выявление КГ, повышение активности РФ, снижение уровня комплемента) и наблюдаются поздние (в сроки свыше 6 мес после ПВТ) рецидивы васкулита и даже развитие В-лимфомы при сохранении авиремии. Причиной таких рецидивов может служить персистенция HCV в лимфоцитах – так называемая «латентная» HCV-инфекция. В пользу значения «латентной» HCV-инфекции свидетельствует показанная корреляция между обнаружением РНК HCV в В-лимфоцитах и иммунологическими маркерами – выявлением КГ, активностью РФ, снижением комплемента. Однако РНК HCV не всегда обнаруживается в В-лимфоцитах, в связи с чем не исключается возможность продолжающейся независимой от вируса (после его полной элиминации) лимфопролиферации, по крайней мере у части больных. При этом обсуждается особая роль генетических факторов, а также сохранения и после элиминации вируса высокой продукции стимулятора В-лимфоцитов (В-lymphocyte stimulator – BlyS, известный также как BAFF) [33, 34]. Возможность сохранения независимой от вируса лимфопролиферации при HCV-ассоциированном криоглобулинемическом васкулите обуславливает целесообразность применения CD20 моноклональных антител (ритуксимаба).

Ритуксимаб вызывает лизис и апоптоз В-лимфоцитов и, таким образом, устраняет основное патогенетическое звено – олиго- и моноклональную лимфопролиферацию. Накопленный к настоящему времени опыт применения ритуксимаба в качестве монотерапии у больных тяжелыми формами HCV-криоглобулинемического васкулита, резистентными к предшествующей иммуносупрессивной и/или ПВТ, показал его высокую эффективность – достижение клинического улучшения у 80–90%, ремиссии – почти у половины больных. Недостатками этого лечения являются нестойкость эффекта с развитием обострения васкулита через несколько месяцев после лечения, а также установленная возможность активации вирусной репликации после лечения; это служит основанием для назначения противовирусной терапии.

Заключение

Таким образом, установление этиологической связи КГ II типа с HCV-инфекцией привело к углублению понимания механизмов взаимодействия иммунной системы с вирусной инфекцией и способствовало правильной трактовке клинических симптомов, возникающих в рамках HCV-ассоциированной КГ. Поражение почек является тяжелым, нередко определяющим прогноз внепеченочным проявлением криоглобулинемического васкулита, ассоциированного с HCV-инфекцией.

С профилактической целью представляется важным у всех больных с HCV-инфекцией проводить исследование на смешанную КГ. При выявлении КГ важно проведение

ПВТ еще до развития тяжелого поражения почек. Ранняя диагностика поражения почек и своевременно начатое лечение имеют первостепенное значение в улучшении прогноза пациентов. Решающим условием терапии связанных с HCV-инфекцией внепеченочных проявлений является эрадикация вируса. Сегодня препаратами выбора при лечении больных с HCV являются ПППД, существуют эффективные схемы ПППД без ИФН для пациентов с HCV-инфекцией со всеми генотипами и всеми уровнями почечной недостаточности. Иммуносупрессия в настоящее время показана больным с тяжелым HCV-ассоциированным криоглобулинемическим васкулитом.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gorevic PD, Kassab HJ, Levo Y, et al. Mixed cryoglobulinemia: Clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. *Am J Med.* 1980;69:287-308. PMID: 6996482
- Meltzer M, Franklin EC, Elisa K, et al. Cryoglobulinemia – a clinical and laboratory study. II. Cryoglobulins with rheumatoid factor activity. *Am J Med.* 1966;40:837-56. PMID: 4956871
- Brouet JC, Clouvel JP, Danon F, et al. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. *Am J Med.* 1974;57:775-88. PMID: 4216269
- Agnello V, Romain PL. Mixed cryoglobulinemia secondary to hepatitis C virus infection. *Reum Dis Clin North Am.* 1996;22(1):1-21. PMID: 8907062
- Ferri C, Mascia MT. Cryoglobulinemic vasculitis: Review. *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18:54-63. PMID: 4216269
- D'Amico G. Renal involvement in hepatitis C infection: Cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1998;54:650-87. PMID: 9690235
- Charles ED, Dustin LB. Hepatitis C virus induced cryoglobulinemia. *Kidney Int.* 2009;76(8):818-24. doi: 10.1038/ki.2009.247
- Ferri C. Mixed cryoglobulinemia. *Orphanet J Rare.* 2008;3:25. doi: 10.1186/1750-1172-3-25
- Тэгай С.В., Лопаткина Т.Н., Косминкова Е.Н., Козловская Л.В. Поражение почек, ассоциированное с вирусами гепатитов В и С. *Consilium Med.* 2002;4(7):337-41 [Tegay SV, Lopatkina TN, Kosminikova EN, Kozlovskaya LV. Kidney damage associated with hepatitis B and C viruses. *Consilium Med.* 2002;4(7):337-41 (In Russ.)].
- Saadoun D, Landau DA, Calabrese LH, Cacoub P. Hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemia: a crossroad between autoimmunity and lymphoproliferation. *Rheumatology.* 2007;46:1234-42. doi: 10.1093/rheumatology/kem132
- Милованова С.Ю., Игнатова Т.М., Козловская Л.В. Особенности течения хронического гепатита С с криоглобулинемией. *Клиническая гепатология.* 2006;2(1):15-8 [Milovanova SYu, Ignatova TM, Kozlovskaya LV. Features of the course of chronic hepatitis C with cryoglobulinemia. *Clinical Hepatology.* 2006;2(1):15-8 (In Russ.)].
- Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis c. MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C. *Arthritis Rheum.* 1999;42:2204-12. doi: 10.1002/1529-0131
- McGuire BM, Julian BA, Bynon JS, et al. Brief communication: Glomerulonephritis in patients with hepatitis C cirrhosis undergoing liver transplantation. *Ann Intern Med.* 2006;144:735-41. PMID: 16702589
- Arase Y, Ikeda K, Murashima N, et al. Glomerulonephritis in autopsy cases with hepatitis C virus infection. *Intern Med.* 1998;37:836-40. doi: 10.2169/internalmedicine.37.836
- Jonson RJ, Gretch DR, Couser WG, et al. Hepatitis C virus-associated glomerulonephritis. Effect of α -interferon therapy. *Kidney Int.* 1994;46:1700-4. PMID: 7535369
- Trejo O, Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M. Cryoglobulinemia: study of etiologic factors and clinical and immunologic in 443 patients from a simple center. *Medicine.* 2001;8:252-62. PMID: 11470986
- Cacoub P, Delluc A, Saadoun D, et al. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) treatment for cryoglobulinemic vasculitis: where do we stand? *Ann Rheum Dis.* 2008;67(3):283-7. doi: 10.1136/ard.2006.065565
- Ferri C, Sebastiani M, Antonelli A, et al. Current treatment of hepatitis C-associated rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:215-21. doi: 10.1186/ar3865
- Милованова С.Ю., Лысенко (Козловская) Л.В., Милованова Л.Ю., Мрыхин Н.Н., Русских А.В. HCV-ассоциированная смешанная криоглобулинемия и В-клеточная неходжкинская лимфома – патогенетически связанные проблемы. *Терапевтический архив.* 2018;(6):112-21 [Milovanova SYu, Lysenko Kozlovskaya LV, Milovanova LYu, Mrykhin NN, Muchin NA, Russkih AV. HCV-associated mixed cryoglobulinemia and b-cell non-Hodgkin's lymphoma – pathogenetically related problems. *Therapeutic Archive.* 2018 Jun 20;90(6):112–20 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh2018906112-120
- Игнатова Т.М., Лысенко Л.В., Гордовская Н.Б., Чернова О.А., Милованова С.Ю., Новиков П.И., Некрасова Т.П., Бекетова Т.В., Мухин Н.А. Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита С: 20-летний опыт лечения. *Терапевтический архив.* 2017;(5):46-52 [Ignatova TM, Kozlovskaya LV, Gordovskaya NB, Chernova OA, Milovanova SYu, Novikov PI, Nekrasova TP, Beketova TV, Mukhin NA. Hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis: A 20-year experience with treatment. *Therapeutic Archive.* 2017;89(5):46-52 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789546-52
- Emery JS, Kuczynsky M, La D, et al. Efficacy and safety of direct acting antiviral for the treatment of mixed cryoglobulinemia. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:1298-308. doi:10.1038/ajg.2017.49
- Saadoun D, Pol S, Ferfar Y, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir plus daclatasvir for treatment of HCV-associated cryoglobulinemia vasculitis. *Gastroenterol Hepatol.* 2017;15:575-83. doi:10.1053/j.gastro.2017.03.006
- Gragnani L, Piluso A, Urraro T, et al. Virological and clinical response to interferon-free regimens in patients with HCV-related mixed cryoglobulinemia: preliminary results of a prospective pilot study. *Curr Drug Targets.* 2017;18:772-85. doi: 10.2174/1389450117666160208145432
- Jean-Michel Pawlotsky, Alessio Aghemo, Geoffrey Dusheiko, Xavier Forns, Massimo Puoti, Christophe Sarrazin. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *European Association for the Study of the Liver (EASL).* doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.026
- Executive summary of the 2018 KDIGO hepatitis C in CKD Guideline: welcoming advances in evaluation and management. *Kidney Int.* 2018;94:663-73. doi: 10.1016/j.kisu.2018.06.001
- Saxena V, Koraisky FM, Sise ME, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C-infected patients with impaired renal function. *Liver Int.* 2016;36:807-16. doi: 10.1111/liv.13102
- Nazario HE, Ndungu M, Modi AA. Sofosbuvir and simeprevir in hepatitis C genotype 1 – patients with end-stage renal disease on haemodialysis or GFR<30 ml/min. *Liver Int.* 2016;36:798-801. doi: 10.1111/liv.13025
- Li T, Qu Y, Guo Y, Wang L. Efficacy and safety of direct acting antiviral therapies for hepatitis C virus patients with stage 4-5 chronic kidney disease: A meta-analysis. *Liver Int.* 2016;37:974-81. doi: 10.1111/liv.13336

29. Comarmond C, Garrido M, Pol S, et al. Direct-acting antiviral therapy restores immune tolerance to patients with hepatitis C virus-induced cryoglobulinemia vasculitis. *Gastroenterology*. 2017;152:2052-62. doi: 10.1053/j.gastro.2017.02.037
30. Sise ME, Bloom AK, Wisocky J, Chung RT. Treatment of Hepatitis C Virus-Associated Mixed Cryoglobulinemia with Sofosbuvir-Based Direct-Acting Antiviral Agents. *Hepatology*. 2015;63:408-17. doi: 10.1002/hep.28297
31. Rutledge SM, Chung RT, Sise ME. Treatment of hepatitis C virus infection in patients with mixed cryoglobulinemic syndrome and cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Hemodialysis Int*. 2018;22:81-96. doi: 10.1111/hdi.12649
32. Cornella SL, Stine JG, Kelly V, Caldwell SH, ShahNL. Persistence of mixed cryoglobulinemia despite cure of hepatitis C with new oral antiviral therapy including direct-acting antiviral sofosbuvir: A caseseries. *Postgrad Med*. 2015;127:413-7.
33. Saadoun D, Thibault V, Ahmed SNS, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C virus-associated cryoglobulinemia vasculitis: VASCU-VALDIC study. *Ann Rheum Dis*. 2015;75:1777-82.
34. Cacoub P, Ahmed SA, Ferfar Y, Pol S, et al. long-term efficacy of interferon-free antiviral treatment regimens in patients with hepatitis C virus-associated cryoglobulinemia vasculitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17:518-26. doi: 10.1016/j.cgh.2018.05.021
35. Landau D, Saadoun D, Halfon P, et al. Relapse of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis in patients with sustained viral response. *Arthritis Rheum*. 2008;58(2):604-11. doi: 10.1002/art.23305
36. Giannini C, Petrarca A, Monti M, et al. Associated between persistent lymphatic infection by hepatitis C virus after antiviral treatment and mixed cryoglobulinemia. *Blood*. 2008;111:2943-5. doi: 10.1182/blood-2007-09-112490

Поступила 10.02.2019

Циркулирующие микроРНК как потенциальные биомаркеры хронической болезни почек

К.А. Айтбаев¹, И.Т. Муркамилов^{2,3}, В.В. Фомин⁴

¹Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины при Национальном центре кардиологии и терапии Минздрава Кыргызской Республики, Бишкек, Кыргызстан;

²Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызстан;

³Кыргызско-Российский Славянский университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, Бишкек, Кыргызстан;

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Резюме

Хроническая болезнь почек (ХБП) – наднозологическое понятие, отражающее прогрессирующий характер хронических заболеваний почек, в основе которых лежат механизмы формирования нефросклероза. Диагностика ХБП на самых ранних стадиях имеет большое значение, так как позволяет своевременно начать лечение и замедлить прогрессирование почечной дисфункции и развитие сердечно-сосудистых осложнений ХБП. Однако имеющиеся сегодня методы диагностики нарушений почечной функции, в том числе определение клиренса эндогенного креатинина, способны выявлять ренальную дисфункцию слишком поздно, когда около 40–50% почечной паренхимы уже становятся обратимо или необратимо поврежденными. В связи с этим ведется активный поиск новых, более чувствительных и специфических биомаркеров для ранней диагностики ХБП. Недавние исследования на клеточных и животных моделях ХБП продемонстрировали важную роль микроРНК – нового класса посттранскрипционных регуляторов экспрессии генов – в физиологии и патофизиологии почек. В частности, показано, что их профиль экспрессии в крови или моче может отражать изменения в клетках, участвующих в конкретном патологическом процессе, поскольку эти клетки могут выделять определенную популяцию микроРНК, например через секретию микроРНК-содержащих экзосом. Это дало основание рассматривать повышение или снижение экспрессии отдельных микроРНК в почечной ткани или биологических жидкостях (в том числе в моче) в качестве новых биомаркеров для диагностики и мониторинга ХБП. В настоящем обзоре представлены результаты последних экспериментальных и клинических исследований по обсуждаемой проблеме.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, биомаркер, микроРНК.

Для цитирования: Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Фомин В.В. Циркулирующие микроРНК как потенциальные биомаркеры хронической болезни почек. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (6): 131–136. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000046

Circulating microRNAs as potential biomarkers of chronic kidney disease

K.A. Aitbaev¹, I.T. Murkamilov^{2,3}, V.V. Fomin⁴

¹Scientific and Research Institute of Molecular Biology and Medicine, Bishkek, Kyrgyzstan;

²I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan;

³Kyrgyz Russian Slavic University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin, Bishkek, Kyrgyzstan;

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

Chronic kidney disease (CKD) is a supra-nosological term that reflects the progressive nature of chronic kidney diseases, which are based on the mechanisms of nephrosclerosis. Diagnosis of CKD at the earliest stages is of great importance, because it allows, by using therapeutic agents, to slow the progression of renal dysfunction and the development of cardiovascular complications. However, the currently available methods for diagnosing renal function impairment, including the determination of endogenous creatinine clearance, can detect renal dysfunction too late, when around 40–50% of the renal parenchyma is already reversibly or irreversibly damaged. In this regard, there is an active search for new, more sensitive and specific biomarkers for early diagnosis of CKD. Recent studies in cellular and animal models of CKD have demonstrated the important role of microRNA, a new class of posttranscriptional regulators of gene expression, in physiology and pathophysiology of kidneys. In particular, it has been shown that their expression profile in blood or urine can reflect changes in cells involved in a particular pathological process, since these cells can secrete a specific population of microRNAs, for example, through secretion of microRNA-containing exosomes. This gave grounds for considering increased or decreased expression of individual microRNAs in renal tissue or biological fluids (including urine) as new biomarkers for the diagnosis and monitoring of CKD. This review presents the results of recent experimental and clinical studies on these issues.

Key words: chronic kidney disease, biomarker, microRNA.

For citation: Aitbaev K.A., Murkamilov I.T., Fomin V.V. Circulating microRNAs as potential biomarkers of chronic kidney disease. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (6): 131–136. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000046

ОПН – острая почечная недостаточность
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ТСПН – терминальная стадия почечной недостаточности
ХБП – хроническая болезнь почек
sCr – содержание креатинина в сыворотке крови

Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) среди причин смерти занимает в мире 12-е, а среди причин инвалидности – 17-е место [1]. Глобальная распространенность ХБП составляет 10–16%,

при этом заболеваемость почечной недостаточностью в терминальной стадии резко возросла за последнее десятилетие [2–5]. Таким образом, ХБП представляет значительную проблему для общественного здравоохранения всех стран с серьезными последствиями для развития их экономик [6, 7].

Характерными особенностями ХБП являются прогрессирующее повреждение почечной паренхимы и потеря функционирующих нефронов [8, 9]. Потеря функционирующих нефронов, в свою очередь, вызывает стимуляцию молекулярных и клеточных механизмов, ответственных за компенсаторную гипертрофию и гиперфильтрацию в остальных нефронах [10]. Эти механизмы могут стать патологическими, способствовать дальнейшему прогрессированию повреждения нефронов и привести, в конечном итоге, к развитию терминальной стадии почечной недостаточности (ТСПН) [11, 12].

В настоящее время диагностика ХБП проводится на основании выявления маркеров повреждения почек при клинико-лабораторном обследовании. Критерием нарушения функции почек является снижение показателя скорости клубочковой фильтрации (СКФ), для оценки которого определяют содержание креатинина в сыворотке крови (sCr). Однако, как было показано, sCr не имеет высокой прогностической ценности. Более того, D. Steubl и соавт. [13] продемонстрировали нелинейную зависимость между sCr и расчетной СКФ (pСКФ). Концентрация креатинина в сыворотке крови стойко повышается тогда, когда уже приблизительно 40–50% почечной паренхимы становятся обратимо или необратимо поврежденными. Это способствует тому, что ранние стадии повреждения пропускаются и, следовательно, несвоевременно начинается лечение. В то же время выявление ХБП на ранних стадиях может замедлить ее прогрессирование, отсрочить начало заместительной почечной терапии, своевременно предупреждать сердечно-сосудистые осложнения [14, 15].

В качестве маркеров ХБП могут представлять интерес микроРНК (miRNA) – новый, недавно идентифицированный класс посттранскрипционных регуляторов экспрессии генов, присутствующий в периферической крови. В настоящее время активно изучается возможное влияние микроРНК на ключевые механизмы повреждения почечной ткани при различных нефропатиях.

Снижение pСКФ, увеличение экскреции белка и альбумина с мочой, а также более высокие степени тубулоинтерстициальной атрофии и фиброза связаны с более тяжелым прогнозом при ХБП [16]. Развитию тубулоинтерстициального фиброза предшествуют инфильтрация интерстиция воспалительными клетками, активация и накопление пула интерстициальных фибробластов, продуцирующих компоненты внеклеточного матрикса, расширение площади тубулоинтерстиция с разрежением перитубулярных капилляров [16–18]. В настоящее время активно изучается возможное влияние микроРНК на механизмы формирования тубулоинтерстициального фиброза при различных нефропатиях.

Развитие дисфункции почек при протеинурических формах нефропатий, независимо от их природы, тесно связано со структурно-функциональным изменением подоцитов и последующей их потерей с мочой, поэтому определение маркеров подоцитарного повреждения и ассоциированных с ним микроРНК может быть полезным для раннего выявления ХБП [19].

Прогрессирование ХБП сопровождается нарушениями фосфорно-кальциевого обмена, которые приводят к ремоделированию сердечно-сосудистой системы, развитию аритмий, сердечной недостаточности и повышению смертности от всех сердечно-сосудистых событий [20]. Кроме того, на продвинутых стадиях ХБП происходит значительное накопление в крови уремических токсинов, в том числе индоксилсульфата (IS), индол-3-уксусной кислоты (IAA) и p-крезилсульфата (PCS), которые плохо удаляются посредством диализа и также способствуют повышению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [21]. Поэтому необходимы новые, высокочувствительные биомаркеры, способные на самых ранних этапах выявлять и более точно стратифицировать прогрессирование ХБП и риски ее осложнений. Эти биомаркеры должны быть специфичными для заболеваний почек, а методы их исследования – обеспечивать возможность проведения быстрых, неинвазивных измерений, хорошо коррелирующих с патологией [14].

В настоящем обзоре представлены в основном результаты исследований иностранных авторов, хотя в последние 3–4 года и в российских научных журналах появились публикации аналогичного характера, посвященные исследованиям связи микроРНК с отдельными заболеваниями почек – диабетической нефропатией, хроническим гломерулонефритом, амилоидозом [22–24].

Циркулирующие микроРНК

МикроРНК являются эволюционно консервативными, эндогенными, некодирующими РНК. Они состоят примерно из 21–25 нуклеотидов и регулируют экспрессию гена путем связывания с 3'-нетранслируемой областью целевых матричных РНК (мРНК). До сих пор определены примерно 3000 человеческих микроРНК, которые регулируют до 30% всех транскриптов мРНК человека [25]. В 2007 г. H. Valadi и соавт. [26] сообщили, что микроРНК могут выделяться из клеток во внеклеточное пространство *in vitro*, а через год S.S. Chim и соавт. [27] удалось изолировать плацентарную микроРНК из материнской плазмы. Точные роли циркулирующих микроРНК еще предстоит определить, но существует несколько линий доказательств, свидетельствующих о том, что они не просто являются «отработанными» продуктами клеток, но и играют значительную роль в межклеточных взаимодействиях [25]. Так, недавно показано, что у пациентов с почечной недостаточностью сердечно-сосудистая адаптация к физическим нагрузкам опосредуется изменениями экспрессии микроРНК, вовлеченных в процессы ангиогенеза (miR-126, miR-210), воспаления (miR-21, miR-146a), гипоксии/ишемии (miR-21, miR-210) [28], а на модели животных установлено, что эффекты эритропоэтина в почке также опосредуются микроРНК [29].

Циркулирующие микроРНК привлекательны в качестве потенциальных биомаркеров, поскольку содержание их в крови очень стабильное [30], что объясняется защищенностью микроРНК от деградации либо путем включения их в различные типы везикул (например, экзосомы), либо посредством связывания с РНК-ассоциированными белками

Сведения об авторах:

Айтбаев Кубаныч Авеночич – д.м.н., проф., зав. лаб. патологической физиологии НИИ молекулярной биологии и медицины при Национальном центре кардиологии и терапии Минздрава Кыргызской Республики
Фомин Виктор Викторович – д.м.н., проф., зав. каф. факультетской терапии № 1, член-корр. РАН, проректор по лечебной работе ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; Scopus Author ID: 34769949900

Контактная информация:

Муркамилов Илхом Торобекович – к.м.н., врач-нефролог, ассистент каф. факультетской терапии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева, председатель правления Общества специалистов по хронической болезни почек; e-mail: murkamiлов.i@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8513-9279

[25]. Полагают, что профиль экспрессии микроРНК в крови или моче может отражать изменения в клетках, участвующих в конкретном патологическом процессе, так как эти клетки могут выделять определенную популяцию микроРНК, например через секрецию микроРНК-содержащих экзосом [31].

МикроРНК стабильны в различных жидкостях тела и устойчивы к воздействию высоких температур, изменениям pH и циклам заморозки – разморозки [32, 33]. МикроРНК обладают высокой чувствительностью (быстро и в значительном количестве выделяются при развитии патологии) и специфичностью (способны дифференцировать патологию конкретных пораженных органов). Кроме того, экспрессия микроРНК ткане- и клеточноспецифична, изменяется во время патологических процессов и, что наиболее важно, изменения уровней микроРНК в циркуляции коррелируют с изменениями в пораженных тканях. Наконец, получение клинических образцов, которые содержат циркулирующие микроРНК, – малоинвазивный и простой процесс.

Роль микроРНК в физиологии и патофизиологии почек

Роль микроРНК в физиологии и патофизиологии почек четко продемонстрирована на моделях мышей, нокаутных по гену *Dicer*, который кодирует одноименный фермент, отвечающий за превращение предшественника микроРНК (miR) в зрелую микроРНК (miR). При этом созданы различные нокаутные модели животных, у которых *Dicer* отсутствовал либо в подоцитах, либо в клетках проксимальных канальцев или юкстагломерулярных клетках. Так, подоцит-специфическая модель нокаута *Dicer* способствовала развитию массивной протеинурии, тубулоинтерстициального фиброза, сглаживанию ножек подоцитов и гломерулосклерозу уже через 2–4 нед после рождения мышей [34–36]. Мыши, у которых отсутствовал *Dicer* в почечных канальцах и в собирательных трубках, характеризовались развитием гидронефроза, гидроуретера и формированием кист [37]. Q. Wei и соавт. [38] создали модель нокаутной мыши с удаленным *Dicer* в клетках проксимальных канальцев. После индукции двусторонней почечной ишемии-реперфузии эти мыши показали устойчивость к развитию острой почечной недостаточности (ОПН). При этом анализ микрочипов, проведенный в течение 12–48 ч реперфузии, выявил некоторые сдвиги в содержании микроРНК (miR-132, miR-362, miR-379, miR-668, miR-687). На другой модели ОПН, индуцированной *цисплатином*, наблюдалось повышение концентрации miR-34a [39]. Введение *лифитрина-а* (ингибитор miR-34a) значительно улучшало функцию почек. Дальнейшие исследования смогут выявить различный профиль микроРНК при различных формах острого поражения почек, и тогда микроРНК могут стать потенциальными мишенями для терапевтических вмешательств. M.L. Sequeira-Lopez и соавт. [40] индуцировали деляцию *Dicer* в ренин-секретирующих юкстагломерулярных клетках. Эта мышьяная модель демонстрировала острую потерю юкстагломерулярных клеток, уменьшение экспрессии ренина в почках и падение концентрации ренина в плазме, а также снижение артериального давления, сосудистые аномалии и развитие фиброза в почках. На другой модели V.K. Nagalakshmi и соавт. [41] показали, что абляция *Dicer* играет решающую роль в развитии нефронов и интрааренального отдела мочеточников у млекопитающих.

Эти различные животные модели с отсутствием *Dicer* в почечных клетках показывают, насколько важную роль

играют микроРНК в регуляции структуры и функции клубочков и канальцев.

МикроРНК как потенциальные биомаркеры ХБП

Исследования на клеточных и животных моделях. По данным исследований, выполненных как на клеточных, так и на животных моделях, уровни микроРНК ассоциированы с ХБП [42–44]. Так, на мышьяной модели ХБП показано, что микроРНК-126, микроРНК-143, микроРНК-145 и микроРНК-223 участвуют в *сосудистых осложнениях*, развивающихся на более поздних стадиях ХБП [43]. Установлена роль эндотелиальной микроРНК-126 в развитии эндотелиальной дисфункции [45], а микроРНК-143 и микроРНК-145, как оказалось, специфически экспрессируются в гладкомышечных клетках сосудов и играют важную роль при сосудистых заболеваниях [46]. На моделях сосудистой кальцификации *in vitro* [44, 47] обнаружено, что воспалительная микроРНК-223 модулируется неорганическим фосфатом, а *in vivo* показано повышение ее экспрессии в аорте мышей с ХБП [43]. Важно отметить, что экспрессия названных микроРНК изменена в сыворотке мышей с ХБП, поэтому можно предполагать аналогичные изменения у пациентов с ХБП [43].

На экспериментальных моделях показано, что изменения экспрессии микроРНК-145, -143, -126, -223, -155, -125b в тканях, отражаемые их уровнями в плазме, могут быть использованы в качестве неинвазивных маркеров *сосудистой кальцификации и сердечно-сосудистых осложнений при ХБП* [42, 43]. Кроме того, в эксперименте продемонстрирована эффективность заместительной терапии микроРНК-145 для снижения атеросклеротического повреждения [48].

МикроРНК, по разным оценкам, участвуют в прогрессировании почечной дисфункции и развитии сахарного диабета, который является самой частой причиной ХБП. F. Taibi и соавт. [43], исследовав изменения экспрессии микроРНК (miR-126, miR-143, miR-145, miR-223) в аортах мышей дикого типа с ХБП и без нее, а также у аполипопротеин-Е-нокаутных мышей, продемонстрировали, что микроРНК могут быть вовлечены в механизмы развития эндотелиальной дисфункции и сердечно-сосудистых изменений при ХБП. Результаты исследований других авторов [34, 35, 49] также свидетельствуют о том, что микроРНК играют ключевую роль в физиологии почек. Так, глобальная потеря микроРНК путем селективной элиминации *Dicer* в почечных подоцитах, наблюдаемая при тяжелых гломерулопатиях и поражении канальцев, проявлялась протеинурией и прогрессирующей почечной функциональной недостаточностью [34, 35]. Исследования, выполненные на животных моделях, продемонстрировали, что почки у *Dicer*-нокаутных животных [49] проявляют аномальное морфологическое развитие, гломерулосклерозные изменения и почечную недостаточность. Учитывая то обстоятельство, что процессинг микроРНК в почечных клетках, особенно в подоцитах, необходим для поддержания морфологии и функции почек, а также важную роль подоцитов при ХБП диабетической и недиабетической природы [50–52], есть все основания считать, что микроРНК могут оказаться весьма полезными и чувствительными биомаркерами почечной патологии у людей.

На животных моделях диабетической болезни почек продемонстрировано, что микроРНК оказывают влияние на прогрессию клеточного цикла, клеточную функцию и повышение резистентности к инсулину [53]. Кроме того, обнаружено, что микроРНК изменяют транскрипцию генов

воспалительных цитокинов, стимулируют производство внеклеточного матрикса (коллагена фибронектина), способствуют процессам эпителиально-мезенхимальной трансдифференциации. Также показано, что ассоциированные с ДН микроРНК (miR-21, miR-29, miR-192, miR-200) модифицируют ответ мезангиальных клеток, эпителиоцитов проксимальных канальцев и подоцитов на действие трансформирующего фактора роста β (TGF- β) [54, 55]. Роль микроРНК в патогенезе и прогрессировании ДН подтверждается и другими многочисленными исследованиями [56–58].

Исследования в клинической практике. Онкология стала первой медицинской дисциплиной, которая исследовала микроРНК в плане ее диагностического потенциала. По сравнению со здоровыми контролями, различия в циркулирующих сывороточных уровнях микроРНК-210, микроРНК-155 и микроРНК-21 отмечались у пациентов с большой В-клеточной лимфомой [59], микроРНК-141 – с раком предстательной железы [33], микроРНК-25 и микроРНК-223 – с раком легкого [32]. С тех пор опубликованы многочисленные сообщения о значении микроРНК в качестве биомаркеров и при других заболеваниях – диабете [60], коронарной болезни сердца [61, 62] и хронической болезни почек [63].

В частности, М. Rudnicki и соавт. [64] выполнили количественную полимеразно-цепную реакцию микроРНК и профилирование экспрессии мРНК микрочипов на участках биопсии почек в опытной и контрольной когортах, чтобы дифференцировать стабильные и прогрессирующие случаи ХБП. Авторы показали, что уровни микроРНК-30d, микроРНК-140-3p, микроРНК-532-3p, микроРНК-194, микроРНК-190, микроРНК-204 и микроРНК-206 снижены у пациентов с прогрессирующей ХБП. Указанные микроРНК также оказались вовлечены в процессы воспаления, межклеточного взаимодействия, апоптоза и внутриклеточной сигнализации.

Ранее С.С. Neal и соавт. [63] показали, что у пациентов с тяжелой хронической почечной недостаточностью циркулирующие уровни микроРНК-16, микроРНК-21, микроРНК-155, микроРНК-210 и микроРНК-638 снижены по сравнению с пациентами с легкой степенью почечной недостаточности или нормальной функцией почек. Выявлена сильная корреляция между обнаруженными циркулирующими микроРНК и СКФ и менее значительная корреляция – с другими проявлениями хронического заболевания почек, такими как анемия и гиперпаратиреоз.

Х. Chen и соавт. [32] обнаружили в крови 90 пациентов с ХБП снижение уровней трех микроРНК (miR-125b, miR-145 и miR-155), участвующих в пролиферации и дифференцировке сосудистой гладкомышечной клетки (VSMC). Как известно, при почечной дисфункции наблюдается аномальное сосудистое ремоделирование, которое является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Многофакторный анализ, выполненный авторами, показал, что снижение уровней этих микроРНК позитивно коррелирует с падением СКФ.

В другой работе В. Brigant и соавт. [65] исследовали уровни микроРНК в контроле и у пациентов с различными стадиями ХБП (ХБП 3–5-й стадий, гемодиализные пациенты и реципиенты почечных трансплантатов). Основываясь на исходных экспериментальных данных, авторы сосредоточились на 5 видах микроРНК (miR-126, miR-143, miR-145, miR-155 и miR-223), провели корреляцию уровней изучаемых микроРНК с уровнями уремических токсинов. У пациентов с ХБП 3–5-й стадий обнаружено, что экспрессия всех пяти микроРНК в сыворотке была повышенной. Напротив, их экспрессия снижена у реципиентов почечного трансплан-

тата по сравнению с контролем; у гемодиализных пациентов уровни miR-143, miR-145, miR-223 повышены, в то время как уровни miR-126, miR-155 снижены. Что касается содержания уремических токсинов, то сывороточные концентрации индоксил-сульфата (IS) и p-крезилсульфата достоверно коррелировали с уровнями микроРНК-126 и микроРНК-143, а концентрация микроРНК-155 – с уровнем IS. Однако содержание индол-3-уксусной кислоты не коррелировало ни с одной из изученных микроРНК, а уровни микроРНК-145 и микроРНК-223 – ни с одним из уремических токсинов.

Трансплантация почек улучшает выживаемость и качество жизни и поэтому стала признанным терапевтическим выбором для пациентов с ТСПН [66]. Однако долгосрочные результаты трансплантации остаются неудовлетворительными (~ 50% пациентов с пересаженной почкой нуждаются в диализе через 10 лет после операции вследствие утраты функции трансплантата). Существует потребность в биомаркерах, подходящих для неинвазивного мониторинга функции трансплантата с целью выявления прогрессирования хронической ренальной дисфункции. Согласно опубликованным данным [67], скорость потери почечной функции связана с внутривисцеральными микроРНК, интерстициальным фиброзом с атрофией канальцев и появлением микроРНК в моче. Три микроРНК (miR-142-3p, miR-204, miR-211) предложены в качестве конкретных биомаркеров, позволяющих различать с очень высокой точностью пациентов «с» и «без» дисфункции трансплантата [67–69]. Однако их достоверность должна быть подтверждена в дальнейших исследованиях. Согласно данным N.X. Chen и соавт. [42], уровень циркулирующих микроРНК обычно имеет склонность к снижению во время тяжелой ХБП и/или диализа. Как показано, циркулирующая микроРНК-21 связана со шкалой оценки фиброза и обратно коррелирует с рСКФ у реципиентов с почечным трансплантатом [70], в то время как уровни микроРНК-29 и микроРНК-200 снижались в экзосомах мочи у больных ХБП с тяжелой протеинурией [71]. Выдвинуто предположение, что микроРНК мочи отражают степень лабораторных проявлений многочисленных почечных заболеваний, в то время как циркулирующие микроРНК, по-видимому, позитивно связаны с тяжестью ХБП [53]. В связи с тем что почка играет ключевую роль в выведении малых РНК (в том числе микроРНК) из кровотока, есть основания полагать, что почечная недостаточность, вероятно, связана с изменениями в уровне циркулирующих микроРНК из-за их нарушенного клиренса. Следовательно, микроРНК могут служить не только более хорошими маркерами повреждения фильтрационной способности почек, чем обычные биомаркеры (включая сывороточный креатинин и цистатин-С), но также и более чувствительным биомаркером канальцевой дисфункции, чем β 2-микроглобулин, вследствие особенностей механизмов транспорта микроРНК в проксимальных канальцах [53].

Р. Khurana и соавт. [16] выполнили анализ всех некодирующих РНК (нкРНК) у пациентов с ХБП 1–4-й стадий и здоровых контролей. Установлено, что на 1-й стадии ХБП значительные различия в экзосомальном содержании по сравнению со здоровыми контролями обнаруживают 211 нкРНК, на 2-й стадии – 153 нкРНК, на 3-й стадии – 221 нкРНК и на 4-й стадии – 117 нкРНК. Они полагают, что панель из 100 нкРНК, у которых экзосомальное содержание существенно различалось между пациентами с ХБП 1-й и 2-й стадий и здоровыми контролями, можно использовать в качестве ранних диагностических маркеров ХБП. В свою очередь, у 67 пациентов с поздними стадиями ХБП выявлены 67 перекрывающихся (имеющих стадии участку нуклеотидной последовательности) нкРНК.

В этом же исследовании R. Khurana и соавт. [16] обнаружили 27 нкРНК, содержание которых в крови у пациентов с ХБП всех стадий различалось по сравнению со здоровыми контролями. Кроме того, они идентифицировали 16 микроРНК, уровни девяти из которых значительно повышены у пациентов с ХБП по сравнению со здоровыми лицами (miR-let-7c-5p, miR-222-3p, miR-27a-3p, miR-27b-3p, miR-296-5p, miR-31-5p, miR-3687, miR-6769b-5p и miR-877-3p), а семи – существенно снижены (miR-133a, miR-133b, miR-15a-5p, miR-181a-5p, miR-34a-5p, miR-181-5p и miR-1-2).

Наиболее ценными стали данные о микроРНК-181a, содержание которой в экзосомах оказалось примерно в 200 раз ниже у пациентов с ХБП, чем у здоровых людей. Описанная ранее у пациентов с нефротическим синдромом и реципиентов почечного трансплантата, микроРНК-181a предложена в качестве потенциального биомаркера для ранней диагностики ХБП.

Заключение

Ранняя диагностика ХБП и идентификация пациентов с прогрессирующей почечной дисфункцией продолжают оставаться одними из важнейших задач клинической нефрологии, поскольку существующие лабораторные тесты, включая уровень креатинина, рСКФ и протеинурию, не имеют высокой диагностической и прогностической ценности. Как следует из настоящего обзора, потенциальную ценность в этом отношении могут представлять микроРНК – небольшие, некодирующие РНК, которые регулируют экспрессию генов-мишеней на посттранскрипционном уровне

либо путем подавления трансляции, либо вызывая деградацию соответствующего РНК-мессенджера. Имеющиеся сегодня данные, полученные как с использованием клеточных и животных моделей, так и у пациентов с почечными заболеваниями, свидетельствуют о нарушении регуляции ряда микроРНК при ХБП, которые выявляются уже на ранних стадиях болезни. Так, у пациентов с ХБП 3–5-й стадий экспрессия некоторых микроРНК в сыворотке оказалась повышенной и коррелировала с содержанием уремических токсинов. Также показана возможность использования циркулирующих микроРНК в качестве диагностических биомаркеров хронической аллотрансплантационной нефропатии. Безусловно, эти и некоторые другие данные о связи микроРНК с ХБП свидетельствуют о потенциальной ценности применения их для ранней диагностики почечной дисфункции. Но поскольку результаты одних исследований еще носят предварительный характер, а других – являются в некоторой степени противоречивыми, необходимо проведение дополнительных многочисленных исследований с тем, чтобы подтвердить достоверность полученных данных. Возможность воздействия на микроРНК в качестве терапевтических мишеней при ХБП еще нуждается в дальнейшем изучении. И, тем не менее, именно с данным направлением связаны большие надежды, поскольку коррекция нарушенной регуляции микроРНК в почечных клетках позволит замедлить скорость прогрессирования почечной дисфункции и тем самым отдалить время начала заместительной терапии, а также препятствовать развитию сердечно-сосудистых осложнений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Codreanu I, Perico N, Sharm SK, et al. Prevention programmes of progressive renal disease in developing nations. *Nephrology*. 2006;11:321-8. doi: 10.1111/j.1440-1797.2006.00587.x
- Chadban S, Briganti EM, Kerr PG, et al. Prevalence of kidney damage in Australian adults: the AusDiab kidney study. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14 Suppl 2:S131-S138. PMID: 12819318
- Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA J Am Med Assoc*. 2007;298:2038-47. doi: 10.1001/jama.298.17.2038
- Hallan SI, Coresh J, Astor BC, et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2275-84. doi: 10.1681/ASN.2005121273
- Zhang L, Zhang P, Wang F, et al. Prevalence and factors associated with CKD: a population study from Beijing. *Am J Kidney Dis*. 2008;51:373-84. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.11.009
- Levey AS, Atkins R, Coresh J, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives – a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int*. 2007;72:247-59. doi: 10.1038/sj.ki.5002343
- World Health Organization. The Global Burden of Disease: 2004 Update. Geneva: World Health Organization, 2008.
- Khan Z, Pandey M. Role of kidney biomarkers of chronic kidney disease: An update. *Saudi J Biol Sci*. 2014;21:294-9. doi: 10.1016/j.sjbs.2014.07.003
- Viau A, Karoui KE, Laouari D, et al. Lipocalin 2 is essential for chronic kidney disease in mice and human. *J Clin Invest*. 2010;120:4065-76. doi: 10.1172/JCI42004
- Hostetter TH. Progression of renal disease and renal hypertrophy. *Annu Rev Physiol*. 1995;57:263-78. doi: 10.1146/annurev.ph.57.030195.001403
- Kliem V, Johnson RJ, Alpers CE, et al. Mechanisms involved in the pathogenesis of tubulointerstitial fibrosis in 5/6-nephrectomized rats. *Kidney Int*. 1996;49:666-78. PMID: 8648907
- Pillebout E, Weitzman JB, Burtin M, et al. JunD protects against chronic kidney disease by regulating paracrine mitogens. *J Clin Invest*. 2003;112:843-52. doi: 10.1172/JCI200317647
- Steubl D, Block M, Herbst V, et al. Plasma uromodulin correlates with kidney function and identifies early stages in chronic kidney disease patients. *Medicine*. 2016;95:e3011. doi: 10.1097/MD.00000000000003011
- Wasung ME, Chawla LS, Madero M. Biomarkers of renal function, which and when? *Clin Chim Acta*. 2015;438:350-7. doi: 10.1016/j.cca.2014.08.039
- Fink HA, Ishani A, Taylor BC, et al. Chronic Kidney Disease Stages 1–3: Screening, Monitoring, and Treatment; Agency for Healthcare Research and Quality. Rockville, MD, USA, 2012. PMID: 22439155
- Khurana R, Ranches G, Schafferer S, et al. Identification of urinary exosomal noncoding RNAs as novel biomarkers in chronic kidney disease. *RNA*. 2017;23:142-52. doi: 10.1261/rna.058834.116
- Liu Y. Cellular and molecular mechanisms of renal fibrosis. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7:684-96. doi: 10.1038/nrneph.2011.149
- Mayer G. Capillary rarefaction, hypoxia, VEGF and angiogenesis in chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:1132-7. doi: 10.1093/ndt/gfq832
- Quaggin SE, Kreidberg JA. Development of the renal glomerulus: Good neighbours and good fences. *Development*. 2008;135:609-20. doi: 10.1242/dev.001081
- Бирагова М.С., Грачева С.А., Мартынов С.А. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек. *Сахарный диабет*. 2012;(4):74-80 [Biragova M.S., Gracheva S.A., Martynov S.A. Compromised calcium and phosphorus metabolism in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Sakharnyi diabet=Diabetes mellitus*. 2012;(4):74-80. doi: 10.14341/2072-0351-5542 (In Russ.)].
- Barreto FC, Barreto DV, Liabeuf S, et al. Serum indoxyl sulfate is associated with vascular disease and mortality in chronic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:1551-8. doi: 10.2215/CJN.03980609
- Смирнов А.В., Карунная А.В., Зарайский М.И. и др. Экспрессия микроРНК-21 в моче у пациентов с нефропатиями. *Нефрология*. 2014;18(6):59-63 [Smirnov AV, Karunnaia AV, Zaryaevskiy MI, et al. Urinary microRNA-21 expression in nephropathies. *Nefrologiya=Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2014;18(6):59-63 (In Russ.)].
- Камышова Е.С., Бобкова И.Н. МикроРНК при хроническом гломерулонефрите: перспективные биомаркеры для диагностики и оценки прогноза. *Терапевтический архив*. 2017;89(6):89-96 [Kamyshova ES, Bobkova IN. MicroRNAs in chronic glomerulonephritis: Promising biomarkers for diagnosis and prognosis estimation. *Therapeutic Archive*. 2017;89(6):89-96 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789689-96

24. Камышова Е.С., Бобкова И.Н., Кутырина И.М. Современные представления о роли микроРНК при диабетической нефропатии: потенциальные биомаркеры и мишени таргетной терапии. *Сахарный диабет*. 2017;20(1):42-50 [Kamyshova ES, Bobkova IN, Kutyrina IM. New insights on microRNAs in diabetic nephropathy: potential biomarkers for diagnosis and therapeutic targets. *Sakharnyi diabet=Dia-betes mellitus*. 2017;20(1):42-50 (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM8237
25. Wang F, Chen C, Wang D. Circulating microRNAs in cardiovascular disease: from biomarkers to therapeutic targets. *Front Med*. 2014;8:404-18. doi: 10.1007/s11684-014-0379-2
26. Valadi H, Ekström K, Bossios A, et al. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat Cell Biol*. 2007;9:654-9. doi: 10.1038/ncb1596
27. Chim SS, Shing TK, Hung EC, et al. Detection and characterization of placental microRNAs in maternal plasma. *Clin Chem*. 2008;54:482-90. doi: 10.1373/clinchem.2007.097972
28. Van Craenenbroeck AH, Ledeganck KJ, van Ackeren K, et al. Plasma levels of microRNA in chronic kidney disease: patterns in acute and chronic exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309:H2008-H2016. doi: 10.1152/ajpheart.00346.2015
29. Zhou Y, Fang L, Lu Y, et al. Erythropoietin protects the tubular basement membrane by promoting the bone marrow to release extracellular vesicles containing tPA-targeting miR-144. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016;310:F27-F40. doi: 10.1152/ajprenal.00303.2015
30. Villarroya Beltri C, Baixauli F, Guitierrez-Vazquez C, et al. Sorting it out: regulation of exosome loading. *Semin Cancer Biol*. 2014;28:3-13. doi: 10.1016/j.semcancer.2014.04.009
31. Duttagupta R, Jiang R, Gollub J, et al. Impact of cellular miRNAs on circulating miRNA biomarker signatures. *PLoS One*. 2011;6:e20769. doi: 10.1371/journal.pone.0020769
32. Chen X, Ba Y, Ma L, et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell*. 2008;18(10):997-1006. doi: 10.1038/cr.2008.282
33. Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *PNAS USA*. 2008;105(30):10513-8. doi: 10.1073/pnas.0804549105
34. Harvey SJ, Jarad G, Cunningham J, et al. Podocyte-specific deletion of dicer alters cytoskeletal dynamics and causes glomerular disease. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:2150-8. doi: 10.1681/ASN.2008020233
35. Ho J, Ng KH, Rosen S, et al. Podocyte-specific loss of functional microRNAs leads to rapid glomerular and tubular injury. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:2069-75. doi: 10.1681/ASN.2008020162
36. Shi S, Yu L, Chiu C, et al. Podocyte-selective deletion of dicer induces proteinuria and glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:2159-69. doi: 10.1681/ASN.2008030312
37. Patel V, Hajarnis S, Williams D, et al. MicroRNAs regulate renal tubule maturation through modulation of Pkd1. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:1941-8. doi: 10.1681/ASN.2012030321
38. Wei Q, Bhatt K, He HZ, et al. Targeted deletion of Dicer from proximal tubules protects against renal ischemia-reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:756-61. doi: 10.1681/ASN.2009070718
39. Bhatt K, Zhou L, Mi QS, et al. MicroRNA-34a is induced via p53 during cisplatin nephrotoxicity and contributes to cell survival. *Mol Med*. 2010;16:409-16. doi: 10.2119/molmed.2010.00002
40. Sequeira-Lopez ML, Weatherford ET, Borges GR, et al. The microRNA processing enzyme dicer maintains juxtaglomerular cells. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:460-7. doi: 10.1681/ASN.2009090964
41. Nagalakshmi VK, Ren Q, Pugh MM, et al. Dicer regulates the development of nephrogenic and uterine compartments in mammalian kidney. *Kidney Int*. 2011;79:317-30. doi: 10.1038/ki.2010.385
42. Chen NX, Kiattisunthorn K, O'Neill KD, et al. Decreased microRNA is involved in the vascular remodeling abnormalities in chronic kidney disease (CKD). *PLoS One*. 2013;8:e64558. doi: 10.1371/journal.pone.0064558
43. Taibi F, Metzinger-Le Meuth V, M'Baya-Moutoula E, et al. Possible involvement of microRNAs in vascular damage in experimental chronic kidney disease. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1842:88-98. doi: 10.1016/j.bbadis.2013.10.005
44. Rangrez AY, M'Baya-Moutoula E, Metzinger-Le Meuth V, et al. Inorganic phosphate accelerates the migration of vascular smooth muscle cells: evidence for the involvement of miR-223. *PLoS One*. 2012;7:e47807. doi: 10.1371/journal.pone.0047807
45. Harris TA, Yamakuchi M, Ferlito M, et al. MicroRNA-126 regulates endothelial expression of vascular cell adhesion molecule 1. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:1516-21. doi: 10.1073/pnas.0707493105
46. Cordes KR, Sheehy NT, White MP, et al. miR-145 and miR-143 regulate smooth muscle cell fate and plasticity. *Nature*. 2009;460:705-10. doi: 10.1038/nature08195
47. M'Baya-Moutoula E, Louvet L, Metzinger-Le Meuth V, et al. High inorganic phosphate concentration inhibits osteoclastogenesis by modulating miR-223. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1852(10 Pt A):2202-12. doi: 10.1016/j.bbadis.2015.08.003
48. Lovren F, Pan Y, Quan A, et al. MicroRNA-145 targeted therapy reduces atherosclerosis. *Circulation*. 2012;126:S81-S90. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.084186
49. Chu JYS, Sims-Lucas S, Bushnell DS, et al. Dicer function is required in the metanephric mesenchyme for early kidney development. *Am J Physiol Ren Physiol*. 2014;306:F764-F772.
50. Leopold JA. MicroRNAs regulate vascular medial calcification. *Cells*. 2014;3(4):963-80. doi: 10.3390/cells3040963
51. Lal MA, Young KW, Andag U. Targeting the podocyte to treat glomerular kidney disease. *Drug Discov Today*. 2015;20:1228-34. doi: 10.1016/j.drudis.2015.06.003
52. Merscher S, Pedigo CE, Mendez AJ. Metabolism, energetics, and lipid biology in the podocyte e cellular cholesterol-mediated glomerular injury. *Front Endocrinol*. 2014;5:169. doi: 10.3389/fendo.2014.00169
53. Hoshi S, Shu Y, Yoshida F6 et al. Podocyte injury promotes progressive nephropathy in Zucker diabetic fatty rats. *Lab Invest*. 2002;82:25-35. PMID: 11796823
54. Nassirpour R, Raj D, Townsend R, Argyropoulos C. MicroRNA biomarkers in clinical renal disease: from diabetic nephropathy renal transplantation and beyond. *Food Chem Toxicol*. 2016;98:73-88. doi: 10.1016/j.fct.2016.02.018
55. McClelland A, Hagiwara S, Kantharidis P. Where are we in diabetic nephropathy: MicroRNAs and biomarkers? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014;23:80-6. doi: 10.1097/01.mnh.0000437612.50040.ae
56. Trionfini P, Benigni A, Remuzzi G. MicroRNAs in kidney physiology and disease. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11:23-33. doi: 10.1038/nrneph.2014.202
57. Kato M, Arce L, Natarajan R. MicroRNAs and their role in progressive kidney diseases. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:1255-66. doi: 10.2215/CJN.00520109
58. Chandrasekaran K, Karolina DS, Sepramaniam S, et al. Role of microRNAs in kidney homeostasis and disease. *Kidney Int*. 2012;81:617-27. doi: 10.1038/ki.2011.448
59. Lawrie CH, Gal S, Dunlop HM, et al. Detection of elevated levels of tumor-associated microRNAs in serum of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2008;141:672-675. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07077.x
60. Guay C, Regazzi R. Circulating microRNAs as novel biomarkers for diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9:513-21. doi: 10.1038/nrendo.2013.86
61. Raffort J, Hinault C, Dumortier O, et al. Circulating micro RNAs and diabetes: potential applications in medical practise. *Diabetologia*. 2015;58:1978-92. doi: 10.1007/s00125-015-3680-y
62. Min PK, Chan SY. The biology of circulating microRNAs in cardiovascular disease. *Eur J Clin Invest*. 2015;45:860-74. doi: 10.1111/eci.12475
63. Kaudwitz D, Zampetaki A, Mayr M. MicroRNA biomarkers for coronary artery disease? *Curr Atheroscler Rep*. 2015;17:70. doi: 10.1007/s11883-015-0548-z
64. Neal CS, Michael MZ, Pimlott LK, et al. Circulating microRNA expression is reduced in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:3794-802. doi: 10.1093/ndt/gfr485
65. Rudnicki M, Perco PD, Haene B, et al. Renal microRNA- and RNA-profiles in progressive chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest*. 2016;46:213-26. doi: 10.1111/eci.12585
66. Brigant B, Metzinger-Le Meuth V, Massy ZA, et al. Serum microRNAs are altered in various stages of chronic kidney disease: a preliminary study. *Clin Kidney J*. 2017;10:30-7. doi: 10.1093/ckj/sfw060
67. Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2012 annual data report: Kidney. *Am J Transplant*. 2014;14:11-44. doi: 10.1111/ajt.12579
68. Ben-Dov IZ, Muthukumar T, Morozov P, et al. MicroRNA sequence profiles of human kidney allografts with or without tubulointerstitial fibrosis. *Transplantation*. 2012;94:1086-94. doi: 10.1097/TP.0b013e3182751efd
69. Maluf DG, Dumur CI, Suh JL, et al. The urine microRNA profile may help monitor post-transplant renal graft function. *Kidney Int*. 2014;85:439-49. doi: 10.1038/ki.2013.338
70. Scian MJ, Maluf DG, David KG, et al. MicroRNA profiles in allograft tissues and paired urines associate with chronic allograft dysfunction with IF/TA. *Am J Transplant*. 2011;11:2110-22. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03666.x
71. Glowacki F, Savary G, Gnemmi V, et al. Increased circulating miR-21 levels are associated with kidney fibrosis. *PLoS ONE*. 2013;8:e58014. doi: 10.1371/journal.pone.0058014
72. Lv LL, Cao YH, Ni HF, et al. MicroRNA-29c in urinary exosome/microvesicle as a biomarker of renal fibrosis. *Am J Physiol Ren Physiol*. 2013;305:F1220-F1227. doi: 10.1152/ajprenal.00148.2013

Поступила 09.01.2018

Особенности диагностики и лечения инфаркта миокарда у пациентов с терминальной почечной недостаточностью на терапии программным гемодиализом

Д.Э. Антух¹, Д.Ю. Шекочихин¹, А.П. Нестеров², М.Ю. Гиляров²

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

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В обзоре представлены данные по разным аспектам ведения пациентов с терминальной почечной недостаточностью на программном гемодиализе с инфарктом миокарда. Обсуждаются трудности диагностики, выбор метода реваскуляризации, оптимальное время проведения сеанса гемодиализа, сложности лекарственной терапии, а также эпидемиология и прогноз инфаркта миокарда. Однозначного ответа на многие вопросы не существует, так как лиц с терминальной почечной недостаточностью исключали из большинства исследований.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, гемодиализ, терминальная почечная недостаточность.

Для цитирования: Антух Д.Э., Шекочихин Д.Ю., Нестеров А.П., Гиляров М.Ю. Особенности диагностики и лечения инфаркта миокарда у пациентов с терминальной почечной недостаточностью на терапии программным гемодиализом. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (6): 137–144. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000203

Diagnosis and treatment of myocardial infarction in patient with end-stage renal disease on chronic hemodialysis

D.E. Antukh¹, D.Yu. Shchekochikhin¹, A.P. Nesterov², M.Yu. Gilarov²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia

This review represents different aspects of myocardial infarction in patient with end-stage renal disease on chronic hemodialysis. We discuss difficulties in diagnosis, optimal method of coronary revascularization, timing of hemodialysis session, medical therapy, as well as epidemiology and prognosis. There are no unambiguous answers to these problems because patients with end-stage renal disease were excluded from most of the studies.

Keywords: myocardial infarction, hemodialysis, end-stage renal disease.

For citation: Antukh D.E., Shchekochikhin D.Yu., Nesterov A.P., Gilarov M.Yu. Diagnosis and treatment of myocardial infarction in patient with end-stage renal disease on chronic hemodialysis. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (6): 137–144. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000203

АМР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
АСК – ацетилсалициловая кислота
ВСС – внезапная сердечная смерть
вЧТ – высокочувствительный тропонин
ГПР – гликопротеиновые рецепторы
ЗПТ – заместительная почечная терапия
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда
ОКС – острый коронарный синдром
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РКИ – рандомизированное клиническое исследование
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТПН – терминальная почечная недостаточность
ХБП – хроническая болезнь почек
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

Введение

У пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН) ведущей причиной смерти являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ): их доля, по данным USRDS, составляет около 50% [1], причем 20% из них связаны с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Распространенность болезней сердца у пациентов на гемодиализе и у населения в целом неодинакова. Так, самая частая причина смерти у пациентов на гемодиализе – это внезапная сердечная смерть (ВСС), которая составляет 60%. Однако смертность, связанная с инфарктом миокарда (ИМ), и частота заболеваемости ИБС у пациентов на гемо-

диализе выше в сравнении с лицами, не страдающими болезнями почек.

Пациентов на гемодиализе исключали из большинства исследований ИМ, поэтому в диагностике и лечении таких больных существует много нерешенных вопросов.

Эпидемиология

Заболеваемость и распространенность ИБС у пациентов на гемодиализе отчасти зависят от используемых критериев диагностики [2]. Кроме того, у пациентов на гемодиализе ИБС часто протекает атипично, в результате чего ее нередко не диагностируют. Несмотря на это заболеваемость

ИБС у таких лиц значительно выше, чем в общей популяции. К началу заместительной почечной терапии (ЗПТ) ИБС выявлял примерно у 40% пациентов; ИМ и/или стенокардия в течение года развиваются примерно у 10% пациентов [1].

При включении в исследование НЕМО ИБС обнаружена примерно у 40% из 1846 больных [3]. При наблюдении в среднем в течение 2,8 года у 43% госпитализированных в отделения кардиологии диагностировали стенокардию и ИМ. ИБС оказалась причиной кардиальной смерти в 62% случаев.

По данным исследования Wave II, у 3374 впервые начавших лечение гемодиализом пациентов средняя частота острого коронарного синдрома (ОКС) за 2 года составила 2,9% [4].

Среди пациентов на гемодиализе в США средняя смертность за год в период с 1998 по 2000 г. составила 23,6%, причем ССЗ являлись причиной смерти в 45% случаев. ИМ оказался причиной смерти в 20% случаев, а ВСС – в 60%. Однако число пациентов, у которых ВСС служила проявлением ИБС, неизвестно.

Кроме того, заболеваемость связана с расой пациентов. В ретроспективном американском исследовании частота впервые выявленного атеросклероза составила 147 на 1000 пациенто-лет среди лиц белой расы и 119 на 1000 пациенто-лет среди представителей негроидной расы [5]. Похожие результаты получены при анализе баз данных USRDS: частота ИМ у чернокожих пациентов ниже, чем у белых [6].

У многих пациентов на гемодиализе развивается некая ишемия миокарда [7], которая повышает риск ИМ, угрожающих жизни аритмий и ВСС у пациентов с ТПН.

Сложности диагностики

У пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <45 мл/мин/1,73 м² (включая больных на гемодиализе) первым проявлением ИБС чаще бывает ИМ, а не стабильная стенокардия [8].

Симптомы ОКС у пациентов с ТПН такие же, как и у лиц с нормальной функцией почек. Однако у пациентов на гемодиализе чаще бывают атипичные симптомы: изолированная одышка, слабость, синкопе, сердцебиение. Кроме того, при ОКС чаще развивается ВСС [2, 9–12].

В одном ретроспективном когортном исследовании использовали данные USRDS и Национального регистра инфаркта миокарда США для сравнения пациентов на гемодиализе и лиц с нормальной функцией почек [9]. У пациентов на гемодиализе при ИМ статистически значимо реже отмечались боль за грудиной (44% против 68%) и подъем сегмента ST (19% против 36%). Кроме того, у пациентов с ТПН ОКС при поступлении реже был первичным диагнозом (55% против 79%).

Высокая частота атипичных проявлений ИМ у пациентов на гемодиализе приводит к гиподиагностике и неправильному лечению [2, 9]. Симптомы связывают с другими причинами. Если у пациента на гемодиализе единственным симптомом ИМ оказалась одышка, ее могут расценить как перегрузку объемом.

ЭКГ-признаки ОКС у пациентов на гемодиализе и у лиц с нормальной функцией почек не различаются. Однако исходные изменения на ЭКГ, такие как признаки гипертрофии левого желудочка и неспецифические изменения сегмента ST и зубца T, могут осложнять диагностику [13].

Для всех пациентов, независимо от функции почек, сердечные тропонины I и T — предпочтительные биомаркеры повреждения миокарда, так как они превосходят МВ-фракцию креатинкиназы по чувствительности и специфичности [14].

Однако у пациентов со сниженной функцией почек может быть стабильно повышенным уровень тропонинов в крови и при отсутствии клинических симптомов ИМ. Так, в когортном исследовании CRIC у 2464 участников определяли уровень высокочувствительного тропонина (вчТ) T [15]. Повышение содержания тропонина в крови выявили у 81% пациентов (уровень >3 нг/л). Медиана концентрации равнялась 9,4 нг/л, 75-й перцентиль – 18,3 нг/л. Это значит, что у многих пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) уровень тропонина в крови выше 99-го перцентиля от верхней границы нормы, т. е. у них этот показатель соответствует критерию ИМ, принятому в четвертом универсальном определении ИМ [14].

Интересно, что у пациентов с ХБП и у лиц с нормальной функцией почек суточные колебания уровня вчТ T в крови не различаются, как показано в некоторых исследованиях. Это значит, что повышение содержания тропонина T у пациентов с ХБП не связано со снижением почечного клиренса [16].

По данным метаанализа 14 исследований (в 6 определяли уровень тропонина T и в 8 – тропонина I), чувствительность тропонина T и тропонина I в диагностике ОКС составила 71–100 и 43–94%, а специфичность – 31–86 и 48–100%, соответственно [17].

У этого метаанализа есть ограничения. В него не включены исследования последних лет. Во многих исследованиях не определяли вчТ. Кроме того, применялись разные методы анализа и диагностические критерии. Часть исследований проводились с целью оценки прогностической ценности тропонинов, в связи с чем их уровень определяли однократно. Во многих исследованиях для диагностики ИМ использовали МВ-фракцию креатинкиназы.

В европейском мультицентровом проспективном обсервационном исследовании оценивали диагностическую ценность тропонинов, в том числе вчТ, при ИМ у 2813 пациентов [18]. У 447 (16%) больных выявлена дисфункция почек. Почечную дисфункцию определяли как СКФ <60 мл/мин/1,73 м², рассчитанную по формуле MDRD. Диагноз ИМ по данным определения вчТ подтвержден независимыми экспертами у 36% пациентов с почечной дисфункцией и у 18% с нормальной функцией почек.

Исходный уровень тропонина коррелировал с диагнозом ИМ, однако точность диагностики у пациентов с почечной дисфункцией ниже. Повторные измерения уровня тропонинов в течение нескольких часов повышали точность диагностики. В этом исследовании обсуждается недостаточная информативность 99-го перцентиля от верхней границы нормы уровня тропонинов в диагностике ИМ у пациентов с почечной дисфункцией. В отличие от пациентов с нормальной функцией почек, у большинства пациентов с почечной дисфункцией без ИМ уровень тропонинов превышает 99-й перцентиль нормы, особенно при определении вчТ.

Сведения об авторах:

Щекокихин Дмитрий Юрьевич – доц. каф. профилактической и неотложной кардиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Нестеров Алексей Петрович – доц. каф. интервенционной кардиологии и кардиореабилитации ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Гиляров Михаил Юрьевич – зав. каф. интервенционной кардиологии и кардиореабилитации ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Контактная информация:

Антух Дмитрий Эдуардович – студент ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; тел.: +7(916)178-87-48; e-mail: dimst@list.ru

Справиться с этой проблемой можно с помощью диагностического алгоритма, представленного в европейской рекомендации. В зависимости от разницы исходного и измеренного через час уровня вчТ пациентов разделяют на три группы: диагноз исключен, диагноз подтвержден и группа наблюдения [19].

В двух крупных европейских когортных исследованиях изучали информативность алгоритмов быстрой постановки диагноза при боли в грудной клетке у пациентов с ХБП (СКФ <60 мл/мин/кг/1,73 м²) и у лиц с нормальной функцией почек [20, 21]. Оказалось, что при однократном выявлении уровня вчТ I <5 нг/л ИМ можно исключить у 56% пациентов с нормальной функцией почек и только у 17% лиц с ХБП [20]. Подобные результаты получены при двукратном определении уровня тропонинов с интервалом в 1 ч: 58 и 17%, соответственно [21]. Кроме того, число экстренных госпитализаций с подозрением на ИМ оказалось в два раза больше в группе пациентов с ХБП (30 и 31%), чем с нормальной функцией почек (15 и 13%). Разницы при использовании вчТ I и T не обнаружено.

В этих исследованиях, несмотря на относительно большое количество пациентов с ХБП, попавших в промежуточную группу наблюдения (диагноз ИМ не исключен), которым необходимо повторно определять уровень вчТ, ИМ диагностирован лишь у немногих больных. У таких пациентов двухлетняя выживаемость без значимых сердечно-сосудистых событий статистически значимо меньше, чем у лиц с нормальной функцией почек (79% против 92,5%) [21].

Несмотря на трудности, связанные с оценкой уровня тропонинов у пациентов с почечной дисфункцией, их использование в диагностике ИМ более оправданно, чем МВ-фракции креатинкиназы [22].

У пациентов с симптомами ИМ следует оценивать изменение уровня тропонинов в течение 3–6 ч, а не проводить однократное измерение или определять изменения концентрации только в течение 1 ч [23]. В соответствии с современными рекомендациями динамическое изменение уровня тропонинов является критерием ИМ не только у пациентов с почечной дисфункцией, а у всех лиц [14].

Доказанной разницы диагностической ценности тропонинов T и I у пациентов с почечной дисфункцией нет. Однако в некоторых обсервационных исследованиях получены результаты в пользу тропонина I: устойчивое повышение уровня тропонина I у пациентов с почечной дисфункцией наблюдается реже, в связи с чем он является более специфичным маркером повреждения миокарда [24].

Несмотря на это уровень тропонина I у пациентов с почечной дисфункцией определяют реже, чем тропонина T. В современных рекомендациях предпочтения определенному типу тропонина у пациентов с почечной дисфункцией не отдается [23]. В одном обсервационном исследовании, включавшем экстренно госпитализированных пациентов, показано одинаковое диагностическое и прогностическое значение вчТ I и вчТ T [21].

Степень повышения уровней тропонинов T и I, необходимая для диагностики ИМ у пациентов с ХБП, неизвестна.

У пациентов с ХБП с уровнем тропонина выше 99-го перцентиля его изменение при повторном измерении более чем на 20% считают критерием диагностики ИМ. Однако данных, свидетельствующих в пользу такого подхода, нет. При серийном измерении концентрации тропонинов у некоторых пациентов диагноз ИМ может быть пропущен [25].

Все же важнейшим компонентом диагностики ИМ у пациентов с почечной дисфункцией остается клиническая

оценка. Использование динамического изменения уровня тропонинов повышает точность диагностики, однако если полагаться только на этот показатель, то можно пропустить до 12% случаев ИМ без подъема сегмента ST [26].

Важно учитывать, что гемодиализ влияет на концентрацию сердечных биомаркеров. Их уровень может повышаться в связи с гемоконцентрацией или снижаться из-за клиренса или связывания с диализной мембраной.

В одном исследовании показано, что гемодиализ незначительно влияет на уровень МВ-фракции креатинкиназы и не влияет на уровень тропонина I [27].

В другом исследовании обнаружено снижение уровня тропонина T на 27%, а уровня тропонина I – на 37% после сеанса высокопоточного, но не низкопоточного, гемодиализа [28].

В третьем исследовании выявлено, что концентрация тропонина T после сеанса гемодиализа чаще нарастала у пациентов с имеющимся ССЗ, чем без него, что указывает на возможную связь между повышением уровня тропонина и повреждением миокарда [29].

Поэтому при интерпретации результатов серийного измерения уровня тропонинов необходимо учитывать время нахождения пациента на гемодиализе.

Подходы к реваскуляризации

Оптимальная тактика реваскуляризации у пациентов на гемодиализе неизвестна [30]. Не проведено ни одного рандомизированного клинического исследования (РКИ), в котором напрямую сравнивали эффективность разных методов. В ретроспективных когортных исследованиях показано, что при чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ) с использованием стентов с лекарственным покрытием по сравнению с операцией коронарного шунтирования меньше риск смерти в первые 3 мес после процедуры, но выше частота повторных реваскуляризации и риск смерти в более поздние сроки [31–36].

Поэтому коронарное шунтирование предпочтительно, если периоперационный риск не слишком высок. Однако окончательный выбор зависит от индивидуальных характеристик пациента и возможностей медицинского центра.

Согласно ограниченным данным обсервационных исследований, результаты операции коронарного шунтирования с использованием аппарата искусственного кровообращения или без него не различаются [37].

Также неизвестно, какой тип стента предпочтителен для ЧКВ у пациентов на гемодиализе. Хотя рандомизированных проспективных исследований и крупных ретроспективных исследований не проводилось, появляется все больше данных в пользу стентов с лекарственным покрытием: при их использовании ниже риск рестеноза и необходимость в повторной реваскуляризации, чем при использовании голометаллических стентов [38–41].

После установки стента пациенты на гемодиализе должны получать двойную антиагрегантную терапию, несмотря на имеющиеся данные о повышении риска кровотечений [42, 43]. При этом рекомендуется снизить дозу гепарина во время сеанса гемодиализа.

Существуют трудности в диагностике рестеноза после успешно проведенной реваскуляризации у пациентов на гемодиализе. Боль в груди и одышка (симптомы рестеноза) могут быть связаны с задержкой жидкости из-за недостаточной терапии гемодиализом. В связи с этим в некоторых центрах всем пациентам после ЧКВ проводят стресс-эхокардиографию с добутамином через 12–16 нед после процедуры [44, 45].

Лекарственная терапия

Большинство препаратов, применяющихся при ОКС, можно использовать у пациентов на гемодиализе, если нет абсолютных противопоказаний. К ним относятся: ацетилсалициловая кислота (АСК), бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II и нитроглицерин.

Целесообразность применения фибринолитиков, высоких доз гепарина и блокаторов гликопротеиновых Пб/Ша-рецепторов тромбоцитов (блокаторы ГПР Пб/Ша) вызывает сомнения, так как у пациентов на гемодиализе изначально высок риск кровотечений. В большинстве крупных клинических исследований этих препаратов пациентов со сниженной функцией почек или даже с небольшим повышением уровня креатинина крови не включали. В исследованиях с участием таких пациентов анализ результатов в этой подгруппе чаще всего не проводился [2].

Из-за повышенного риска кровотечений пациентов на гемодиализе не включали в большинство клинических исследований блокаторов ГПР Пб/Ша [46]. В нескольких обсервационных исследованиях оценивали частоту нежелательных явлений при использовании этих препаратов, в частности кровотечений, при этом получены противоречивые результаты [47–51]. В одноцентровом исследовании, включавшем 56 пациентов на гемодиализе и 524 пациента с нормальной функцией почек, частота кровотечений у 32 пациентов на гемодиализе, получавших блокаторы ГПР Пб/Ша, оказалась такой же, как в контрольной группе [50]. В других исследованиях при применении блокаторов ГПР Пб/Ша у пациентов на гемодиализе обнаружено повышение частоты кровотечений [51].

Предпочтительный препарат для пациентов на гемодиализе – абиксимаб, так как при его применении не нужно корректировать дозу. Можно использовать тирофибан, однако при этом коррекция дозы необходима. Другой препарат этой группы, эптифибатид (интегрилин), противопоказан при ТПН [52].

Время проведения сеанса гемодиализа

Оптимальное время проведения сеанса гемодиализа у пациентов с ОКС не установлено [53, 54]. Для принятия решения необходимо учитывать стабильность гемодинамики, риск кровотечения и степень электролитных нарушений. Изменение режима гемодиализа может быть необходимо для снижения риска гипотензии, которая ухудшает коронарное кровоснабжение и усиливает ишемию. Быстрое изменение концентрации электролитов в крови у пациентов с ОКС может вызвать или усугубить аритмию. Предпочтительно провести сеанс гемодиализа на следующий день после развития ОКС, если нет экстренных показаний. Не следует проводить сеанс гемодиализа в день развития ОКС только для того, чтобы не выбиваться из графика, или из-за убежденности в пользе процедуры.

Статины

В клинических рекомендациях разных стран ХБП, включая ТПН, относят к факторам риска развития ИБС, поскольку снижение СКФ <45 мл/мин/1,73 м² или выраженная альбуминурия (отношение альбумин/креатинин в разовой порции мочи >10 мг/г) коррелируют с более частым развитием ИБС [55].

Вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов на гемодиализе во многом не отличается

от профилактики у пациентов с нормальной функцией почек, хотя большинство исследований по модификации факторов риска проводилось среди пациентов без почечной недостаточности.

У пациентов на гемодиализе эффективность статинов изучали в трех крупных исследованиях: 4-D, AURORA и SHARP. В них использовали комбинированную конечную точку, включающую смерть в связи с ССЗ, нефатальный ИМ и инсульт. Несмотря на значительное снижение уровня липопротеидов низкой плотности в исследованиях AURORA и 4-D, улучшение прогноза после применения статинов не продемонстрировано [56, 57]. В исследовании SHARP в общей когорте пациентов, принимавших статины совместно с эзетимибом, отмечено улучшение прогноза, однако у пациентов на гемодиализе этот эффект не был статистически значимым [58].

Проведено три метаанализа, включавших РКИ гиполлипидемической терапии (статины или статины в комбинации с эзетимибом) у пациентов со всеми стадиями ХБП, в том числе пациентов на гемодиализе.

В одном метаанализе при анализе подгруппы пациентов на гемодиализе обнаружено снижение риска сердечной смерти и ИМ [59]. При анализе двух исследований продемонстрировано повышение риска инсульта, однако в этих исследованиях имелись существенные недостатки.

В другом метаанализе получены доказательства (среднего и высокого уровня) того, что у пациентов на гемодиализе терапия статинами либо влияет незначительно, либо совсем не влияет на показатели общей смертности, сердечно-сосудистой смертности и частоту значительных сердечно-сосудистых осложнений. Эффект терапии при лечении пациентов, перенесших ИМ или инсульт, неоднозначен [60].

В третьем метаанализе у пациентов на гемодиализе терапия статинами незначительно снижала относительный риск развития сердечно-сосудистых осложнений, причем это снижение статистически значимо меньше, чем у пациентов с ХБП. Разницы в снижении относительного риска развития коронарных событий или инсульта не выявлено [61].

Ацетилсалициловая кислота

В общей популяции у пациентов с ИБС АСК снижает риск развития ИМ, инсульта и сердечно-сосудистую смертность.

Однако данных о пользе АСК для вторичной профилактики у пациентов на гемодиализе недостаточно. В некоторых крупных обсервационных исследованиях обнаружено, что АСК может повышать сердечно-сосудистую смертность и частоту сердечно-сосудистых осложнений [43, 62, 63].

В одном исследовании 28 320 пациентов, случайным образом отобранных из исследования DOPPS, АСК повышала риск развития ИМ и всех кардиальных событий [62]. Однако в группе АСК обнаружено снижение риска развития инсульта.

Похожие данные получены в другом обсервационном исследовании, включавшем 41 425 пациентов на гемодиализе: выявлена связь АСК с повышением риска смертности [63]. Во всех этих исследованиях нельзя исключить влияния на результаты разных показаний к применению АСК.

В Кокрановском метаанализе, включавшем рандомизированные исследования пациентов с недиализной ХБП и пациентов на гемодиализе, обнаружено, что АСК в сравнении с плацебо или отсутствием лечения снижал риск развития ИМ, но не смертность от всех причин, сердечно-сосудистую смертность и частоту развития инсульта [64]. При этом повышался риск большого и малого кровотечения.

Решение о назначении АСК должно приниматься с учетом возможной пользы, индивидуальных рисков для пациента и его предпочтений. Назначение АСК в низких дозах (81 мг/сут) у большинства пациентов на гемодиализе, вероятно, оправданно. Такой подход рекомендован в клинических рекомендациях KDOQI [65]. Однако отказ от назначения АСК пациентам на гемодиализе не является ошибкой, так как при назначении препарата повышается риск кровотечений, а убедительных данных о его пользе нет.

Ингибиторы АПФ

Целесообразность применения иАПФ у пациентов на гемодиализе после ИМ неизвестна. Проспективные контролируемые исследования по этой проблеме не проводились. В одном ретроспективном исследовании, включавшем пожилых пациентов на хроническом гемодиализе, госпитализированных по поводу ИМ, обнаружено, что терапия иАПФ связана со статистически значимым снижением смертности в течение 30 дней [66].

В случае назначения иАПФ нужно учитывать его период полувыведения и влияние гемодиализа на фармакокинетику препарата. Кроме того, необходимо определять уровень калия в крови, так как применение иАПФ у пациентов на гемодиализе может привести к гиперкалиемии [67].

Бета-блокаторы

РКИ бета-блокаторов у пациентов на гемодиализе после ИМ не проводились. В ретроспективных исследованиях обнаружено, что бета-блокаторы у этой категории больных снижают смертность после ИМ в той же степени, что и у лиц с нормальной функцией почек [66].

Считается, что польза бета-блокаторов после ИМ настолько значительна, что необходимости в проведении РКИ нет [68].

Нужно учитывать возможные побочные действия бета-блокаторов: высокий риск гипотензии в период между сеансами гемодиализа, развитие гиперкалиемии (низкий риск), повышенную утомляемость, снижение либидо [68].

Также важно, что сеанс гемодиализа неодинаково влияет на фармакокинетику разных бета-блокаторов. В одном ретроспективном исследовании при приеме плохо диализирующихся бета-блокаторов (бисопролол, пропранолол) смертность оказалась статистически значимо ниже, чем при приеме хорошо диализирующихся препаратов [69]. Однако для определения оптимального препарата необходимы дальнейшие исследования.

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов

Альдостерон играет важную роль в функционировании сердечно-сосудистой системы. Наряду с прямым воздействием на почки, приводящим к задержке натрия и жидкости и выведению калия, альдостерон оказывает влияние на многие ткани, включая миокард, эндотелий и гладкомышечные клетки сосудов [70].

У пациентов на гемодиализе уровень альдостерона повышен, что связано с быстрыми циклическими изменениями объема жидкости в организме и уровня калия в крови [71].

В недавних исследованиях у пациентов на гемодиализе выявлена корреляция повышенного уровня альдостерона с развитием артериальной гипертензии, застойной сердечной недостаточности и гипертрофии левого желудочка [72]. В связи с этим у таких больных нужно использовать препа-

раты, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не полностью блокируют РААС, поэтому целесообразно добавлять к терапии антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР) [72].

Низкие дозы спиронолактона позволяют контролировать артериальное давление, а у больных с сердечной недостаточностью увеличивают фракцию выброса и уменьшают массу миокарда левого желудочка [73].

В одном исследовании показано, что спиронолактон у пациентов на гемодиализе статистически значимо снижает частоту госпитализаций в связи с ССЗ, сердечно-сосудистую смертность и смертность от всех причин [74].

Применение у больных ТПН низких доз АМР не приводит к гиперкалиемии [75]. Это связано с тем, что выведение калия в основном происходит не через почки, а посредством сеанса гемодиализа. Однако в некоторых исследованиях при лечении АМР у пациентов на гемодиализе гиперкалиемия развивалась [76].

Данных о пользе и безопасности АМР у пациентов на гемодиализе недостаточно. Тем не менее считается, что применение низких доз АМР при контроле уровня калия в крови обосновано [72].

В настоящее время проводятся клинические исследования MiRENda, SpinD и ALCHEMIST, которые позволяют достоверно установить эффективность и безопасность АМР у пациентов на гемодиализе.

Прогноз

У пациентов с ТПН смертность, связанная с ИБС и, в частности, с ИМ, значительно выше, чем у лиц без почечной недостаточности [9, 77–80].

Среди пациентов с ИМ без подъема сегмента ST, которым выполнили ЧКВ в период с 1999 по 2007 г., риск смерти в 3–4 раза выше у пациентов на гемодиализе, чем у пациентов со СКФ >60 мл/мин/1,73 м² при одинаковом риске по шкале TIMI [80].

В одном исследовании оценивали долгосрочную выживаемость после первого ИМ более чем у 34 тыс. пациентов на постоянном гемодиализе, госпитализированных в период с 1977 по 1995 г. [77]. Через год после ИМ общая смертность составила 59%, через 2 года – 73%, через 5 лет – 90%, а смертность только по кардиальным причинам равнялась 41; 52 и 70% соответственно. Для сравнения, в общей популяции смертность после перенесенного ИМ через год составила 10%, а через 2 года – 15%.

В ретроспективном когортном исследовании оценивали исходы после ИМ в период с 1998 по 2000 г. у пациентов на гемодиализе (данные USRDS более чем о миллионе пациентов) и у 537 444 недиализных пациентов [9]. Госпитальная летальность оказалась выше у пациентов на гемодиализе.

Для оценки прогноза у пациентов на гемодиализе можно использовать уровень тропонинов. Высокий уровень тропонинов у пациентов с ХБП с ИМ коррелирует с повышенным риском кардиальных осложнений в ранние сроки после ИМ [17, 21, 81, 82].

В метаанализе трех исследований показано, что риск «сердечной смерти», ИМ, ишемии, реваскуляризации, аритмии, застойной сердечной недостаточности и всех этих исходов вместе взятых возрастает при повышении уровня тропонина Т [17]. В двух исследованиях получены малодостоверные данные, что уровень тропонина Т коррелирует со смертностью от всех причин в краткосрочном периоде. В трех исследованиях повышенный уровень тропонина I был связан с высоким риском кардиальных осложнений в краткосрочной перспективе.

Стабильно повышенный уровень тропонина в крови также связан с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений в отдаленные сроки и со сниженной выживаемостью у не перенесших ИМ пациентов с ХБП [82, 83].

Самое крупное исследование прогностической ценности определения уровня тропонина среди пациентов на гемодиализе – это систематический обзор с метаанализом 2014 г. При анализе данных 11 исследований, скорректированных на возраст и ИБС или факторы риска ИБС, установлено, что повышенный уровень тропонина Т связан с трехкратным повышением смертности от всех причин [81]. При метаанализе семи исследований, скорректированных так же, повышение уровня тропонина I оказалось связано с увеличением смертности от всех причин в 2,7 раза.

Исследований по применению вЧТ, которые можно было бы включить в систематический обзор, существует мало. Тем не менее показано, что у пациентов на гемодиализе вЧТ Т также является предиктором смертности от всех причин

[84, 85]. Кроме того, определение уровня тропонина Т в некоторых центрах используют для отбора кандидатов для пересадки почки [82, 86].

Заключение

Доказательная база по многим вопросам, связанным с ИМ у пациентов на гемодиализе, отсутствует. Хотя существует много нерешенных вопросов, в диагностике ИМ нужно придерживаться международных рекомендаций и в случае отсутствия противопоказаний назначать весь спектр лекарственной терапии. У пациентов с ОКС при отсутствии экстренных показаний сеанс гемодиализа следует проводить на следующий день. При выборе метода реваскуляризации у большинства больных следует отдавать предпочтение коронарному шунтированию, а не ЧКВ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gilbertson D, Ishani A, Kasiske BL, Liu J. Excerpts From the US Renal Data System 2009 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis.* 2011;55(Suppl 1):2010-1. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.10.009
- Herzog CA. How to manage the renal patient with coronary heart disease: The agony and the ecstasy of opinion-based medicine. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(10):2556-72. doi: 10.2308/ajpt-50738
- Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, et al. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: Results of the HEMO Study. *Kidney Int.* 2004;65(6):2380-9. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00657.x
- Respalacios FECT, Aylor ALJT, Godoa LAYA, et al. Incident acute coronary syndromes in chronic dialysis patients in the United States 1. *Kidney Int.* 2002;62:1799-805. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00638.x
- Parekh RS, Zhang L, Fivush BA, Klag MJ. Incidence of Atherosclerosis by Race in the Dialysis Morbidity and Mortality Study: A Sample of the US ESRD Population. *Am Soc Nephrol.* 2005:1420-6. doi: 10.1681/ASN.2004080661
- Young BA, Rudser K, Kestenbaum B, Seliger SL, Andress D, Boyko EJ. Racial and ethnic differences in incident myocardial infarction in end-stage renal disease patients: The USRDS. *Kidney Int.* 2006;69(9):1691-8. doi: 10.1038/sj.ki.5000346
- Conlon PJ, Krucoff MW, Minda S, Schumm D, Schwab SJ. Incidence and long-term significance of transient ST segment deviation in hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 1998;49(4):236-9.
- Go AS, Bansal NMC. Chronic Kidney Disease and Risk of Presenting with Acute Myocardial Infarction versus Stable Exertional Angina in Adults with Coronary Heart Disease. *NeuroImage.* 2011;85(01):1-27. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.08.045
- Herzog CA, Littrell K, Arko C, Frederick PD, Blaney M. Clinical characteristics of dialysis patients with acute myocardial infarction in the United States: A collaborative project of the United States renal data system and the national registry of myocardial infarction. *Circulation.* 2007;116(13):1465-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.696765
- Shroff GR, Frederick PD, Herzog CA. Renal failure and acute myocardial infarction: Clinical characteristics in patients with advanced chronic kidney disease, on dialysis, and without chronic kidney disease. A collaborative project of the United States Renal Data System/National Institutes of Health and the National Registry of Myocardial Infarction. *Am Heart J.* 2012;163(3):399-406. doi: 10.1016/j.ahj.2011.12.002
- Fox CS, Muntner P, Chen AY, et al. Use of evidence-based therapies in short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: A report from the national cardiovascular data acute coronary. *Circulation.* 2010;121(3):357-65. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.865352
- Szumner K, Lundman P, Jacobson SH, et al. Relation between renal function, presentation, use of therapies and in-hospital complications in acute coronary syndrome: Data from the SWEDEHEART register. *J Intern Med.* 2010;268(1):40-9. doi: 10.1111/j.1365-2796.2009.02204.x
- Surana SP, Riella LV, Keithi-Reddy SR, Charytan DM, Singh AK. Acute coronary syndrome in ESRD patients. *Kidney Int.* 2009;75(5):558-62. doi: 10.1038/ki.2008.233
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation.* 2018;1. doi: 10.1016/j.jheart.2018.08.004
- Dubin RF, Li Y, He J, et al. Predictors of high sensitivity cardiac troponin T in chronic kidney disease patients: A cross-sectional study in the chronic renal insufficiency cohort (CRIC). *BMC Nephrol.* 2013;14(1). doi: 10.1186/1471-2369-14-229
- Van der Linden N, Cornelis T, Kimenai DM, et al. Origin of Cardiac Troponin T Elevations in Chronic Kidney Disease. *Circulation.* 2017;136(11):1073-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029986
- Stacy SR, Suarez-Cuervo C, Berger Z, et al. Role of troponin in patients with chronic kidney disease and suspected acute coronary syndrome: A systematic review. *Ann Intern Med.* 2014;161(7):502-12. doi: 10.7326/M14-0746
- Twerenbold R, Wildi K, Jaeger C, et al. Optimal cutoff levels of more sensitive cardiac troponin assays for the early diagnosis of myocardial infarction in patients with renal dysfunction. *Circulation.* 2015;131(23):2041-50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014245
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of. *Eur Heart J.* 2016;37(3):267-315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320
- Miller-Hodges E, Anand A, Shah ASV, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin and the Risk Stratification of Patients with Renal Impairment Presenting with Suspected Acute Coronary Syndrome. *Circulation.* 2018;137(5):425-35. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030320
- Twerenbold R, Badertscher P, Boeddinghaus J, et al. 0/1-Hour Triage Algorithm for Myocardial Infarction in Patients with Renal Dysfunction. *Circulation.* 2018;137(5):436-51. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028901
- Martin GS, Becker BN, Schulman G. Cardiac troponin-I accurately predicts myocardial injury in renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(7):1709-12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9681716>
- Newby LK, Jesse RL, Babb JD, et al. ACCF 2012 expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponin elevations: A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on clinical expert consensus documents. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(23):2427-63. doi: 10.1016/j.jacc.2012.08.969
- Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease.

- Circulation*. 2002;106(23):2941-45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12460876>
25. Morrow DA, Bonaca MP. Real-world application of “delta” troponin: Diagnostic and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(14):1239-41. doi: 10.1016/j.jacc.2013.06.049
 26. Bjurman C, Larsson M, Johanson P, et al. Small changes in troponin T levels are common in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction and are linked to higher mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(14):1231-8. doi: 10.1016/j.jacc.2013.06.050
 27. Tun A, Khan IA, Win MT, et al. Specificity of cardiac troponin I and creatine kinase-MB isoenzyme in asymptomatic long-term hemodialysis patients and effect of hemodialysis on these cardiac markers. *Cardiology*. 1998;90(4):280-5. doi: 10.1159/000006859
 28. Lippi G, Tescitore N, Montagnana M, Salvagno GL, Lupo A, Guidi GC. Influence of sampling time and ultrafiltration coefficient of the dialysis membrane on cardiac troponin I and T. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132(1):72-6. doi: 10.1043/1543-2165(2008)132[72:IOSTAU]2.0.CO;2
 29. Wayand D, Baum H, Schatzle G, Scharf J, Neumeier D. Cardiac troponin T and I in end-stage renal failure. *Clin Chem*. 2000;46(9):1345-50.
 30. Nevis IF, Mathew A, Novick RJ, et al. Optimal method of coronary revascularization in patients receiving dialysis: Systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(2):369-78. doi: 10.2215/CJN.02640608
 31. Wang Y, Zhu S, Gao P, Zhang Q. Comparison of coronary artery bypass grafting and drug-eluting stents in patients with chronic kidney disease and multivessel disease: A meta-analysis. *Eur J Intern Med*. 2017;43(2016):28-35. doi: 10.1016/j.ejim.2017.04.002
 32. Möckel M, Searle J, Baberg HT, et al. Revascularisation of patients with end-stage renal disease on chronic haemodialysis: bypass surgery versus PCI-analysis of routine statutory health insurance data. *Open Hear*. 2016;3(2):e000464. doi: 10.1136/openhrt-2016-000464
 33. Krishnaswami A, McCulloch CE, Tawadrous M, et al. Coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention in patients with end-stage renal disease. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2015;47(5):e193-e198. doi: 10.1093/ejcts/ezv104
 34. Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, Blecker S, Xu J, Hannan EL. Revascularization in Patients With Multivessel Coronary Artery Disease and Chronic Kidney Disease: Everolimus-Eluting Stents Versus Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(11):1209-20. doi: 10.1016/j.jacc.2015.06.1334
 35. Shroff GR, Solid CA, Herzog CA. Long-term survival and repeat coronary revascularization in dialysis patients after surgical and percutaneous coronary revascularization with drug-eluting and bare metal stents in the united states. *Circulation*. 2013;127(18):1861-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001264
 36. Hemmelgarn BR, Southern D, Culeton BF, et al. Survival after coronary revascularization among patients with kidney disease. *Circulation*. 2004;110(14):1890-5. doi: 10.1161/01.CIR.0000143629.55725.D9
 37. Chen J-J, Lin L-Y, Yang Y-H, et al. On pump versus off pump coronary artery bypass grafting in patients with end-stage renal disease and coronary artery disease – A nation-wide, propensity score matched database analyses. *Int J Cardiol*. 2017;227:529-34. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.10.108
 38. Aoyama T, Ishii H, Toriyama T, et al. Sirolimus-eluting stents vs bare metal stents for coronary intervention in Japanese patients with renal failure on hemodialysis. *Circ J*. 2008;72(1):56-60.
 39. Yachi S, Tanabe K, Tanimoto S, et al. Clinical and Angiographic Outcomes Following Percutaneous Coronary Intervention With Sirolimus-Eluting Stents Versus Bare-Metal Stents in Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis*. 2009;54(2):299-306. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.01.263
 40. Chang TI, Montez-Rath ME, Tsai TT, Hlatky MA, Winkelmayer WC. Drug-Eluting Versus Bare-Metal Stents During PCI in Patients With End-Stage Renal Disease on Dialysis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(12):1459-69. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.104
 41. Li S, Ye D, Chen G, Xu W. Meta-Analysis of Comparison of Drug-Eluting Stents and Bare-Metal Stents in Patients on Dialysis. *Am J Cardiol*. 2017;119(8):1186-92. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.12.036
 42. Kaufman JS, O'Connor TZ, Zhang JH, et al. Randomized controlled trial of clopidogrel plus aspirin to prevent hemodialysis access graft thrombosis. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(9):2313-21.
 43. Hiremath S, Holden RM, Fergusson D, Zimmerman DL. Antiplatelet medications in hemodialysis patients: a systematic review of bleeding rates. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(8):1347-55. doi: 10.2215/CJN.00810209
 44. Herzog CA. The optimal method of coronary revascularization in dialysis patients: choosing between a rock and a hard place. *Int J Artif Organs*. 2000;23(4):215-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10832653>
 45. K/DOQI Workgroup. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2005;45(4 Suppl 3):S1-153.
 46. Sorrell VL. Diagnostic tools and management strategies for coronary artery disease in patients with end-stage renal disease. *Semin Nephrol*. 2001;21(1):13-24.
 47. Frilling B, Zahn R, Fraiture B, et al. Comparison of efficacy and complication rates after percutaneous coronary interventions in patients with and without renal insufficiency treated with abciximab. *Am J Cardiol*. 2002;89(4):450-2.
 48. Best PJM, Lennon R, Gersh BJ, et al. Safety of abciximab in patients with chronic renal insufficiency who are undergoing percutaneous coronary interventions. *Am Heart J*. 2003;146(2):345-50. doi: 10.1016/S0002-8703(03)00231-X
 49. Jeremias A, Bhatt DL, Chew DP, et al. Safety of abciximab during percutaneous coronary intervention in patients with chronic renal insufficiency. *Am J Cardiol*. 2002;89(10):1209-11.
 50. Khaja A, Garg R, Govindarajan G, Madsen R, Aggarwal K. Percutaneous coronary intervention and the use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with chronic kidney disease on dialysis: A single center experience. *Hemodial Int*. 2008;12:S2-S8. doi: 10.1111/j.1542-4758.2008.00316.x
 51. Freeman RV, Mehta RH, Al Badr W, Cooper JV, Kline-Rogers E, Eagle KA. Influence of concurrent renal dysfunction on outcomes of patients with acute coronary syndromes and implications of the use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(5):718-24.
 52. Tsai TT, Maddox TM, Roe MT, et al. Contraindicated medication use in dialysis patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2009;302(22):2458-64. doi: 10.1001/jama.2009.1800
 53. Ifudu O, Miles AM, Friedman EA. Hemodialysis immediately after acute myocardial infarction. *Nephron*. 1996;74(1):104-9. doi: 10.1159/000189287
 54. Coritsidis G, Sutariya D, Stern A, et al. Does timing of dialysis in patients with ESRD and acute myocardial infarcts affect morbidity or mortality? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(8):1324-30. doi: 10.2215/CJN.04470908
 55. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(1):19-62. doi: 10.1038/kisup.2012.64
 56. Wanner C, Krane V, März W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2005;353(3):238-48. doi: 10.1056/NEJMoa043545
 57. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009;360(14):1395-407. doi: 10.1056/NEJMoa0810177
 58. 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 randomised placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2011;377(9784):2181-92. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60739-3
 59. Upadhyay A, Earley A, Lamont JL, Haynes S, Wanner C, Balk EM. Lipid-lowering therapy in persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012;157(4):251-62. doi: 10.7326/0003-4819-157-4-201208210-00005
 60. Palmer SC, Craig JC, Navaneethan SD, Tonelli M, Pellegrini F, Stripoli GFM. Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012;157(4):263-75. doi: 10.7326/0003-4819-157-4-201208210-00007
 61. Hou W, Lv J, Perkovic V, et al. Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2013;34(24):1807-17. doi: 10.1093/eurheartj/ehf065
 62. Ethier J, Bragg-Gresham JL, Pira L, et al. Aspirin prescription and outcomes in hemodialysis patients: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*. 2007;50(4):602-11. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.07.007

63. Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM. Anticoagulant and Antiplatelet Usage Associates with Mortality among Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(4):872-81. doi: 10.1681/ASN.2008080824
64. Palmer SC, Di Micco L, Razavian M, et al. Antiplatelet agents for chronic kidney disease. Palmer SC, ed. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(2):CD008834. doi: 10.1002/14651858.CD008834.pub2
65. Foundation: NK. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients. *Am J Kidney.* 2005;45(4):51-3. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.01.016
66. Berger AK, Duval S, Krumholz HM. Aspirin, beta-blocker, and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with end-stage renal disease and an acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(2):201-8.
67. Knoll GA, Sahgal A, Nair RC, Graham J, van Walraven C, Burns KD. Renin-angiotensin system blockade and the risk of hyperkalemia in chronic hemodialysis patients. *Am J Med.* 2002;112(2):110-4.
68. Miskulin D, Sarnak M. A β -blocker trial in dialysis patients: Is it feasible and worthwhile? *Am J Kidney Dis.* 2016;67(6):822-5. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.03.413
69. Weir MA, Dixon SN, Fleet JL, et al. β -Blocker Dialyzability and Mortality in Older Patients Receiving Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(4):987-96. doi: 10.1681/ASN.2014040324
70. Struthers A, MacDonald TM. Review of aldosterone- and angiotensin II-induced target organ damage and prevention. *Cardiovasc Res.* 2004;61(4):663-70. doi: 10.1016/j.cardiores.2003.11.037
71. Quach K, Ltvyn L, Baigent C, et al. The Safety and Efficacy of Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Patients Who Require Dialysis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(4):591-8. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.04.011
72. Zhao Y, Yan B, Zhao Z, Wang S, Weng X. Safety and cardiovascular effects of mineralocorticoid receptor antagonists for patients receiving hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2016;38(4):589-99. doi: 10.3109/0886022X.2016.1149684
73. Flevari P, Kalogeropoulou S, Drakou A, et al. Spironolactone improves endothelial and cardiac autonomic function in non heart failure hemodialysis patients. *J Hypertens.* 2013;31(6):1239-44. doi: 10.1097/HJH.0b013e32835f955c
74. Matsumoto Y, Mori Y, Kageyama S, et al. Spironolactone Reduces Cardiovascular and Cerebrovascular Morbidity and Mortality in Hemodialysis Patients. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(6):528-36. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.056
75. Hammer F, Krane V, Störk S, et al. Rationale and design of the Mineralocorticoid Receptor Antagonists in End-Stage Renal Disease Study (MiRENda). *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(2):400-5. doi: 10.1093/ndt/gft409
76. Walsh M, Manns B, Garg AX, et al. The Safety of Eplerenone in Hemodialysis Patients: A Noninferiority Randomized Controlled Trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(9):1602-8. doi: 10.2215/CJN.12371214
77. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Engl J Med.* 1998;339(12):799-805. doi: 10.1056/NEJM199809173391203
78. Chertow GM, Normand SL, Silva LR, McNeil BJ. Survival after acute myocardial infarction in patients with end-stage renal disease: results from the cooperative cardiovascular project. *Am J Kidney Dis.* 2000;35(6):1044-51.
79. Iseki K, Fukiyama K. Long-term prognosis and incidence of acute myocardial infarction in patients on chronic hemodialysis. The Okinawa Dialysis Study Group. *Am J Kidney Dis.* 2000;36(4):820-5.
80. Baber U, Kini AS, Sharma SK, Kim MC, Farkouh ME, Muntner P. Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) risk score and mortality in patients with advanced chronic kidney disease and on dialysis. *Am J Cardiol.* 2009;103(11):1513-7. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.01.364
81. Michos ED, Wilson LM, Yeh H-C, et al. Prognostic value of cardiac troponin in patients with chronic kidney disease without suspected acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014;161(7):491-501. doi: 10.7326/M14-0743
82. Hickson LJ, Cosio FG, El-Zoghby ZM, et al. Survival of patients on the kidney transplant wait list: relationship to cardiac troponin T. *Am J Transplant.* 2008;8(11):2352-9. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02395.x
83. Havekes B, van Manen JG, Krediet RT, et al. Serum troponin T concentration as a predictor of mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(5):823-9. doi: 10.1053/j.ajkd.2006.01.019
84. McGill D, Talaoulikar G, Potter JM, Koerbin G, Hickman PE. Over time, high-sensitivity TnT replaces NT-proBNP as the most powerful predictor of death in patients with dialysis-dependent chronic renal failure. *Clin Chim Acta.* 2010;411(13-14):936-9. doi: 10.1016/j.cca.2010.03.004
85. Hassan HC, Howlin K, Jefferys A, et al. High-Sensitivity Troponin as a Predictor of Cardiac Events and Mortality in the Stable Dialysis Population. *Clin Chem.* 2014;60(2):389-98. doi: 10.1373/clinchem.2013.207142
86. Lentine KL, Costa SP, Weir MR, et al. Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(5):434-80. doi: 10.1016/j.jacc.2012.05.008

Поступила 15.01.2019

К статье Д. Крю и соавт. «Заболевания почек: бремя болезни и доступность медицинской помощи»

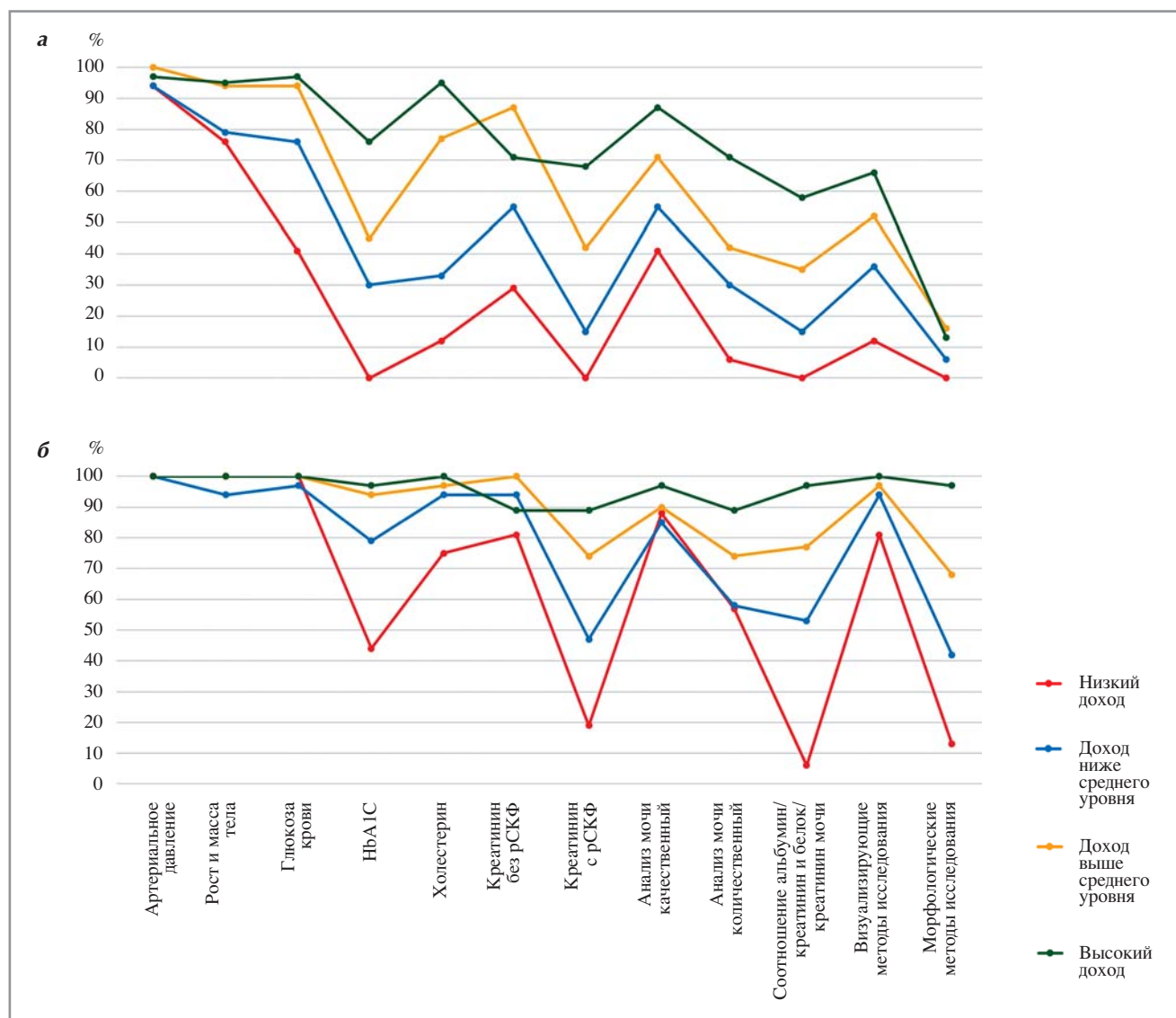


Рис. 1. Возможности систем здравоохранения для выявления и ведения ХБП в зависимости от уровня дохода стран: а – первичная помощь; б – вторичная/специализированная помощь [1, 42].

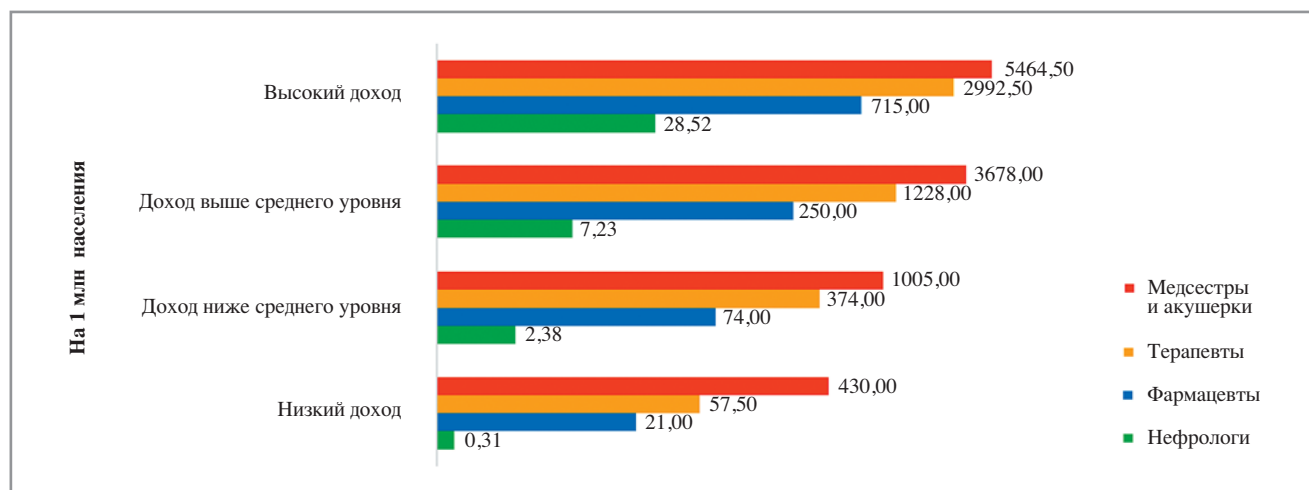


Рис. 2. Наличие нефрологов (на 1 млн населения), в сравнении с терапевтами, средним медицинским персоналом и фармацевтами, в зависимости от уровня доходов.

К статье *С.Ю. Миловановой и соавт.* «Ассоциированный с HCV-инфекцией криоглобулинемический васкулит с поражением почек – современные подходы к диагностике и лечению»

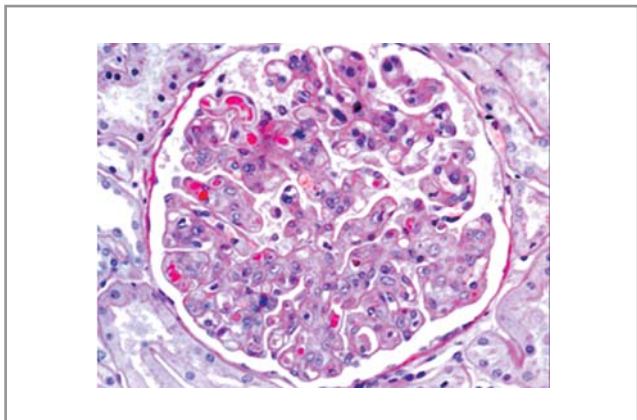


Рис. 2. Криоглобулинемический МКГН: дольковая сегментация клубочка, двойной контур базальной мембраны за счет PAS-позитивных субэндотелиальных депозитов, пролиферация мезангиальных клеток и небольшая инфильтрация клубочка моноцитами. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.