



ТЕРАПИЯ

WWW.RNMOT.RU

WWW.THERAPY-JOURNAL.RU

THERAPY

В НОМЕРЕ:

НЕФРОЛОГИЯ

«ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОИСК ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК НЕПРОСТ, УЧИТЫВАЯ ЧАСТУЮ КОМОРБИДНОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ И ВТОРИЧНОСТЬ ПОРАЖЕНИЯ ЭТОГО ОРГАНА. ДАННЫЙ НОМЕР ЖУРНАЛА «ТЕРАПИЯ» ФОРМИРОВАЛСЯ С ЦЕЛЬЮ ПОВЫСИТЬ ПРОФЕССИОНАЛИЗМ ВРАЧЕЙ В ДИАГНОСТИКЕ И ВЫБОРЕ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК».

О.Н. СИГИТОВА,
д.м.н., профессор,
профессор кафедры поликлинической терапии
и общей врачебной практики
ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский
университет» Минздрава России,
главный нефролог Минздрава Республики Татарстан

- КАРДИОЛОГИЯ
- ГЕПАТОЛОГИЯ
- ЭНДОКРИНОЛОГИЯ
- ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
- ИММУНОЛОГИЯ
- РЕВМАТОЛОГИЯ
- ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

MAIN ISSUE:

NEPHROLOGY

«DIAGNOSTIC SEARCH IN CASE OF KIDNEY DISEASES IS NOT EASY, TAKING INTO ACCOUNT THE FREQUENT COMORBIDITY IN PATIENTS AND SECONDARY DAMAGE OF THE ORGAN. CURRENT ISSUE OF THERAPY JOURNAL WAS FORMED WITH THE AIM OF IMPROVING THE PROFESSIONALISM OF DOCTORS IN DIAGNOSIS AND CHOICE OF THERAPY FOR KIDNEY DISEASES».

SIGITOVA O.N.
MD, professor,
professor of the Department of polyclinic therapy
and general medical practice
of Kazan state Medical University of the Ministry
of Healthcare of the Republic of Tatarstan,
chief nephrologist of the Ministry of Healthcare
of the Republic of Tatarstan

- CARDIOLOGY
- HEPATOLOGY
- ENDOCRINOLOGY
- INFECTIOUS DISEASES
- IMMUNOLOGY
- RHEUMATOLOGY
- PULMONOLOGY

МЕДЗНАНИЯ⁺ | Образование врача через всю жизнь!

МЕЖДУНАРОДНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ КЛАСТЕР

КРУПНЕЙШАЯ ЦИФРОВАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ПЛАТФОРМА В ОБЛАСТИ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В СИСТЕМЕ НЕПРЕРЫВНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ (НМО)

Обучение с МедЗнания это:

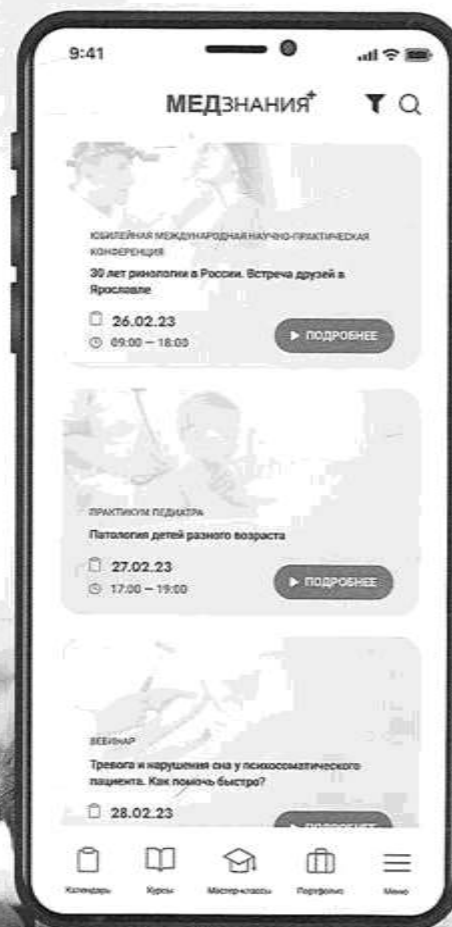
- Ежедневно обновляющийся календарь мероприятий
- Широкий выбор специальностей
- Ведущие эксперты в области медицины
- Бесплатное участие
- Выдача баллов НМО и сертификатов об участии
- Возможность общения с экспертами и коллегами
- Очный и дистанционный форматы
- Актуальные медицинские статьи
- Большой архив мероприятий
- Мобильное приложение для Android и iOS



Приложение МедЗнани

УЧИТЕСЬ ВМЕСТЕ С МЕДЗНАНИЯ!

Больше мероприятий
на нашем сайте
и в приложении



КОНТАКТЫ:

www.medq.ru

info@medq.ru

+7 495 116 03 77



ТЕРАПИЯ

www.rnmot.ru

www.therapy-journal.ru

03 THERAPY

2023

«Терапия»

научно-практический рецензируемый журнал

Выходит 10 раз в год
Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
ПИ № ФС77-60473 от 30 декабря 2014 г.
www.therapy-journal.ru

Учредитель журнала:

АНО ДПО «Учебный центр Российского научного медицинского общества терапевтов»
E-mail: mailbox@rnmot.ru

Журнал включен в перечень изданий, рекомендованных ВАК
Индексируется в EBSCO
Двухлетний импакт-фактор РИНЦ 2021: 0,675
Двухлетний импакт-фактор по ядру РИНЦ 2021: 0,248

Издатель:

ООО «Бионика Медиа Инновации»

Председатель Совета директоров:
Красивская И.Г.

Генеральный директор:
Горяинова О.О.

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

117485 Москва, ул. Обручева 30/1, стр. 2
Тел. (факс): (495) 786-25-59
Заведующая редакцией: Абрамова С.В.
e-mail: abramova@bionika-media.ru

Дизайн-макет: Ларин А.И.
Арт-директор: Лындина М.А.
Отдел дизайна и верстки:
Полыкова М.И.

Размещение рекламы:

ООО «Бионика Медиа Инновации»
Тел. (495) 786-25-57
Руководитель департамента продаж рекламы в медицинской прессе: Дивлекеева Н.И.

Подписка и распространение:

Тел.: (495) 786-25-41
E-mail: subscription@bionika-media.ru

Формат 60x90 1/8. Усл. печ. л. 21
Отпечатано в ООО «Салон оперативной печати»
300041, г. Тула, ул. Софьина, дом 6,
литера Д, офис 2.16/эт.2
Тираж 15 000 экз.
Сдано в печать — 30.04.2023
Цена договорная

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала «Терапия» допускается только с письменного разрешения издателя ООО «Бионика Медиа Инновации»

Главный редактор

Мартынов Анатолий Иванович
д.м.н., проф., академик РАН, президент RNMOT

Заместитель главного редактора

Малявин Андрей Георгиевич
д.м.н., проф., генеральный секретарь RNMOT

Ответственный за выпуск номера
О.Н. Сигитова, д.м.н., проф.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

АЛЛЕРГОЛОГИЯ / ИММУНОЛОГИЯ

Болева Л.З. (Владикавказ), д.м.н., проф.
Ильина Н.И. (Москва), д.м.н., проф.
Каложкин О.В. (Москва), д.м.н., проф.

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Восвода М.И. (Новосибирск), д.м.н., проф., академ. РАН
Задюченко В.С. (Москва), д.м.н., проф.
Ребров А.П. (Саратов), д.м.н., проф.
Сайфутдинов Р.И. (Оренбург), д.м.н., проф.
Ткачева О.Н. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Хадзегова А.Б. (Москва), д.м.н., проф.
Чесникова А.И. (Ростов-на-Дону), д.м.н., проф.
Ягода А.В. (Ставрополь), д.м.н., проф.

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ / ДИЕТОЛОГИЯ

Лазебник Л.Б. (Москва), д.м.н., проф.
Ливзан М.А. (Омск), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Маев И.В. (Москва), д.м.н., проф., академ. РАН
Никонов Е.Л. (Москва), д.м.н., проф.
Тарасова Л.В. (Чебоксары), д.м.н., проф.

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

Горелов А.В. (Москва), д.м.н., проф., академ. РАН
Малеев В.В. (Москва), д.м.н., проф., академ. РАН
Малыгина Е.Ю. (Москва), д.м.н., проф.
Плоскирева А.А. (Москва), д.м.н., проф., проф. РАН

КАРДИОЛОГИЯ

Алашова Т.В. (Москва), д.м.н., проф.
Арутюнов Г.П. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Боева О.И. (Москва), д.м.н., проф.
Затейщиков Д.А. (Москва), д.м.н., проф.
Кобалава Ж.Д. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Кохорин В.А. (Москва), д.м.н., проф.
Ломакин Н.В. (Москва), д.м.н., проф.
Палеев Ф.Н. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Шевченко А.О. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Якушин С.С. (Рязань), д.м.н., проф.

НЕВРОЛОГИЯ

Маргалиц М.Ю. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН

Пирядов М.А. (Москва), д.м.н., проф., академ. РАН
Шмырев В.И. (Москва), д.м.н., проф.
Федин А.И. (Москва), д.м.н., проф.

НЕФРОЛОГИЯ

Батюшин М.М. (Ростов-на-Дону), д.м.н., проф.
Сигитова О.Н. (Казань), д.м.н., проф.
Терентьев В.П. (Ростов-на-Дону), д.м.н., проф.
Шилов Е.М. (Москва), д.м.н., проф.

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

Зайратыни О.В. (Москва), д.м.н., проф.
Кактурский Л.В. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА / РЕАБИЛИТАЦИЯ

Бойцов С.А. (Москва), д.м.н., проф., академ. РАН
Драпкина О.М. (Москва), д.м.н., проф., академ. РАН
Разумов А.Н. (Москва), д.м.н., проф., академ. РАН
Рассулова М.А. (Москва), д.м.н., проф.

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Алгеев С.Н. (Москва), д.м.н., проф., академ. РАН
Будневский А.В. (Воронеж), д.м.н., проф.
Визель А.А. (Москва), д.м.н., проф.
Зыков К.А. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Невзорова В.А. (Владивосток), д.м.н., проф.

РЕВМАТОЛОГИЯ

Лила А.М. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Мазуров В.И. (С-Петербург), д.м.н., проф., академ. РАН
Насонов Е.Л. (Москва), д.м.н., проф., академ. РАН

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Верткин А.Л. (Москва), д.м.н., проф.
Зырянов С.К. (Москва), д.м.н., проф.
Сычев Д.А. (Москва), д.м.н., проф., академ. РАН

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Демидова Т.Ю. (Москва), д.м.н., проф.
Мельниченко Г.А. (Москва), д.м.н., проф., академ. РАН
Мкртумян А.М. (Москва), д.м.н., проф.



THERAPY

www.rnmot.ru

www.therapy-journal.ru

03 ТЕРАПИЯ

2023

Therapy

peer-reviewed scientific and practical magazine

Issued 10 times a year
Registered by the Federal service for supervision of communications, information technologies and mass media (Roskomnadzor) PI No. FS77-60473 from December 30, 2014
www.therapy-journal.ru

Settler of the magazine:

Autonomous non-profit organization of continuing professional education «Training Center of the Russian scientific medical society of internal medicine»

E-mail: mailbox@rnmot.ru

Magazine is included in the list of publications recommended by the Higher Attestation Commission Indexed in EBSCO
Two-year impact factor for the RSCI 2021: 0,675
Two-year impact factor for the RSCI 2021 core: 0,248

Publisher «Bionics Media Innovations LLC»
Chairman of the board of directors:
Krasivskaya I.G.

General director:
Goryainova O.O.

EDITORIAL ADDRESS:

117485, Moscow, 30/1, build. 2 Obrucheva Str.
Tel (fax): +7 (495) 786-25-59
Head of the editorial office: Abramova S.V.
e-mail: abramova@bionika-media.ru

Design market: Larin A.I.

Art director: Lyndina M.A.
Design and makeup department:
Polyakova M.I.

Advertising:

Bionics Media Innovations LLC
Tel.: +7 (495) 786-25-57
Head of the advertising sales department in the medical press: Divilkeeva N.I.

Subscription and distribution:

Tel (fax): +7 (495) 786-25-41
E-mail: subscription@bionika-media.ru

Format: 60 x 90 1/8: 21
Conventional printed sheets:
Printed in LLC «Salon of operative printing»
300041, Tula region, Tula, Soifer str.,
house 6, litter D, office 2.16/fl.2
Issue 15,000 copies.
Put to print – 30.04.2023
Contract price

Reprinting and any reproduction of materials and illustrations in printed or electronic form from the Therapy magazine is allowed only with written permission of «Bionika Media» LLC publisher

Editor in Chief

Anatoly I. Martynov

MD, prof., academician of RAS, President RSMSIM

Deputy Chief editor

Andrey G. Malyavin

MD, prof., secretary general of RSMSIM

Issue manager

Sigitova O.N., MD, prof.

EDITORIAL TEAM

ALLERGOLOGY / IMMUNOLOGY

Bolleva L.Z. (Vladikavkaz), MD, prof.
Ilyina N.I. (Moscow), MD, prof.
Kalyuzhin O.V. (Moscow), MD, prof.

INTERNAL MEDICINE

Voevoda M.I. (Novosibirsk), MD, prof., academ. of RAS
Zadionchenko V.S., (Moscow), MD, prof.
Rebrov A.P. (Saratov), MD, prof.
Sayfutdinov R.I. (Orenburg), MD, prof.
Tkacheva O.N. (Moscow), MD, prof., corr. member of RAS
Khadzegova A.B. (Moscow), MD, prof.
Chesnikova A.I. (Rostov-on-Don), MD, prof.
Yagoda A.V. (Stavropol), MD, prof.

GASTROENTEROLOGY / NUTRITION

Lazebnik L.B. (Moscow), MD, prof.
Livzan M.A. (Omsk), MD, prof., corr. Member of RAS
Mayev I.V. (Moscow), MD, prof., academ. of RAS
Nikonov E.L. (Moscow), MD, prof.
Tarasova L.V. (Cheboksary), MD, prof.

INFECTIOUS DISEASES

Gorelov A.V. (Moscow), MD, prof., academ. of RAS
Maleev V.V. (Moscow), MD, prof., academ. of RAS
Malinnikova E.Yu. (Moscow), MD, prof.
Ploskireva A.A. (Moscow), MD, prof., prof. of RAS

CARDIOLOGY

Adasheva T.V. (Moscow), MD, prof.
Arutyunov G.P. (Moscow), MD, prof., corr. member of RAS
Boeva O.I. (Moscow), MD, prof.
Zateyshikov D.A. (Moscow), MD, prof.
Kobalava J.D. (Moscow), MD, prof., corr. member of RAS
Kokorin V.A. (Moscow), MD, prof.
Lomakin N.V. (Moscow), MD, prof.
Paleev F.N. (Moscow), MD, prof., corr. member of RAS
Shevchenko A.O. (Moscow), MD, prof., corr. member of RAS
Yakushin S.S. (Ryazan), MD, prof.

NEUROLOGY

Martynov M.Yu. (Moscow), MD, prof., corr. member of RAS
Piradov M.A. (Moscow), MD, prof., academ. of RAS
Shmyrev V.I. (Moscow), MD, prof.
Fedin A.I. (Moscow), MD, prof.

NEPHROLOGY

Batyushin M.M. (Rostov-on-Don), MD, prof.
Sigitova O.N. (Kazan), MD, prof.
Terentyev V.P. (Rostov-on-Don), MD, prof.
Shilov E.M. (Moscow), MD, prof.

ANATOMICAL PATHOLOGY

Zairatyants O.V. (Moscow), MD, prof.
Kaktursky L.V. (Moscow), MD, prof., corr. member of RAS

PREVENTIVE MEDICINE / REHABILITATION

Boytsov S.A. (Moscow), MD, prof., academ. of RAS
Drapkina O.M. (Moscow), MD, prof., academ. of RAS
Razumov A.N. (Moscow), MD, prof., academ. of RAS
Rassulova M.A. (Moscow), MD, prof.

PULMONOLOGY

Avdeev S.N. (Moscow), MD, prof., academ. of RAS
Budnevsky A.V. (Voronezh), MD, prof.
Vizel A.A. (Moscow), MD, prof.
Zykov K.A. (Moscow), MD, prof., corr. member of RAS
Nevzorova V.A. (Vladivostok), MD, prof.

RHEUMATOLOGY

Lila A.M. (Moscow), MD, prof., corr. member of RAS
Mazurov V.I. (St. Petersburg), MD, prof., academ. of RAS
Nasonov E.L. (Moscow), MD, prof., academ. of RAS

CLINICAL PHARMACOLOGY

Vyortkin A.L. (Moscow), MD, prof.
Zyryanov S.K. (Moscow), MD, prof.
Sychev D.A. (Moscow), MD, prof., academ. of RAS

ENDOCRINOLOGY

Demidova T.Yu. (Moscow), MD, prof.
Melnichenko G.A. (Moscow), MD, prof., academ. of RAS
Mkrtumyan A.M. (Moscow), MD, prof.



RNMOT

ТЕРАПИЯ

www.rnmot.ru

www.therapy-journal.ru

03 THERAPY

2023

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

EDITORIAL REVIEW BOARD

Боровкова Н.Ю. (Нижний Новгород), д.м.н., проф.
 Бош Ф. (Нидерланды), MD
 Васюк Ю.А. (Москва), д.м.н., проф.
 Волкова Н.И. (Ростов-на-Дону), д.м.н., проф.
 Гендлин Г.Е. (Москва), д.м.н., проф.
 Еремина Е.Ю. (Саранск), д.м.н., проф.
 Келлер Х.П. (Швейцария), MD
 Кок А. (ЮАР), MD
 Корбелло К. (Испания), MD
 Куняева Т.А. (Саранск), д.м.н., проф.
 Кухарж Е.Й. (Польша), MD
 Лович Б. (Сербия), MD
 Лович Д. (Сербия), MD
 Марцевич С.Ю. (Москва), д.м.н., проф.
 Михин В.П. (Курск), д.м.н., проф.
 Монтано Н. (Италия), MD
 Нечаева Г.И. (Омск), д.м.н., проф.
 Осипова И.В. (Барнаул), д.м.н., проф.
 Полунина Т.Е. (Москва), д.м.н., проф.
 Пуйоль Р. (Испания), MD
 Симоненко В.Б. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН
 Стаценко М.Е. (Волгоград), д.м.н., проф.
 Стрюк Р.И. (Москва), д.м.н., проф.
 Талибов О.Б. (Москва), к.м.н., доцент
 Трофимов В.И. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.
 Тюрин В.П. (Москва), д.м.н., проф.
 Уметов М.А. (Нальчик), д.м.н., проф.
 Унал С. (Турция), MD
 Хохлов А.Д. (Ярославль), д.м.н., проф.
 Хойс Р. (Словения), MD
 Шапошник И.И. (Челябинск), д.м.н., проф.
 Штройли Р. (Швейцария), MD

Borovkova N.Yu. (Nizhny Novgorod), MD, prof.
 Bosch F. (Netherlands), MD
 Vasyuk Yu.A. (Moscow), MD, prof.
 Volkova N.I. (Rostov-on-Don), MD, prof.
 Gendlin G.E. (Moscow), MD, prof.
 Eremina E.Yu. (Saransk), MD, prof.
 Keller H.P. (Switzerland), MD
 Kok A. (South Africa), MD
 Corbello K. (Spain), MD
 Kunyayeva T.A. (Saransk), MD, prof.
 Kuharzh E.Y. (Poland), MD
 Lovich B. (Serbia), MD
 Lovich D. (Serbia), MD
 Martsevich S.Yu. (Moscow), MD, prof.
 Mikhin V.P. (Kursk), MD, prof.
 Montano N. (Italy), MD
 Nechaeva G.I. (Omsk), MD, prof.
 Osipova I.V. (Barnaul), MD, prof.
 Polunina T.E. (Moscow), MD, prof.
 Puyol R. (Spain), MD
 Simonenko V.B. (Moscow), MD, prof.,
 corresponding member of RAS
 Stryuk R.I. (Moscow), MD, prof.
 Statsenko M.E. (Volgograd), MD, prof.
 Talibov O.B. (Moscow), PhD, associate prof.
 Trofimov V.I. (St. Petersburg), MD, prof.
 Tyurin V.P. (Moscow), MD, prof.
 Umetov M.A. (Nalchik), MD, prof.
 Unal S. (Turkey), MD
 Khokhlov A.D. (Yaroslavl), MD, prof.
 Hoys R. (Slovenia), MD
 Shaposhnik I.I. (Chelyabinsk), MD, prof.
 Shtroili R. (Switzerland), MD

Уважаемые коллеги!



В материалах различных официальных медицинских отчетностей заболевания почек не входят в число распространенных, что обусловлено и латентным течением функциональных расстройств почек, часто протекающих под маской первичных заболеваний, и правилами кодирования заболевания по МКБ-10, которые подразумевает только первичное заболевание.

Однако в силу гомеостатических функций почек, участия в обмене веществ и метаболизме белков, жиров и углеводов организма, а также почечной элиминации многих лекарств почки, как орган-мишень, ЧАСТО вовлекаются в патологический процесс, что влечет за собой развитие либо их повреждения и острой

дисфункции, либо формирование хронической болезни почек.

Современное медицинское сообщество констатирует тот факт, что в XXI в. основную угрозу жизни человека представляют такие заболевания, как ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ожирение. Далее в этом списке, что важно отметить: признано Всемирной организацией здравоохранения, следует хроническая болезнь почек. Необходимо добавить также, что и при пандемии COVID-19 наиболее тяжелое течение и неблагоприятный прогноз наблюдались у пациентов с патологией почек и почечной недостаточностью.

Диагностический поиск при заболеваниях почек непрост, учитывая частую коморбидность у пациентов и вторичность поражения этого органа. Обнадешивает то, что в последнее пятилетие в перечень препаратов для лечения хронической болезни почек вошли новые эффективные лекарственные средства, что дает надежды на улучшение прогноза заболевания и жизни наших пациентов.

Данный номер журнала «Терапия» формировался с целью повысить профессионализм врачей в диагностике и выборе терапии заболеваний почек. В нем представлены лекции, методические рекомендации и обзоры для врачей первичного звена и специалистов разных направлений внутренней медицины, случаи из практики и оригинальные статьи по нефрологии, в том числе посвященные поражению почек при коронавирусной инфекции.

О.Н. СИГИТОВА,

д.м.н., профессор,

заслуженный врач Российской Федерации,

заслуженный врач Республики Татарстан,

*профессор кафедры поликлинической терапии
и общей врачебной практики*

ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России,

главный нефролог Министерства здравоохранения Республики Татарстан

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

(нефрология, кардиология, эндокринология, пульмонология)

- 7 О.Н. Сигитова, А.Р. Богданова, Э.И. Саубанова
Факторы риска, распространенность и темпы прогрессирования хронической болезни почек у амбулаторных пациентов с артериальной гипертензией
- 15 Д.В. Жмуров, В.А. Жмуров, И.М. Петров, Т.И. Петелина, Л.И. Гапон, Е.И. Ярославская, Ю.А. Петрова, С.А. Осколков, Е.А. Жмурова, Е.Я. Вануйто, А.А. Ермакова, П.А. Ермакова
Показатели системного воспаления и состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с хронической болезнью почек
- 21 Е.Н. Иевлев, И.А. Казакова
Взаимосвязь показателей артериального давления со структурно-функциональным состоянием миокарда у пациентов с хронической болезнью почек 5д стадии
- 28 А.С. Токарева, Н.Ю. Боровкова, Н.Ю. Линева, А.А. Мажухина, М.А. Миронов
Интрадиализная гипертензия: акцент на высокий диализный клиренс антигипертензивных препаратов
- 36 Н.Ю. Боровкова, В.К. Курашин, А.С. Токарева, Е.В. Макарова, А.А. Некрасов, Н.Н. Савицкая, М.А. Миронов
Гиперурикемия и снижение скорости клубочковой фильтрации в популяции населения Нижегородского региона
- 44 М.А. Карнаушкина, Р.Э.-П. Байсултанова, Э.М. Османов, С.М. Акаева, Л.Р. Эльжуркаева, М.Р. Токаева
Анализ маркеров, ассоциированных с неблагоприятными клиническими исходами в процессе госпитальной терапии внебольничной пневмонии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

ОБЗОРЫ

(нефрология, инфекционные заболевания, гепатология)

- 52 О.Н. Сигитова, А.Р. Богданова, М.И. Хасанова, Т.Ю. Ким, М.М. Батюшин
Инфекции мочевых путей в практике терапевта
- 61 В.О. Бочкарева, И.В. Демко, М.М. Петрова, И.А. Обухова, Е.В. Козлов
Влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19 на развитие острого почечного повреждения и особенности течения хронической болезни почек: обзор литературы
- 69 О.В. Исаева, К.К. Кюрегян, С.А. Магомедова, М.И. Михайлов
Вирусный гепатит дельта: возможности терапии

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

(нефрология, ревматология, иммунология, инфекционные заболевания, эндокринология)

- 78 Е.В. Волошинова, Е.В. Григорьева, Н.М. Никитина
Редкое сочетание АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита с системной красной волчанкой

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

(nephrology, cardiology, endocrinology, pulmonology)

- 7 Sigitova O.N., Bogdanova A.R., Saubanova E.I.
Risk factors, prevalence and rates of chronic kidney disease progression in outpatient patients with arterial hypertension
- 15 Zhmurov D.V., Zhmurov V.A., Petrov I.M., Petelina T.I., Gapon L.I., Yaroslavskaya E.I., Petrova Yu.A., Oskolkov S.A., Zhmurova E.A., Vanuyto E.Ya., Ermakova A.A., Ermakova P.A.
Indicators of systemic inflammation and state of the cardiovascular system in patients with chronic kidney disease
- 21 Ievlev E.N., Kazakova I.A.
Relationship between arterial pressure indexes and structural-functional condition of myocardium in patients with stage 5d chronic kidney disease
- 28 Tokareva A.S., Borovkova N.Yu., Lineva N.Yu., Mazhukhina A.A., Mironov M.A.
Intradialysis hypertension: Focus at high dialysis clearance of antihypertensive medicines
- 36 Borovkova N.Yu., Kurashin V.K., Tokareva A.S., Makarova E.V., Nekrasov A.A., Savitskaya N.N., Mironov M.A.
Hyperuricemia and reduced glomerular filtration rate in the population among Nizhny Novgorod region inhabitants
- 44 Karnauzhkina M.A., Baisultanova R.E.-P., Osmanov E.M., Akaeva S.M., Elzhurkaeva L.R., Tokaeva M.R.
Analysis of markers associated with unfavorable clinical outcomes in the process of hospital therapy of community-acquired pneumonia in patients with type 2 diabetes mellitus

REVIEWS

(nephrology, infectious diseases, hepatology)

- 52 Sigitova O.N., Bogdanova A.R., Khasanova M.I., Kim T.Yu., Batyushin M.M.
Urinary tract infections in therapist's practice
- 61 Bochkareva V.O., Demko I.V., Petrova M.M., Obukhova I.A., Kozlov E.V.
Impact of novel coronavirus infection COVID-19 on the development of acute kidney injury and peculiarities of chronic kidney disease clinical course: Literature review
- 69 Isaeva O.V., Kyuregyan K.K., Magomedova S.A., Mikhailov M.I.
Viral hepatitis delta: Possibilities of therapy

CLINICAL CASE

(nephrology, rheumatology, immunology, infectious diseases, endocrinology)

- 78 Voloshinova E.V., Grigoryeva E.V., Nikitina N.M.
Rare combination of ANCA-associated glomerulonephritis with systemic lupus erythematosus

- 83 Н.Ф. Фролова, Н.В. Терентьева, Р.Т. Исхаков, С.С. Усатюк, З.Ю. Мутовина, С.С. Андреев, Г.В. Волгина
Конкурирующее течение коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2, и системной красной волчанки с полиорганными осложнениями
- 92 А.С. Казанкина, К.Г. Лобанова
Проблема дифференциальной диагностики и лечения синдрома полиурии–полидипсии
- 97 Т.С. Паневин, М.С. Елисеев, А.О. Бобкова, А.Е. Димитрева, М.М. Урумова
Применение дапаглифлозина у коморбидного пациента: новые возможности

ЛЕКЦИИ & ДОКЛАДЫ*(нефрология)*

- 106 Е.М. Шилов, О.Н. Сигитова
Хроническая болезнь почек в практике врачей первичного звена
- 114 М.М. Батышин, Д.И. Закусилов, О.Н. Сигитова
Тубулоинтерстициальные нефриты

В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ*(нефрология, кардиология, эндокринология)*

- 121 А.М. Шутов, Е.В. Ефремова, В.А. Серов
Блокада системы ренин-ангиотензин-альдостерон у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек
- 129 А.Н. Максудова, Т.Н. Халфина, А.И. Альмухаметова
На приеме пациент с гиперурикемией и хронической болезнью почек: особенности ведения в соответствии с российскими рекомендациями
- 136 Е.В. Яковлева, Е.В. Волошинова, М.А. Тяпкина, В.И. Махина
Эффективность баллонной ангиопластики в лечении фибромускулярной дисплазии почечных артерий (10-летнее наблюдение)

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ*(нефрология, кардиология, ревматология, гепатология)*

- 141 И.З. Гайдукова, В.И. Мазуров, О.В. Инамова, А.Ю. Цинзерлинг, Р.А. Башкинов
Увеличение скорости клубочковой фильтрации на фоне нормализации мочевой кислоты сыворотки крови у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска – клинические наблюдения
- 148 О.С. Малышенко, Е.А. Таскина, Т.А. Раскина, Ю.В. Аверкиева, Е.В. Усова, М.В. Королева, М.В. Летаева
Оценка безопасности биоактивного концентрата мелких морских рыб у пациентов старческого возраста с остеоартритом коленного сустава и высокой коморбидностью
- 156 О.А. Кисляк, А.А. Микаелян, А.В. Стародубова, С.Д. Косюра
Сердечно-сосудистые и метаболические риски у пациентов с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени

ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ РНМОТ

- 163 Дайджест межрегиональных научно-практических мероприятий под эгидой или при соучастии РНМОТ (март-апрель 2023 г.)

- 83 Frolova N.F., Terentieva N.V., Iskhakov R.T., Usatyuk S.S., Mutovina Z.Yu., Andreev S.S., Volgina G.V.
Competing course of COVID-19 coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus and systemic lupus erytheis with multiorganic complications
- 92 Kazankina A.S., Lobanova K.G.
The problem of differential diagnosis and treatment of polyuria–polydipsia syndrome
- 97 Panevin T.S., Eliseev M.S., Bobkova A.O., Dimitreva A.E., Urumova M.M.
Use of dapagliflozin in a comorbid patient: new opportunities

LECTURES & REPORTS*(nephrology)*

- 106 Shilov E.M., Sigitova O.N.
Chronic kidney disease in primary care practice
- 114 Batyushin M.M., Zakusilov D.I., Sigitova O.N.
Tubulointerstitial nephritis

HELPING PRACTICING PHYSICIAN*(nephrology, cardiology, endocrinology)*

- 121 Shutov A.M., Efremova E.V., Serov V.A.
Blockade of renin-angiotensin-aldosterone system in patients with chronic heart failure and chronic kidney disease
- 129 Maksudova A.N., Khalfina T.N., Almukhametova A.I.
Patient with hyperuricemia and chronic kidney disease is at the doctor: Peculiarities of curation in accordance with Russian recommendations
- 136 Yakovleva E.V., Voloshinova E.V., Tyapkina M.A., Makhina V.I.
Efficacy of balloon angioplasty in treatment of renal arteries fibromuscular dysplasia (10-year follow-up)

ACTUAL ISSUES OF PHARMACOTHERAPY AND PREVENTIVE TREATMENT*(nephrology, cardiology, rheumatology, hepatology)*

- 141 Gaydukova I.Z., Mazurov V.I., Inamova O.V., Zinserling A.Yu., Bashkinov R.A.
Increasing of glomerular filtration rate in the setting of serum uric acid normalization in high cardiovascular risk patients – clinical observations
- 148 Malyshechenko O.S., Taskina E.A., Raskina T.A., Averkieva Yu.V., Usova E.V., Koroleva M.V., Letaeva M.V.
Evaluation of safety of bioactive concentrate of small marine fish in senile patients with knee osteoarthritis and high comorbidity rates
- 156 Kislyak O.A., Mikaelyan A.A., Starodubova A.V., Kosyura S.D.
Cardiovascular and metabolic risks in patients with obesity and non-alcoholic fatty liver disease

ACTIVITIES OF RSMSIM

- 163 Digest of interregional scientific and practical events under the aegis or with the participation of RSMSIM (March-April 2023)

©О.Н. Сигитова, А.Р. Богданова, Э.И. Саубанова, 2023

ФАКТОРЫ РИСКА, РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ТЕМПЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

О.Н. СИГИТОВА^{1,2}, А.Р. БОГДАНОВА³, Э.И. САУБАНОВА⁴

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России

²Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

³ФГАУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

⁴ГАУЗ «Центральная государственная клиническая больница № 18 им. профессора К.Ш. Зыятдинова», г. Казань



Аннотация. Артериальная гипертензия (АГ) – частая причина развития хронической болезни почек (ХБП) и ее прогрессирования в терминальную почечную недостаточность. Распространенность ХБП у пациентов с АГ значительно выше, чем в среднем во взрослой популяции, и сопоставима с таковой в группах высокого риска (сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания).

Цель – изучить распространенность ХБП, коморбидные заболевания, факторы риска, темпы прогрессирования у амбулаторных пациентов с АГ II–III стадии.

Материал и методы. Обследованы 968 амбулаторных пациентов с эссенциальной АГ II–III стадии на наличие ХБП по критериям: альбуминурия >30 мг/сут и/или альбумин/креатинин (А/Кр) в разовой порции мочи >30 мг/г и/или СКФ <60 мл/мин/м² по СКД-ЕР1. В группах пациентов без ХБП (n=71) и с ХБП (n=49) было проведено обследование, включавшее оценку факторов риска ХБП, структуру и функцию почек; у 43 пациентов с ХБП в динамике через 5 лет были изучены клиника, функция почек и темпы прогрессирования ХБП.

Результаты. ХБП выявлена у 18,7% амбулаторных пациентов с АГ, уровень СКФ составил 71 мл/мин/м². Длительность ГБ у пациентов с ХБП оказалась больше, продолжительность АГ до ХБП составила 11,3±1,3 лет, а дебют АГ был более ранним (в 40,5 лет) по сравнению с группой без ХБП (46,3 года). Уровни АД, атерогенных липидов, доля курящих, индекс курения, ИМТ в группе с ХБП были выше по сравнению с группой без ХБП.

Заключение. Темпы снижения СКФ у пациентов с АГ и ХБП до взятия под наблюдение составили 12,05 мл/мин/год. Выявлены факторы риска развития ХБП: ЛПНП, САД, ИМТ, индекс курения, более раннее начало ГБ и большая длительность ГБ. Разработана формула расчета вероятности развития ХБП под влиянием данных факторов. Через 5 лет наблюдения и лечения уровень АД оставался недостаточно контролируемым, по остальным факторам риска отмечалась незначительная положительная динамика без достижения целевых уровней. СКФ за 5 лет снизилась с 71±3,1 до 45,2±1,6 мл/мин/м². Темпы прогрессирования ХБП замедлились до 5,7 мл/мин/год, но по-прежнему свидетельствовали о прогрессировании ХБП.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, факторы риска, хроническая болезнь почек, темпы прогрессирования хронической болезни почек.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: О.Н. Сигитова, А.Р. Богданова, Э.И. Саубанова. Факторы риска, распространенность и темпы прогрессирования хронической болезни почек у амбулаторных пациентов с артериальной гипертензией. Терапия. 2023; 9(3): 7–14.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.3.7-14>

RISK FACTORS, PREVALENCE AND RATES OF CHRONIC KIDNEY DISEASE PROGRESSION IN OUTPATIENT PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

SIGITOVA O.N.^{1,2}, BOGDANOVA A.R.³, SAUBANOVA E.I.⁴

¹Kazan State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia

²Kazan State Medical Academy – a branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia

³Kazan (Privolzhsky) Federal University

⁴Professor K.Sh. Zyyatdinov Central State Clinical Hospital No. 18, Kazan

Abstract. Arterial hypertension (AH) is a common cause of chronic kidney disease (CKD) and its progression to end-stage kidney failure. Prevalence of CKD in patients with hypertension is significantly higher than the average in the adult population and is comparable to that in high-risk groups (diabetes mellitus, cardiovascular disease).

The aim of the research is to study the prevalence of CKD, comorbid diseases, risk factors, progression rates in outpatients with stage II–III of AH.

Material and methods. 968 outpatients with stage II–III of essential hypertension were examined for the presence of CKD according to the following criteria: albuminuria >30 mg/day and/or albumin/creatinine [A/Cr] in a single portion of urine >30 mg/g and/or GFR <60 ml/min/m² according to CKD-EPI. In the groups of patients without CKD (n=71) and with CKD (n=49), a survey was performed, including an assessment of CKD risk factors, the structure and function of the kidneys; in 43 patients with CKD in the dynamics after 5 years, the clinic, renal function and the rate of progression of CKD were studied.

Results. CKD was detected in 18,7% of outpatients with hypertension, GFR was 71 ml/min/m². The duration of hypertension in patients with CKD was longer, the duration of hypertension before CKD was 11,3±1,3 years, and the onset of hypertension was earlier (at 40,5 years) comparatively to the group without CKD (46,3 years). The levels of blood pressure, atherogenic lipids, the proportion of smokers, smoking index, BMI in the group with CKD were higher comparatively to the group without CKD.

Conclusion. The rate of decrease in GFR in patients with AH and CKD before being taken under observation was 12,05 ml/min/year. Risk factors for the development of CKD were identified: they are LDL, SBP, BMI, smoking index, earlier onset of AH and longer duration of AH. A formula for calculating the probability of developing CKD under the influence of these factors has been developed. After 5 years of observation and treatment, the level of blood pressure remained insufficiently controlled, for other risk factors there was a slight positive tendency without reaching the target levels. GFR for 5 years decreased from 71±3,1 to 45,2±1,6 ml/min/m². The rate of progression of CKD slowed down to 5,7 ml/min/year, but still indicated CKD progression.

Key words: arterial hypertension, risk factors, chronic kidney disease, progression rates of chronic kidney disease.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Sigitova O.N., Bogdanova A.R., Saubanova E.I. Risk factors, prevalence and rates of chronic kidney disease progression in outpatient patients with arterial hypertension. *Therapy*. 2023; 9(3): 7–14.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.3.7-14>

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) – одна из самых частых причин развития хронической болезни почек (ХБП) и ее прогрессирования в терминальную почечную недостаточность (ТПН) [1]. В высокой частоте формирования ХБП при АГ, кроме снижения массы нефронов, гиперактивности симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, эндотелиальной дисфункции, определенную роль играет и высокая распространенность АГ среди взрослого населения, которая составляет 25–30% [2]. В России, согласно результатам эпидемиологических исследований, встречаемость этого сердечно-сосудистого заболевания у взрослого населения варьирует в пределах 30–45% [3], при этом, по данным ряда отечественных исследователей, частота эссенциальной АГ еще выше: у женщин – около 40%, у мужчин – 47%. В группе лиц старше 60 лет она и вовсе находится на уровне 60% [4]. У больных с ХБП АГ выявляется в 67–71% случаев, у пожилых пациентов достигает показателя в 82% [5, 6].

Распространенность ХБП во взрослой популяции в соответствии с данными метаанализа последних лет составляет 13,4%, а по результатам популяци-

онных исследований – от 14 до 19%. Встречаемость этой болезни наиболее высока в странах с высокой продолжительностью жизни, что обусловлено значительной долей пожилых людей в структуре населения [2, 7, 8]. В нашей стране распространенность ХБП во взрослой популяции равняется 14,3% [7] и сопоставима по этому показателю с такими социально значимыми заболеваниями, как гипертоническая болезнь (ГБ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет (СД), ожирение и метаболический синдром, которые выступают основной причиной неинфекционной эпидемии и смертности населения в мире.

В группах высокого риска (пациенты с АГ, СД, сердечно-сосудистыми заболеваниями) частота ХБП превышает 36,1% [7]. В России признаки ХБП отмечаются более чем у трети больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), у 36% пациентов старше 60 лет и 16% лиц трудоспособного возраста [9–12].

Разные данные о распространенности ХБП обусловлены использованием различных методов исследования – эпидемиологических или целенаправленных с применением маркеров этого заболевания. Ранними маркерами ХБП служат скорость клубочковой фильтрации (СКФ)

<60 мл/мин/1,73 м², определенная по формуле СКФ-ЕРІ, и альбуминурия >30 мг/сут или отношение альбумин/креатинин (А/Кр) >30 мг/г или >3 мг/ммоль креатинина в разовой утренней порции мочи, которые сохраняются более 3 мес, несмотря на коррекцию причин и факторов риска ХБП [7, 13].

Так, по результатам одного обследования 584 пациентов с АГ на наличие ХБП, маркеры последней выявлялись у каждого третьего пациента: снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² – у 31%, высокая/очень высокая (патологическая) альбуминурия – у 30,5%; при этом хотя бы один маркер ХБП обнаружен у 45% пациентов. Авторы считают, что в реальной амбулаторной практике распространенность маркеров ХБП у пациентов с АГ составляет 45%, изолированное снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² и патологическая альбуминурия встречаются в 14,5 и 14% соответственно, а сочетание сниженной СКФ и А/Кр >30 мг/г – в 16,5% [1].

О высокой распространенности маркеров ХБП у больных АГ с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) или без него в России свидетельствуют результаты исследования ХРОНОГРАФ: у 49,4% пациентов было выявлено снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² и/или А/Кр >30 мг/г. Снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² было обнаружено у 34,8% пациентов, альбуминурия выше 30 мг/г – у 32,6%, сочетание сниженной СКФ и альбуминурии – у 18%. У 28,5% больных отмечен высокий/очень высокий уровень комбинированного риска прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [14]. По результатам исследования PREVEND, у 2/3 пациентов с ХБП 3 стадии альбуминурия отсутствует, однако эти пациенты имеют такой же риск развития ССО, как и пациенты с альбуминурией. При снижении СКФ <40 мл/мин/1,73 м², кроме риска прогрессирования ХБП, значительно возрастает риск ССО для всех возрастных групп [15].

У больных АГ установлены ассоциации длительности этого заболевания, липидных параметров, курения со снижением СКФ и/или высокой/очень высокой альбуминурией, что позволяет стратифицировать пациентов по риску развития ХБП [1]. Увеличение длительности АГ >10,5 лет, повышение уровня триглицеридов >1,98 ммоль/л, снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности <0,73 ммоль/л, курение ассоциируются со снижением СКФ <60 мл/мин/1,73 м² или повышением А/Кр в моче >30 мг/г [1]. Согласно рекомендации KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes – Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний) свидетельством прогрессирования ХБП является снижение расчетной СКФ на 25% и более от исходного уровня или более чем на 5 мл/мин/1,73 м² в год [16–18].

Таким образом, учитывая немногочисленность и различные данные о распространенности ХБП у пациентов с эссенциальной АГ на амбулаторном этапе, недостаточное количество исследований темпов прогрессирования ХБП, особенно при сочетании АГ с коморбидными заболеваниями и/или патологическими синдромами, нами была поставлена цель – изучить распространенность ХБП, коморбидные заболевания и синдромы, факторы риска, темпы прогрессирования ХБП у амбулаторных пациентов с АГ II–III стадии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования включал 3 этапа: 1) изучение распространенности ХБП у амбулаторных пациентов с эссенциальной АГ; 2) анализ клинико-лабораторных данных, функции почек и темпов прогрессирования ХБП в зависимости от наличия/отсутствия коморбидных заболеваний, факторов риска; 3) оценка клиники, факторов риска, функции почек и темпов прогрессирования ХБП в динамике через 5 лет.

На 1-м этапе было проведено целенаправленное обследование 968 амбулаторных пациентов с эссенциальной АГ II–III стадии на наличие ХБП на базе Клинико-диагностического центра Авиастроительного района г. Казани.

В исследование включали работающих пациентов, обратившихся за медицинской помощью к участковому врачу по различным причинам (повышенное артериальное давление, диспансерные или профилактические осмотры и др.).

В исследование не включали пациентов с первичными заболеваниями почек, симптоматической АГ, СД и ХСН выше I стадии.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц (19 мужчин и 11 женщин), у которых, по данным анамнеза и анализа медицинской документации, артериальное давление (АД) при обращении не превышало 140/90 мм рт.ст., а также отсутствовали коморбидные заболевания. Диагностику ХБП осуществляли по критериям: микроальбуминурия (МАУ) >30 мг/сут и/или А/Кр в разовой порции мочи >30 мг/г и/или СКФ <60 мл/мин/м² по СКД-ЕРІ (2009).

На 2-м этапе исследования из 968 пациентов с АГ случайным методом было отобрано 120 человек, подписавших информированное согласие: 74 (61%) мужчины и 46 (39%) женщины, в возрасте 26–70 лет (53,5±0,9). Длительность АГ составила от 2 до 30 лет (M=9,8±0,6). Гипертоническую болезнь (ГБ) II стадии имели 38 (32%) пациентов, III стадии – 82 (68%).

Пациенты были разделены на две группы: 1-я – без ХБП (n=71), 2-я – с ХБП (n=49). Им было проведено углубленное обследование, включавшее оценку факторов риска ХБП (пол, возраст, длительность АГ, уровень АД, возраст начала АГ, наследственность

по АГ и ХБП, наличие ишемической болезни сердца, доля курящих и индекс курения; потребление соли, алкоголя; прием анальгетиков), клиники, индекса массы тела (ИМТ), липидного спектра (общий холестерин, триглицериды, липопротеиды высокой плотности и низкой плотности, индекс атерогенности), функции почек и темпов прогрессирования ХБП, ультразвуковое исследование (УЗИ) почек и ультразвуковую доплерографию (УЗДГ) сосудов почек.

На 3-м этапе исследования (через 5 лет) было выполнено клиническое и инструментальное обследование (по программе 2-го этапа) 43 из 49 пациентов (за прошедший период у 3 пациентов было зарегистрировано сердечно-сосудистая смерть, а по 3 пациентам отсутствовали данные).

Статистическая обработка количественных признаков осуществлялась с использованием *t*-критерия Стьюдента. Для определения закона распределения в группах использовался критерий распределения χ^2 -квадрат, а для небольших выборок – критерий Фишера. Сравнительная оценка показателей независимых выборок проводилась с помощью рангового дисперсионного анализа Крускала–Уоллиса. В случае нормального распределения и в условиях равенства дисперсий применялся однофакторный дисперсионный анализ с расчетом критерия Ньюмена–Кейлса. Для изучения факторных влияний использовался метод пошаговой множественной регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам 1-го этапа обследования 968 больных с ГБ II–III стадии у 17 пациентов (1,7%) была выявлена альбуминурия >30 мг/г, у 59 (6%) – протеинурия, у 107 (11%) – изолированное снижение СКФ <60 мл/мин/м². Таким образом, ХБП была верифицирована у 18,7% амбулаторных пациентов: у 7,7% – с альбуминурией и у 11% – по СКФ. Данные о функции почек пациентов в медицинской документации отсутствовали, диагноз ХБП был выставлен впервые. Распространенность ХБП оказалась ниже, чем по данным ряда исследований, в частности, исследования ХРОНОГРАФ, в соответствии с которыми от 1/3 до 1/2 пациентов имеют ХБП по одному из критериев (СКФ или альбуминурия), однако совпала с данными тех же авторов в исследовании пациентов с АГ, согласно которому у работающих пациентов без СД и ХСН II–III стадий изолированное снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² и высокая/очень высокая альбуминурия определялись в 14,5 и 14% случаев соответственно [1].

Сравниваемые группы пациентов (табл. 1) – с АГ и ХБП и без ХБП – не различались по возрасту (54,8±1,2 и 51,8±1,4 лет соответственно), полу (в обеих группах преобладали мужчины – 58 и 60%), структуре стадий ГБ. Ишемическая болезнь

Таблица 1. Характеристика пациентов и факторов риска хронической болезни почек в 1-й и 2-й группах пациентов, включенных в исследование

Показатели	Группа пациентов			P
	1-я группа: с ГБ без ХБП, n=71	2-я группа: с ГБ и ХБП, n=49	Контрольная группа, n=30	
Возраст, лет	54,8±1,2	51,8±1,4	52±2,3	0,391
Пол: М/Ж (%)	58/42	60/40	63/37	0,99/0,98
ИБС (абс./%)	62%	64%	–	0,94
II/III стадия ГБ (абс./%)	24/76	22/78	–	0,98/0,99
Длительность ГБ, лет	8,5±0,6	11,3±1,3*	–	0,033
Возраст начала ГБ, лет	46,3±0,5	40,5±0,9*	–	0,000
Семейный анамнез ГБ, (абс./%)	25/35	20/40^	6/20	0,379
Курение, (абс./%)	15/21	25/51**	3/10	0,006
Индекс курения	15,5±1,2*	22,7±2,7**	1,58±0,46	0,000
ИМТ, кг/м ²	28,5±0,4*	29,5±0,9*	24,7±0,3	0,000
ОХС, ммоль/л	5,22±0,14*	5,8±0,18**	4,7±0,12	0,000
ТГ, ммоль/л	2,25±0,15*	2,3±0,21*	1,4±0,14	0,004
ЛПВП, ммоль/л	1,03±0,03*	1,07±0,04*	1,4±0,1	0,000
ЛПНП, ммоль/л	3,12±0,12	3,7±0,22**	2,9±0,17	0,007
Индекс атерогенности	5,05±0,20*	5,18±0,22*	1,65±0,1	0,000
САД, мм рт.ст.	151,6±2,5*	160,7±3,4**	122,2±1,5	0,000
ДАД, мм рт.ст.	92,9±1,5*	95,5±2,4*	82,5±1,7	0,000
ПАД, мм рт.ст.	56,9±2,4*	65,2±2,7**	41,5±1,7	0,000
СКФ, мл/мин/м ²	90±2,7	71±3,1*	95±3,0	0,000

Примечание: p – достоверность при сравнении групп с помощью χ^2 ,

* – достоверность различий с контрольной группой $p < 0,05$; ^ – достоверность различий между 1-й и 2-й группами $p < 0,05$ (критерий Ньюмена–Кейлса); # – достоверность различий между 1-й и 2-й группами $p < 0,05$ (критерий Ньюмена–Кейлса). ХБП – хроническая болезнь почек; ГБ – гипертоническая болезнь; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМТ – индекс массы тела; ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ПАД – пульсовое артериальное давление; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

сердца (ИБС) отмечалась у 62% участников в 1-й группе и у 64% во 2-й (стенокардию напряжения 2–3 функционального класса и постинфарктный кардиосклероз в 1-й группе имели 59,1 и 8% человек соответственно, во 2-й группе – 69,3 и 4%). ХСН I стадии наблюдалась у 44% пациентов в 1-й группе и 45% – во 2-й. Уровень СКФ у пациентов без ХБП составил 90±4,7, с ХБП – 71 мл/мин/м². ХБП 1-й стадии имели 19, 2-й стадии – 14, 3-й стадии – 16 пациентов.

Длительность ГБ у пациентов с ХБП оказалась больше, чем у больных без ХБП, продолжительность АГ до развития ХБП составила в среднем 11,3±1,3 лет. Начало ГБ у пациентов с ХБП пришлось на более ранний возрастной период (40,5 лет) по сравнению с 1-й группой пациентов (46,3 года). Уровень САД, ДАД и ПАД в группе с ХБП был выше, чем в отсутствие ХБП. Большая часть пациентов с ХБП имела АГ III стадии, однако у 22% была АГ 2 стадии, при этом среди них неконтролируемое САД в пределах I степени наблюдалось 18%, II степени – 17%, III степени – у 65% человек. Таким образом, ХБП через 11,3 года у 2/3 пациентов развилась при неконтролируемой АГ, а у каждого третьего пациента (35%) – при умеренном повышении АД. В то же время в группе пациентов без ХБП преобладали лица с АГ либо легкой степени (36%), либо умеренной степени (32%); АГ 3 степени имели только 32%. Курящих пациентов в группе с ХБП оказалось больше, а индекс курения у них был выше, чем в 1-й группе.

ИМТ между 1-й и 2-й группами не отличался, но был выше в обоих случаях в сравнении с контролем. В обеих группах уровень общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и индекс атерогенности были значительно выше, а содержание липопротеидов

высокой плотности (ЛПВП) ниже по сравнению с контрольной группой. Уровни ОХС и ЛПНП были выше в группе с ХБП по сравнению с группой без ХБП, т.е. можно сделать вывод, что ЛПНП оказывают влияние на формирование ХБП. Гиполипидемическая диета и терапия были назначены всем участникам, однако целевого уровня липидов достигли только 1/3 пациентов в обеих группах.

В результате многофакторного регрессионного анализа факторов риска в группе наблюдения была выявлена регрессионная совокупность факторов, влияющих на развитие ХБП (табл. 2): повышенные уровни ЛПНП в крови, САД, ИМТ, ДАД, индекс курения, возраст начала ГБ, длительность ГБ (приведены в порядке убывания влияния). Вклад факторов, включенных в модель (Regress=18,211), составил 62,8% от общей суммы квадратов отклонений прогнозируемого параметра у (Total=28,991), а 37,2% вклада вносят случайные факторы (Residual=10,779), что свидетельствует об информационной способности модели. По величине F-критерия и уровню значимости $p=0,0000$ модель можно считать достоверно значимой.

Вероятность развития ХБП в зависимости от величин влияющих факторов риска можно рассчитать по формуле $y=b_0+b_1x_1+b_2x_2+\dots+b_kx_k$, где y – прогнозируемое значение выходного параметра; b_0 – свободный член; b_1, b_2, \dots, b_k – коэффициент влияния соответствующего фактора (длительность ГБ, САД и т.д.); x_1, x_2, \dots, x_k – показатели соответствующих факторов; $b_1x_1, b_2x_2, \dots, b_kx_k$ – линейный эффект факторов.

При изучении степени влияния каждого фактора на параметр y выявлено наибольшее влияние уровня ЛПНП, САД, ИМТ, возраста начала ГБ, длительности ГБ и индекса курения.

Таблица 2. Регрессионная совокупность факторов риска хронической болезни почек у исследованных пациентов с артериальной гипертензией

Факторы риска	Multiple Regression Results					
	n=120	R=0,79259	R2=0,6281	F=22,4414	p=0,0000	Std error of estimate: 0,311631647
	BETA	Std.Err.	B	Std.Err.	t(111)	p-level
Inetrcpt			-0,936987	0,380544	-2,46223	0,015345
Длительность ГБ	0,162309	0,075067	0,012373	0,005722	2,16219	0,032751
Возраст начала ГБ	-0,176939	0,073827	-0,007873	0,003285	-2,39667	0,018216
ИМТ	-0,187992	0,060518	-0,021136	0,006804	-3,10641	0,002405
Индекс курения	0,150211	0,059599	0,005655	0,002244	2,52034	0,013146
САД	0,277827	0,071297	0,007292	0,001871	3,89677	0,000167
ЛПНП	0,346738	0,066380	0,142250	0,027233	5,22353	0,000001

Примечание: R2 – коэффициент детерминации, определяющий информационную способность модели; F – F-критерий и уровень значимости модели ($p < 0,0007$), определяющие статистическую значимость модели; Std error of estimate – стандартная ошибка для построения доверительного интервала для прогнозируемого значения; p-level – значимость исследуемых факторов. ГБ – гипертоническая болезнь; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности.

Степень влияния факторов риска была рассчитана по величине стандартизованных коэффициентов регрессии BETA с помощью формулы (табл. 3):

$$K = \frac{100 \times BETA}{\sum |BETA|} \times R^2 (\%)$$

Таблица 3. Степень влияния факторов риска на развитие хронической болезни почек у исследованных пациентов с артериальной гипертензией

Фактор	BETA	Степень влияния K, %	p-level
Длительность ГБ	0,162309	6,777736	0,032751
Возраст начала ГБ	-0,176939	7,388663	0,018216
ИМТ	0,187992	7,850216	0,002405
Индекс курения	0,150211	6,272524	0,013146
САД	0,277827	11,60155	0,000167
ЛПНП	0,346738	14,47915	0,000001

Примечание: ГБ – гипертоническая болезнь; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности.

В данном исследовании среди доказанных факторов риска развития ХБП три были связаны с АГ (длительность АГ >11,3±1,3 лет, отсутствие контроля АГ и более раннее начало АГ), два – с нарушением жирового обмена (повышение ИМТ и ЛПНП). Следует отметить также влияние высокого индекса курения на развитие ХБП. Прогрессирование заболевания было связано с влиянием данных факторов риска (рис.). Средняя скорость прогрессирования (ДСКФ) у амбулаторных пациентов с АГ и ХБП составила 12,05 мл/мин/год.

На 3-м этапе исследования (через 5 лет) уровень САД у участников несколько снизился (с 150,7±3,4 до 142,2±2,1 мм рт.ст.), а ДАД повысился (с 95,5±2,4 до 101,6±0,9 мм рт.ст.), т.е. АД оставалось неконтролируемым. Длительность ИБС составила 9,3±0,8 лет. ИМТ снизился незначительно – с 29,5±0,9 до 28,5±0,25 кг/м². Доля курящих уменьшилась с 51 до 20,6%. ИБС была диагностирована у 38 из 43 пациентов (88%), и этот показатель оказался выше, чем за 5 лет до этого. Доля пациентов с постинфарктным кардиосклерозом нарастала по мере увеличения стадии ХБП: у 2,9% пациентов с 1 стадией, у 20,9% – с 3-й и у 76,2% с 3–5 стадиями ХБП. АГ II стадии имели 4,8% человек, при этом преобладала III стадия (95,2% случаев). СД был выявлен у 6 исследованных пациентов (13,9%).

Пациенты, имеющие АГ, коморбидную с ИБС, при первом обследовании имели очень высокий

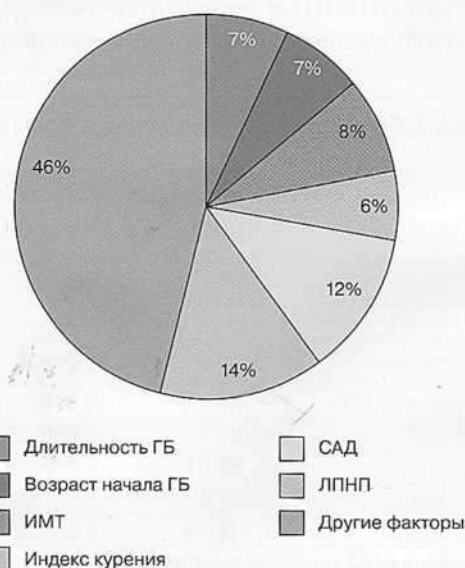
сердечно-сосудистый риск, на амбулаторном этапе им назначена гиполипидемическая терапия, однако 56,8% получали эту терапию нерегулярно и не контролировали целевой уровень ЛПНП; 43,2% получали ее регулярно, но лишь 7 пациентов (16,3%) достигли целевого уровня ЛПНП. Уровни ОХС (5,7±0,1 ммоль/л) и ЛПНП (3,5±0,09 ммоль/л) практически не изменились, уровень ТГ снизился с 2,3±0,21 до 1,99±0,09 ммоль/л.

СКФ за 5 лет в группе наблюдения снизилась с 71±3,1 до 45,2±1,6 мл/мин/м². Увеличилось число пациентов с поздними стадиями ХБП (3–5): ХБП 1-й стадии на 1-м и 3-м этапах исследования отмечалась у 38,8 и 2,6% пациентов соответственно, 2-й стадии – у 21,5 и 28,6%, у 3-й стадии – 32,7 и 66,0%, 4–5 стадий – у 0 и 9,9%; эти показатели отражали прогрессирование ХБП. Темпы этого прогрессирования у пациентов с ИБС снизились за счет некоторой положительной динамики факторов риска и составили 5,7 мл/мин/год (3–7,2 мл/мин/год).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространенность ХБП у амбулаторных пациентов работоспособного возраста с АГ в нашем исследовании составила 18,7%, при этом диагноз ХБП всем участникам был выставлен впервые. 64% пациентов с ХБП имели ИБС. Длительность ГБ до развития ХБП составила 11,3±1,3 лет, а начало ГБ у больных с ХБП

Рис. Факторы риска и степень их влияния на развитие и прогрессирование хронической болезни почек у амбулаторных пациентов с артериальной гипертензией



Примечание: ГБ – гипертоническая болезнь; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности.

пришлось на более ранний возрастной период (40,5 лет) по сравнению с группой пациентов без ХБП (46,3 года). Выявлено шесть факторов, оказывающих влияние на развитие ХБП: повышенные показатели ЛПНП в крови, САД, ИМТ, индекса курения, а также раннее начало и длительность ГБ. Темпы прогрессирования ХБП у пациентов с АГ (ДСКФ) составили 12,05 мл/мин/год. Разработана формула

прогнозирования риска развития ХБП у больных с АГ. В динамике через 5 лет по всем факторам риска положительная динамика была незначительной, и целевые показатели не были достигнуты. Доля пациентов с ИБС возросла до 88%. Темпы прогрессирования ХБП несколько замедлились – до 5,7 мл/мин/год, но по-прежнему свидетельствовали о прогрессировании ХБП.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кулаков В.В., Виллевалде С.В., Кобалава Ж.Д. Распространенность нарушений функционального состояния почек у пациентов с артериальной гипертензией в реальной клинической практике. Евразийский кардиологический журнал. 2016; (3):150–151. [Kulakov V.V., Villevalde S.V., Kobalava Zh.D. The prevalence of disorders of the functional state of the kidneys in patients with arterial hypertension in real clinical practice. *Evraziyskiy kardiologicheskii zhurnal = Eurasian Cardiology Journal*. 2016; (3):150–151 (In Russ.)]. EDN: XBDMFF.
2. Horowitz B., Miskulin D., Zager P. Epidemiology of hypertension in CKD. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2015; 22(2): 88–95. <https://dx.doi.org/10.1053/j.ackd.2014.09.004>.
3. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. с соавт. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(3): 149–218. [Kobalava Z.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V. et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020. Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(3): 149–218 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>. EDN: TCRBRB.
4. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. с соавт. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13(4): 4–14. [Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Shalnova S.A. et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: Prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014; 13(4): 4–14 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14>. EDN: SLQTRD.
5. Kalaitzidis R.G., Elisaf M.S. Treatment of hypertension in chronic kidney disease. *Curr Hypertens Rep*. 2018; 20(8): 64. <https://dx.doi.org/10.1007/s11906-018-0864-0>.
6. Зуева Т.В., Жданова Т.В. Артериальная гипертензия при хронической болезни почек: современное состояние проблемы. Лечащий врач. 2020; (9): 11–14. [Zueva T.V., Zhdanova T.V. Arterial hypertension in chronic kidney disease: Current state of the problem. *Lechaschiy vrach = Attending Physician*. 2020; (9): 11–14 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.26295/OS.2020.19.20.002>. EDN: ATDGGI.
7. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). Ассоциация нефрологов. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. 2021. ID: 469. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/469_2 [дата обращения – 01.04.2023]. [Clinical guidelines. Chronic kidney disease (CKD). Association of Nephrologists. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Healthcare of Russia. 2021. ID: 469. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/469_2 [date of access – 01.04.2023] (In Russ.).]
8. Hill N.R., Fatoba S.T., Oke J.L. et al. Global prevalence of chronic kidney disease – A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016; 11(7): e0158765. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0158765>.
9. Ene-Iordache B., Perico N., Bikbov B. et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): A cross-sectional study. *Lancet Glob Health*. 2016; 4(5): e307–19. [https://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(16\)00071-1](https://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(16)00071-1).
10. Смирнов А.В., Каюков И.Г., Есаян А.М. с соавт. Превентивный подход в современной нефрологии. *Нефрология*. 2004; 8(3): 7–14. [Smirnov A.V., Kayukov I.G., Esayan A.M. et al. Preventive approach in modern nephrology. *Nefrologiya = Nephrology*. 2004; 8(3): 7–14 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.24884/1561-6274-2004-8-3-7-14>. EDN: JUKPEB.
11. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2007 гг. [Аналитический отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии]. *Нефрология и диализ*. 2009; 11(3): 144–233. [Bikbov B.T., Tomilina N.A. Status of replacement therapy in patients with chronic renal failure in the Russian Federation in 1998–2007. (Analytical report according to the Russian Register of Renal Replacement Therapy). *Nefrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis*. 2009; 11(3): 144–233 (In Russ.)]. EDN: MBVNTX.
12. Плаксин Н.С., Богданова Т.М. Коморбидность заболеваний сердечно-сосудистой системы при хронической болезни почек. *Международный студенческий научный вестник*. 2018; (5): 66. [Plaksin N.S., Bogdanova T.M. Comorbidity of diseases of the cardiovascular system in chronic kidney disease. *Mezhdunarodnyj studencheskiy nauchny vestnik = International Student Scientific Journal*. 2018; (5): 66 (In Russ.)]. EDN: XZPBOX.
13. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis*. 2012; 60(5): 850–86. <https://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.07.005>.
14. Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Боровкова Н.Ю. с соавт. Распространенность маркеров хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертензией: результаты эпидемиологического исследования ХРОНОГРАФ. *Кардиология*. 2017; 57(10): 39–44. [Kobalava Z.D., Villevalde S.V., Borovkova N.Yu. et al. Prevalence of markers of chronic kidney disease in patients with arterial hypertension: Results of epidemiological study CHRONOGRAF. *Kardiologiya = Cardiology*. 2017; 57(10): 39–44 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18087/cardio.2017.10.10041>. EDN: ZIZYGV.
15. Smink P.A., Lambers Heerspink H.J., Gansevoort R.T. et al. Albuminuria, estimated GFR, traditional risk factors, and incident cardiovascular disease: the PREVENT (Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease) study. *Am J Kidney Dis*. 2012; 60(5): 804–11. <https://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.06.017>.

16. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). CKD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013; 3(1): 1–150. <https://dx.doi.org/10.1093/ndt/gft033>.
17. Эбзеева Е.Ю., Де В.А., Ни Л.И. с соавт. Хроническая болезнь почек и артериальная гипертензия: как разорвать порочный круг? РМЖ. 2022; (5): 30–34. [Ebzeeva E.Yu., De V.A., Ni L.I. et al. Chronic kidney disease and hypertension: How to break the vicious circle? *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal.* 2022; (5): 30–34 [In Russ.]]. EDN: LXNKVM.
18. Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В. с соавт. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Российский кардиологический журнал. 2014; 19(8): 7–37. [Moiseev V.S., Mukhin N.A., Smirnov A.V. et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: Cardio-nephroprotection strategies. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2014; 19(8): 7–37 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-8-7-37>. EDN: SMGWFL.

Поступила/Received: 06.12.2022

Принята в печать/Accepted: 06.04.2023

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

Ольга Николаевна Сигитова, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, профессор кафедры урологии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. E-mail: osigit@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8983-245X>

Алина Расыховна Богданова, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». Адрес: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, д.18. E-mail: _alinochka@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6953-464X>

Эльвира Ирековна Саубанова, к.м.н., зам. главного врача по амбулаторно-поликлинической части, врач-кардиолог ГАУЗ «Центральная государственная клиническая больница № 18 им. профессора К.Ш. Зыятдинова». Адрес: 420101, г. Казань, ул. Х. Мавлютова, д. 2. E-mail: elvirabik@mail.ru

ABOUT THE AUTHORS:

Olga N. Sigitova, MD, professor of the Department of polyclinic therapy and general medical practice, Kazan State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, professor of the Department of urology of Kazan State Medical Academy – a branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 420012, Kazan, 49 Butlerova Str. E-mail: osigit@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8983-245X>

Alina R. Bogdanova, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of internal medicine, Kazan (Privolzhsky) Federal University. Address: 420008, Kazan, 18 Kremlyovskaya Str. E-mail: _alinochka@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6953-464X>

Elvira I. Saubanova, PhD in Medical Sciences, deputy chief physician for the outpatient Department, cardiologist at Professor K.Sh. Zyyatdinov Central State Clinical Hospital No. 18. Address: 420101, Kazan, 2 Kh. Mavlyutova Str. E-mail: elvirabik@mail.ru

© Коллектив авторов, 2023

ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Д.В. ЖМУРОВ¹, В.А. ЖМУРОВ¹, И.М. ПЕТРОВ¹, Т.И. ПЕТЕЛИНА², Л.И. ГАПОН², Е.И. ЯРОСЛАВСКАЯ², Ю.А. ПЕТРОВА¹, С.А. ОСКОЛКОВ¹, Е.А. ЖМУРОВА¹, Е.Я. ВАНУЙТО¹, А.А. ЕРМАКОВА¹, П.А. ЕРМАКОВА¹

¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России

²Тюменский кардиологический научный Центр – филиал Томского национального исследовательского медицинского центра РАН



Аннотация. Хроническая болезнь почек (ХБП) через сердечно-сосудистые риски и развитие терминальной почечной недостаточности влияет на глобальное бремя заболеваемости и смертности во всем мире. **Цель исследования** – дать характеристику показателям системного воспаления во взаимосвязи с изменениями сердечно-сосудистой системы у больных с ХБП.

Материал и методы. Проведено обследование 150 больных с ХБП. Участники были разделены на 2 группы: пациенты с ХБП без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ, n=75); пациенты с ХБП, имеющие ССЗ (n=75). Группы значительно различались по уровню САД, ДАД, ЧСС, ИМТ (p < 0,001). Специальные методы исследования включали определение уровня интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8), ФНО-α, фактора пролиферации фибробластов (TgFb1) и высокочувствительного СРБ.

Результаты. У исследованных пациентов с ХБП и ССЗ наблюдалось повышение уровня ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α, а также тенденция к повышению уровня TgFb1 и снижению ИЛ-8 по сравнению с больными ХБП без ССЗ. Отмечено увеличение уровня цистатина С и микроальбуминурии среди больных с ССЗ по сравнению с группой без ССЗ.

Заключение. Патологические процессы, лежащие в основе ХБП, сопровождаются возрастанием уровня провоспалительных цитокинов. Полученные результаты могут служить предпосылкой для совершенствования патогенетической терапии ХБП с кардиоваскулярными проявлениями.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, системное воспаление, сердечно-сосудистые изменения.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Д.В. Жмуров, В.А. Жмуров, И.М. Петров, Т.И. Петелина, Л.И. Гапон, Е.И. Ярославская, Ю.А. Петрова, С.А. Осколков, Е.А. Жмурова, Е.Я. Вануйто, А.А. Ермакова, П.А. Ермакова. Показатели системного воспаления и состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с хронической болезнью почек.

Терапия. 2023; 9(3): 15–20.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.3.15-20>

INDICATORS OF SYSTEMIC INFLAMMATION AND STATE OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

ZHMUROV D.V.¹, ZHMUROV V.A.¹, PETROV I.M.¹, PETELINA T.I.², GAPON L.I.², YAROSLAVSKAYA E.I.², PETROVA YU.A.¹, OSKOLKOV S.A.¹, ZHMUROVA E.A.¹, VANUYTO E.YA.¹, ERMAKOVA A.A.¹, ERMAKOVA P.A.¹

¹Tyumen State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia

²Tyumen Cardiological Research Center – a branch of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences

Abstract. Chronic kidney disease (CKD) through cardiovascular risks and end-stage renal disease development affects the global morbidity and mortality burden worldwide.

The aim of the study is to characterize the indicators of systemic inflammation in correlation with cardiovascular system changes in CKD patients.

Material and methods. 150 patients with CKD were examined. All participants of the research were divided into 2 groups: patients with CKD without cardiovascular disease (CVD, n=75); and CKD patients with CVD (n=75). The groups differed significantly in SBP, DBP, HR, BMI ($p < 0,001$). Special research methods included the determination of the level of interleukins (IL-1, IL-6, IL-8), TNF- α , fibroblast proliferation factor (TgFb1) and highly sensitive CRP.

Results. In examined patients with CKD and CVD, there was found an increase in the level of IL-1, IL-6, TNF- α , as well as a tendency for increase of TgFb1 level and decrease of IL-8 comparatively with CKD patients without CVD. It was fixed an increase of cystatin C level and microalbuminuria among patients with CVD comparatively with the group without CVD.

Conclusion. Pathological processes laying in CKD basis are accompanied by an increase in the level of pro-inflammatory cytokines. The results obtained can serve as a prerequisite for improving the pathogenetic therapy of CKD with cardiovascular manifestations.

Key words: chronic kidney disease, systemic inflammation, cardiovascular changes.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Zhmurov D.V., Zhmurov V.A., Petrov I.M., Petelina T.I., Gapon L.I., Yaroslavskaya E.I., Petrova Yu.A., Oskolkov S.A., Zhmurova E.A., Vanuyto E.Ya., Ermakova A.A., Ermakova P.A. Indicators of systemic inflammation and state of the cardiovascular system in patients with chronic kidney disease.

Therapy. 2023; 9(3): 15–20.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.3.15-20>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Хроническая болезнь почек (ХБП) через сердечно-сосудистые риски и развитие терминальной почечной недостаточности напрямую влияет на глобальное бремя заболеваемости и смертности во всем мире. Прогрессирующие структурно-функциональные изменения в сердечно-сосудистой системе в случае ХБП обуславливают плохой прогноз заболевания [1, 2]. Среди многочисленных «почечных» факторов сердечно-сосудистого риска при ХБП существенное значение имеют цитокиновый статус и показатели системного воспаления. К цитокинам относятся интерфероны, колониестимулирующие факторы, хемокины, трансформирующие ростовые факторы, фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкины (ИЛ) и др. Повреждающие эффекты цитокинов проявляются при их избыточной, долговременной и генерализованной продукции, при нарушении равновесия между про- и противовоспалительными типами цитокинов [3]. При ХБП начало воспалительного ответа и основные этапы его развития происходят с участием иммунокомпетентных клеток в присутствии цитокинов, которые продуцируются клетками иммунной системы в ответ на стимуляцию инфекционными антигенами, в том числе вирусами, и играют весьма важную патогенетическую роль в возникновении сердечно-сосудистых осложнений [4].

Субклиническое воспаление эндотелия сосудистой стенки рассматривается как важное звено патогенеза артериальной гипертензии (АГ), атеросклероза и, возможно, прогрессирования ренальной дисфункции [3–5]. Поэтому изучение показателей системного воспаления и его взаимосвязи

со структурно-функциональными изменениями сердечно-сосудистой системы при ХБП остается актуальной задачей для оценки прогноза заболевания и эффективности рено- и кардиопротективной терапии.

Цель исследования – дать характеристику показателям системного воспаления во взаимосвязи с изменениями сердечно-сосудистой системы у больных с ХБП.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено клиническое наблюдение и обследование 150 пациентов с ХБП. Наблюдение и обследование больных осуществлялось на базе Тюменского кардиологического научного центра и Тюменского ГМУ (кафедра пропедевтической терапии). Пациенты с ХБП были разделены на 2 группы: 1-я – лица без сердечно-сосудистых заболеваний (n=75); 2-я – лица, имеющие сердечно-сосудистые заболевания (n=75).

Возраст участников исследования составил 57 [51,00; 63,00] лет в группе без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и 58 [52,00; 63,00] лет – в группе с ССЗ. Среди кардиоваскулярных заболеваний 54,4% пациентов во второй группе имели АГ, 16,5% – ишемическую болезнь сердца (ИБС), 32,1% – нарушения ритма сердца; сердечная недостаточность 1–2 ст. по NYHA имелась у 68,3% человек. Группы значительно различались по уровню систолического (САД), диастолического артериального давления (ДАД), частоте сердечных сокращений (ЧСС), индексу массы тела ($p < 0,001$ для всех параметров), с более высокими показателями во 2-й группе. По стадиям ХБП пациенты распределились следующим образом: С1 – 56,4%, С2 –

43,6% в группе без ССЗ; С1 – 52,5% и С2 – 47,5% в группе с ССЗ.

Всем больным было выполнено клиническое, лабораторное и инструментальное обследование (суточное мониторирование АД, эхокардиография). Участники исследования были осмотрены терапевтом, кардиологом, нефрологом.

Специальные методы исследования включали определение уровня ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , фактора пролиферации фибробластов (TgFb1) и высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) иммунотурбидиметрическим методом на полуавтоматическом анализаторе открытого типа Clima MC-15 (Испания), а также Д-димера, фибриногена, ферритина, натрийуретического пептида (NT-proBNP), цистатина С, микроальбуминурии (МАУ) на анализаторе Destiny Plus (Ирландия). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле СКД-EPI.

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 21. В зависимости от распределения при сравнении показателей в двух независимых группах использовался t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. При нормальном распределении данные представлены как среднее M и стандартное отклонение (SD), при распределении, отличном от нормального, – в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [25%; 75%]. С помощью парного критерия Стьюдента или критерия Вилкоксона рассчитывалась динамика между связанными группами. Результаты оценивались как статистически значимые при двухстороннем уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как показали проведенные исследования (табл. 1), у наблюдаемых больных с ХБП и ССЗ

отмечается повышение уровня ИЛ-1 ($p < 0,003$), ИЛ-6 ($p < 0,001$), ФНО- α ($p < 0,004$), а также тенденция к повышению уровня TgFb1 ($p < 0,702$) и снижению уровня ИЛ-8 ($p < 0,301$) по сравнению с больными ХБП без ССЗ. Кроме того, у пациентов с ССЗ выявлено значительное (более чем в 2 раза) повышение уровня вчСРБ, а также в меньшей степени Д-димера, фибриногена и ферритина, по сравнению с больными ХБП без ССЗ.

Уровень NT-proBNP у наблюдаемых больных с ССЗ оказался почти в 2 раза выше, чем у пациентов без ССЗ ($p < 0,004$), а СКФ – ниже на 6,5% ($p < 0,003$). Это свидетельствует о наличии сердечной и почечной недостаточности в группе больных ХБП с ССЗ. Кроме того, нами отмечена тенденция к увеличению уровня цистатина С ($p < 0,67$) и МАУ ($p < 0,406$) в группе больных с ССЗ по сравнению с группой без ССЗ.

Суточное мониторирование АД показало более высокие значения у наблюдаемых больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями среднего САД ($161 \pm 3,8$ против $131 \pm 2,6$ мм рт.ст. у пациентов без ССЗ, $p < 0,001$) и ДАД ($96,2 \pm 2,8$ против $83,2 \pm 1,8$ мм рт.ст., $p < 0,001$), а также скорости утреннего подъема САД ($19,4 \pm 1,4$ против $13,1 \pm 1,2$ мм рт.ст., $p < 0,001$) и ДАД ($14,1 \pm 0,7$ против $9,2 \pm 0,5$ мм рт.ст., $p < 0,001$).

По данным эхокардиографического исследования (табл. 2) у пациентов с ХБП и ССЗ, по сравнению с больными ХБП без сердечно-сосудистой патологии, наблюдалось увеличение толщины межжелудочковой перегородки в диастолу, задней стенки левого желудочка в систолу, индекса массы миокарда левого желудочка, а также конечно-систолического объема левого желудочка. При сравнении показателей трансмитрального кровотока в наблюдаемых группах были получены достоверные различия: у пациентов с ССЗ скорость позднего наполнения левого желудочка

Таблица 1. Лабораторные показатели у больных с хронической болезнью почек, включенных в исследование

Показатели	Больные ХБП без ССЗ	Больные ХБП с ССЗ	p
ИЛ-1b, пг/мл	1,73 [1,49; 2,19]	2,11 [1,64; 2,94]	0,003
ИЛ-6, пг/мл	2,21 [1,50; 3,12]	3,06 [2,20; 3,86]	0,001
ИЛ-8, пг/мл	15,30 [10,10; 17,80]	17,70 [11,70; 19,10]	0,301
ФНО- α , пг/мл	5,00 [3,80; 6,50]	5,78 [4,30; 7,28]	0,004
TgFb1, пг/мл	7568,00 [6291,5; 9743,0]	7983,00 [4368,0; 9690,0]	0,702
Д-димер мг/мл	0,18 [0,10; 0,31]	0,24 [0,09; 0,40]	0,033
вчСРБ, мг/мл	2,60 [0,92; 4,70]	4,55 [2,60; 8,47]	0,001
Фибриноген, мг/мл	2,53 [2,01; 2,75]	2,81 [2,58; 3,27]	0,001
NT-proBNP, нг/мл	41,80 [15,00; 120,00]	80,70 [28,30; 172,40]	0,004
Ферритин, ммоль/л	51,70 [20,90; 95,45]	87,40 [42,80; 163,20]	0,007
Цистатин С, мг/л	1,80 [1,55; 2,00]	1,90 [1,60; 2,10]	0,67
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	94,53 [84,61; 104,17]	88,40 [77,34; 99,45]	0,003
МАУ, мг/1 мг креатинина/сут	5,46 [3,94; 8,28]	5,48 [4,21; 8,53]	0,406

Примечание: ХБП – хроническая болезнь почек; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ИЛ – интерлейкин; ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа; TgFb1 – фактор пролиферации фибробластов; вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; NT-proBNP – натрийуретический пептид; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; МАУ – микроальбуминурия.

Таблица 2. Показатели эхокардиографии у больных с хронической болезнью почек, включенных в исследование

Показатели	Больные ХБП без ССЗ	Больные ХБП с ССЗ	p
МЖПд, мм	8,41 [7,59; 9,32]	11,48 [10,12; 12,80]	0,001
МЖПс, мм	10,12 [9,11; 11,56]	12,44 [11,16; 13,67]	0,08
ЗСЛЖд, мм	9,23 [8,11; 10,35]	9,71 [8,37; 11,15]	0,304
ЗСЛЖс, мм	9,48 [8,66; 10,30]	11,92 [11,17; 12,67]	0,05
КСО ЛЖ, см ³	39,50 [38,59; 40,41]	44,00 [42,26; 45,74]	0,02
КДО ЛЖ, см ³	119,14 [128,47; 109,81]	124,94 [114,93; 134,95]	0,12
ФВ, %	66,44 [62,26; 68,54]	63,45 [61,22; 65,68]	0,32
ИММЛЖ, г/м ²	83,14 [78,77; 87,57]	111,90 [106,75; 117,05]	0,05
Пик Е, м/с	0,72 [0,69; 0,75]	0,85 [0,79; 0,91]	0,07
Пик А, м/с	0,52 [0,48; 0,56]	0,78 [0,75; 0,81]	0,001
Е/А	1,38 [1,30; 1,46]	1,08 [1,03; 1,13]	0,06
IVRT, м/с	80,02 [78,69; 81,35]	87,67 [86,09; 89,13]	0,01

Примечание: МЖПд – межжелудочковая перегородка в диастолу; МЖПс – межжелудочковая перегородка в систолу; ЗСЛЖд – задняя стенка левого желудочка в диастолу; ЗСЛЖс – задняя стенка левого желудочка в систолу; КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка; КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка; ФВ – фракция выброса; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; Пик Е – скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка; Пик А – скорость позднего диастолического наполнения левого желудочка; Е/А – соотношение скорости раннего (Е) и позднего (А) наполнения левого желудочка; IVRT – время изоволюмического расслабления левого желудочка.

и время изоволюмического расслабления были существенно выше, чем в группе без сердечно-сосудистых заболеваний (см. табл. 2). Это свидетельствует о нарушении диастолической функции ЛЖ у больных ХБП с ССЗ.

ОБСУЖДЕНИЕ

При ХБП начало воспалительного ответа и основные этапы его развития проходят с участием иммунокомпетентных клеток. Известно, что ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) может стимулировать продукцию ряда цитокинов, способствующих прогрессированию нефросклероза и присоединению сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, установлено, что уровень провоспалительных цитокинов коррелирует с активностью ХБП и степенью морфологических изменений в почечной ткани [5, 6].

К настоящему времени установлено, что такие провоспалительные цитокины, как ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , ассоциируются с высокой частотой развития осложнений при ХБП и рассматриваются в качестве иммунологических маркеров сердечно-сосудистого риска [7]. Кроме того, ФНО- α является сильным активатором перекисного окисления липидов и системы свертывания крови, усиливает тромбогенную и вазоконстриктивную активность эндотелия, снижает синтез оксида азота, что в конечном итоге приводит к прогрессированию эндотелиальной дисфункции, повышению жесткости артериального русла и формированию сердечно-сосудистых осложнений [8]. Было обнаружено, что у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка повышалось содержание ФНО- α и ИЛ-6 без существенного повы-

шения концентрации СРБ и ИЛ-1 [10]. В наших ранее проведенных исследованиях [11, 12] также было выявлено существенное нарушение состояния сердечно-сосудистой системы у наблюдаемых больных с изменением морфометрических показателей сердца, нарушением диастолической функции левого желудочка, а также показателей суточного мониторинга АД, что может рассматриваться как предиктор неблагоприятного течения и прогноза заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, патологические процессы, лежащие в основе ХБП, сопровождаются возрастанием уровня провоспалительных цитокинов и показателей системного воспаления, что способствует ускорению сердечно-сосудистых осложнений посредством эндотелиальной дисфункции. Полученные нами результаты могут служить предпосылкой для совершенствования патогенетической терапии ХБП с сердечно-сосудистыми проявлениями, в основе которой может быть применение препаратов с противовоспалительным эффектом – дапаглифлозина, биофлавоноидов (эскузан), аденозилметионина, омега-3 жирных кислот (эйкозапентаеновой и декозагексаеновой, обладающих противовоспалительными свойствами за счет снижения выработки эйкозаноидов и цитокинов), а также модуляция микробиоты кишечника [13].

Следовательно, существует настоятельная необходимость разработки новых методов ведения пациентов с ХБП и ССЗ, в том числе рекомендаций по применению новых противовоспалительных препаратов и методов нефро- и кардиопротекции.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мухин Н.А. Нефрология. Национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа 2016; 606 с. [Mukhin N.A. Nephrology. National leadership. Short edition. Moscow: GEOTAR-Media. 2016; 606 pp. (In Russ.)]. ISBN 978-5-9704-3788-9
2. Yuan J., Zou X.R., Han S.P. et al. Prevalence and risk factors for cardiovascular disease among chronic kidney disease patients: results from the Chinese cohort study of chronic kidney disease (C-STRIDE). *BMC Nephrol.* 201; 18(1): 23. <https://dx.doi.org/10.1186/s12882-017-0441-9>.
3. Муркамилов И.Т., Фомин В.В., Айтбаев К.А. с соавт. Цитокиновая модель развития сердечно-сосудистых осложнений при хронической болезни почек. *Клиническая нефрология.* 2017; (2): 71–75. [Murkamilov I.T., Fomin V.V., Aytbaev K.A. et al. Cytokine model for the development of cardiovascular complications in chronic kidney disease. *Klinicheskaya nefrologiya = Clinical Nephrology.* 2017; (2): 71–75 (In Russ.)]. EDN: YTYAEN.
4. Cheung C.M., Wright J.R., Shurrah A.D. Epidemiology of renal dysfunction and patients outcome in atherosclerotic renal occlusion. *J. Am Soc Nephrol.* 2002; 13(1): 149–57. <https://dx.doi.org/10.1681/ASN.V131149>.
5. Chan R.W., Lai F.M., Li E.K. et al. Urinary mononuclear cell and disease activity of systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2006; 15(5): 262–67. <https://dx.doi.org/10.1191/0961203306lu2287oa>.
6. Бобкова И.Н., Чеботарева Н.В., Козловская Н.В. с соавт. Экскреция с мочой моноцитарного хемотаксического протеина-1 и трансформирующего фактора роста b1 как показатель прогрессирования хронического гломерулонефрита. *Терапевтический архив.* 2006; 78(5): 9–14. [Bobkova I.N., Chebotareva N.V., Kozlovskaya N.V. et al. Urinary excretion of monocytic chemotactic protein-1 and transforming growth factor b1 as an indicator of progression of chronic glomerulonephritis. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2006; 78(5): 9–14 (In Russ.)]. EDN: HUGPKB.
7. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб. 2008; 552 с. [Ketlinskiy S.A., Simbirtsev A.S. Cytokines. Saint Petersburg. 2008; 552 pp. (In Russ.)]. ISBN: 978-5-93929-171-2.
8. Жмууров В.А., Осколков С.А., Казеко Н.И. Хронический пиелонефрит у жителей различных климато-географических регионов. Тюмень. 2006; 304 с. [Zhmuurov V.A., Oskolkov S.A., Kazeko N.I. Chronic pyelonephritis in residents of various climatic and geographical regions. Tyumen. 2006; 304 pp. (In Russ.)].
9. Радаева О.А., Симбирцев А.С. Клинико-патогенетические особенности взаимодействия системы интерлейкина 1 и классических вазопрессорных факторов у больных эссенциальной артериальной гипертензией. Цитокины и воспаление. 2015; 14(3): 83–89. [Radaeva O.A., Simbirtsev A.S. Clinical and pathogenetic features of interleukin 1 system interaction and classical vasopressor factors in patients with essential arterial hypertension. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation.* 2015; 14(3): 83–89 (In Russ.)]. EDN: WIDSFY.
10. Адаменко Г.П., Головки Е.С., Скребло Е.И. Маркеры внутрисосудистого воспаления и профиль цитокинов при артериальной гипертензии. *Проблемы здоровья и экологии.* 2014; (2): 40–44. [Adamenko G.P., Golovko E.S., Skreblo E.I. Intravascular inflammation markers and cytokine profile in hypertension. *Problemy zdorov'ya i ekologiy = Issues of Health and Ecology.* 2014; (2): 40–44 (In Russ.)]. EDN: TSLEDT.
11. Жмууров Д.В., Жмууров В.А., Петров И.М. с соавт. Динамический контроль состояния сердечно-сосудистой системы и функции почек у пациентов с хронической болезнью почек, перенесших COVID-19. *Клиническая нефрология.* 2022; 14(4): 13–18. [Zhmuurov D.V., Zhmuurov V.A., Petrov I.M. et al. Dynamic monitoring of cardiovascular health and renal function in patients with chronic kidney disease who have undergone COVID-19. *Klinicheskaya nefrologiya = Clinical Nephrology.* 2022; 14(4): 13–18 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2022.4.13-18>. EDN: GRRQCU.
12. Жмууров Д.В., Жмууров В.А., Петров И.М. с соавт. Цитокиновый профиль и состояние сердечнососудистой системы пациентов с хронической болезнью почек, перенесших COVID-19. *Клиническая нефрология.* 2022; 14(3): 15–19. [Zhmuurov D.V., Zhmuurov V.A., Petrov I.M. et al. Cytokine profile and cardiovascular status of patients with chronic kidney disease who have undergone COVID-19. *Klinicheskaya nefrologiya = Clinical Nephrology.* 2022; 14(3): 15–19 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2022.3.15-19>. EDN: DNZVGG.
13. Бобкова И.Н., Камышова Е.С. Терапия иммуноглобулин А-нефропатии: что помимо иммуносупрессии? *Клиническая нефрология.* 2022; 14(4): 43–48. [Bobkova I.N., Kamyshova E.S. Immunoglobulin A therapy-nephropathy: What about immunosuppression? *Klinicheskaya nefrologiya = Clinical Nephrology.* 2022; 14(4): 43–48 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2022.4.43-48>. EDN: VSMNSO.

Поступила/Received: 04.12.2022

Принята в печать/Accepted: 04.04.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Денис Владимирович Жмууров, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54. E-mail: zhmdenis@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3167-5310>

Владимир Александрович Жмууров, д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54. E-mail: zhmuurovva@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7228-6197>

Иван Михайлович Петров, д.м.н., доцент, зав. кафедрой медицинской информатики и биологической физики с сетевой секцией биэтики ЮНЕСКО ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54

Татьяна Ивановна Петелина, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отделения клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного Центра – филиала Томского национального исследовательского медицинского центра РАН. Адрес: 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111

Людмила Ивановна Гапон, д.м.н., профессор, зав. научным отделом клинической кардиологии, научный руководитель отделения артериальной гипертензии Тюменского кардиологического научного Центра – филиала Томского национального исследовательского медицинского центра РАН. Адрес: 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111

Елена Ильинична Ярославская, д.м.н., зав. лабораторией инструментальной диагностики Тюменского кардиологического научного Центра – филиала Томского национального исследовательского медицинского центра РАН. Адрес: 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111

Юлианна Алексеевна Петрова, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54

Сергей Анатольевич Осколков, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54

Екатерина Александровна Жмурова, ординатор 2-го года кафедры внутренних болезней, поликлинической терапии и семейной медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54

Евгений Яковлевич Вануйто, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54

Анна Андреевна Ермакова, институт клинической медицины, студентка 6 курса, кафедра пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54

Полина Андреевна Ермакова, институт клинической медицины, студентка 6 курса, кафедра пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54

ABOUT THE AUTHORS:

Denis V. Zhmurov, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of propaedeutics of internal diseases, Tyumen State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 625023, Tyumen, 54 Odesskaya Str. E-mail: zhmdenis@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3167-5310>

Vladimir A. Zhmurov, MD, professor, head of the Department of propaedeutics of internal diseases, Tyumen State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 625023, Tyumen, 54 Odesskaya Str. E-mail: zhmurovva@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7228-6197>

Ivan M. Petrov, MD, associate professor, head of the Department of medical informatics and biological physics with the UNESCO bioethics network section, Tyumen State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 625023, Tyumen, 54 Odesskaya Str.

Tatyana I. Petelina, MD, leading researcher at the Department of arterial hypertension and coronary insufficiency of the scientific Department of clinical cardiology, Tyumen cardiological Research Center – a branch of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences. Address: 625026, Tyumen, 111 Melnikaite Str.

Lyudmila I. Gapon, MD, professor, head of the scientific Department of clinical cardiology, scientific director of the Department of arterial hypertension, Tyumen Cardiological Research Center – a branch of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences. Address: 625026, Tyumen, 111 Melnikaite Str.

Elena I. Yaroslavskaya, MD, head of the Laboratory of instrumental diagnostics, Tyumen Cardiological Research Center – a branch of TOMSK NATIONAL RESEARCH MEDICAL CENTER of the Russian Academy of Sciences. Address: 625026, Tyumen, 111 Melnikaite Str.

Yulianna A. Petrova, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of propaedeutics of internal diseases, Tyumen State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 625023, Tyumen, 54 Odesskaya Str.

Sergey A. Oskolkov, MD, professor of the Department of propaedeutics of internal diseases, Tyumen State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 625023, Tyumen, 54 Odesskaya Str.

Ekaterina A. Zhmurova, 2nd year attending physician at the Department of internal medicine, polyclinic therapy and family medicine, Tyumen State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 625023, Tyumen, 54 Odesskaya Str.

Evgeniy Ya. Vanuito, postgraduate student of the Department of propaedeutics of internal diseases, Tyumen State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 625023, Tyumen, 54 Odesskaya Str.

Anna A. Ermakova, institute of clinical medicine, 6th year student, Department of propaedeutics of internal diseases, Tyumen State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 625023, Tyumen, 54 Odesskaya Str.

Polina A. Ermakova, institute of clinical medicine, 6th year student, Department of propaedeutics of internal diseases, Tyumen State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 625023, Tyumen, 54 Odesskaya Str.

©Е.Н. Иевлев, И.А. Казакова, 2023

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ СО СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ СОСТОЯНИЕМ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК 5Д СТАДИИ

Е.Н. ИЕВЛЕВ^{1,2}, И.А. КАЗАКОВА¹

¹ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России

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



Аннотация. Артериальная гипертензия (АГ) является одним из факторов риска развития гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП).

Цель – оценка параметров СМАД у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом, в зависимости от структурно-функционального состояния сердца.

Материал и методы. Обследовано 179 пациентов с ХБП 5д стадии (79 мужчин и 100 женщин). Средний возраст участников составил $56,9 \pm 12,2$ лет, диализный стаж – $5,7 \pm 3,5$ лет. Всем пациентам проводились исследования показателей СМАД и Эхо-КГ.

Результаты. У исследованных пациентов выявлены суточные ритмы АД по типу Non-dipper и Night Peaker по САД (81,6%; $p < 0,001$) и ДАД (73,2%; $p < 0,001$). Установлена корреляция степени ночного снижения САД и ДАД с ММЛЖ ($r = -0,45$, $p < 0,01$; $r = -0,51$, $p < 0,01$), ИММЛЖ ($r = -0,55$, $p < 0,001$; $r = -0,53$, $p < 0,01$). Скорость пульсовой волны имела связь с междиализной прибавкой веса ($r = 0,55$; $p < 0,001$) и фракцией укорочения средних волокон ($r = 0,4$, $p < 0,05$). У 116 (64,8%) пациентов наблюдалось умеренное увеличение индекса ригидности артерий ($p < 0,001$), который коррелировал с ММЛЖ ($r = 0,34$, $p < 0,05$) и САД ($r = 0,39$, $p < 0,05$). У 135 (75,4%) пациентов с ХБП преобладала парасимпатикотония ($p < 0,001$). Обнаружена связь вегетативного индекса с ММЛЖ ($r = -0,51$, $p < 0,001$) и ИММЛЖ ($r = -0,44$, $p < 0,01$).

Заключение. У большинства пациентов с ХБП 5д стадии преобладает парасимпатикотония, имеющая связь с ИММЛЖ. Наблюдается умеренное увеличение индекса ригидности артерий, коррелирующего с междиализной прибавкой веса. Нарушение суточного ритма АД имело связь с ИММЛЖ, уровень ДАД коррелировал с толщиной правого желудочка.

Ключевые слова: 24-часовое мониторирование артериального давления, ригидность сосудистой стенки, циркадный ритм артериального давления, гипертрофия левого желудочка, ремоделирование левого желудочка, хроническая болезнь почек, гемодиализ, гипертрофия правого желудочка.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Е.Н. Иевлев, И.А. Казакова. Взаимосвязь показателей артериального давления со структурно-функциональным состоянием миокарда у пациентов с хронической болезнью почек 5д стадии.

Терапия. 2023; 9(3): 21–27.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.3.21-27>

RELATIONSHIP BETWEEN ARTERIAL PRESSURE INDEXES AND STRUCTURA-FUNCTIONAL CONDITION OF MYOCARDIUM IN PATIENTS WITH STAGE 5D CHRONIC KIDNEY DISEASE

IEVLEV E.N.^{1,2}, KAZAKOVA I.A.¹

¹Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Healthcare of Russia

²City Clinical Hospital No. 6 of the Ministry of Healthcare of the Udmurt Republic, Izhevsk

Abstract. Arterial hypertension (AH) is one of the risk factors for the development of left ventricular hypertrophy (LVH) in patients with chronic kidney disease (CKD).

The aim of the research is to evaluate the parameters of ABPM in patients receiving treatment with program hemodialysis, depending on the structural and functional heart condition.

Material and methods. 179 patients with stage 5d CKD (79 males and 100 females) were examined. Average age of participants was $56,9 \pm 12,2$ years, their dialysis experience was $5,7 \pm 3,5$ years. All patients underwent ABPM and Echo-KG examination.

Results. In examined patients, circadian rhythms of BP of the Non-dipper and Night Peaker types were revealed in SBP (81,6%; $p < 0,001$) and DBP (73,2%; $p < 0,001$). A correlation was fixed between the degree of nighttime decrease in SBP and DBP with LVM ($r = -0,45$, $p < 0,01$; $r = -0,51$, $p < 0,01$), LVMI ($r = -0,55$, $p < 0,001$; $r = -0,53$, $p < 0,01$). Pulse wave velocity was associated with interdialysis weight gain ($r = 0,55$, $p < 0,001$) and medium fibers shortening fraction ($r = 0,4$, $p < 0,05$). In 116 (64,8%) patients, a moderate increase in arterial stiffness index [$p < 0,001$] was observed, which correlated with LVM ($r = 0,34$, $p < 0,05$) and SBP ($r = 0,39$, $p < 0,05$). In 135 (75,4%) patients with CKD, parasympathictonia predominated ($p < 0,001$). A correlation was found between the vegetative index and LVMI ($r = -0,51$, $p < 0,001$) and LVMI ($r = -0,44$, $p < 0,01$).

Conclusion. Most patients with stage 5d CKD have predominating parasympathictonia, which is associated with LVMI. Moderate increase in arterial stiffness index, correlating with interdialytic weight gain takes place. BP circadian rhythm disturbance was associated with LVMI, DBP level correlated with right ventricular thickness.

Key words: 24-hour blood pressure monitoring, vascular stiffness, circadian rhythm of blood pressure, left ventricular hypertrophy, left ventricular remodeling, chronic kidney disease, hemodialysis, right ventricular hypertrophy.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Ievlev E.N., Kazakova I.A. Relationship between arterial pressure indexes and structural-functional condition of myocardium in patients with stage 5d chronic kidney disease.

Therapy. 2023; 9(3): 21–27.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.3.21-27>

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одновременно наиболее частым диагнозом и ведущей причиной смерти у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) [1].

Традиционные факторы риска ССЗ, особенно артериальная гипертензия (АГ), встречаются на порядок чаще у лиц с терминальной стадией ХБП, чем в общей популяции [2]. У диализных пациентов АГ ассоциируется с повышенным риском серьезных осложнений ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта. Перегрузка давлением может вызывать увеличение толщины стенок левого желудочка (ЛЖ) и уменьшение объема полости, приводящие к концентрической гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) [3]. В то же время в терминальной стадии ХБП нарастает перегрузка объемом, которая влечет за собой увеличение объема камер сердца, ведущее к эксцентрической гипертрофии. Наличие ГЛЖ у пациентов с ХБП имеет неблагоприятное прогностическое значение в связи с развитием сердечной недостаточности, фатальных аритмий и внезапной сердечной смерти. В ряде работ показано, что показатели артериального давления (АД) по-разному могут влиять на геометрию и функцию ЛЖ [4–8]. Вместе с тем в доступной литературе представлено недостаточное количество работ с доказанными связями ремоделирования ЛЖ и

параметрами 24-часового суточного мониторирования АД (СМАД), влияющих на выбор антигипертензивной терапии. В связи с этим не в полной мере решены вопросы о влиянии ригидности сосудистой стенки на распространенность ГЛЖ. Более углубленное изучение данных связей в перспективе может изменить тактику ведения пациентов с ХБП.

Цель исследования – оценка параметров СМАД у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом, в зависимости от структурно-функционального состояния сердца.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено наблюдательное выборочное контролируемое рандомизированное исследование 179 пациентов с ХБП 5д стадии (79 мужчин и 100 женщин). Средний возраст участников составил $56,9 \pm 12,2$ лет (от 24 до 68 лет).

Программный гемодиализ выполнялся на аппаратах Fresenius-4008S (Германия) и В. Braun-Dialog+ (Германия) по 4–4,5 ч 3 раза/нед с применением полисульфоновых диализаторов. Длительность диализной терапии составила $5,7 \pm 3,5$ лет. У всех пациентов достигалась приемлемая доза гемодиализа в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями. Индекс адекватности Kt/V по мочеvine был выше 1,2 и равен $1,53 \pm 0,17$.

Прибавка в весе составила $2086,1 \pm 776,8$ кг, кондуктивность натрия – $125,9 \pm 36,7$ ммоль/л, вес – $72,4 \pm 12,8$ кг.

Критериями включения в исследование были длительность диализной терапии не менее одного года и наличие информированного согласия.

Для исследования показателей СМАД использовался динамический монитор АД МДП-НС-02с «Восход» (2020 г., Россия) с применением осциллометрического метода измерения АД каждые полчаса в течение дня и каждый час в течение ночи. Дневное и ночное время устанавливалось индивидуально в соответствии с обычным временем сна пациента ночью и временем пробуждения утром. Выполнялся анализ стандартных показателей СМАД и параметров ригидности артерий. Оценивалась связь показателей СМАД с параметрами эхокардиографического исследования (Эхо-КГ). Эхо-КГ выполнялось в М- и В-режимах на аппарате Midrey 7 UMT 200 (Китай, 2020 г.) импульсным датчиком P4-2s и включало измерение правого желудочка (ПЖ, среднее значение – $3,54 \pm 0,35$ см), конечно-диастолического размера (КДР, $5,15 \pm 0,49$ см), конечно-систолического размера (КСР, $3,5 \pm 0,61$ см), конечно-диастолического объема (КДО, $129,9 \pm 29,2$ мл), ударного объема (УО, $66,5 \pm 19,8$ мл), фракция укорочения (FS, $32,5 \pm 4,7\%$), заднюю стенку ЛЖ (ЗСЛЖ, $1,15 \pm 0,17$ см), межжелудочковую перегородку в диастолу (МЖП, $1,14 \pm 0,15$ см), площадь поверхности тела (ППТ, $1,8 \pm 0,23$ м²).

Фракция выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ, $61,3 \pm 6,18\%$) определялась по способу Simpson. Расчет массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ, $225,4 [190,4; 285,3]$ г) производился по методике Devereux R.V. et al.: $ММЛЖ = 0,8 \cdot (1,04 \cdot (КДР + МЖП + ЗСЛЖ)^3 - КДР^3) + 0,6$. Для оценки ГЛЖ рассчитывались индекс ММЛЖ (ИММЛЖ, $127,4 [105,9; 156,3]$ г/м²), индекс относительной толщины (ИОТ, $0,45 \pm 0,08$), внутренняя оболочка ($1,97 \pm 0,25$), фракция укорочения средних волокон ($15,3 \pm 2,3\%$). За ГЛЖ принимались значения ИММЛЖ более 95 г/м² у женщин и более 115 г/м² у мужчин. Величину ИОТ рассчитывали по формуле: $2H/D = (МЖПд + ЗСЛЖд)/КДР$. Применялась классификация типов ремоделирования в соответствии с российскими рекомендациями по количественной оценке структуры и функции сердца (2012).

Перед исследованием было получено разрешение локального этического комитета ФГБОУ ВО «ИГМА» Минздрава России. От каждого пациента, включенного в исследование, было получено добровольное информированное согласие.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась общепринятыми методиками вариационной статистики с использованием прикладных программ BioStat (Primer of Biostatistics,

«Практика», г. Москва, 2022, версия 7.6.5) и Microsoft Excel 2010 (США). Для проверки нормальности распределения полученных значений применялся критерий Колмогорова–Смирнова. Большинство количественных переменных не отличалось от нормального и описывалось в виде $M \pm SD$. В случае непараметрического распределения признака данные описывали в виде Me [25%; 75%] (Me – медиана, 25 и 75 – 1-я и 3-я квартили). Корреляционные отношения оценивались с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена (R). Различия сравниваемых величин признавались достоверными при вероятности 95% ($p < 0,05$) и выше.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно полученным результатам, 113 (63,1%) пациентов с ХБП 5д стадии имели превышение целевых цифр офисного систолического АД (САД) до диализа и 70 (39,1%) пациентов после гемодиализа ($\chi^2 = 19,72$; $p < 0,001$). В среднем уровень САД до гемодиализа составил $135,7 \pm 17,1$ мм рт.ст., диастолического АД (ДАД) – $78,5 \pm 9,0$ мм рт.ст., после гемодиализа – $133,2 \pm 12,8$ мм и $77,7 \pm 10,5$ мм рт.ст. соответственно. Уровень ДАД был повышен до диализа у 11 (6,1%) человек. После проведения этой процедуры диастолическая гипертензия не отмечалась ни у одного пациента. Это свидетельствовало об эффективной ультрафильтрации в течение гемодиализа. Тем не менее в работе Ashby D. et al. показано, что преддиализное АД больше связано с возникновением сердечно-сосудистых катастроф. В то же время при анализе параметров СМАД нами установлено, что среднесуточные индексы (СИ) САД и ДАД были повышены у 44 (24,6%) пациентов (табл. 1).

АГ по показателю СИ САД была выявлена у 53 (29,6%) пациентов в дневное время и у 95 (53,1%) в ночное ($\chi^2 = 19,36$; $p < 0,001$). Также отмечено увеличение количества пациентов с повышением ДАД ночью при сравнении с дневными показателями: 65 (36,3%) против 42 (23,5%) человек ($\chi^2 = 6,45$; $p < 0,01$). Стоит отметить, что уровень САД за сутки коррелировал с офисным САД до и после процедуры гемодиализа ($r = 0,56$, $p < 0,001$ и $r = 0,46$ $p < 0,01$ соответственно). Установлена прямая связь уровня САД с весом пациента ($r = 0,38$, $p < 0,05$) и параметрами геометрии ЛЖ: МЖП ($r = 0,42$, $p < 0,05$) и ММЛЖ ($R = 0,39$ $p < 0,05$). В отношении уровня ДАД такой закономерности выявлено не было.

Аналогичные данные получены в работе Schneider M.P. et al. (2018), где была установлена независимая ассоциация ГЛЖ по данным магнитно-резонансной томографии с повышенной массой тела и более высоким САД [8]. Исследование показало, что концентрическое ремоделирова-

Таблица 1. Основные показатели суточного мониторинрования артериального давления у исследованных пациентов с хронической болезнью почек 5д стадии

Показатель	n=179
СИ САД день, мм рт.ст.	135,3±16,3
СИ ДАД день, мм рт.ст.	81,9±8,6
СИ САД ночь, мм рт.ст.	133,7±18,3
СИ ДАД ночь, мм рт.ст.	80,1±9,4
СИ САД сутки, мм рт.ст.	134,9±16,9
СИ ДАД сутки, мм рт.ст.	81,7±9,3
Максимальное САД, мм рт.ст.	169,2±29,8
Максимальное ДАД, мм рт.ст.	105,2±14,3
Вариабельность САД, мм рт.ст.	14,7±13,5
Вариабельность ДАД, мм рт.ст.	10,6±2,4
СНС САД, %	0,45 [-5,2; 6,9]
СНС ДАД, %	3,8 [-4,1; 8,1]
Скорость утреннего подъема САД, мм рт.ст./ч	8,3 [4,5; 12,6]
Скорость утреннего подъема ДАД, мм рт.ст./ч	6,0 [1,8; 7,9]
Гипертонический ИВ САД, %	50,2±32,7
Гипертонический ИВ ДАД, %	45,5±20,4
Гипертонический ИВ САД день, %	53,5±43,6
Гипертонический ИВ ДАД день, %	28,1±23,3
Гипертонический ИВ САД ночь, %	68,2±40,6
Гипертонический ИВ ДАД ночь, %	76,2±24,3
Пульсовое давление, мм рт.ст.	53,2±11,8
Вегетативный индекс Кердо	-16,5±16,1

Примечание: СИ – среднесуточный индекс; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; СНС – степень ночного снижения; ИВ – индекс времени.

ние было связано с высоким 24-часовым САД. При этом, что интересно, было выявлено, что уровень гидратации не влияет на геометрию ЛЖ. Нами также не получена связь прибавки веса с уровнем САД и параметрами ГЛЖ.

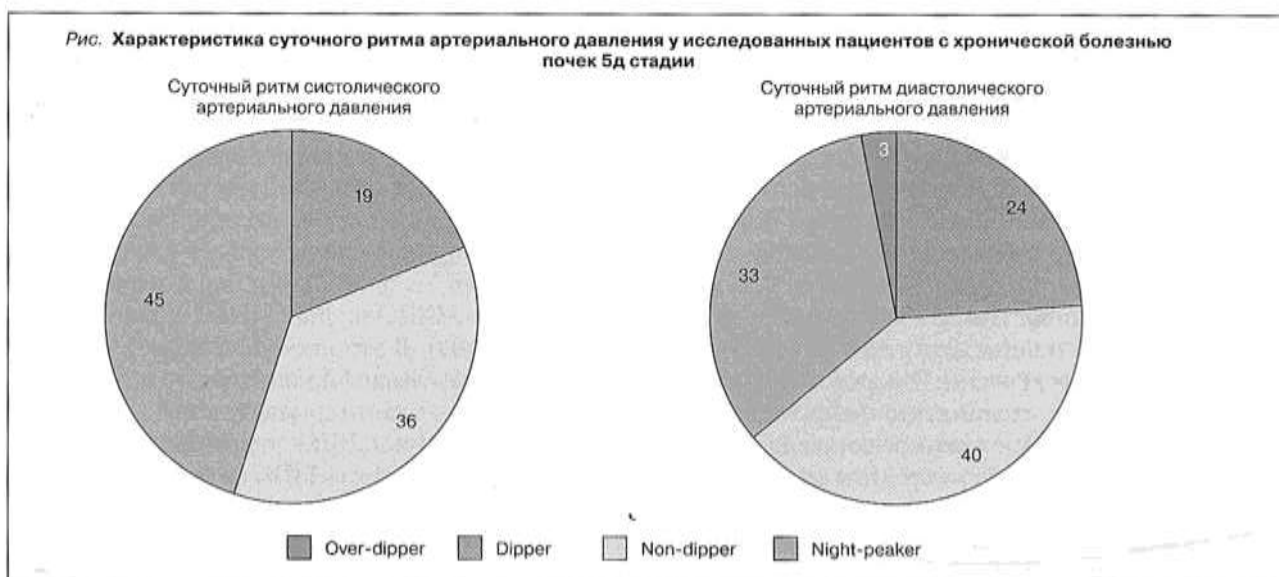
Многие авторы констатируют связь САД с развитием ГЛЖ, но не ДАД [4, 6]. В одном из крупных исследований было продемонстрировано,

что ГЛЖ имеет связь с САД в зависимости от применения препаратов, блокирующих ренин-ангитензин-альдостероновую систему [9]. В другом испытании было обнаружено удвоение риска ГЛЖ при повышении САД более 160 мм рт.ст. и индекса массы тела более 30 кг/м² [10]. Именно АГ и ожирение, а не скорость клубочковой фильтрации (СКФ) вносят основной вклад в развитие ГЛЖ. В работе Fujii H. et al. (2019) установлено, что трансплантация почки может повлиять на регресс ГЛЖ, снижение САД и количество принимаемых препаратов [11].

В нашем исследовании максимальные уровни САД и ДАД имели связь с МЖП ($r=0,33$, $p < 0,05$; $r=0,36$, $p < 0,05$) и ММЛЖ ($r=0,33$, $p < 0,05$; $r=0,39$, $p < 0,05$). Cha R.H. et al. в 2017 г. показали, что высокие САД и ДАД связаны с ГЛЖ [12]. Другими авторами было выявлено, что у пациентов с ХБП распространенность АГ достигает 78%, а ГЛЖ – 21,4% [13]. При этом распространенность последней не отличалась у пациентов с АГ и без нее. Наше исследование доказывает, что даже при хорошо контролируемом АД распространенность ГЛЖ высока.

Вариабельность САД и ДАД была повышена у 71 (39,7%) и 60 (33,5%) пациентов соответственно. Стоит отметить, что вариабельность САД не имела связь с параметрами геометрии ЛЖ. В то же время вариабельность ДАД коррелировала с толщиной ПЖ ($r=0,33$; $p < 0,05$), а также с ЗСЛЖ ($r=0,35$; $p < 0,05$) и ИОТ ($r=-0,33$; $p < 0,05$), что не было установлено другими исследователями. Тем не менее в работе Liu S. et al. (2022) высокий уровень ДАД был ассоциирован с меньшим базальным диаметром ПЖ [3].

В нашем исследовании у большинства пациентов, получающих лечение программным гемодиализом, наблюдалось нарушение суточного ритма АД по типу Non-dipper и Night Peaker в отношении САД (81,6%; $\chi^2=140,2$; $p < 0,001$) и ДАД (73,2%; $\chi^2=75,1$; $p < 0,001$; *рис.*). Нами установлена корр-



ляция степени ночного снижения (СНС) САД с ППТ ($r=0,41$, $p < 0,01$) и показателями геометрии ЛЖ: ЗСЛЖ ($r=-0,62$, $p < 0,001$), МЖП ($r=-0,53$, $p < 0,001$), ММЛЖ ($r=-0,45$, $p < 0,01$), ИММЛЖ ($r=-0,55$, $p < 0,001$). Аналогичная связь получена с СНС ДАД: ЗСЛЖ ($r=-0,58$, $p < 0,01$), МЖП ($r=-0,52$, $p < 0,01$), ММЛЖ ($r=-0,51$, $p < 0,01$), ИММЛЖ ($r=-0,53$, $p < 0,01$).

Полученные нами результаты соотносятся с данными китайских авторов Che X. et al. (2017), которые продемонстрировали, что аномальный циркадный ритм у пациентов с ХБП встречался до 75,4% и коррелировал с увеличением ИММЛЖ [14]. В то же время в обзоре Leibowitz D. (2014) было показано, что именно недипперы имеют более высокую частоту ГЛЖ при ХБП [5]. Также была отмечена связь повышенной жесткости сосудов с геометрией ЛЖ. В когортном масштабном китайском исследовании (2022) выявлена тесная ассоциация неблагоприятных почечных исходов и развитие ГЛЖ у пациентов с ночной гипертензией [15]. Основываясь на наших данных, можно предположить о необходимости более широкого применения СМАД, в том числе у лиц с «контролируемой» офисной АГ.

При анализе показателей ригидности артерий установлено, что среднее значение скорости пульсовой волны у участников исследования находилось на верхней границе допустимых значений. Этот параметр был повышен у 35 (19,6%) пациентов и коррелировал с междиализной прибавкой веса ($r=0,55$; $p < 0,001$), а также с фракцией укорочения средних волокон ($r=0,4$; $p < 0,05$). Ранее Sun L. et al. (2022) установили, что уровень гипергидратации связан с более высокой частотой ГЛЖ у больных ХБП [7].

Среднее значение систолического объема находилось в пределах допустимых значений (табл. 2). Тем не менее превышение данного показателя было отмечено у 110 (61,5%) пациентов, а снижение – у 29 (16,2%). Показатель систолического

объема имел связь с КДР ($r=0,48$, $p < 0,01$), КДО ($r=0,39$, $p < 0,05$), ММЛЖ ($r=0,37$, $p < 0,05$) и САД до гемодиализа ($r=-0,47$, $p < 0,01$), после гемодиализа ($r=-0,44$, $p < 0,01$). Согласно полученному значению индекса ригидности артерий, у большинства пациентов наблюдался умеренный риск развития ИБС (116 пациентов – 64,8%; $p < 0,001$). Высокий риск это заболевания был отмечен у 52 (29,1%), очень высокий – у 6 (3,4%) отсутствие риска – у 5 (2,7%) человек. Индекс ригидности артерий коррелировал с МЖП ($r=0,36$, $p < 0,05$), ММЛЖ ($r=0,34$, $p < 0,05$) и САД после гемодиализа ($r=0,39$, $p < 0,05$). Одно из ретроспективных исследований продемонстрировало, что эффективность работы миокарда, в том числе ударный (систолический) объем, уменьшается с возрастанием АД и связан с повышением ИММЛЖ [16]. При этом ГЛЖ у пациентов с ХБП характеризуется одновременным увеличением толщины и диаметра стенок с негативным воздействием на диастолическую функцию.

Нами обнаружено, что у всех пациентов, получающих лечение программным гемодиализом, наблюдались высокие значения числа Рейнольдса: у 29 (16,2%) пациентов турбулентность кровотока присутствовала в участках разветвления сосудов, у 150 (83,8%) – даже в прямолинейных участках. Средние значения гипертонического индекса времени (ИВ) САД и ДАД превышали нормативные значения, что может свидетельствовать о стойкой АГ, особенно в ночные часы. Гипертонический ИВ САД значимо не менялся в течение суток: днем он был повышен у 92 (51,4%), ночью – у 114 (63,7%) пациентов. Установлено, что гипертонический ИВ ДАД преобладал ночью у 168 (93,9%; $\chi^2=97,56$; $p < 0,001$), днем – у 81 (45,3%) пациента. Гипертонический ИВ САД и ДАД имел связь с параметрами геометрии ЛЖ преимущественно в ночные часы (табл. 3). В зарубежных публикациях приводятся данные о том, что уровень САД служит независимым фактором риска развития ГЛЖ [17] и увеличения цереброваскулярных событий [18].

Также нами выявлено, что вариабельность САД превышала референсные значения у 71 (39,7%) участника исследования, преимущественно у лиц с повышенным уровнем СИ САД. Вариабельность ДАД была увеличена у 60 (33,5%) пациентов, в основном у респондентов с нормальными и пониженными показателями АД. Увеличение скорости утреннего подъема было установлено у 54 (31%) пациентов по САД и у 49 (27,4%) по ДАД. Нами обнаружена связь скорости утреннего подъема САД и ДАД со скоростью кровотока на процедуре гемодиализа ($r=0,4$, $p < 0,05$ и $r=0,4$, $p < 0,05$ соответственно). Этот параметр по ДАД имел связь с КДР ($r=0,42$, $p < 0,05$), КСР ($r=0,47$, $p < 0,01$), диастолическим объемом ($r=0,44$, $p < 0,01$).

Таблица 2. Показатели ригидности артерий у исследованных пациентов

Показатель	n=179
Скорость пульсовой волны, м/с	9,6±4,9
Систолический объем, мл	79,0±36,7
Время распространения пульсовой волны, мс	63,1±7,2
Индекс ригидности артерий, мс	208,3 [140,7; 244,2]
Податливость сосудистой стенки, мл/мм рт.ст.	1,9 [0,65; 3,0]
Общее периферическое сопротивление, дин x с/см ⁵	2663,6±1902,3
Линейная скорость кровотока, см/с	142,3±46,1
Индекс периферического сопротивления, %	73,9±20,2
Диаметр плечевой артерии, см	0,46±0,12
Число Рейнольдса (Re)	2965,0 [2293,5; 3799,5]

Таблица 3. Корреляция гипертонического индекса времени с показателями ремоделирования левого желудочка у исследованных пациентов

Параметр	ЗСЛЖ	МЖП	ММЛЖ	ВО	ИММЛЖ
Гипертонический ИВ САД	0,42 [^]	0,49 [^]	0,39*	0,4*	–
Гипертонический ИВ ДАД	–	0,4*	0,4*	0,36*	–
Гипертонический ИВ САД, день	0,31*	0,42 [^]	–	0,33*	–
Гипертонический ИВ ДАД, день	–	0,35*	0,37*	–	–
Гипертонический ИВ САД, ночь	0,38*	0,62 [^]	0,32*	0,32*	0,39*
Гипертонический ИВ ДАД, ночь	0,41 [^]	0,37*	0,4*	0,37*	0,36*

Примечание: * – достоверность корреляции по Спирману $p < 0,05$; [^] – достоверность корреляции по Спирману $p < 0,01$. ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка в диастолу; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ВО – внутренняя оболочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ИВ – индекс времени; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

При оценке вегетативного статуса у пациентов с ХБП у большинства (135 человек – 75,4%) преобладала парасимпатикотония ($\chi^2=90,5$; $p < 0,001$). При этом выраженная парасимпатикотония наблюдалась у 43 (24%) респондентов. Данный факт свидетельствует о децентрализации процессов регуляции сердечного ритма у исследованных пациентов, что может быть обусловлено торможением центральной нервной системы и хроническим стрессом. Отметим, что влияние последнего на патогенез и неблагоприятные исходы АГ приводит к необходимости учитывать его в стратегии лечения.

Установлена связь вегетативного индекса с кондуктивностью натрия в диализирующем растворе ($r=0,35$, $p < 0,01$), САД до и после гемодиализа ($r=-0,45$, $p < 0,01$; $r=-0,5$, $p < 0,01$), ММЛЖ ($r=-0,51$, $p < 0,001$), ИММЛЖ ($r=-0,44$, $p < 0,01$). Интересен тот факт, что с САД и ММЛЖ коррелировало содержание именно натрия в коже, но не гипергидратация [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, согласно полученным нами результатам, у большинства пациентов с ХБП 5д стадии преобладает парасимпатикотония, наблюдается умеренное увеличение ригидности артерий и нарушение суточного ритма АД по типу Non-dipper и Night Peaker. Показатели офисного

АД коррелируют с дневными показателями давления при СМАД. У пациентов, получающих лечение программный гемодиализ, происходит увеличение показателей ИВ САД и ДАД в ночное время. Вегетативный индекс имел связь с САД и ИММЛЖ.

Также установлено, что показатели САД имели связь больше с показателями геометрии ЛЖ, а также с весом пациента и ППТ. В то же время уровень ДАД коррелировал с толщиной ПЖ и прибавкой веса. СНС САД и ДАД характеризовались более тесной ассоциацией с уровнем ГЛЖ, что подтверждается корреляцией геометрии ЛЖ с ИВ САД и ДАД в ночное время. Показатели ригидности артерий связаны с междудиализной прибавкой веса, размерами полости ЛЖ и САД после ГД.

Следовательно, при ведении пациентов с ХБП 5д стадией требуется дифференцированный подход к терапии АГ. При наличии систолической гипертензии, помимо применения препаратов, влияющих на регресс и профилактику ремоделирования ЛЖ, необходимо обращать внимание на коррекцию веса. При диастолической гипертензии следует ориентироваться на уменьшение междудиализной прибавки веса. При этом необходимо рекомендовать включение в протокол ведения всех пациентов, получающих лечение программным диализом, проведение СМАД для выявления ночной гипертензии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ashby D., Borman N., Burton J. et al. Renal association clinical practice guideline on haemodialysis. BMC Nephrol. 2019; 20(1): 379. <https://dx.doi.org/10.1186/s12882-019-1527-3>.
2. Vareta G., Georgianos P.I., Vaios V. et al. Prevalence of apparent treatment-resistant hypertension in ESKD patients receiving peritoneal dialysis. Am J Hypertens. 2022; 35(11): 918–22. <https://dx.doi.org/10.1093/ajh/hpac086>.
3. Liu S., Liao Y., Zhu Z. et al. Association between cumulative blood pressure in early adulthood and right ventricular structure and function in middle age: The CARDIA study. Clin Cardiol. 2022; 45(1): 83–90. <https://dx.doi.org/10.1002/clc.23763>.
4. Cai R., Shao L., Zhu Y. et al. Association of central arterial blood pressure and left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease. Nephrology (Carlton). 2022; 27(1): 57–65. <https://dx.doi.org/10.1111/nep.13967>.
5. Leibowitz D. Left ventricular hypertrophy and chronic renal insufficiency in the elderly. Cardiorenal Med. 2014; 4(3–4): 168–75. <https://dx.doi.org/10.1159/000366455>.
6. Di Lullo L., Gorini A., Russo D. et al. Left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease patients: From pathophysiology to treatment. Cardiorenal Med. 2015; 5(4): 254–66. <https://dx.doi.org/10.1159/000435838>.
7. Sun L., Li Q., Sun Z. et al. Impact of overhydration on left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease. Front Nutr. 2022; 9: 761848. <https://dx.doi.org/10.3389/fnut.2022.761848>.

8. Schneider M.P., Scheppach J.B., Raff U. et al. Left ventricular structure in patients with mild-to-moderate CKD – a Magnetic Resonance Imaging Study. *Kidney Int Rep.* 2018; 4(2): 267–74. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2018.10.004>.
9. Kupferman J.C., Aronson Friedman L., Cox C. et al.; CKiD Study Group. BP control and left ventricular hypertrophy regression in children with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25(1): 167–74. <https://dx.doi.org/10.1681/ASN.2012121197>.
10. Fu X., Ren H., Xie J. et al. Association of nighttime masked uncontrolled hypertension with left ventricular hypertrophy and kidney function among patients with chronic kidney disease not receiving dialysis. *JAMA Netw Open.* 2022; 5(5): e2214460. <https://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.14460>.
11. Fujii H., Watanabe S., Kono K. et al. One-year impact of kidney transplantation on cardiac abnormalities and blood pressure in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial.* 2019; 23(6): 529–33. <https://dx.doi.org/10.1111/1744-9987.12808>.
12. Cha R.H., Lee H., Lee J.P. et al. Changes of blood pressure patterns and target organ damage in patients with chronic kidney disease: Results of the APRODiTe-2 study. *J Hypertens.* 2017; 35(3): 593–601. <https://dx.doi.org/10.1097/HJH.0000000000001185>.
13. Kang E., Lee J., Kim H.J. et al. The association between socioeconomic disparities and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease: results from the KoreaN Cohort Study for Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease [KNOW-CKD]. *BMC Nephrol.* 2018; 19(1): 203. <https://dx.doi.org/10.1186/s12882-018-1005-3>. Erratum in: *BMC Nephrol.* 2018; 19(1): 217.
14. Che X., Mou S., Zhang W. et al. The impact of non-dipper circadian rhythm of blood pressure on left ventricular hypertrophy in patients with non-dialysis chronic kidney disease. *Acta Cardiol.* 2017; 72(2): 149–55. <https://dx.doi.org/10.1080/00015385.2017.1291133>.
15. Kim I.Y., Ye B.M., Kim M.J. et al. Association between serum uric acid and left ventricular hypertrophy/left ventricular diastolic dysfunction in patients with chronic kidney disease. *PLoS One.* 2021; 16(5): e0251333. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0251333>.
16. Chen H., Watnick T., Hong S.N. et al. Left ventricular hypertrophy in a contemporary cohort of autosomal dominant polycystic kidney disease patients. *BMC Nephrol.* 2019; 20(1): 386. <https://dx.doi.org/10.1186/s12882-019-1555-z>.
17. Schneider M.P., Raff U., Kopp C. et al. Skin sodium concentration correlates with left ventricular hypertrophy in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28(6): 1867–76. <https://dx.doi.org/10.1681/ASN.2016060662>.
18. Nitta K., Iimuro S., Imai E. et al. Risk factors for increased left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease: Findings from the CKD-JAC study. *Clin Exp Nephrol.* 2019; 23(1): 85–98. <https://dx.doi.org/10.1007/s10157-018-1605-z>. Erratum in: *Clin Exp Nephrol.* 2019; 23(1): 99.

Поступила/Received: 09.12.2022

Принята в печать/Accepted: 09.04.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Евгений Николаевич Иевлев, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсами лучевых методов диагностики и лечения, военно-полевой терапии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, врач-терапевт приемного отделения БУЗ УР «Городская клиническая больница № 6» Минздрава Удмуртской Республики. Адрес: 426000, г. Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281. E-mail: inloja@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0395-7946>

Ирина Александровна Казакова, д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней с курсами лучевых методов диагностики и лечения, военно-полевой терапии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России. Адрес: 426000, г. Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281. E-mail: i.a.kazakova@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7815-1536>

ABOUT THE AUTHORS:

Evgeny N. Ievlev, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of internal diseases with courses in radiation methods of diagnosis and treatment, military field therapy, Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Healthcare of Russia, general practitioner of the admissions department of City Clinical Hospital No. 6 of the Ministry of Healthcare of the Udmurt Republic. Address: 426000, Izhevsk, 281 Kommunarov Str. E-mail: inloja@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0395-7946>

Irina A. Kazakova, MD, professor, head of the Department of internal diseases with courses in radiation methods of diagnosis and treatment, military field therapy, Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 426000, Izhevsk, 281 Kommunarov Str. E-mail: i.a.kazakova@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7815-1536>

©А.С. Токарева, Н.Ю. Боровкова, Н.Ю. Линева, А.А. Мажухина, М.А. Миронов, 2023

ИНТРАДИАЛИЗНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: АКЦЕНТ НА ВЫСОКИЙ ДИАЛИЗНЫЙ КЛИРЕНС АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

А.С. ТОКАРЕВА¹, Н.Ю. БОРОВКОВА¹, Н.Ю. ЛИНЕВА², А.А. МАЖУХИНА¹, М.А. МИРОНОВ¹¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород
²ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», г. Нижний Новгород

Аннотация. Наличие интрадиализной гипертензии (ИДГ) выступает независимым фактором риска общей и сердечно-сосудистой смертности диализных пациентов. В качестве одного из патофизиологических механизмов повышения интрадиализного артериального давления рассматривается падение концентрации высокодиализируемых гипотензивных препаратов во время сеанса гемодиализа.

Цель исследования – изучить характер проводимой антигипертензивной терапии у пациентов на гемодиализе, оценить частоту ИДГ и выявить наиболее значимые предикторы ее развития.

Материал и методы. Проведено ретроспективное исследование 131 амбулаторной карты диализных пациентов. Данные о проводимой лекарственной терапии фиксировались с акцентом на диализируемость используемых препаратов. Статистический анализ выполнялся с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 26.

Результаты. ИДГ встречалась у 60% диализных пациентов и была ассоциирована с использованием бета-блокаторов ($p=0,015$), моксонидина ($p=0,001$) и высокодиализируемых лекарственных препаратов ($p < 0,0001$). В многофакторной модели использование бета-блокаторов утратило свою значимость, уступив место высокодиализируемым антигипертензивным препаратам и моксонидину.

Заключение. Анализ особенностей лекарственной терапии продемонстрировал преобладание высокодиализируемых препаратов в лечении пациентов на гемодиализе. Использование лекарственных средств с высоким диализным клиренсом было связано с увеличением частоты развития ИДГ (ОШ 5,585; 95% ДИ: 2,49–12,54; $p < 0,0001$).

Ключевые слова: гемодиализ, интрадиализная гипертензия, диализный клиренс, бета-адреноблокаторы, моксонидин.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: А.С. Токарева, Н.Ю. Боровкова, Н.Ю. Линева, А.А. Мажухина, М.А. Миронов. Интрадиализная гипертензия: акцент на высокий диализный клиренс антигипертензивных препаратов.

Терапия. 2023; 9(3): 28–35.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.3.28-35>

INTRADIALYSIS HYPERTENSION: FOCUS AT HIGH DIALYSIS CLEARANCE OF ANTIHYPERTENSIVE MEDICINES

TOKAREVA A.S.¹, BOROVKOVA N.YU.¹, LINEVA N.YU.², MAZHUKHINA A.A.¹, MIRONOV M.A.¹¹Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Nizhny Novgorod²N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital

Abstract. Presence of intradialysis hypertension (IDH) could be considered as an independent risk factor for total and cardiovascular mortality in dialysis patients. Decrease of concentration of highly dialyzable antihypertensive medicines during hemodialysis session is considered to be one of the pathophysiological mechanisms for increasing intradialysis blood pressure.

The aim of the research is to study the nature of antihypertensive therapy in hemodialysis patients, to assess the IDH frequency and to identify the most significant predictors of its development.

Material and methods. A retrospective study of 131 outpatient cards of dialysis patients was carried out. Data of performing medicamentous therapy were recorded with an emphasis on the dialyzability of the medicines used. Statistical analysis was performed using the IBM SPSS Statistics 26 application package.

Results. IDH occurred in 60% of dialysis patients and was associated with the use of beta-blockers ($p=0,015$), moxonidine ($p=0,001$), and highly dialysable medicines ($p < 0,0001$). In multifactor model, the use of beta-blockers has lost its significance, giving way to highly dialysable antihypertensive medicines and moxonidine.

Conclusion. Analysis of the characteristics of drug therapy demonstrated the predominance of highly dialyzable medicines in the treatment of patients at hemodialysis. Use of medicines with high dialysis clearance was associated with an increased IDH incidence (OR 5,585; 95% CI: 2,49–12,54; $p < 0,0001$).

Key words: hemodialysis, intradialysis hypertension, dialysis clearance, beta-blockers, moxonidine.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Tokareva A.S., Borovkova N.Yu., Lineva N.Yu., Mazhukhina A.A., Mironov M.A. Intradialysis hypertension: Focus at high dialysis clearance of antihypertensive medicines. Therapy. 2023; 9(3): 28–35.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.3.28-35>

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительные усилия, направленные на раннее выявление и профилактику хронической болезни почек (ХБП), в последние годы наблюдается неуклонный рост числа пациентов с ХБП 5 стадии, требующей проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ) [1].

По данным диализных центров, до 95% лиц на программном гемодиализе имеют артериальную гипертензию (АГ) [1, 2]. При этом антигипертензивную терапию получают от 60 до 90% из них, а адекватный контроль АГ имеют лишь 38% [3]. Дополнительные трудности в выборе тактики антигипертензивной терапии создают и специфические гемодинамические особенности диализной популяции. Так, для большинства пациентов, получающих лечение гемодиализом, характерна следующая картина изменений артериального давления (АД) в течение интрадиализного и междиализного периодов: прогрессирующее увеличение АД между процедурами ЗПТ и его стремительное снижение во время сеанса гемодиализа. Тем не менее ряд диализных пациентов имеет аномальный гемодинамический ответ на ультрафильтрацию с повышением АД во время или сразу после сеанса гемодиализа [4]. Описанное явление известно как интрадиализная гипертензия (ИДГ).

Важно отметить, что наличие ИДГ не только усложняет контроль АД, способствует прогрессированию гипертрофии левого желудочка [5] и снижает адекватность ЗПТ у диализных пациентов, но и выступает независимым фактором риска общей и сердечно-сосудистой смертности [6, 7].

До настоящего момента предметом дискуссий остаются патофизиологические механизмы ИДГ [8]. Повышение интрадиализного АД может быть связано с неспособностью достичь оптимального «сухого веса» в условиях хронической объемной перегруз-

ки [9], избыточной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатoadреналовой систем (САС) [10, 11], повышением уровня эндотелина-1 [12] и уменьшением выработки оксида азота [13]. Также в качестве одного из потенциальных механизмов ИДГ рассматривается падение концентрации высокодиализируемых гипотензивных препаратов во время сеанса ГД [14].

Цель исследования – изучить характер проводимой антигипертензивной терапии у пациентов на гемодиализе, оценить частоту ИДГ и выявить наиболее значимые предикторы ее развития.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено *ретроспективное исследование* 131 амбулаторной карты пациентов, получавших лечение программным гемодиализом на базе отделения диализа и гравитационной хирургии крови ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко».

Фиксировались демографические данные пациентов, диализный стаж, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, частота ИДГ, проводимая лекарственная терапия с учетом диализируемости используемых препаратов, ряд клинико-лабораторных параметров. Все пациенты получали ЗПТ методом программного гемодиализа: по 3 сеанса в неделю, каждый сеанс длительностью по 4–4,5 ч в день в бикарбонатном режиме. Из исследования исключались пациенты со стажем гемодиализа менее 3 мес, не получавшие антигипертензивные препараты, с эпизодами ИДГ менее чем в 30% сеансов гемодиализа, а также с величиной $Kt/V < 1,2$.

Для оценки способности лекарственных средств проходить через диализные мембраны использовались официальные инструкции к препаратам, а также специализированные рекомендации по диализируемости лекарственных препаратов [15]. К низкодиа-

лизируемым препаратам были отнесены рамиприл, хинаприл, фозиноприл, все антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II) и блокаторы кальциевых каналов (БКК), индапамид, гидрохлоротиазид, хлорталидон, моксонидин, бисопролол, бетаксоллол, небиволол и карведилол. Высокой способностью проходить через диализные мембраны обладали метопролол, атенолол, эналаприл, периндоприл и соталол.

Анализ полученных данных выполнялся с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 26 (США). Нормальность распределения переменных оценивалась с помощью теста Шапиро–Уилка. Для проверки статистической значимости различий данных номинативного характера применялся точный критерий Фишера, количественных данных – U-критерий Манна–Уитни. Также проводился корреляционный анализ с оценкой силы связи между показателями с помощью коэффициента Пирсона для количественных данных и коэффициента Спирмена для данных в ранговой шкале; отношение шансов (ОШ) в многофакторной регрессии рассчитывалось с учетом 95% доверительного интервала (ДИ). При значении $p < 0,05$ различия считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациентов составил 55,7 [53,5; 58,0] лет, диализный стаж – 59,3 [51,8; 66,8] мес. Соотношение мужчин и женщин было почти равным: 52 % и 48% соответственно. Структура причин ХБП 5 стадии у пациентов на программном ГД представлена на рисунке 1. Обращает на себя внимание высокая доля диабетической нефропатии как причины прогрессирования ХБП – 26%. Среди прочих причин выхода на диализ имели место миеломная нефропатия, ишемическая болезнь почек, 1 случай ВИЧ-ассоциированной нефропатии.

Все пациенты имели артериальную гипертензию (АГ) и получали регулярную антигипертензивную терапию. С этой целью одинаково часто использовались бета-адреноблокаторы (ББ) и БКК – в 75% случаев. 45% пациентов получали АРА II, 19% – ингибиторы АПФ. Широкое применение в лечении АГ в диализной популяции нашел агонист II-имидазолиновых рецепторов моксонидин, рекомендованный 48% лиц. Диуретики были назначены 6% пациентов с остаточной функцией почек. У 15,5% человек проводилась монотерапия, во всех остальных случаях лечение АГ требовало назначения двух и более препаратов. Частота назначения исследованным пациентам отдельных антигипертензивных средств внутри разных классов приведена на рисунке 2.

Пациенты с постинфарктным кардиосклерозом в 76% получали ББ, в случае же сопутствующей ХСН частота назначения этой группы лекарственных средств снижалась до 60%. При этом только в одном случае из пяти достигались эффективные терапевти-

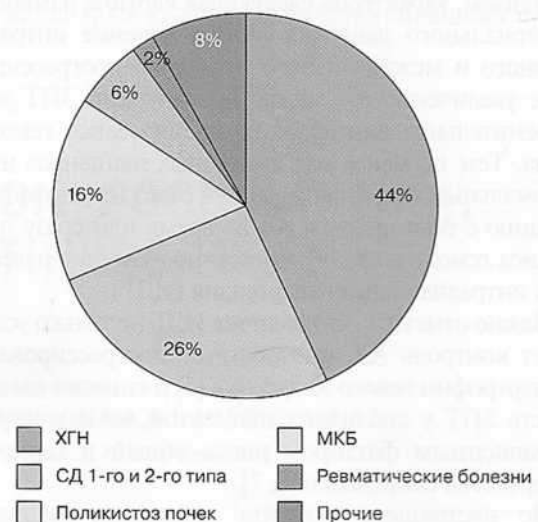
ческие дозы используемых препаратов. Еще одной особенностью применения ББ было редкое использование пролонгированных форм препаратов – менее чем у 39% диализных пациентов. АРА II и ингибиторы АПФ получали 35 и 13% пациентов с ХСН соответственно. В то время, как прием ингибиторов АПФ характеризовался достижением кардиопротективных доз в 92% случаев, АРА II были оттитрованы до необходимых значений лишь у каждого десятого пациента на гемодиализе.

Высокодозируемые препараты применялись у 61% пациентов: наиболее часто они использовались в группе ББ, реже – среди ингибиторов АПФ (32%). На рисунке 3 наглядно показана частота использования высокодозируемых молекул лекарственных средств в зависимости от класса антигипертензивных препаратов.

ИДГ встречалась у 60% диализных пациентов и была ассоциирована с использованием ББ ($r=0,212$, $p=0,015$), моксонидина ($r=0,313$, $p=0,001$) и высокодозируемых лекарственных препаратов ($r=0,440$, $p < 0,0001$). В то же время наблюдалась слабая обратная корреляция между ИДГ и фибрилляцией предсердий ($r=-0,175$, $p=0,046$). Клиническая характеристика исследованных пациентов, а также данные однофакторного корреляционного анализа, отражающие значимость влияния каждого фактора на развитие ИДГ, отражены в таблице 1.

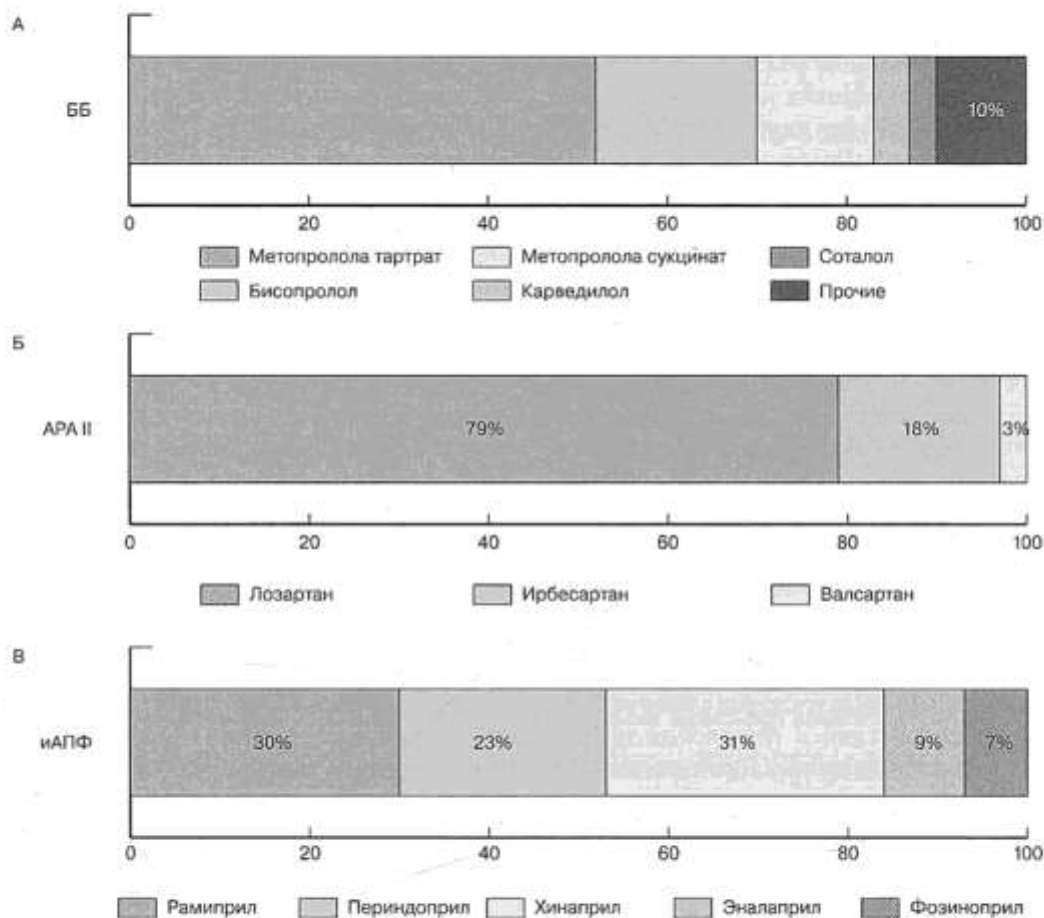
С использованием выявленных предикторов был проведен многофакторный анализ для оценки вероятности развития ИДГ. С учетом возможности негативного влияния корреляции между признаками на качество математической модели анализ был выпол-

Рис. 1. Структура причин хронической болезни почек 5 стадии у исследованных пациентов на программном гемодиализе



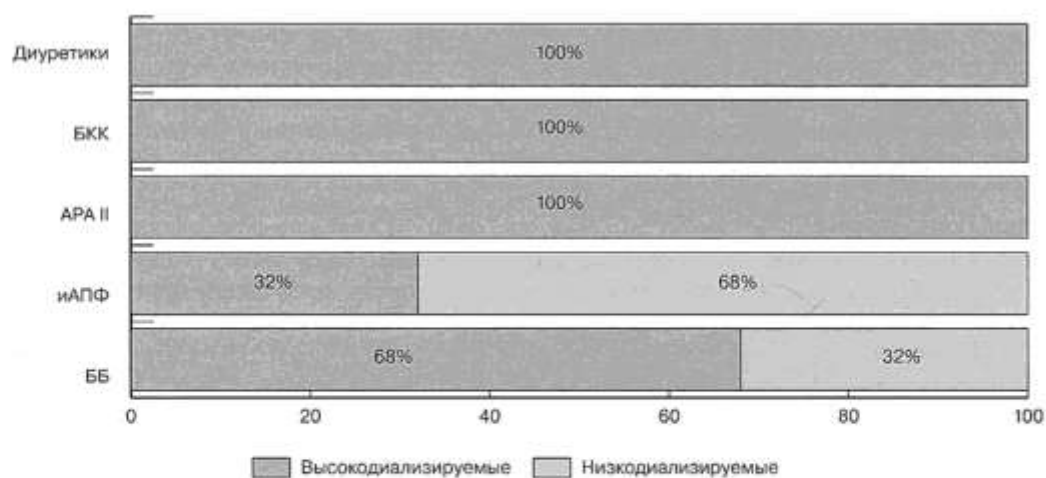
Примечание: ХГН – хронический гломерулонефрит; СД – сахарный диабет; МКБ – мочекаменная болезнь.

Рис. 2. Частота назначения отдельных антигипертензивных препаратов внутри разных классов: А – класс бета-адреноблокаторов; Б – класс антагонистов рецепторов ангиотензина II; В – класс ингибиторов АПФ



Примечание: ББ – бета-адреноблокаторы; АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Рис. 3. Частота использования высокодозируемых молекул лекарственных средств в зависимости от класса антигипертензивных препаратов



Примечание: БКК – блокаторы кальциевых каналов; АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ББ – бета-адреноблокаторы.

нен с использованием прямого метода пошагового включения переменных. Коэффициенты уравнения логистической регрессии представлены в *таблице 2*.

Таким образом, были получены два предиктора ИДГ по факторам, связанным с особенностями проводимой лекарственной терапии: использование препаратов с высоким диализным клиренсом (ОШ 5,585; 95% ДИ: 2,49–12,54; $p < 0,0001$) и моксонидина (ОШ 2,701; 95% ДИ: 1,194–6,106; $p = 0,017$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Вопрос адекватной коррекции АГ в диализной популяции остается предметом рассмотрения не только клинической практики, но и теоретических работ. Необходимым условием и одновременно методом достижения нормотензии является обеспечение состояния «сухого веса» с помощью процедуры гемодиализа [16]. Однако этот подход оставляет значительную часть пациентов за рамками целевых значений АД [17]. Таким образом, антигипертензивная терапия становится необходимой при стандартной частоте и продолжительности гемодиализа.

Несмотря на очевидные преимущества коррекции АГ у диализных пациентов, в настоящее время отсутствует однозначная позиция в отношении выбора конкретных антигипертензивных препаратов [18]. Прямое использование действующих рекомендаций по лечению АГ не всегда применимо к диализной популяции в силу целого ряда обстоятельств.

При планировании антигипертензивной терапии в диализной популяции всегда возникает проблема корректировки доз назначаемых лекарственных средств и выбора режима терапии. На способность лекарственных веществ проходить через диализные мембраны влияет ряд факторов: технические особенности процедуры гемодиализа и характер диализной мембраны, длительность гемодиализа, размер молекулы лекарственного вещества, его гидрофильность, объем распределения, степень связывания с белками плазмы крови, проникновение лекарственного вещества в эритроциты, а также снижение межкомпарментного клиренса. У пациентов с ХБП 5 стадии, получающих лечение гемодиализом, дозы препаратов должны быть увеличены в том случае, если диализный клиренс составляет 30% и более от суммы почечного и внепочечного клиренсов [19].

Так, имеются определенные противоречия, касающиеся показаний к назначению диуретиков. Большинство европейских экспертов полагает, что они могут ограниченно применяться в случаях сохранения остаточной функции почек [20, 21]. В то же время ряд экспертов считает возможным продолжить назначение петлевых диуретиков, несмотря на утрату остаточной функции почек, с целью контроля волемического статуса, междиализной прибавки веса и уровня калия крови [22]. Блокаторы РААС широко применяются в качестве препаратов первой линии

для лечения АГ во всем мире [23]. Однако их эффективность у диализных пациентов не так очевидна, как в общей популяции пациентов с АГ. Три последовательно проведенных в Японии рандомизированных клинических исследования (РКИ), изучавших гипотензивные и кардиопротективные эффекты АРА II, дали противоречивые результаты. Риски развития сердечно-сосудистых событий оказались ниже в группе, получавшей АРА II [24]. Однако данные, полученные в ходе самого масштабного на сегодняшний день РКИ (469 пациентов, срок наблюдения – 3,5 года), эту закономерность не подтвердили. При одинаковой эффективности контроля АД частота встречаемости инфаркта миокарда, инсульта, необходимости реваскуляризации миокарда и общей смертности были примерно одинаковы в леченной и контрольной группах [25]. При практическом применении блокаторов РААС необходимо учитывать также возможность их элиминации в ходе гемодиализа. С этой точки зрения применение АРА II представляется более эффективным, так как большинство препаратов этой группы не диализируются. Дигидропиридиновые БКК обладают мощным антигипертензивным эффектом и широко применяются в диализной популяции, в том числе у пациентов в состоянии перегрузки объемом. В ряде некрупных исследований продемонстрировано их положительное влияние на частоту встречаемости инсультов и коронарных событий по сравнению с плацебо [26]. Важно отметить, что фармакокинетика БКК не зависит от степени тяжести ХБП, и препараты этой группы не элиминируются во время сеанса ЗПТ.

Рациональным обоснованием применения ББ в лечении пациентов на ГД является блокада САС, находящейся в состоянии хронической гиперактивации, и эффективная профилактика кардиоваскулярных осложнений с целью снижения рисков общей и сердечно-сосудистой смертности у данных пациентов [27]. Вместе с тем эффективность ББ существенно зависит от их клиренса в ходе диализной сессии. Так, высокий диализный клиренс некоторых представителей этого класса препаратов способствует не только снижению их эффективности, но и увеличению риска серьезных аритмий и внезапной смерти. Вместе с тем снижение почечной функции у пациентов на гемодиализе уменьшает скорость экскреции гидрофильных агентов, что требует уменьшения их дозы и кратности приема. Weir M.A. et al. в ретроспективном когортном исследовании, включавшем 6588 диализных пациентов, установили связь между приемом высокодиализируемых ББ и риском общей смертности (относительный риск 1,4; 95% ДИ: 1,1–1,8; $p < 0,01$). Стоит отметить, что авторы не обнаружили достоверных различий в частоте желудочковых аритмий между двумя группами (относительный риск 1,3; 95% ДИ: 0,9–2,0; $p = 0,20$). Однако в данном исследовании не оценивалось наличие ИДГ и связь диализируемости ББ с частотой ее развития [28]. В ретроспективном когортном исследовании Assimon M.M. et al. стартовая терапия низко-

Таблица 1. Клиническая характеристика исследованных пациентов и результаты однофакторного корреляционного анализа

Признак	Все пациенты (n=131)	Интрадиализная гипертензия		Значение p
		Есть (n=79)	Нет (n=52)	
Возраст, лет	55,7 [53,5; 58,0]	57 [48,0; 63,0]	57,4±14,2	0,249
Женский пол, n (%)	63 (48%)	38 (48%)	25 (48%)	0,998
Диализный стаж, мес	59,3 [51,8; 66,8]	55,6±33,8	52 [16,25; 99,0]	0,229
Этиология ХБП 5 стадии				
ХГН, n (%)	57 (43,5%)	34 (43%)	24 (44%)	0,894
СД 1-го и 2-го типа, n (%)	34 (26%)	23 (29%)	11 (21%)	0,313
Поликистоз почек, n (%)	19 (14,5%)	11 (14%)	8 (15,4%)	0,818
МКБ, n (%)	8 (6%)	4 (5%)	4 (7,7%)	0,542
Ревматические болезни, n (%)	3 (2%)	3 (3,8%)	0	0,158
Сопутствующая сердечно-сосудистая патология				
ХСН, n (%)	74 (56,5%)	44 (55,7%)	30 (57,7%)	0,823
ИБС, n (%)	48 (36,6%)	30 (38%)	18 (34,6%)	0,699
ФП, n (%)	18 (14%)	7 (8,9%)	11 (21,2%)	0,046
ПИКС, n (%)	20 (15%)	12 (15%)	8 (15,4%)	0,976
ОНМК, n (%)	14 (11%)	8 (10%)	6 (11,5%)	0,800
Кардиомиопатия, n (%)	19 (14,5%)	9 (11,4%)	10 (19,2%)	0,216
Лекарственная терапия				
иАПФ, n (%)	25 (19%)	17 (21,5%)	8 (15,4%)	0,386
АРА II, n (%)	59 (45%)	36 (45,6%)	23 (44,2%)	0,881
БАБ, n (%)	98 (75%)	65 (82,3%)	33 (63%)	0,015
БКК, n (%)	98 (75%)	62 (78,5%)	36 (63,5%)	0,236
Диуретики, n (%)	8 (6%)	7 (8,8%)	1 (2%)	0,106
Моксонидин, n (%)	63 (48%)	48 (60,7%)	15 (28,8%)	0,001
Нитраты, n (%)	10 (7,6%)	6 (7,6%)	4 (7,7%)	0,984
Высокодозируемые ЛС, n (%)	80 (61%)	62 (78,5%)	18 (34,6%)	<0,0001
Эритропоэтин, n (%)	123 (94%)	78 (99%)	45 (86,5%)	0,523
Препараты железа, n (%)	100 (76%)	60 (76%)	40 (77%)	0,442
Лабораторные показатели				
Креатинин до гд, мкмоль/л	706 [596; 814,25]	733,3±208,8	696 [550,5; 791]	0,394
URR, %	67 [62; 71,85]	66 [62; 70]	69,5 [63; 74]	0,095
Kt/V	1,4 [1,26; 1,59]	1,4 [1,24; 1,5]	1,46±0,32	0,465
Альбумин, г/л	39,5±5,58	39,7±5,8	39,1±5,3	0,524
Гематокрит	31 [27; 36,3]	31 [26,3; 36,0]	31,55±7,0	0,496
Гемоглобин, г/л	105 [94; 114,5]	102±18,9	105,6±15,9	0,263
Кальций, ммоль/л	2,06 [1,9; 2,2]	2,07 [1,9; 2,2]	2,04±0,2	0,720
Фосфор, ммоль/л	1,75 [1,45; 2,19]	1,85±0,56	1,7 [1,45; 2,16]	0,674
Холестерин, ммоль/л	4,6 [3,75; 5,4]	4,3 [3,5; 5,25]	4,9±1,1	0,089
Ферритин, мкг/л	543 [244,2; 1018,0]	647,1 [295; 1176]	418,9 [137,5; 820,2]	0,058

Примечание: данные представлены в виде абсолютного числа больных (%), среднего арифметического значения (M) и стандартного отклонения (SD) или медианы (Me) и квартилей (Q25; Q75), где Q25 и Q75 – нижний и верхний квартили. ХГН – хронический гломерулонефрит; СД – сахарный диабет; МКБ – мочекаменная болезнь; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ФП – фибрилляция предсердий; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; URR, Kt/V – количественные показатели оценки адекватности гемодиализа.

Таблица 2. Значение параметров логистической регрессии для признаков, ассоциированных с развитием интрадиализной гипертензии у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом

Предикторы	B	Sig.	ОШ	95% доверительный интервал	
				Нижняя	Верхняя
Высокодозируемые лекарственные препараты	1,720	,000	5,585	2,488	12,537
Моксонидин	0,993	,017	2,701	1,194	6,106
Константа	-1,015	,003	,363		

Примечание: B – коэффициент в уравнении логистической регрессии при соответствующем предикторе; ОШ – отношение шансов развития интрадиализной гипертензии при изменении предиктора на одну единицу.

диализируемым карведилолом была связана с увеличением риска общей (относительный риск 1,08; 95% ДИ: 1,02–1,16; $p < 0,05$) и сердечно-сосудистой (относительный риск 1,18; 95% ДИ: 1,08–1,29; $p < 0,05$) смертности по сравнению с терапией метопрололом [29]. Объяснение полученным результатам авторы нашли в большей частоте случаев интрадиализной гипотензии (относительный риск 1,10; 95% ДИ: 1,09–1,11; $p < 0,05$) в группе карведилола.

В настоящей работе одним из предикторов ИДГ было применение агониста Π -имидазолиновых рецепторов моксонидина. Учитывая отсутствие однозначных данных о степени удаления моксонидина во время процедуры гемодиализа, можно рассматривать полученный результат и как причину ИДГ, и как следствие резистентной АГ, когда препарат был назначен в составе комбинированной трех- и четырехкомпонентной антигипертензивной терапии.

Таким образом, в настоящее время мы располагаем достаточно противоречивым массивом данных об эффективности и безопасности применения отдель-

ных антигипертензивных препаратов в лечении пациентов на программном гемодиализе. Исследования, направленные на изучение диализируемости различных классов лекарственных средств, ограничены фармакокинетическими данными, которые либо являются неполными, либо неприменимыми к современным процедурам гемодиализа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании ИДГ имела место у 60% диализных пациентов. Анализ особенностей лекарственной терапии продемонстрировал преобладание (61%) высокодиализируемых препаратов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов на программном гемодиализе. Использование лекарственных средств с высоким диализным клиренсом было связано с увеличением частоты развития ИДГ (ОШ 5,585; 95% ДИ: 2,49–12,54; $p < 0,0001$). В качестве дополнительного предиктора ИДГ выступил моксонидин (ОШ 2,701; 95% ДИ: 1,194–6,106; $p = 0,017$).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. US Renal Data System. USRDS 2018 Annual data report: Atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2018; 2: 228.
2. Андрусев А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б., Томилина Н.А. Заместительная почечная терапия хронической болезни почек 5 стадии в Российской Федерации 2016–2020 гг. Краткий отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российской Федерации. Нефрология и диализ. 2022; 24(4): 555–565. [Andrushev A.M., Peregudova N.G., Shinkarev M.B., Tomilina N.A. Kidney replacement therapy for end stage kidney disease in Russian Federation, 2016–2020. Russian National Kidney Replacement Therapy Registry report of Russian public organization of nephrologists «Russian Dialysis Society». Nefrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis. 2022; 24(4): 555–565 (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.28996/2618-9801-2022-4-555-565>. EDN: RBZZBH.
3. Georgianos P.I., Agarwal R. Epidemiology, diagnosis and management of hypertension among patients on chronic dialysis. Nat Rev Nephrol. 2016; 12(10): 636–47. <https://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2016.129>.
4. Van Buren P.N., Inrig J.K. Special situations: Intradialytic hypertension/chronic hypertension and intradialytic hypotension. Semin Dial. 2017; 30(6): 545–52. <https://dx.doi.org/10.1111/sdi.12631>.
5. Shamir A.R., Karembelkar A., Yabes J. et al. Association of intradialytic hypertension with left ventricular mass in hypertensive hemodialysis patients enrolled in the blood pressure in dialysis (BID). Kidney Blood Press Res. 2018; 43(3): 882–92. <https://dx.doi.org/10.1159/000490336>.
6. Van Buren P.N., Kim C., Toto R.D., Inrig J.K. The prevalence of persistent intradialytic hypertension in a hemodialysis population with extended follow-up. Int J Artif Organs. 2012; 35(12): 1031–38. <https://dx.doi.org/10.5301/ijao.5000126>.
7. Assimon M.M., Flythe J.E. Intradialytic blood pressure abnormalities: The highs, the lows and all that lies between. Am J Nephrol. 2015; 42(5): 337–50. <https://dx.doi.org/10.1159/000441982>.
8. Yang C.Y., Yang W.C., Lin Y.P. Postdialysis blood pressure rise predicts long-term outcomes in chronic hemodialysis patients: A four-year prospective observational cohort study. BMC Nephrol. 2012; 13: 12. <https://dx.doi.org/10.1186/1471-2369-13-12>.
9. Nongnuch A., Campbell N., Stern E. et al. Increased postdialysis systolic blood pressure is associated with extracellular overhydration in hemodialysis outpatients. Kidney Int. 2015; 87(2): 452–57. <https://dx.doi.org/10.1038/ki.2014.276>.
10. Georgianos P.I., Sarafidis P.A., Zoccali C. Intradialysis hypertension in end-stage renal disease patients: Clinical epidemiology, pathogenesis, and treatment. Hypertension. 2015; 66(3): 456–63. <https://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05858>.
11. Rubinger D., Backenroth R., Sapozhnikov D. Sympathetic activation and baroreflex function during intradialytic hypertensive episodes. PLoS One. 2012; 7(5): e36943. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0036943>.
12. Teng J., Tian J., Lv W.L. et al. Inappropriately elevated endothelin-1 plays a role in the pathogenesis of intradialytic hypertension. Hemodial Int. 2015; 19(2): 279–86. <https://dx.doi.org/10.1111/hdi.12238>.
13. Inrig J.K., Van Buren P.N., Kim C. et al. Intradialytic hypertension and its association with endothelial cell dysfunction. Clin J Am Soc Nephrol. 2011; 6(8): 2016–24. <https://dx.doi.org/10.2215/CJN.11351210>.
14. Van Buren P.N. Pathophysiology and implications of intradialytic hypertension. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2017; 26(4): 303–10. <https://dx.doi.org/10.1097/MNH.0000000000000334>.
15. 2018 Dialysis of drugs. Michigan USA: University of Michigan College of Pharmacy Renal Pharmacy Consultants LLC Saline; 2018.
16. Agarwal R., Weir M.R. Dry-weight: A concept revisited in an effort to avoid medication-directed approaches for blood pressure control in hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2010; 5(7): 1255–60. <https://dx.doi.org/10.2215/CJN.01760210>.
17. Sinha A.D., Agarwal R. Can chronic volume overload be recognized and prevented in hemodialysis patients? The pitfalls of the clinical examination in assessing volume status. Semin Dial. 2009; 22(5): 480–82. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1525-139X.2009.00641.x>.
18. Зельтун-Абрамов Е.М., Земченков А.Ю. Артериальная гипертензия при ХБП: от начальных до продвинутых стадий. Диагностические и терапевтические стратегии. Часть 2. Заместительная почечная терапия (программный гемодиализ). Нефрология и диализ. 2020; 22(2): 237–251. [Zelytn-Abramov E.M., Zemchenkov A.Yu. Hypertension and chronic kidney disease: Diagnostic and therapeutic strategies. Part 2. Replacement renal therapy (programmed hemodialysis). Nephrology and dialysis. 2020; 22(2): 237–251.

- from initial to advanced stages. Diagnostic and therapeutic strategies. Part 2. Renal replacement therapy [maintenance hemodialysis]. *Nefrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis*. 2020; 22(2): 237–251 [In Russ.].
<https://dx.doi.org/10.28996/2618-9801-2020-2-237-251>. EDN: WFTJZE.
19. Sarafidis P.A., Persu A., Agarwal R. et al. Hypertension in dialysis patients: A consensus document by the European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) and the Hypertension and the Kidney Working Group of the European Society of Hypertension (ESH). *Nephrol Dial Transplant*. 2017; 32(4): 620–24. <https://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfw433>.
 20. Lemes H.P., Araujo S., Nascimento D. et al. Use of small doses of furosemide in chronic kidney disease patients with residual renal function undergoing hemodialysis. *Clin Exp Nephrol*. 2011; 15(4): 554–59. <https://dx.doi.org/10.1007/s10157-011-0427-z>.
 21. Sibbel S., Walker A.G., Colson C. et al. Association of continuation of loop diuretics at hemodialysis initiation with clinical outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018; 14(1): 95–102. <https://dx.doi.org/10.2215/CJN.05080418>.
 22. Bragg-Gresham J.L., Fissell R.B., Mason N.A. et al. Diuretic use, residual renal function, and mortality among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*. 2007; 49(3): 426–31. <https://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.12.012>.
 23. Kramer H.J., Townsend R.R., Griffin K. et al. KDOQI US commentary on the 2017 ACC/AHA hypertension guideline. *Am J Kidney Dis*. 2019; 73(4): 437–58. <https://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.01.007>.
 24. akahashi A., Takase H., Toriyama T. et al. Candesartan, an angiotensin II type-1 receptor blocker, reduces cardiovascular events in patients on chronic haemodialysis – a randomized study. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21(9): 2507–12. <https://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfl293>.
 25. Iseki K., Arima H., Kohagura K. et al. Effects of angiotensin receptor blockade (ARB) on mortality and cardiovascular outcomes in patients with long-term haemodialysis: A randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28(6): 1579–89. <https://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfs590>.
 26. Tepel M., Hopfenmueller W., Scholze A. et al. Effect of amlodipine on cardiovascular events in hypertensive haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23(11): 3605–12. <https://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfn304>.
 27. Weir M.A., Dixon S.N., Fleet J.L. et al. B-Blocker dialyzability and mortality in older patients receiving hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2015; 26(4): 987–96. <https://dx.doi.org/10.1681/ASN.2014040324>.
 28. Weir M.A., Fleet J.L., Dixon S.N. et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor dialyzability and outcomes in older patients receiving hemodialysis. *Blood Purif*. 2015; 40(3): 232–42. <https://dx.doi.org/10.1159/000438821>.
 29. Assimon M.M., Brookhart M.A., Fine J.P. et al. A comparative study of carvedilol versus metoprolol initiation and 1-year mortality among individuals receiving maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2018; 72(3): 337–48. <https://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.02.350>.

Поступила/Received: 14.11.2022

Принята в печать/Accepted: 14.04.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Анастасия Сергеевна Токарева, ассистент кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. E-mail: toktokareva@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0640-6848>

Наталья Юрьевна Боровкова, д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. E-mail: borovkov-nn@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7581-4138>

Наталья Юрьевна Линева, зав. отделением диализа и гравитационной хирургии крови ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко». Адрес: 603126, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190. E-mail: lineva_natalja@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2900-5986>

Алина Алексеевна Мажухина, студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. E-mail: kudryashovamargo@yandex.ru

Михаил Александрович Миронов, студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. E-mail: mironovdoctor@gmail.com

ABOUT THE AUTHORS:

Anastasia S. Tokareva, assistant at the Department of hospital therapy and general medical practice named after V.G. Vogralik, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 603005, Nizhny Novgorod, 10/1 Minina and Pozharskogo Sq. E-mail: toktokareva@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0640-6848>

Natalya Yu. Borovkova, MD, associate professor, professor of the Department of hospital therapy and general medical practice named after V.G. Vogralik, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 603005, Nizhny Novgorod, 10/1 Minina and Pozharskogo Sq. E-mail: borovkov-nn@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7581-4138>

Natalya Yu. Lineva, head of the Department of dialysis and gravitational blood surgery, N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital. Address: 603126, Nizhny Novgorod, 190 Rodionova Str. E-mail: lineva_natalja@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2900-5986>

Alina A. Mazhukhina, 6th year student of the Faculty of general medicine, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 603005, Nizhny Novgorod, 10/1 Minina and Pozharskogo Sq. E-mail: kudryashovamargo@yandex.ru

Mikhail A. Mironov, 6th year student of the Faculty of general medicine, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 603005, Nizhny Novgorod, 10/1 Minina and Pozharskogo Sq. E-mail: mironovdoctor@gmail.com

© Коллектив авторов, 2023

ГИПЕРУРИКЕМИЯ И СНИЖЕНИЕ СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ В ПОПУЛЯЦИИ НАСЕЛЕНИЯ НИЖЕГОРОДСКОГО РЕГИОНА

Н.Ю. БОРОВКОВА¹, В.К. КУРАШИН¹, А.С. ТОКАРЕВА¹, Е.В. МАКАРОВА¹, А.А. НЕКРАСОВ¹, Н.Н. САВИЦКАЯ², М.А. МИРОНОВ¹

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород

²ГБУЗ НО «Нижегородский областной центр общественного здоровья и медицинской профилактики»



Аннотация. В литературе имеются сведения о связи гиперурикемии (ГУ) с широким спектром хронических неинфекционных заболеваний. При этом распространенность ГУ и ее связь со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) среди населения Нижегородского региона изучена недостаточно.

Цель – оценить распространенность ГУ и ее связь со снижением СКФ и некоторыми кардиоваскулярными факторами риска среди населения Нижегородского региона.

Материал и методы. Обследован 2501 человек в возрасте 35–74 лет среди населения Нижегородского региона. У всех обследуемых проводилось измерение антропометрических показателей, артериального давления и частоты сердечных сокращений. Проводилось лабораторное исследование, включавшее показатели липидного спектра, глюкозы, креатинина, мочевой кислоты (МК), белков острой фазы. СКФ рассчитывалась по формуле СКД-ЕРІ. Для построения прогностической модели риска ГУ использовался метод бинарной логистической регрессии.

Результаты. ГУ была выявлена у 23,1% взрослого населения Нижегородского региона. Группа респондентов с ГУ обладала худшим метаболическим и клиническим профилем относительно тех лиц, у которых уровень МК находится в пределах нормы. Показатель СКФ у данной категории лиц оказался более низким, чем у обследованных без ГУ. Наиболее прогностически значимыми в отношении риска ГУ оказались следующие факторы: сниженная СКФ у респондента (ОШ 3,383; 95% ДИ: 2,334–4,903; $p < 0,001$), наличие артериальной гипертензии (ОШ 1,767; 95% ДИ: 1,384–2,254; $p < 0,001$), повышенный уровень высокочувствительного С-реактивного белка (ОШ 1,936; 95% ДИ: 1,546–2,425; $p < 0,001$).

Заключение. Значительное число жителей Нижегородского региона имели повышенный уровень МК. Наиболее тесно ассоциированными с ГУ оказались такие факторы риска, как сниженная СКФ, наличие артериальной гипертензии и повышенный уровень высокочувствительного С-реактивного белка.

Ключевые слова: гиперурикемия, мочевая кислота, хроническая болезнь почек, сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Н.Ю. Боровкова, В.К. Курашин, А.С. Токарева, Е.В. Макарова, А.А. Некрасов, Н.Н. Савицкая, М.А. Миронов. Гиперурикемия и снижение скорости клубочковой фильтрации в популяции населения Нижегородского региона.

Терапия. 2023; 9(3): 36–43.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.3.36-43>

HYPERURICEMIA AND REDUCED GLOMERULAR FILTRATION RATE IN THE POPULATION AMONG NIZHNY NOVGOROD REGION INHABITANTS

BOROVKOVA N.YU.¹, KURASHIN V.K.¹, TOKAREVA A.S.¹, MAKAROVA E.V.¹, NEKRASOV A.A.¹, SAVITSKAYA N.N.², MIRONOV M.A.¹

¹Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Nizhny Novgorod

²Nizhny Novgorod Regional Center for Public Health and Medical Prevention

Abstract. There is information in the literature about the association of hyperuricemia (HU) with a wide range of chronic non-infectious diseases. At the same time, the prevalence of HU and its correlation with a decrease in glomerular filtration rate (GFR) among the population of the Nizhny Novgorod region has not been studied enough.

The aim of the research is to evaluate the prevalence of HU and its correlation with GFR decrease and some cardiovascular risk factors among the population of Nizhny Novgorod region.

Material and methods. 2501 persons aged 35–74 among the population of Nizhny Novgorod region were examined. In all of them anthropometric parameters, blood pressure and heart rate were measured. A laboratory study was carried out, it included measurement of indexes of the lipid spectrum, glucose, creatinine, uric acid (UA), acute phase proteins. GFR was calculated using the CKD-EPI formula. The binary logistic regression method was used to build a predictive model of HU risk.

Results. HU was detected in 23,1% of the adult population of the Nizhny Novgorod region. The group of respondents with HU had a worse metabolic and clinical profile comparatively to those individuals whose UA levels were within the normal range. GFR index in this category of persons turned out to be lower than in those surveyed who had no HU. The following factors turned out to be the most prognosticating for the risk of HU: reduced GFR in the respondent (OR 3,383; 95% CI: 2,334–4,903; $p < 0,001$), presence of arterial hypertension (OR 1,767; 95% CI: 1,384–2,254; $p < 0,001$), elevated levels of highly sensitive C-reactive protein (OR 1,936; 95% CI: 1,546–2,425; $p < 0,001$).

Conclusion. A significant number of Nizhny Novgorod region residents had an elevated level of UA. The risk factors most closely associated with HU were reduced GFR, presence of arterial hypertension, and elevated levels of highly sensitive C-reactive protein.

Key words: hyperuricemia, uric acid, chronic kidney disease, cardiovascular disease, risk factors.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Borovkova N.Yu., Kurashin V.K., Tokareva A.S., Makarova E.V., Nekrasov A.A., Savitskaya N.N., Mironov M.A. Hyperuricemia and reduced glomerular filtration rate in the population among Nizhny Novgorod region inhabitants.

Therapy. 2023; 9(3): 36–43.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.3.36-43>

ВВЕДЕНИЕ

Из литературы известно, что мочевая кислота (МК) представляет собой финальный продукт пуринового обмена, а также является значимым метаболитом, который выполняет функции защиты от оксидативного стресса и участвует в окислительно-восстановительных реакциях [1, 2]. Гиперурикемией (ГУ) принято считать повышение уровня МК в сыворотке крови выше 360 мкмоль/л (6 мг/дл) у женщин и 420 мкмоль/л (7 мг/дл) у мужчин [3]. Отмечается, что развитие ГУ – многофакторный процесс, в котором большую роль играют образ жизни, генетические и гендерно-возрастные особенности, а также влияние окружающей среды [4, 5].

Традиционно ГУ рассматривалась только как фактор риска развития подагры и подагрического артрита. Между тем к настоящему времени накоплены сведения о ее ассоциации с развитием инсулинорезистентности, сахарного диабета, дислипидемии, артериальной гипертензии (АГ), а также с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [6–8]. Актуальной эту проблему делает и то, что в последние десятилетия отмечается значимый рост распространенности ГУ среди населения развитых стран. Например, в США за период с 1960-х по 1990-е гг. частота ГУ удвоилась и составляет на данный момент 20% [9];

в КНР она увеличилась на 10% за последнее десятилетие и достигла 13,3% [10]. По данным крупномасштабных исследований, средняя мировая распространенность ГУ составляет 13,3% [11].

В ходе многих исследований отмечено, что ГУ повышает риск развития и прогрессирования хронической болезни почек [12]. Кроме этого, выявлена обратная зависимость между уровнем МК и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) [13].

Распространенность ГУ среди населения России впервые была оценена в условиях крупной репрезентативной выборки в 2012–2014 гг. в рамках исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) и на тот момент равнялась 16,8% [14]. Частота ГУ, функциональное состояние почек и их связь с основными факторами сердечно-сосудистого риска среди жителей Нижегородского региона до настоящего времени исследованы недостаточно.

Все вышеизложенное определяет необходимость продолжения исследований в данном направлении. Огромный интерес также представляет изучение связей ГУ с различными компонентами кардиоваскулярного риска.

Цель исследования – оценить распространенность ГУ и ее связь со снижением СКФ и некоторыми кардиоваскулярными факторами риска среди населения Нижегородского региона.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ходе исследования нами был обследован 2501 человек в возрасте 35–74 лет, отобранный из городского и сельского населения Нижегородского региона методом стратифицированной многоступенчатой случайной выборки. Оно проводилось в рамках третьего эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ 3 (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Протокол исследования был составлен ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России [15]. Он предполагал обследование населения Нижегородского региона, включенного в выборку, для выявления ССЗ, их факторов риска, других хронических неинфекционных заболеваний и оценку показателей здоровья.

Исследование получило одобрение Независимого этического комитета НМИЦ ТПМ. На каждого респондента оформлялось добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Обследуемый опрашивался с целью выявления хронических неинфекционных заболеваний, а также факторов риска их развития. Выполнялось антропометрическое исследование – измерение роста, веса, окружности талии (ОТ) и бедер, артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС). У каждого участника производился забор венозной крови с целью проведения спектра лабораторных исследований, включавший следующие показатели: общий холестерин (ОХС), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ), глюкоза, креатинин, МК, высокочувствительный С-реактивный белок (вЧСРБ), фибриноген.

ГУ регистрировалась при уровне МК более 360 мкмоль/л у женщин и более 420 мкмоль/л у мужчин [3].

Индекс висцерального ожирения (ИВО) рассчитывался по формуле Amato [15]: для мужчин – $OT [см] / (39,68 + (1,88 \times ИМТ [кг/м^2])) \times (ТГ [ммоль/л] / 1,03) \times (1,31 / ЛПВП [ммоль/л])$; для женщин – $OT [см] / (36,58 + (1,89 \times ИМТ [кг/м^2])) \times (ТГ [ммоль/л] / 0,81) \times (1,52 / ЛПВП [ммоль/л])$.

СКФ определялась по формуле СКД-ЕПИ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [17].

Полученные данные обрабатывались с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 26 (США). Оценка соответствия распределения количественных показателей закону нормального распределения производилась с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Количественные показатели, распределение которых отличалось от нормального, описывались с помощью значения медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). При сравнении групп применялся U-критерий Манна–Уитни.

Статистически значимый уровень различия регистрировался при $p < 0,05$.

Для построения прогностической модели риска ГУ использовался метод бинарной логистической регрессии. В ходе анализа выполнялось последовательное включение следующих переменных, имеющих зависимость с ГУ: наличие у респондента АГ, повышенный уровень ИВО (в возрасте 30–42 года – более 2,23; 42–52 года – более 1,92; 52–66 лет – более 1,93; в возрасте более 66 лет – более 2,00 [18]), уровень СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м², повышенный уровень ОХС (≥ 5 ммоль/л), повышенный уровень ТГ ($\geq 1,7$ ммоль/л), уровень вЧСРБ более 1,75 мг/л, уровень фибриногена более 3,14 г/л, возраст более 50 лет, наличие у респондента абдоминального ожирения (ОТ более 94 см у мужчин и более 80 см у женщин), ИМТ более 25 кг/м². С учетом возможности негативного влияния корреляции между предикторами на качество математической модели многофакторный анализ был проведен с использованием прямого метода пошагового включения переменных.

Вышеуказанные уровни возраста, вЧСРБ и фибриногена были получены с помощью анализа ROC-кривых. В ходе него были определены точки отсечения для исследуемых количественных переменных с учетом оптимального сочетания чувствительности и специфичности.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе полученных данных было установлено, что ГУ регистрировалась у 23,1% взрослого населения Нижегородского региона. Отмечена несколько бóльшая распространенность повышенного уровня МК среди городского контингента (23,4%), чем у жителей сельской местности (22,1%). Гендерно-возрастные особенности превалентности ГУ приведены на *рисунке*. Из него видно, что среди лиц мужского пола ГУ была распространена широко во всех возрастных категориях, несколько больше среди представителей молодого и среднего возраста. Анализируя аналогичный показатель у женщин, можно отметить, что у них молодом возрасте распространенность ГУ оказалась значимо ниже, чем у мужчин. С возрастом у лиц женского пола наблюдалась четкая тенденция к росту частоты ГУ, и в конечном итоге в старших возрастных стратах гендерные различия нивелировались.

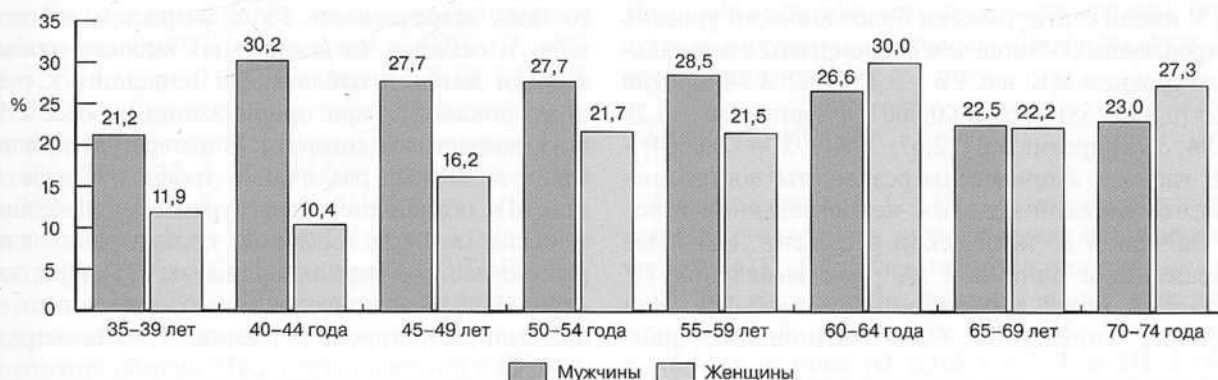
Сравнительная характеристика респондентов с выявленной ГУ и нормальным уровнем МК представлена в *таблице 1*. При анализе приведенных данных можно отметить, что обследуемые с ГУ были значимо старше тех, у которых этого нарушения не наблюдалось: 57 [47; 65] против 54 [44; 64] лет, $p < 0,0001$.

Таблица 1. Сравнительная характеристика исследованных респондентов с гиперурикемией и нормальным уровнем мочевой кислоты

Показатель	Группа без ГУ (n=1924)	Группа с ГУ (n=577)	p
Возраст, лет	54 [44; 64]	57 [47; 65]	0,003
МК, мкмоль/л	297,5 [255,9; 345,1]	446,3 [410,6; 493,9]	<0,001
Систолическое АД, мм рт.ст.	130,3 [120,0; 142,7]	136,0 [125,0; 149,7]	<0,001
Диастолическое АД, мм рт.ст.	84,6 [79,0; 91,0]	87,7 [81,7; 95,7]	<0,001
ЧСС, уд/мин	73,3 [66,3; 79,6]	75,0 [66,7; 82,3]	0,003
ИВО	1,60 [0,98; 2,55]	2,50 [1,61; 3,87]	<0,001
ИМТ, кг/м ²	27,35 [24,44; 30,86]	30,75 [27,60; 34,58]	<0,001
ОТ, см	93,0 [84,0; 102,0]	102,0 [95,0; 111,0]	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,7 [5,3; 6,3]	6,1 [5,5; 6,9]	<0,001
ОХС, ммоль/л	5,2 [4,5; 6,0]	5,6 [4,8; 6,3]	<0,001
ЛПНП, ммоль/л	3,38 [2,7; 4,41]	3,62 [2,83; 4,33]	<0,001
ЛПВП, ммоль/л	1,45 [1,22; 1,72]	1,30 [1,12; 1,55]	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,44 [1,01; 2,06]	2,01 [1,43; 2,81]	<0,001
ВЧ-СРБ, мг/л	1,69 [0,85; 3,58]	3,18 [1,62; 5,58]	<0,001
Фибриноген, г/л	3,07 [2,67; 3,54]	3,28 [2,84; 3,78]	<0,001
СКФ по СКД-EPI, мл/мин/1,73 м ²	90,27 [80,14; 99,17]	81,10 [68,32; 92,64]	<0,001

Примечание: АД – артериальное давление; ВЧ-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ГУ – гиперурикемия; ИВО – индекс висцерального ожирения; ИМТ – индекс массы тела; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; МК – мочевая кислота; ОТ – окружность талии; ОХС – общий холестерин; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СКД-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

Рис. Распространенность гиперурикемии в различных гендерно-возрастных группах исследованных пациентов Нижегородской области (n=2501)



При анализе СКФ было установлено, что у лиц с повышенным уровнем МК этот показатель функции почек был ниже, чем у обследуемых с нормальным ее значением: 81,10 [68,32; 92,64] против 90,27 [80,14; 99,17] мл/мин/1,73 м², p <0,0001).

Такие факторы риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, как уровень систолического и диастолического АД, а также ЧСС оказались более выраженными у лиц с повышенным уровнем МК [19–21].

Известно, что ИВО служит новым интегральным показателем, учитывающим ОТ, ИМТ, уровни ТГ и ЛПВП и характеризующим выраженность влияния висцеральной жировой ткани на метаболические

процессы в организме [22]. Повышение показателя ИВО приводит к значительному увеличению риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий [23]. При анализе этого показателя было выявлено, что лица с ГУ имели значимо больший ИВО, чем те, у которых уровень МК находился в нормальных пределах: 2,50 [1,61; 3,87] против 1,60 [0,98; 2,55], p <0,0001. При сравнении ИМТ (30,75 [27,60; 34,58] против 27,35 [24,44; 30,86] кг/м², p <0,0001), ОТ (102,0 [95,0; 111,0] против 93,0 [84,0; 102,0] см, p <0,0001) и уровня глюкозы венозной плазмы (6,1 [5,5; 6,9] против 5,7 [5,3; 6,3] ммоль/л) также получены данные о более неблагоприятном метаболическом профиле у лиц, имеющих ГУ.

Из литературы известно, что существует четкая положительная взаимосвязь между уровнями ОХС, ЛПНП, ТГ и риском развития и прогрессирования ССЗ; ЛПВП, в свою очередь, обладают определенным протективным эффектом в отношении сердечно-сосудистых исходов [24–26]. Оценивая различия в липидном спектре лиц с ГУ и нормальным уровнем МК в популяции Нижегородского региона, можно констатировать, что у участников исследования с ГУ были статистически значимо повышены уровни атерогенных фракций: ОХС (5,6 [4,8; 6,3] против 5,2 [4,5; 6,0] ммоль/л, $p < 0,0001$), ЛПНП (3,62 [2,83; 4,33] против 3,38 [2,7; 4,41] ммоль/л, $p < 0,0001$), ТГ (2,01 [1,43; 2,81] против 1,44 [1,01; 2,06], $p < 0,0001$), а также снижен уровень антиатерогенных ЛПВП (1,30 [1,12; 1,55] против 1,45 [1,22; 1,72], $p < 0,0001$).

вЧСРБ является лабораторным показателем, способным различать изменения концентрации СРБ в крови в диапазоне нормальных значений (менее 5 мг/л). Необходимость применения этого метода анализа обусловлена тем, что процесс сосудистого воспаления, связанный с развитием атеросклероза, сопровождается незначительными колебаниями СРБ [27, 28]. В ряде исследований продемонстрирована прогностическая значимость определения вЧСРБ и другого маркера острой фазы, фибриногена, для комплексной оценки сердечно-сосудистого риска [29, 30]. В ходе анализа имеющихся данных, было обнаружено, что лица с ГУ имели статистически более высокий уровень острофазовых белков, чем респонденты с нормальным уровнем МК: вЧСРБ – 3,18 [1,62; 5,58] против 1,69 [0,85; 3,58] мг/л, $p < 0,0001$; фибриноген – 3,28 [2,84; 3,78] против 3,07 [2,67; 3,54] г/л, $p < 0,0001$.

В таблице 2 приведены результаты построения прогностической модели с использованием метода бинарной логистической регрессии. Наиболее выраженным влиянием на риск выявления ГУ обладали такие особенности респондента, как наличие сниженной СКФ (отношение шан-

сов (ОШ) 3,383, 95% доверительный интервал (ДИ): 2,334–4,903; $p < 0,001$), АГ (ОШ 1,767, 95% ДИ: 1,384–2,254; $p < 0,001$) и уровень вЧСРБ более 1,75 мг/л (ОШ 1,936; 95% ДИ: 1,546–2,425; $p < 0,001$). Несколько меньший вклад вносили такие факторы риска, как наличие у респондента абдоминального ожирения (ОШ 1,982; 95% ДИ: 1,399–2,808; $p < 0,001$) и повышенный ИВО (ОШ 1,816; 95% ДИ: 1,471–2,241; $p < 0,001$). Стоит отметить, что при включении в анализ ИВО как интегрального показателя, статистическая значимость повышенного уровня ТГ упала, и этот фактор риска выбыл из дальнейших расчетов. Примечательно и то, что на начальных этапах анализа принадлежность респондента к возрастной группе более 50 лет выступала фактором риска ГУ, но при приближении к последнему шагу связь с возрастом стала обратной. Объяснение этому парадоксу можно найти в работе С.А. Шальной с соавт.: вклад возраста становится гораздо менее значимым при включении в полную регрессионную модель остальных факторов риска ГУ [14].

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашей работы свидетельствуют о достаточно широкой распространенности ГУ среди населения Нижегородского региона: почти каждый четвертый житель от 35 до 74 лет имеет нарушение обмена МК. Выявлено, что среди лиц мужского пола встречаемость ГУ с возрастом меняется мало и остается на достаточно высоком уровне, а среди женщин наблюдается тенденция к росту этого показателя при приближении к более старшим возрастным когортам. В литературе причина таких гендерных различий в уровнях сывороточной МК объясняется урикозурическим действием женских половых гормонов, концентрация которых снижается в период менопаузы [31]. При этом Anton F.M. et al. приводят доказательства того, что введение эстрогенов, а именно 17-бета-эстради-

Таблица 2. Ассоциации между гиперурикемией и некоторыми сердечно-сосудистыми факторами риска в модели множественной логистической регрессии

Переменная	p	ОШ	95% ДИ	
Артериальная гипертензия	0,000	1,767	1,384	2,254
Возраст более 50 лет	0,001	0,677	0,537	0,853
СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м ²	0,000	3,383	2,334	4,903
Повышенный уровень ОХС	0,000	1,550	1,220	1,969
вЧСРБ более 1,75 мг/л	0,000	1,936	1,546	2,425
Фибриноген более 3,14 г/л	0,026	1,268	1,028	1,564
Абдоминальное ожирение	0,000	1,982	1,399	2,808
ИМТ более 25 кг/м ²	0,036	1,461	1,024	2,084
Повышенный ИВО	0,000	1,816	1,471	2,241
Константа	0,000	0,032		

Примечание: вЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ГУ – гиперурикемия; ИВО – индекс висцерального ожирения; ИМТ – индекс массы тела; ОХС – общий холестерин; ОШ – отношение шансов; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

ола, значимо не влияло на сывороточные уровни МК [32]. С другой стороны, в работе Jung J.H. et al., посвященной исследованию влияния заместительной гормональной терапии на уровни МК у женщин в период менопаузы, показано, что применение комбинированных (эстроген + прогестаген) препаратов вызывало снижение уровня МК ($-0,38 \pm 0,29$ мг/дл, $p < 0,001$), однако использование исключительно эстрогенов, а также тиболона не приводило к значимым статистическим различиям по этому показателю [33]. Все вышеперечисленное, вероятно, указывает на больший вклад прогестагенов в механизмы снижения сывороточной МК у женщин молодого и среднего возраста.

Найденная ассоциация снижения СКФ у лиц с ГУ может иметь двойственную причину. С одной стороны, ухудшение почечной функции неизбежно влечет за собой нарушение выведения МК и увеличение ее концентрации в крови [34]. С другой же стороны, в литературе есть сведения о повышении риска возникновения и прогрессирования ХБП у лиц с ГУ. Так, в работе Li L. et al. продемонстрировано, что ГУ значимо повышает шанс выявления ХБП у обследуемых, ранее не имевших нарушений функции почек (ОШ 2,35; 95% ДИ: 1,59–3,46) [35]. ГУ также ассоциируется и с повышенным риском острого почечного повреждения (ОПП). В исследовании Kang M.W. et al. было установлено, что в группе госпитализированных пациентов с повышенным уровнем МК (более 6,7 мг/дл у мужчин и более 5,4 мг/дл у женщин) значимо увеличен риск возникновения ОПП (у мужчин – ОШ 3,2; 95% ДИ: 2,55–4,10; $p < 0,001$; у женщин – ОШ 3,1; 95% ДИ: 2,40–4,10; $p < 0,001$), а также неполного восстановления почечной функции (у мужчин – ОШ 2,0; 95% ДИ: 1,32–3,04; $p = 0,001$; у женщин – ОШ 2,4; 95% ДИ: 1,43–3,96; $p = 0,001$) [36].

Было выявлено, что лица с ГУ имели более высокие уровни АД и ЧСС, а также ОХС, ЛПНП, ТГ, что повышает их общий сердечно-сосудистый риск. В сравнении с группой, интактной в отношении нарушения обмена МК, у респондентов с ГУ оказались более высокими показатели ИВО, ИМТ, ОТ, глюкозы крови, что свидетельствует о худшем метаболическом профиле у данной категории лиц и может быть связано с повышенным риском развития инсулинорезистентности и нарушений углеводного обмена, а также неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [37].

Относительно повышенный уровень острофазовых белков, в особенности вЧСРБ, может характеризовать более высокую активность сосу-

дистого воспаления у лиц с нарушением обмена МК, что обуславливает прогрессирование атеросклероза и повышение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. В работе Cheng J.M. et al. приводятся данные о статистически более значимом риске MACE (Major Adverse Cardiac Events – основные неблагоприятные сердечные события: смерть от любой причины, острый коронарный синдром, незапланированная коронарная реваскуляризация) в течение следующего года у лиц с вЧСРБ более 3 мг/дл, чем у тех обследуемых, среди которых уровень этого маркера составлял менее 1 мг/дл (относительный риск 2,17; 95% ДИ: 1,01–4,67; $p = 0,046$). В том же исследовании было показано, что у группы с более высокими показателями вЧСРБ большим оказалось и число атеросклеротических бляшек ($p = 0,002$), а также их объем ($p = 0,002$) [38].

Обнаруженные в ходе регрессионного анализа ассоциации ГУ с такими факторами риска, как ожирение (абдоминальное и по ИМТ), АГ, повышенный уровень ОХС, а также заболевания почек, согласуются с результатами крупномасштабных общероссийских исследований [14].

Учитывая рост распространенности ГУ среди населения развитых стран [39], требуется дальнейшая работа в отношении изучения связей между нарушениями обмена МК и факторами риска и прогрессирования сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний. На основании полученных данных должны быть актуализированы программы профилактики ГУ среди населения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значительная доля (23,1%) исследованных жителей Нижегородского региона имела повышенный уровень МК. Наиболее тесно ассоциированными с ГУ оказались такие факторы риска, как сниженная СКФ (ОШ 3,383; 95% ДИ: 2,334–4,903; $p < 0,001$), наличие АГ (ОШ 1,767; 95% ДИ: 1,384–2,254; $p < 0,001$) и повышенный уровень вЧСРБ (ОШ 1,936; 95% ДИ 1,546–2,425; $p < 0,001$). Группа респондентов с ГУ обладала худшим метаболическим и клиническим профилем относительно тех лиц, у которых уровень МК находится в пределах нормальных значений. Все это определяет необходимость дальнейшей работы по изучению ГУ, а также актуализации программ профилактики данного нарушения, изучения распространенности ХБП у таких лиц.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Giantzounis G.K., Tsimoyiannis E.C., Kappas A.M. et al. Uric acid and oxidative stress. *Curr Pharm Des.* 2005; 11(32): 4145–51. <https://dx.doi.org/10.2174/138161205774913255>.
2. Chen F., Yuan L., Xu T. et al. Association of hyperuricemia with 10-year atherosclerotic cardiovascular disease risk among Chinese adults and elders. *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 19(11): 6713. <https://dx.doi.org/10.3390/ijerph19116713>.


3. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. с соавт. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(3): 149–218. [Kobalava Z.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology. 2020; 25(3): 149–218 (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>. EDN: TCRBRB.
4. Pascart T., Liote F. Gout: State of the art after a decade of developments. *Rheumatology (Oxford)*. 2019; 58(1): 27–44. <https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/key002>.
5. Song P., Wang H., Xia W. et al. Prevalence and correlates of hyperuricemia in the middle-aged and older adults in China. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 4314. <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-22570-9>.
6. Stewart D.J., Langlois V., Noone D. Hyperuricemia and hypertension: Links and risks. *Integr Blood Press Control*. 2019; 12: 43–62. <https://dx.doi.org/10.2147/IBPC.S184685>.
7. Yip K., Cohen R.E., Pillinger M.H. Asymptomatic hyperuricemia: is it really asymptomatic? *Curr Opin Rheumatol*. 2020; 32(1): 71–79. <https://dx.doi.org/10.1097/BOR.0000000000000679>.
8. Waheed Y., Yang F., Sun D. Role of asymptomatic hyperuricemia in the progression of chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Korean J Intern Med*. 2021; 36(6): 1281–93. <https://dx.doi.org/10.3904/kjim.2020.340>.
9. Chen-Xu M., Yokose C., Rai S.K. et al. Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007–2016. *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71(6): 991–99. <https://dx.doi.org/10.1002/art.40807>.
10. Liu R., Han C., Wu D. et al. Prevalence of hyperuricemia and gout in Mainland China from 2000 to 2014: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 762820. <https://dx.doi.org/10.1155/2015/762820>.
11. Швабская О.Б., Измайлова О.В., Карамнова Н.С. с соавт. Гиперурикемия: особенности рациона питания. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2021; 17(6): 889–899. [Shvabskaia O.B., Izmailova O.V., Karamnova N.S. et al. Hyperuricemia: Features of the Diet. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021; 17(6): 889–899 (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2021-12-04>. EDN: AXQSCI.
12. Srivastava A., Kaze A.D., McMullan C.J. et al. Uric acid and the risks of kidney failure and death in individuals with CKD. *Am J Kidney Dis*. 2018; 71(3): 362–70. <https://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.08.017>.
13. Oliveira I.D., Mintem G.C., Oliveira P.D. et al. Uric acid is independent and inversely associated to glomerular filtration rate in young adult Brazilian individuals. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020; 30(8): 1289–98. <https://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2020.04.016>.
14. Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонов Г.В. с соавт. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции [результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ]. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014; 10(2): 153–159. [Shalnova S.A., Deev A.D., Artamonov G.V. et al. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population [results of ESSE-RF EPIDEMIOLOGICAL study]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014; 10(2): 153–159 (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159>. EDN: SCOUHN.
15. Драпкина О.М., Шальнова С.А., Имаева А.Э. с соавт. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации. Третье исследование (ЭССЕ-РФ-3). Обоснование и дизайн исследования. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022; 21(5): 48–57. [Drapkina O.M., Shalnova S.A., Imayeva A.E. et al. Epidemiology of cardiovascular diseases in regions of Russian Federation. Third survey [ESSE-RF-3]. Rationale and study design. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022; 21(5): 48–57 (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3246>. EDN EZUGUW.
16. Amato M.C., Giordano C., Galia M. et al. Visceral adiposity index: A reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care*. 2010; 33(4): 920–22. <https://dx.doi.org/10.2337/dc09-1825>.
17. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H. et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009; 150(9): 604–12. <https://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>.
18. Amato M.C., Giordano C., Pitrone M. et al. Cut-off points of the visceral adiposity index (VAI) identifying a visceral adipose dysfunction associated with cardiometabolic risk in a Caucasian Sicilian population. *Lipids Health Dis*. 2011; 10: 183. <https://dx.doi.org/10.1186/1476-511X-10-183>.
19. Vidal-Petiot E., Ford I., Greenlaw N. et al. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: An international cohort study. *Lancet*. 2016; 388(10056): 2142–52. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31326-5](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31326-5).
20. Yang W.Y., Melgarejo J.D., Thijs J.L. et al. Association of office and ambulatory blood pressure with mortality and cardiovascular outcomes. *JAMA*. 2019; 322(5): 409–20. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2019.9811>.
21. Tadic M., Cuspidi C., Grassi G. Heart rate as a predictor of cardiovascular risk. *Eur J Clin Invest*. 2018; 48(3). <https://dx.doi.org/10.1111/eci.12892>.
22. Han M., Qin P., Li Q. et al. Chinese visceral adiposity index: A reliable indicator of visceral fat function associated with risk of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2021; 37(2): e3370. <https://dx.doi.org/10.1002/dmrr.3370>.
23. Hamzeh B., Pasdar Y., Mirzaei N. et al. Visceral adiposity index and atherogenic index of plasma as useful predictors of risk of cardiovascular diseases: evidence from a cohort study in Iran. *Lipids Health Dis*. 2021; 20(1): 82. <https://dx.doi.org/10.1186/s12944-021-01505-w>.
24. Neaton J.D., Blackburn H., Jacobs D. et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med*. 1992; 152(7): 1490–500.
25. Esan O., Wierzbicki A.S. Triglycerides and cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol*. 2021; 36(4): 469–77. <https://dx.doi.org/10.1097/HCO.0000000000000862>.
26. Chapman M.J., Ginsberg H.N., Amarenco P. et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: Evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011; 32(11): 1345–61. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr112>.
27. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018; 23(6): 7–122. [Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018; 23(6): 7–122 (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122>. EDN: XSLTTF.
28. Badimon L., Pena E., Arderiu G. et al. C-reactive protein in atherothrombosis and angiogenesis. *Front Immunol*. 2018; 9: 430. <https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2018.00430>.
29. Zhang W., Speiser J.L., Ye F. et al. High-sensitivity C-reactive protein modifies the cardiovascular risk of lipoprotein(a): Multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2021; 78(11): 1083–94. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.016>.
30. Surma S., Banach M. Fibrinogen and atherosclerotic cardiovascular diseases – Review of the literature and clinical studies. *Int J Mol Sci*. 2021; 23(1): 193. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms23010193>.
31. Robinson P.C. Gout – An update of aetiology, genetics, co-morbidities and management. *Maturitas*. 2018; 118: 67–73. <https://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.10.012>.

32. Anton F.M., Garcia Puig J., Ramos T. et al. Sex differences in uric acid metabolism in adults: evidence for a lack of influence of estradiol-17 beta [E2] on the renal handling of urate. *Metabolism*. 1986; 35(4): 343–48. [https://dx.doi.org/10.1016/0026-0495\(86\)90152-6](https://dx.doi.org/10.1016/0026-0495(86)90152-6).
33. Jung J.H., Song G.G., Lee Y.H. et al. Serum uric acid levels and hormone therapy type: A retrospective cohort study of postmenopausal women. *Menopause*. 2018; 25(1): 77–81. <https://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000000953>.
34. Yanai H., Adachi H., Hakoshima M. et al. Molecular biological and clinical understanding of the pathophysiology and treatments of hyperuricemia and its association with metabolic syndrome, cardiovascular diseases and chronic kidney disease. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(17): 9221. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms22179221>.
35. Li L., Yang C., Zhao Y. et al. Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease?: A systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies. *BMC Nephrol*. 2014; 15: 122. <https://dx.doi.org/10.1186/1471-2369-15-122>.
36. Kang M.W., Chin H.J., Joo K.W. et al. Hyperuricemia is associated with acute kidney injury and all-cause mortality in hospitalized patients. *Nephrology (Carlton)*. 2019; 24(7): 718–24. <https://dx.doi.org/10.1111/nep.13559>.
37. Wei J., Liu X., Xue H. et al. Comparisons of visceral adiposity index, body shape index, body mass index and waist circumference and their associations with diabetes mellitus in adults. *Nutrients*. 2019; 11(7): 1580. <https://dx.doi.org/10.3390/nu11071580>.
38. Cheng J.M., Oemrawsingh R.M., Garcia-Garcia H.M. et al. Relation of C-reactive protein to coronary plaque characteristics on grayscale, radiofrequency intravascular ultrasound, and cardiovascular outcome in patients with acute coronary syndrome or stable angina pectoris [from the ATHEROREMO-IVUS study]. *Am J Cardiol*. 2014; 114(10): 1497–503. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.08.013>.
39. Roman Y.M. The Daniel K. Inouye College of Pharmacy Scripts: Perspectives on the epidemiology of gout and hyperuricemia. *Hawaii J Med Public Health*. 2019; 78(2): 71–76.

Поступила/Received: 07.12.2022

Принята в печать/Accepted: 07.04.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

 **Наталья Юрьевна Боровкова**, д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. E-mail: borovkov-nn@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7581-4138>

Владимир Константинович Курашин, аспирант кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. E-mail: kurashin-vk@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3730-583>

Анастасия Сергеевна Токарева, ассистент кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. E-mail: toktokareva@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0640-6848>

Екатерина Вадимовна Макарова, д.м.н., доцент, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гериатрии им. К.Г. Никулина ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. E-mail: e_makarova@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4394-0687>

Алексей Анатольевич Некрасов, д.м.н., доцент, зав. кафедрой факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. E-mail: anekrassov@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3325-4405>

Наталья Николаевна Савицкая, главный врач ГБУЗ НО «Нижегородский областной центр общественного здоровья и медицинской профилактики». Адрес: 603136, г. Нижний Новгород, ул. Ванеева, д. 209, к. 1а. e-mail: savickaya.natalya.nn@mail.ru

Михаил Александрович Миронов, студент ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. E-mail: mironovdoctor@gmail.com

ABOUT THE AUTHORS:

Natalya Yu. Borovkova, MD, associate professor, professor of the Department of hospital therapy and general medical practice named after V.G. Vogralik, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 603005, Nizhny Novgorod, 10/1 Minina i Pozharskogo Sq. E-mail: borovkov-nn@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7581-4138>

Vladimir K. Kurashin, postgraduate student of the Department of hospital therapy and general medical practice named after V.G. Vogralik, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 603005, Nizhny Novgorod, 10/1 Minina i Pozharskogo Sq. E-mail: kurashin-vk@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3730-583>

Anastasia S. Tokareva, assistant at the Department of hospital therapy and general medical practice named after V.G. Vogralik, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 603005, Nizhny Novgorod, 10/1 Minina i Pozharskogo Sq. E-mail: toktokareva@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0640-6848>

Ekaterina V. Makarova, MD, associate professor, head of the Department of propaedeutics of internal diseases and geriatrics named after K.G. Nikulin, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 603005, Nizhny Novgorod, 10/1 Minina i Pozharskogo Sq. E-mail: e_makarova@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4394-0687>

Alexey A. Nekrasov, MD, associate professor, head of the Department of faculty and polyclinic therapy, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 603005, Nizhny Novgorod, 10/1 Minina i Pozharskogo Sq. E-mail: anekrassov@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3325-4405>

Natalya N. Savitskaya, chief physician of Nizhny Novgorod Regional Center for Public Health and Medical Prevention. Address: 603136, Nizhny Novgorod, 209/1a Vaneeva Str. E-mail: savickaya.natalya.nn@mail.ru

Mikhail A. Mironov, student of Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 603005, Nizhny Novgorod, 10/1 Minina i Pozharskogo Sq. E-mail: mironovdoctor@gmail.com

© Коллектив авторов, 2023

АНАЛИЗ МАРКЕРОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ИСХОДАМИ В ПРОЦЕССЕ ГОСПИТАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

М.А. КАРНАУШКИНА¹, Р.Э.-П. БАЙСУЛТАНОВА¹, Э.М. ОСМАНОВ², С.М. АКАЕВА³, Л.Р. ЭЛЬЖУРКАЕВА⁴, М.Р. ТОКАЕВА⁵

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования, г. Москва

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)» Минздрава России

³ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр № 2 Департамента здравоохранения города Москвы» Минздрава России

⁴ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет им. А.А. Кадырова» Министерства науки и высшего образования,

г. Грозный

⁵ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова» Министерства науки и высшего образования, г. Нальчик



Аннотация. Сахарный диабет (СД) – один из наиболее значимых факторов риска развития и тяжелого течения внебольничной пневмонии (ВП) среди взрослого населения из числа хронических заболеваний.

Цель – установить факторы, ассоциированные с неэффективностью стартовой эмпирической антибактериальной терапии (АБТ), с развитием острых диабетических и недиабетических осложнений в процессе терапии ВП, среди госпитализированных пациентов с СД 2-го типа.

Материал и методы. В проспективном интервенционном одноцентровом исследовании приняли участие 54 пациента с ВП, ассоциированной с СД 2-го типа, госпитализированных в пульмонологическое отделение ГБУ «Республиканская клиническая больница имени Ш.Ш. Эпендиева» (г. Грозный) в период с 01.01. по 01.07.2019.

Результаты. Среди пациентов эффективная стартовая эмпирическая АБТ ВП наблюдалась в 46,3% (25/54), неэффективная С в 53,7% (29/54) случаев. Выявлены факторы, ассоциированные с неэффективностью стартовой эмпирической АБТ ВП, к которым относятся поздняя госпитализация ($p=0,027$), грамотрицательная бактериальная флора ($p=0,028$), наличие сопутствующих хронических заболеваний ($p=0,032$), хронических осложнений СД ($p=0,009$), гликированный гемоглобин при поступлении $\geq 11\%$ ($p=0,01$). Инсулинотерапия в анамнезе выступает в этом случае протективным фактором ($p=0,018$). С развитием острых недиабетических осложнений ассоциированы тяжесть ВП ($p=0,02$), ХОБЛ ($p=0,019$), острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе ($p=0,034$), отсутствие эффекта от стартовой эмпирической АБТ ВП ($p=0,008$), гликированный гемоглобин при поступлении $\geq 11\%$ ($p=0,037$), стаж СД 2-го типа ($p=0,049$). С развитием острых диабетических осложнений ассоциированы тяжесть ВП ($p=0,025$), неизвестная этиология ВП ($p=0,049$), ХБП ($p=0,039$), гликированный гемоглобин при поступлении $\geq 11\%$ ($p=0,012$), инсулинотерапия в анамнезе ($p=0,02$), острые недиабетические ($p=0,033$) и хронические диабетические осложнения ($p=0,048$).

Заключение. В результате исследования выявлены факторы, ассоциированные с неэффективностью стартовой эмпирической АБТ ВП среди госпитализированных пациентов с СД 2 типа, а также факторы, ассоциированные с развитием острых диабетических и недиабетических осложнений в процессе терапии ВП.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, сахарный диабет, факторы риска, антибиотикотерапия, осложнения сахарного диабета.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: М.А. Карнаушкина, Р.Э.-П. Байсултанова, Э.М. Османов, С.М. Акаева, Л.Р. Эльжуркаева, М.Р. Токаева. Анализ маркеров, ассоциированных с неблагоприятными клиническими исходами в процессе госпитальной терапии внебольничной пневмонии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Терапия. 2023; 9(3): 44–51.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.3.44-51>

ANALYSIS OF MARKERS ASSOCIATED WITH UNFAVORABLE CLINICAL OUTCOMES IN THE PROCESS OF HOSPITAL THERAPY OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

KARNAUSHKINA M.A.¹, BAISULTANOVA R.E.-P.¹, OSMANOV E.M.², AKAJEVA S.M.³, ELZHURKAEVA L.R.⁴, TOKAEVA M.R.⁵

¹Peoples' Friendship University of Russia of the Ministry of Science and Higher Education, Moscow

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University) of the Ministry of Health of Russia

³Consultative and Diagnostic Center No. 2 of the Department of Healthcare of Moscow of the Ministry of Healthcare of Russia

⁴A.A. Kadyrov Chechen State University of the Ministry of Science and Higher Education, Grozny

⁵Kh.M. Berbekov Kabardino-Balkarian State University of the Ministry of Science and Higher Education, Nalchik

Abstract. From chronic diseases diabetes mellitus (DM) C is one of the most significant risk factors for the development and severe course of community-acquired pneumonia (CAP) among the adult population.

The aim of the research is to find the factors associated with the ineffectiveness of initial empiric antibiotic therapy (ABT), with the development of acute diabetic and non-diabetic complications during CAP therapy among hospitalized patients with type 2 DM.

Material and methods. A prospective interventional single-center study involved 54 patients with CAP associated with type 2 diabetes mellitus. They were hospitalized in the Department of pulmonology of Sh.Sh. Ependiev Republican Clinical Hospital (Grozny) in the period from 01/01/2019 up to 07/01/2019.

Results. Among patients, an effective starting empiric ABT of EAP was observed in 46.3% (25/54), ineffective C in 53.7% (29/54) of cases. The factors associated with the ineffectiveness of the initial empiric ABT of EAP were identified. They include late hospitalization ($p=0,027$), gram-negative bacterial flora ($p=0,028$), presence of concomitant chronic diseases ($p=0,032$), chronic complications of DM ($p=0,009$), glycated hemoglobin at admission to the hospital $\geq 11\%$ ($p=0,01$). Insulin therapy in anamnesis in this case plays a role of a protective factor ($p=0,018$). The severity of CAP ($p=0,02$), COPD ($p=0,019$), acute cerebrovascular accident in anamnesis ($p=0,034$), lack of effect from starting empirical ABT of CAP ($p=0,008$), glycated hemoglobin at admission $\geq 11\%$ ($p=0,037$), experience of type 2 diabetes ($p=0,049$) are associated with the development of acute non-diabetic complications. The severity of CAP ($p=0,025$), unknown etiology of CAP ($p=0,049$), CKD ($p=0,039$), glycated hemoglobin at admission $\geq 11\%$ ($p=0,012$), insulin therapy in anamnesis ($p=0,02$), acute non-diabetic ($p=0,033$) and chronic diabetic complications ($p=0,048$) are associated with the development of acute diabetic complications.

Conclusion. As a result of the study, factors associated with the ineffectiveness of the initial empiric ABT of CAP among hospitalized patients with type 2 diabetes, as well as factors associated with the development of acute diabetic and non-diabetic complications during CAP therapy, were identified.

Key words: community-acquired pneumonia, diabetes mellitus, risk factors, antibiotic therapy, complications of diabetes mellitus.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Karnaushkina M.A., Baisultanova R.E.-P., Osmanov E.M., Akaeva S.M., Elzhurkaeva L.R., Tokaeva M.R. Analysis of markers associated with unfavorable clinical outcomes in the process of hospital therapy of community-acquired pneumonia in patients with type 2 diabetes mellitus. Therapy. 2023; 9(3): 44–51.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.3.44-51>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Внебольничная пневмония (ВП) является наиболее распространенным острым инфекционным заболеванием с высокой смертностью [1]. В России заболеваемость ВП в 2021 г. была на уровне 1366,6

случаев на 100 тыс. всего населения (1 997 536 человек) [2]. Частота госпитализации при ВП многократно возрастает среди лиц с факторами риска [3].

Сахарный диабет – один из наиболее значимых факторов риска развития и тяжелого течения ВП среди взрослого населения из числа хронических

заболеваний [4, 5]. Согласно данным Федерального регистра сахарного диабета РФ по состоянию на начало 2021 г., количество больных СД составило в нашей стране 4 799 552 человека (3,23% населения), включая 4,43 млн (92,5%) пациентов с СД 2-го типа (СД 2). При этом наблюдается быстрый рост числа новых случаев диабета [6].

Пневмонии у пациентов с СД отличаются более высоким риском развития осложнений, они склонны к затяжному течению и часто сопровождаются выраженной и длительной декомпенсацией коморбидной патологии [7, 8].

Клинические исходы ВП среди пациентов с СД 2 зависят от различных факторов, выявление которых позволит предотвратить развитие неблагоприятных последствий и оптимизировать процесс терапии. Такие факторы риска служат основой для разработки системы поддержки принятия врачебных решений, позволяющих врачу на основе индивидуальных клинико-лабораторных и других данных о пациенте выстроить правильную тактику ведения больного.

В настоящее время недостаточно изученным остается вопрос о том, какие клинико-лабораторные маркеры и их ассоциации снижают вероятность эффективности стартовой эмпирической антибактериальной терапии (АБТ) ВП среди пациентов с СД 2, увеличивают вероятность развития острых диабетических и недиабетических осложнений.

Цель исследования – установить факторы, ассоциированные с неэффективностью стартовой эмпирической АБТ, а также с развитием острых диабетических и недиабетических осложнений в процессе терапии ВП среди госпитализированных пациентов с СД 2.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

По дизайну исследование было *проспективным интервенционным одноцентровым*. В нем приняли участие 54 пациента с ВП, ассоциированной с СД 2, госпитализированных в пульмонологическое отделение ГБУ «Республиканская клиническая больница имени Ш.Ш. Эпендиева» (г. Грозный) в период с 01.01. по 01.07.2019.

Критерии включения: наличие диагноза ВП; возраст 18 лет и старше; информированное согласие пациента.

Критерии исключения: возраст до 18 лет и выше 89 лет; СД 1-го типа; отказ пациента от участия в исследовании.

Диагноз ВП подтверждался в соответствии с критериями, указанными в клинических рекомендациях по лечению этого заболевания [9]. Тяжесть ВП определялась с использованием критериев IDSA/ATS. Диагноз СД 2 основывался на анамнестических данных, подтвержденных

медицинской документацией, либо учитывался в случае, если пациенту было назначено лечение пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) или инсулином. Наличие осложнений СД 2 определялось в соответствии «Алгоритмом специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [10]. Стартовая этиотропная АБТ назначалась согласно клиническим рекомендациям по лечению ВП с учетом факторов риска, аллергических реакций на АБП, сопутствующих болезней [9].

Всем больным ВП, ассоциированной с СД 2, при поступлении назначались препараты инсулина в соответствии с Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным СД [10]. Дозу инсулина подбирали так, чтобы достичь индивидуальных целевых показателей гликемического контроля.

До назначения системных АБП у пациентов собирались образцы свободно отделяемой или при необходимости индуцированной мокроты, перед началом искусственной вентиляции легких (ИВЛ) – трахеальный аспират. При тяжелой ВП отбирались два образца венозной крови из разных периферических вен. Собранные образцы направлялись в локальную лабораторию для культурального исследования.

Статистический анализ данных: количественные признаки, соответствующие нормальному распределению, представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD), 25%-ного и 75%-ного квартилей, качественные признаки – в виде абсолютных чисел и долей. Расчет показателей отношения шансов (ОШ) для бинарного признака проводился при помощи построения четырехпольных таблиц сопряженности с расчетом критерия χ^2 Пирсона. В случае невыполнения условия применимости критерия χ^2 Пирсона (независимость групп, более 25% ячеек в четырехпольной таблице сопряженности имеют ожидаемую частоту менее 5), выполнялся расчет критерия Фишера (2p(F)). Для количественного признака (возраст) ОШ рассчитывалось посредством логистического регрессионного анализа. Статистический анализ производился с использованием программы IBM SPSS Statistics 23.0.

Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (протокол от 17.06.2021 г. № 30).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-демографические и анамнестические характеристики исследованных больных ВП, ассоциированной с СД 2, приведены в *таблице 1*.

Среди пациентов с СД 2 эффективная стартовая эмпирическая АБТ ВП наблюдалась в 46,3%

(25/54) случаев, неэффективная – в 53,7% (29/54). Отсутствие эффективности стартовой эмпирической АБТ было ассоциировано с госпитализацией позже третьих суток от начала болезни, грамотрицательной бактериальной флорой, наличием хронических осложнений СД 2, уровнем гликированного гемоглобина при поступлении $\geq 11\%$, наличием значимых сопутствующих заболеваний, в том числе сердечной недостаточности (табл. 2).

Отметим, что инсулинотерапия в анамнезе, в отличие от других перечисленных факторов риска, увеличивает вероятность успешной эмпирической АБТ ВП на 79,6%.

Среди пациентов с СД 2 острые недиабетические осложнения в процессе терапии ВП развились в 29,6% (16/54) случаев, лечение прошло без осложнений у 70,4% (38/54) больных. Установлены факторы риска, ассоциированные с развитием острых недиабетических осложнений в процессе терапии ВП у пациентов с СД 2. Так, у пациентов с СД 2, госпитализированных с тяжелой ВП, риск развития недиабетических осложнений в процессе лечения в 6 раз выше, по сравнению с больными СД 2, госпитализированными с нетяжелой ВП. При наличии ХОБЛ риск развития осложнений возрастает в 5 раз, при ОНМК в анамнезе – в

Таблица 1. Клинико-демографическая и анамнестическая характеристика исследованных пациентов с внебольничной пневмонией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа

Исследуемые показатели	Значения
Возраст, годы M \pm SD (IQR)	65,1 \pm 8,6 [59,0; 69,0]
Женщины, n (%)	31 (57,4)
Курение, n (%)	23 (42,6)
Тяжелая ВП, n (%)	18 (33,3)
Сопутствующие заболевания, n (%)	38 (70,4)
Гипертоническая болезнь, n (%)	31 (57,4)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	23 (42,6)
Сердечная недостаточность, n (%)	15 (27,8)
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	12 (22,2)
Бронхиальная астма, n (%)	5 (9,3)
Хроническая болезнь почек, n (%)	16 (29,6)
ОНМК в анамнезе, n (%)	13 (24,1)
ИМ в анамнезе, n (%)	8 (14,8)
ПССП, n (%)	19 (35,2)
Инсулинотерапия, n (%)	15 (27,8)
ПССП + инсулинотерапия, n (%)	3 (5,6)
Не принимали ПССП, n (%)	17 (31,5)
Стаж СД 2, годы M \pm SD (IQR)	9,2 \pm 6,6 [3,8; 14]
Стаж СД 2 ≥ 10 лет, n (%)	22 (40,7)
Уровень HbA1c при поступлении $\geq 11\%$, n (%)	13 (24,1)
Хронические осложнения СД 2	36 (66,7)
Госпитализация позже 3 суток с начала болезни, n (%)	26 (48,1)
Окраска бактерий по грамму (грам «-»), n (%)	19 (35,2)
Этиология ВП не установлена	26 (48,1)

Примечание: ВП – внебольничная пневмония; ИМ – инфаркт миокарда; ОНМК – острые нарушения мозгового кровообращения; ПССП – пероральные сахароснижающие препараты; СД – сахарный диабет; СН – сердечная недостаточность; HbA1c – гликированный гемоглобин.

Таблица 2. Факторы риска неэффективности стартовой эмпирической антибактериальной терапии внебольничной пневмонии среди исследованных пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Факторы риска	ОШ (95% ДИ)	p
Госпитализация позже 3 суток с начала болезни	3,48 (1,13–10,7)	0,027
Грамотрицательная окраска бактерий	7,5 (1,28–44,1)	0,028
Инсулинотерапия в анамнезе	0,204 (0,054–0,76)	0,018
Хронические осложнения СД 2	5,2 (1,5–18,0)	0,009
Уровень HbA1c при поступлении $\geq 11\%$	7,03 (1,38–35,8)	0,01
Значимые сопутствующие заболевания*	3,77 (1,09–13,12)	0,032
Сердечная недостаточность	5,18 (1,26–21,3)	0,023

Примечание: * – гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда в анамнезе, острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, хроническая болезнь почек. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; СД – сахарный диабет; HbA1c – гликированный гемоглобин.

4,2 раза, при отсутствии эффекта от стартовой эмпирической АБТ ВП – в 6 раз, при уровне гликированного гемоглобина на этапе поступления $\geq 11\%$ – в 4,2 раза. С каждым годом стажа СД 2 риск развития недиабетических осложнений возрастает в 1,097 раза или на 9,7% (табл. 3).

Острые диабетические осложнения в процессе терапии ВП возникли в 29,6% случаев (16/54). К факторам, ассоциированным с высоким риском развития таких осложнений в процессе лечения ВП, относятся тяжелая ВП при поступлении в стационар, неизвестная этиология ВП после микробиологических исследований, наличие хронической болезни почек (ХБП), уровень гликированного гемоглобина при поступлении $\geq 11\%$, а также наличие острых недиабетических и хронических диабетических осложнений (табл. 4).

При этом у пациентов с ВП и СД 2 между острыми недиабетическими осложнениями ВП и острыми диабетическими осложнениями имеется статистически значимая прямая зависимость ($r_{\text{Спирмена}} = 0,289$, $p = 0,034$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Актуальность повышения эффективности стартовой эмпирической АБТ определяется высокой распространенностью и социальной значимостью

ВП среди пациентов с СД 2. Несмотря на достаточно широкий имеющийся арсенал различных групп антимикробных препаратов, используемых для лечения ВП, среди пациентов с СД 2 эффективность АБТ остается на низком уровне. Недостаточная эффективность рутинных методов этиологической диагностики ВП, составляющей 24–50% случаев [11–13], затрудняет эффективное этиотропное лечение, которое будет оставаться эмпирическим до разработки точных и доступных тестов. В связи с этим врачи должны быть осведомлены не только о спектре микроорганизмов, циркулирующих на их территории [14], но и факторах риска, ассоциированных с неэффективностью эмпирической АБТ при ВП.

В результате проведенного нами анализа установлены факторы, ассоциированные с повышенной вероятностью неэффективной стартовой эмпирической АБТ ВП среди госпитализированных пациентов с СД 2. К ним относятся поздняя госпитализация, грамотрицательная бактериальная флора, сопутствующие хронические заболевания, хронические осложнения СД, уровень гликированного гемоглобина при поступлении $\geq 11\%$.

Полностью аналогичных нашему исследованию, в которых бы изучались факторы риска неэффективности стартовой АБИ ВП, не проводилось. Тем не менее в исследовании Yende S. et al. (2010)

Таблица 3. Факторы риска, ассоциированные с развитием острых недиабетических осложнений в процессе терапии внебольничной пневмонии у исследованных пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Факторы риска	ОШ [95% ДИ]	p
Тяжелая ВП при госпитализации	4,14 (1,2–14,3)	0,02
Хроническая обструктивная болезнь легких	5,13 (1,31–20,09)	0,019
ОНМК в анамнезе	4,15 (1,11–15,5)	0,034
Неэффективная стартовая эмпирическая АБТ	5,95 (1,5–24,3)	0,008
Стаж СД 2-го типа (лет)	1,097 (1,001–1,204)	0,049
Уровень HbA1c при поступлении $\geq 11\%$	4,2 (1,2–15,5)	0,037

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ВП – внебольничная пневмония; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; АБТ – антибиотикотерапия; СД – сахарный диабет; HbA1c – гликированный гемоглобин.

Таблица 4. Факторы риска, ассоциированные с развитием острых диабетических осложнений у исследованных пациентов с внебольничной пневмонией и сахарным диабетом 2-го типа

Факторы риска	ОШ (95% ДИ ОШ)	p
Тяжелая ВП при госпитализации	4,14 (1,20–14,3)	0,025
Этиология ВП не установлена	3,37 (0,98–11,7)	0,049
Хроническая болезнь почек	3,75 (1,07–13,1)	0,039
Уровень HbA1c при поступлении $\geq 11\%$	6,6 (1,7–25,7)	0,012
Инсулинотерапия	4,4 (1,2–15,9)	0,02
Хронические осложнения СД 2	5,09 (1,01–25,6)	0,048
Острые недиабетические осложнения ВП	3,75 (1,07–13,1)	0,033

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ВП – внебольничная пневмония; HbA1c – гликированный гемоглобин; СД – сахарный диабет.

показано, что при ВП грамотрицательные микроорганизмы чаще встречались среди пациентов с СД, а грамположительные – среди лиц без СД (7,5 и 3,1% соответственно; $p=0,001$) [15]. В другом исследовании грамотрицательная флора при ВП у лиц с СД также выявлялась с более высокой частотой (10,5 против 1,9% у лиц без СД; $p=0,01$), при этом она была ассоциирована с повышенной летальностью (ОШ=5,7; 95% ДИ: 1,28–25,12; $p=0,02$) [16]. Косвенным подтверждением более низкой эффективности проводимого лечения ВП среди пациентов с СД может служить длительность госпитализации, которая, по данным исследования Martins M. et al. (2016), выше у больных с СД, по сравнению с лицами без СД ($12,0 \pm 10,5$ и $11,2 \pm 10,1$ соответственно; $p < 0,0001$); кроме того, при наличии СД выше госпитальная летальность (15,2 против 13,5%; $p = 0,002$) [17].

Аналогичные данные представлены Huang D. et al. (2021), которые установили, что у больных с тяжелой ВП и СД 2 имели место большая продолжительность нахождения в ОРИТ (13 против 12 дней; $p=0,016$), более высокие госпитальная смертность (35,2 против 31,0%; $p=0,009$) и 14-дневная смертность (15 против 10,8%, $p < 0,001$) по сравнению с пациентами без СД 2 [18].

Выявленные факторы позволят специалистам выделить больных ВП, ассоциированной с СД 2, в отношении которых есть повышенная вероятность неэффективной стартовой эмпирической АБТ.

Инфекции, зачастую осложняющие течение СД и приводящие к его декомпенсации (пневмония среди них встречается с частотой от 38,7 до 40,9%), являются наиболее частыми провоцирующими факторами развития острых диабетических осложнений, частота которых достигает более 70,0% [19, 20].

В нашем исследовании среди пациентов с СД 2 острые диабетические осложнения, так же как и недиабетические, развивались в процессе терапии ВП в 1/3 случаев. К факторам, ассоциированным с развитием острых недиабетических осложнений, относятся тяжесть ВП, хроническая обструктивная болезнь легких, острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, отсутствие эффекта от стартовой эмпирической АБТ ВП, уровень гликированного гемоглобина при поступлении $\geq 11\%$, а также стаж СД 2. С развитием острых диабетических осложнений ассоциированы тяжелая ВП, неизвестная ее этиология, ХБП, уровень гликированного гемоглобина при поступлении $\geq 11\%$, инсулинотерапия в анамнезе, острые недиабетические и хронические диабетические осложнения. Выявленные нами факторы риска неблагоприятного клинического исхода ВП среди пациентов с СД 2 в своем большинстве согласуются с результатами других исследований.

Данные исследования Di Yasovo S. et al. (2013) также показали, что у 516 больных СД во время госпитализации, связанной с ВП, часто отмечались острые метаболические нарушения, такие как гипергликемия (5,8%), диабетический кетоацидоз (2,5%). Помимо этого, авторы установили более высокую частоту развития септического шока у пациентов с СД, в отличие от пациентов без СД (28,9 и 7,7% соответственно, $p < 0,001$) [16].

Zeng W. et al. (2022) установили, что среди пациентов с СД ХБП и уровень гликемии при поступлении $>11,1$ ммоль/л выступают факторами риска, связанными с высокой частотой госпитализации в ОРИТ (ОШ=3,85; 95% ДИ 2,15–6,89; $p < 0,001$ и ОШ=3,02; 95% ДИ 1,31–6,99; $p = 0,010$ соответственно) [21]. В другом исследовании показано, что возрастание количества сопутствующих заболеваний ($p < 0,001$) и хронических диабетических осложнений ($p < 0,001$) увеличивают вероятность смерти пациентов с ВП, ассоциированной с СД 2 [18].

Согласно данным Zhang L. et al. (2022), степень повышения лактата артериальной крови и соотношение лактата к альбумину сыворотки (Lac/Alb) прямо коррелировали с повреждением миокарда у пожилых пациентов с тяжелой ВП, среди которых уровень смертности в ОРИТ был значительно выше, чем в группе без повреждения миокарда (72,0 против 36,2%, $p < 0,01$) [22]. При этом известно, что гипоксия при ВП может спровоцировать развитие лактатацидоза, особенно у пациентов с относительной инсулиновой недостаточностью.

Таким образом, проведенное нами исследование позволило установить факторы, ассоциированные с неблагоприятными клиническими исходами ВП среди госпитализированных пациентов с СД 2, которые могут быть использованы врачом для выработки правильной тактики ведения таких больных в условиях стационара.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлены факторы, ассоциированные с неэффективностью стартовой эмпирической АБТ, с развитием острых диабетических и недиабетических осложнений в процессе терапии ВП среди госпитализированных пациентов с СД 2. Практикующие врачи должны сосредоточить внимание не только на лечение ВП, но и на выявление факторов, ассоциированных с развитием неблагоприятных клинических событий среди госпитализированных пациентов с СД 2, поскольку они значимо сказываются на эффективности терапии, а также на частоте развития острых диабетических и недиабетических осложнений, влияющих на исход основного заболевания.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Eshwara V.K., Mukhopadhyay C., Rello J. Community-acquired bacterial pneumonia in adults: An update. *Indian J Med Res.* 2020; 151(4): 287–302. https://dx.doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1678_19.
2. Заболеваемость всего населения России в 2021 году с диагнозом, установленным впервые в жизни: статистические материалы. Часть I. Александрова Г.А., Голубев Н.А., Оськов Ю.И. с соавт. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России. 2022; 142 с. [The incidence of the entire population of Russia in 2021 with a diagnosis established for the first time in life: Statistical materials. Part I. Aleksandrova G.A., Golubev N.A., Oskov Yu.I. et al. Moscow: Central Research Institute of Health Organization and Informatization of the Ministry of Healthcare of Russia. 2022; 142 pp. [In Russ.]].
3. Dirmesropian S., Liu B., Wood J.G. et al. Pneumonia hospitalisation and case-fatality rates in older Australians with and without risk factors for pneumococcal disease: Implications for vaccine policy. *Epidemiol Infect.* 2019; 147: e118. <https://dx.doi.org/10.1017/S0950268818003473>.
4. Cheng S., Hou G., Liu Z. et al. Risk prediction of in-hospital mortality among patients with type 2 diabetes mellitus and concomitant community-acquired pneumonia. *Ann Palliat Med.* 2020; 9(5): 3313–25. <https://dx.doi.org/10.21037/apm-20-1489>.
5. Lopez-de-Andres A., Perez-Farinos N., de Miguel-Diez J. et al. Type 2 diabetes and postoperative pneumonia: An observational, population-based study using the Spanish Hospital Discharge Database, 2001–2015. *PLoS One.* 2019; 14(2): e0211230. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0211230>.
6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. с соавт. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клиничко-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет.* 2021; 24(3): 204–221. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: Clinical and statistical analysis according to the Federal Register of Diabetes Mellitus as of 01.01.2021. *Sakharnyy diabet = Diabetes mellitus.* 2021; 24(3): 204–221 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.14341/DM12759>. EDN: MEZKMG.
7. Benfield T., Jensen J.S., Nordestgaard B.G. Influence of diabetes and hyperglycaemia on infectious disease hospitalization and outcome. *Diabetologia.* 2007; 50(3): 549–54. <https://dx.doi.org/10.1007/s00125-006-0570-3>.
8. Lepper P.M., Ott S., Nuesch E. et al; German Community Acquired Pneumonia Competence Network. Serum glucose levels for predicting death in patients admitted to hospital for community acquired pneumonia: Prospective cohort study. *BMJ.* 2012; 344: e3397. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.e3397>.
9. Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония у взрослых. МКБ 10: J13–J18. Российское респираторное общество, Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. Минздрав России. 2019. Доступ: https://minzdrav.midural.ru/uploads/clin_recomend%20РФ.pdf [дата обращения – 01.04.2023]. [Clinical guidelines. Community-acquired pneumonia in adults. ICD 10: J13–J18. Russian Respiratory Society, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. Ministry of Healthcare of Russia. 2019. Доступ: https://minzdrav.midural.ru/uploads/clin_recomend%20РФ.pdf [date of access – 01.04.2023]. [In Russ.]].
10. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. с соавт. «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. *Сахарный диабет.* 2021; 24(S1): 1–148. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 10th edition. *Sakharnyy diabet = Diabetes mellitus.* 2021; 24(S1): 1–148 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.14341/DM12802>. EDN: ISOZCM.
11. Сергеев В.И., Кузовникова Е.Ж., Овчинников К.В. Этиология внебольничной пневмонии по результатам молекулярно-генетических и бактериологических исследований смывов с носоглотки заболевших. *Медицинский алфавит.* 2019; 1(15): 36–41. [Sergeev V.I., Kuzovnikova E.Zh., Ovchinnikov K.V. The etiology of community-acquired pneumonia according to the results of molecular genetic and bacteriological studies of swabs from the nasopharynx of patients. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet.* 2019; 1(15): 36–41 [In Russ.]]. [https://dx.doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-15\(390\)-36-39](https://dx.doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-15(390)-36-39). EDN: ZALGBM.
12. Надеев А.П., Козяев М.А., Абышев А.А. с соавт. Внебольничная пневмония: эпидемиология, этиология и клиничко-морфологические параллели. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2019; 4(4): 20–29. [Nadeev A.P., Kozyaev M.A., Abyshev A.A. et al. Community-acquired pneumonia: Epidemiology, etiology and clinical and morphological parallels. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2019; 4(4): 20–29 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.31549/2542-1174-2019-4-20-29>. EDN: NUDTPF.
13. Lidman C., Burman L.G., Lagergren A., Ortvist A. Limited value of routine microbiological diagnostics in patients hospitalized for community-acquired pneumonia. *Scand J Infect Dis.* 2002; 34(12): 873–879. <https://dx.doi.org/10.1080/0036554021000026967>.
14. Metlay J.P., Waterer G.W., Long A.C. et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 200(7): e45–e67. <https://dx.doi.org/10.1164/rccm.201908-1581ST>.
15. Yende S., van der Poll T., Lee M. et al; GenIMS and Health ABC study. The influence of pre-existing diabetes mellitus on the host immune response and outcome of pneumonia: analysis of two multicentre cohort studies. *Thorax.* 2010; 65(10): 870–77. <https://dx.doi.org/10.1136/thx.2010.136317>.
16. Di Yacovo S., Garcia-Vidal C., Viasus D. et al. Clinical features, etiology, and outcomes of community-acquired pneumonia in patients with diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore).* 2013; 92(1): 42–50. <https://dx.doi.org/10.1097/MD.0b013e31827f602a>.
17. Martins M., Boavida J.M., Raposo J.F. et al. Diabetes hinders community-acquired pneumonia outcomes in hospitalized patients. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2016; 4(1): e000181. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjdr-2015-000181>.
18. Huang D., He D., Gong L. et al. Clinical characteristics and risk factors associated with mortality in patients with severe community-acquired pneumonia and type 2 diabetes mellitus. *Crit Care.* 2021; 25(1): 419. <https://dx.doi.org/10.1186/s13054-021-03841-w>.
19. Seth P., Kaur H., Kaur M. Clinical profile of diabetic ketoacidosis: A prospective study in a Tertiary Care Hospital. *J Clin Diagn Res.* 2015; 9(6): OC01–OC4. <https://dx.doi.org/10.7860/JCDR/2015/8586.5995>.
20. Shahid W., Khan F., Makda A. et al. Diabetic ketoacidosis: Clinical characteristics and precipitating factors. *Cureus.* 2020; 12(10): e10792. <https://dx.doi.org/10.7759/cureus.10792>.
21. Zeng W., Huang X., Luo W., Chen M. Association of admission blood glucose level and clinical outcomes in elderly community-acquired pneumonia patients with or without diabetes. *Clin Respir J.* 2022; 16(8): 562–71. <https://dx.doi.org/10.1111/crj.13526>.
22. Zhang L., Li Y., Lv C. et al. Predictive value of arterial blood lactate/serum albumin ratio for myocardial injury in elderly patients with severe community-acquired pneumonia. *Medicine (Baltimore).* 2022; 101(4): e28739. <https://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000028739>.

Поступила/Received: 12.10.2022

Принята в печать/Accepted: 12.04.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Мария Александровна Карнаушкина, д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования. Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: kar3745@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8791-2920>

Роза Элим-Пашаевна Байсултанова, аспирант кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования. Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: rozapulm@gmail.com ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6091-0637>

Эседулла Маллаалиевич Османов, д.м.н., профессор, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения им. Н.А. Семашко Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)». Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: osmanov@bk.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-7493-2351>

Салимат Махмутовна Акаева, врач-эндокринолог ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр № 2 Департамента здравоохранения города Москвы» Минздрава России. Адрес: 107564, г. Москва, ул. Миллионная, д. 6. E-mail: Aitemirovasalima@mail.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2052-6558>.

Лида Раисовна Эльжуркаева, ассистент кафедры нормально-топографической анатомии ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет им. А.А. Кадырова» Министерства науки и высшего образования. Адрес: 364060, г. Грозный, ул. Шерипова, д. 32. E-mail: lida.elzhurkaeva@bk.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-2445-6849>

Мата Рамзановна Токаева, студент 6 курса Медицинского факультета ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова» Министерства науки и высшего образования. Адрес: 360004, г. Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173. E-mail: mata.tokaeva@mail.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1397-7991>

ABOUT THE AUTHORS:

Maria A. Karnauushkina, MD, professor, professor of the Department of internal medicine with a course of cardiology and functional diagnostics, Peoples' Friendship University of Russia of the Ministry of Science and Higher Education. Address: 117198, Moscow, 6 Miklukho-Maklaya Str. E-mail: kar3745@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8791-2920>

Roza E-P. Baysultanova, postgraduate student of the Department of internal diseases with a course of cardiology and functional diagnostics, Peoples' Friendship University of Russia of the Ministry of Science and Higher Education. Address: 117198, Moscow, 6 Miklukho-Maklaya Str. E-mail: rozapulm@gmail.com. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6091-0637>

Esedulla M. Osmanov, MD, professor, professor of the Department of public health and healthcare named after N.A. Semashko of F.F. Erisman Institute of public health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University). Address: 119991, Moscow, 8/2 Trubetskaya Str. E-mail: osmanov@bk.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-7493-2351>

Salimat M. Akayeva, endocrinologist at Consultative and Diagnostic Center No. 2 of the Department of Healthcare of Moscow of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 107564, Moscow, 6 Millionnaya Str. E-mail: Aitemirovasalima@mail.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2052-6558>

Lida R. Elzhurkaeva, assistant at the Department of normal topographic anatomy, A.A. Kadyrov Chechen State University of the Ministry of Science and Higher Education. Address: 364060, Grozny, 32 Sheripova Str. E-mail: lida.elzhurkaeva@bk.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-2445-6849>

Mata R. Tokaeva, 6th year student of the Faculty of medicine, Kh.M. Berbekov Kabardino-Balkarian State University of the Ministry of Science and Higher Education. Address: 360004, Nalchik, 173 Chernyshevskogo Str. E-mail: mata.tokaeva@mail.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1397-7991>

©О.Н. Сигитова, А.Р. Богданова, М.И. Хасанова, Т.Ю. Ким, М.М. Батюшин, 2023

ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ В ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА

О.Н. СИГИТОВА^{1,3}, А.Р. БОГДАНОВА², М.И. ХАСАНОВА^{2,3}, Т.Ю. КИМ¹, М.М. БАТЮШИН⁴¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России²ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»³Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России⁴ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

Аннотация. Стратегия и тактика антимикробной терапии инфекций мочевых путей (ИМП) в последнее десятилетие претерпели существенные изменения, обусловленные глобальным нарастанием резистентности возбудителей инфекций к антибиотикам. В последнее десятилетие изменились взгляды на многие, казалось бы, непоколебимые истины в этой области. В настоящее время признается, что моча не стерильна, а содержит множество микробов, составляющих микробиом, при этом бессимптомная бактериурия (ББУ) не считается заболеванием и не подлежит терапии в большинстве случаев. Изменилась стратегия терапии ИМП: если при острых формах этой инфекции (цистите, пиелонефрите) целью является клиническое и микробиологическое выздоровление, то при рецидивирующих и хронических ИМП терапия направлена на снижение частоты рецидивов и удлинение межрецидивного периода, причем допускается достижение клинического выздоровления без микробиологического, т.е. с сохранением ББУ. Основную роль в решении этих задач играет рациональный выбор эмпирической антимикробной терапии. Кроме того, изменилась стратегия профилактики и лечения непрерывно-рецидивирующих ИМП: применявшиеся ранее длительные курсы терапии субтерапевтическими дозами антимикробных препаратов в настоящее время не рекомендуются из-за высокого риска формирования резистентной микрофлоры.

Ключевые слова: инфекции мочевых путей, цистит, пиелонефрит, бессимптомная бактериурия, антимикробная терапия.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: О.Н. Сигитова, А.Р. Богданова, М.И. Хасанова, Т.Ю. Ким, М.М. Батюшин. Инфекции мочевых путей в практике терапевта. Терапия. 2023; 9(3): 52–60.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.3.52-60>

URINARY TRACT INFECTIONS IN THERAPIST'S PRACTICE

SIGITOVA O.N.^{1,3}, BOGDANOVA A.R.², KHASANOVA M.I.^{2,3}, KIM T.YU.¹, BATYUSHIN M.M.⁴¹Kazan State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia²Kazan (Volga Region) Federal University³Kazan State Medical Academy – a branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia⁴Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Rostov-on-Don

Abstract. Strategy and tactics of antimicrobial therapy for urinary tract infections (UTIs) have undergone significant changes in the last 10 years due to the global increase of infectious agents' resistance to antibiotics. In the last decade, opinions on many seemingly unshakable truths in this area have changed. Now it is accepted that urine is not sterile, but contains many microbes that make up the microbiome, while asymptomatic bacteriuria (ASB) is not considered to be a disease and in most cases is not treated. The UTI therapy strategy has changed: if in acute forms of this infection (cystitis, pyelonephritis) the aim is clinical and microbiological recovery, then in recurrent and chronic

UTIs, therapy is aimed at reducing the frequency of relapses and lengthening the interrecurrent period, and it is allowed to achieve clinical recovery without microbiological, i.e. with the preservation of ASB. Rational choice of empiric antimicrobial therapy plays the main role in solving these problems. In addition, the strategy for the prevention and treatment of continuously recurrent UTIs has changed: previously used long-term courses of therapy with subtherapeutic doses of antimicrobials are currently not recommended due to the high risk of resistant microflora formation.

Key words: urinary tract infections, cystitis, pyelonephritis, asymptomatic bacteriuria, antimicrobial therapy.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Sigitova O.N., Bogdanova A.R., Khasanova M.I., Kim T.Yu., Batyushin M.M. Urinary tract infections in therapist's practice.

Therapy. 2023; 9(3): 52–60.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.3.52-60>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Симптомные инфекции мочевых путей (пиелонефрит, цистит) становятся частыми причинами обращения к врачу-терапевту, тогда как бессимптомная бактериурия (ББУ) обычно выявляется либо случайно, либо при скрининге у отдельных групп пациентов с высоким риском развития симптомной инфекции. Результаты эпидемиологических исследований микробного спектра и чувствительности к антимикробным препаратам (АМП) возбудителей ИМП свидетельствуют о глобальном нарастании резистентности к этой группе лекарственных средств [1–4]. Это явилось основанием для переосмысления стратегии и тактики эмпирической терапии ИМП: пересмотра препаратов первого и альтернативного выбора, отказа от длительного лечения рецидивирующих ИМП субтерапевтическими (половинными) дозами АМП, отказа от фторхинолонов при лечении неосложненных цистита и ББУ [2, 5–7]. Результаты эпидемиологических и клинических исследований свидетельствуют также о низком риске развития симптомных ИМП у большинства пациентов с ББУ, следствием чего стало ограничение применения антибиотиков при ББУ [8, 9].

При лечении острых ИМП допускается клиническое выздоровление без микробиологического, т.е. с сохранением ББУ; в связи с этим необходим окончательный отказ от понятия «латентное воспаление». Снижению нарастания резистентности способствует рациональный эмпирический выбор АМП, исходя из его чувствительности, резистентности, экологической безопасности. Такие изменения стратегии и тактики лечения ИМП отражены одобренных Минздравом России клинических рекомендациях (КР) Общества урологов «Цистит» (2021) и «Пиелонефрит» (2019), а также в одобренных Российским национальным медицинским обществом терапевтов (РНМОТ) методических рекомендациях для терапевтов «Инфекции мочевых путей» (2022) [7, 10].

В клинической практике очень важно разграничение активной (симптомной) и неактивной (бессимптомной) ИМП, так как от этого зависит, назначать ли пациенту АМП или нет. Наличие бактерий в моче не является показателем симптомной ИМП. К симптомной ИМП относятся эпизод острой инфекции, рецидив и новая реинфекция (*de novo*). Острая ИМП (острый цистит или пиелонефрит) диагностируется в том случае, если она появилась впервые, рецидив – при ее возникновении в течение 3 мес после выздоровления от первого эпизода (обычно она вызвана тем же штаммом уропатогенов), реинфекция (*de novo*) – при возникновении спустя 3 мес после предыдущего эпизода (обычно вызвана новым штаммом возбудителя). К бессимптомной ИМП относят ББУ даже в сочетании с лейкоцитурией; в большинстве случаев она не подлежит антимикробной терапии [7–9].

В связи с вышесказанным необходимо использовать в клинической практике классификацию ИМП, рекомендуемую ассоциациями терапевтов и врачей общей практики стран Европы и Америки, в соответствии с которыми «хронический пиелонефрит» не существует (как и «хроническая пневмония»), поскольку симптомная ИМП потенциально излечима в 99% случаев. Поэтому рекомендуется всегда считать каждый эпизод симптомной ИМП острым и ставить целью терапии достижение выздоровления – клинического и микробиологического (с эрадикацией возбудителя). У пожилых пациентов, лиц с нарушением иммунитета или урологическими заболеваниями с нарушением уродинамики допустимо достижение клинического выздоровления без микробиологического (с сохранением ББУ). Поскольку ББУ не подлежит АМП в большинстве случаев, не следует использовать термин «латентное воспаление» при наличии бактерий в моче, даже в сочетании с лейкоцитурией, так как ББУ в подавляющем большинстве случаев не несет риска симптомной ИМП [7–9].

ЭТИОЛОГИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

Основным возбудителем симптомных ИМП и ББУ выступает кишечная группа грамотрицательных бактерий. В структуре возбудителей преобладает кишечная палочка (до 70–80%), реже встречаются клебсиелла, протей, синегнойная палочка, энтерококк и другие микробы, которые проникают в мочевые пути восходящим путем через уретру. Возможен и гематогенный путь проникновения микробов: в таком случае возбудителями ИМП чаще являются золотистый стафилококк или кандиды [2, 7, 11, 12].

ИМП во все возрастные периоды жизни болеют в основном женщины, что связано с анатомическими особенностями уретры и ее близостью к анальному отверстию. Поэтому нередко в литературе ИМП упоминаются в связке с полом: «диагностика ИМП у женщин», «лечение ББУ у женщин», «исследования резистентности уропатогенов у женщин» и т.д. В пожилом возрасте распространенность ИМП среди мужчин возрастает из-за доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Заболеваемость пиелонефритом взрослого населения в России достигает 18% в год, циститом – 25–35%. Частота ББУ достигает 10% у женщин и составляет лишь 0,5% у мужчин; при наличии мочевого катетера и у проживающих в домах престарелых она может возрастать до 60–90% [2, 7–9].

В патогенезе ИМП свою роль играют либо органические нарушения уродинамики (при мочекаменной болезни, аномалиях развития, аденоме предстательной железы), либо дисфункция мочевых путей, либо нарушения иммунитета (при иммуносупрессивной терапии, иммунодефицитных состояниях, сахарном диабете) и снижение уровня гормонов в период менопаузы. В последние годы в патогенезе ИМП большое значение придается нарушениям микробиома мочевых путей [13–15].

КЛАССИФИКАЦИЯ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

Поскольку ИМП – синдром, данный термин может быть использован на этапе диагностики. После обследования он должен быть заменен на нозологический диагноз. При первом эпизоде ИМП ставится диагноз острого цистита или острого пиелонефрита. В случае повторной ИМП речь идет о рецидиве заболевания, если оно развилось в течение 3 мес после первого эпизода, или об остром пиелонефрите, если симптомная ИМП развилась позже 3 мес после первого эпизода. Рецидивирующий пиелонефрит со временем завершается формированием тубулоинтерстициального фиброза, и в таком случае вне рецидива ставится клинический диагноз хронического тубулоинтерстициального нефрита (ХТИН).

Правомочность хронического цистита подтверждается урологами, и одним из его критериев выступает утолщение стенки мочевого пузыря. Указание локализации пиелонефрита (правой или левой) обосновано при развитии осложнений (абсцесса, карбункула и др.); в таком случае пациент подлежит ведению и лечению (возможно, хирургическому) урологами. В то же время неосложненный пиелонефрит входит в компетенцию терапевта: он всегда двухсторонний, и поэтому указание стороны поражения в этом случае не требуется. Урологи рекомендуют выделять «первичный» и «вторичный» пиелонефрит (соответственно при отсутствии или наличии нарушений уродинамики или урологических заболеваний), но эти заболевания или нарушения уродинамики и так должны быть отражены в диагнозе [7, 10, 16, 17].

Классификация ИМП по разным критериям отражена в *таблице*.

Примеры диагноза:

1. Острый внебольничный неосложненный пиелонефрит.
2. Острый нозокомиальный пиелонефрит, осложненный абсцессом нижнего полюса левой почки.

Таблица. Классификация инфекций мочеполовых путей (ИМП)

Критерий	Формы
Локализация	<ul style="list-style-type: none"> • ИМП верхних мочевых путей (пиелонефрит). • ИМП нижних мочевых путей (цистит) и мужских половых органов (уретрит, эпидидимит, орхит, простатит)
Место и сроки возникновения	<ul style="list-style-type: none"> • Внебольничные ИМП – развившиеся в амбулаторных условиях или спустя 48 ч после выписки из стационара, либо в течение 48 ч после поступления в стационар. • Нозокомиальные (внутрибольничные) ИМП – развившиеся спустя 48 ч после поступления в стационар или в течение 48 ч после выписки из стационара
Течение	<ul style="list-style-type: none"> • Острые ИМП (первый эпизод, новая инфекция). • Рецидивирующие, хронические ИМП (обострение или ремиссия). • Бессимптомная бактериурия
Осложнения	<ul style="list-style-type: none"> • Осложненные ИМП (абсцесс, карбункул, паранефрит, сепсис, шок, острое поражение почек). • Неосложненные ИМП

3. Обострение хронического цистита.
4. Хронический тубулоинтерстициальный (постинфекционный) нефрит.

КРИТЕРИИ ДИАГНОЗА ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ И ОБСЛЕДОВАНИЕ

Критерии диагноза острого неосложненного цистита: типичная клиника в сочетании с лейкоцитурией и бактериурией (отсутствие не принимается во внимание) или положительным нитритным или эстеразным тестом. **Критерии диагноза рецидива цистита** те же, при условии исключения альтернативных заболеваний.

Обследование при неосложненном цистите: общий анализ крови и мочи (ОАК и ОАМ), бактериоскопия осадка мочи или нитритный тест на бактериурию. **Бактериологическое исследование мочи проводится только по показаниям:** неясный диагноз, подозрение на резистентную флору, рецидивирующая инфекция или осложнение, предшествующие эпизоды острого цистита с инфицированием не *E. coli*, беременность. При сборе мочи для бакпосева необходимо исключить возможность ложноположительного результата из-за влагалищного загрязнения.

При осложненном цистите обследование дополняется ультразвуковым исследованием (УЗИ) мочевого пузыря и консультацией специалистов по показаниям.

Критерии диагностики неосложненного пиелонефрита: «золотым стандартом» будет типичная клиника заболевания в сочетании с лейкоцитурией и бактериурией (отсутствие не принимается во внимание) или положительным нитритным или эстеразным тестом, ОАК в пределах нормы и УЗИ почек с характерными изменениями, исключая альтернативные заболевания. **Обследование:** ОАК, ОАМ (включает бактериоскопию осадка мочи или один из тестов на бактериурию и лейкоцитурию), УЗИ почек, определение креатинина сыворотки крови. Если диагноз не вызывает сомнения, у пациента ранее были эпизоды ИМП и нет симптомов альтернативных заболеваний и отягощающих факторов, бакпосев мочи можно не проводить, поскольку частота обнаружения бактерий в моче низкая (50–90%), и диагноз ставится независимо от результатов бакпосева мочи.

Диагностические критерии при осложненном или рецидивирующем пиелонефрите: клиника тяжелого пиелонефрита, высокая лихорадка в сочетании с пиурией и бактериурией (учитывается только положительный результат) и/или положительным нитритным или эстеразным тестом, наличием изменений в ОАК (лейкоцитоз, сдвиг лейкоформулы влево, высокая скорость оседания эритроцитов). **Обследование** включает определение креатинина крови, УЗИ почек (для выяв-

ления обструкции мочевых путей и/или очаговой неоднородности паренхимы и/или увеличения размеров почки), бакпосев мочи, оценку глюкозы плазмы крови, тест на беременность, гинекологический осмотр в зеркалах, тесты для выявления инфекций, передающихся половым путем, ВИЧ и гепатитов, консультации специалистов. При подозрении на развитие осложнений, требующих урологического вмешательства, рецидиве инфекции и отсутствии ответа на АМТ, кроме УЗИ мочевого пузыря, проводят по показаниям УЗИ органов малого таза, цистоскопию, компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), урофлоуметрию и при подозрении на сепсис бактериологическое исследование крови.

Критерием ББУ служит обнаружение при бакпосеве мочи одного и того же штамма бактерий в отсутствие клинических проявлений ИМП и изменений со стороны мочевых путей: у женщин в титре $\geq 10^5$ КОЕ/мл не менее чем в двух образцах средней порции мочи, взятых с промежутком более 24 ч; у мужчин – при однократном выделении бактериального штамма $\geq 10^3$ КОЕ/мл, а также при однократном выделении бактериального штамма $\geq 10^2$ в моче, взятой при катетеризации мочевого пузыря. ББУ выявляется либо случайно, либо при целенаправленном обследовании, например у беременных или при предстоящем оперативном вмешательстве на мочевых путях с нарушением целостности слизистой оболочки. При невозможности микробиологического исследования мочи для выявления ББУ допустимо обнаружение бактерий при бактериоскопии мочи.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

Жалобы при ИМП зависят от инфицированного органа, но при этом можно выделить общие симптомы: слабость, боль в пораженном органе, дизурию (учащенное и болезненное мочеиспускание). Для пиелонефрита характерна триада симптомов: боль в пояснице или подреберье (без иррадиации), лихорадка (от субфебрильной до фебрильной) или познабливание, дизурия. При цистите отмечаются учащенное болезненное мочеиспускание, позывы к мочеиспусканию (тенезмы), боль в надлобковой области, помутнение мочи, лихорадка, слабость; температура тела чаще нормальная. При ББУ жалоб нет.

Анамнез: при обследовании пациента важно знать, новая ли это ИМП или рецидив. Если ИМП возникла впервые, то микробиологическое исследование мочи не проводится. При рецидиве, напротив, этот метод показан для идентификации возбудителя и подбора целенаправленной антимикробной терапии. При наличии в анамнезе урологических заболеваний, аномалий развития, камней, катете-

ризации, обструкции или рефлюксов потребуются инструментальные исследования. Уточняются наличие беременности (с целью подбора препаратов, не имеющих тератогенного эффекта), особые состояния (пожилой возраст, сахарный диабет, иммуносупрессия), недавний прием антибиотиков, предшествующие уропатогены.

Данные физикального обследования: при пиелонефрите температура тела фебрильная или субфебрильная, выявляются напряжение и болезненность при пальпации в костовертебральном углу [углах] в проекции почек или в подреберьях, положительный симптом Пастернацкого. К симптомам утяжеления процесса и развития осложнений относят нарастание лихорадки, профузный пот, головную боль, анорексию, тошноту, рвоту. При цистите температура тела обычно нормальная. Пальпация в надлобковой области может быть болезненна. При ББУ физикальные симптомы отсутствуют.

ОБСЛЕДОВАНИЕ ПО ПОКАЗАНИЯМ

1. Бактериологическое исследование мочи показано в следующих случаях: а) в отсутствие улучшения в клинической картине и изменений в моче через 5–7 дней от начала лечения симптомной ИМП; б) при рецидиве ИМП; в) при осложненной ИМП; г) пиелонефрите у госпитализированных пациентов; д) при ББУ или симптомных ИМП у беременных; е) если диагноз неясен, либо есть вероятность присутствия необычного или резистентного микроорганизма, либо пациент был недавно инфицирован не *E. coli* или получал АМП. Нужно иметь в виду, что уропатоген высевается не всегда, т.е. возможен ложноотрицательный результат. При симптомной ИМП диагностически значимой является любая концентрация грамотрицательных возбудителей.

2. Биохимический анализ крови осуществляется при рецидивирующем и/или осложненном течении пиелонефрита, нозокомиальной ИМП и обструкции мочевых путей, у пациентов в стационаре. Он включает следующие показатели: мочевины и креатинин сыворотки крови, у больных сахарным диабетом или при подозрении на него – глюкозу сыворотки крови, при отсутствии лихорадки и лейкоцитоза – С-реактивный белок.

3. Бактериологическое исследование крови проводится при лихорадке с лейкопенией, отдаленных очагах инфекции, иммунодефицитных состояниях; у 1/3 пациентов этот метод при сочетании с бакпосевом мочи увеличивает идентификацию возбудителя до 97,6%.

4. Тесты для исключения инфекций, передаваемых половым путем показаны при развитии инфекции после незащищенного полового контакта.

5. Тест на беременность проводится при подозрении на нее.

6. УЗИ мочевого пузыря или малого таза выполняются при рецидивирующем цистите, отсутствии ответа на антимикробную терапию, подозрении на нарушения уродинамики, урологические заболевания.

7. Радиоизотопная реносцинтиграфия применяется для выявления функциональных и структурных изменений в почках при рецидивирующем пиелонефрите.

8. Обзорная и экскреторная урография (ЭУ), КТ, МРТ проводятся, если данные УЗИ и радиоизотопной ренографии оказались неинформативными. ЭУ у небеременных используется вне обострения пиелонефрита, при обострении – только по жизненным показаниям. ЭУ противопоказана при остром повреждении почек и ХБП 4–5 стадии. МРТ назначается при подозрении на осложнения, требующие урологического вмешательства. При беременности предпочтительны УЗИ и МРТ. **Мультиспиральная КТ** показана при сохранении лихорадки более 72 ч от начала терапии, для исключения камней, структурных изменений, абсцессов почки или паранефрального пространства.

9. Цистоскопию выполняют для уточнения причины обструкции.

10. Консультации специалистов: около 3–6% больных с рецидивами нуждаются в консультации уролога (при обструкции мочевых путей, гнойных осложнениях, мочекаменной болезни, заболеваниях мужских половых органов, подозрении на новообразование). Консультация гинеколога рекомендована для исключения абдоминального или пельвикального процесса, невролога – для исключения нейрогенной дисфункции мочевых путей и мочевого пузыря, дерматовенеролога – при подозрении на инфекции, передающиеся половым путем, инфекциониста – при подозрении на другие инфекции.

ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

Лечение симптомных ИМП всегда начинают с эмпирической терапии, при эффективности такой терапии продолжают ее до выздоровления (даже выявленная устойчивость уропатогена к антимикробному препарату *in vitro* не требует смены антибиотика, если терапия эффективна). При неосложненной ИМП антимикробная терапия назначается сразу после установления диагноза, без ожидания результатов бакпосева мочи; при осложненной – только после устранения обструкции мочевых путей (из-за опасности бактериотоксического шока при попадании токсинов в кровь).

Выбор антибиотика определяется, исходя из вероятного уропатогена и его чувствительности и резистентности к АМП по данным эпидемиологических исследований в данном регионе, а также с учетом ряда факторов, которые могут повли-

ять на выбор антибактериального лекарственного средства: беременности и кормления грудью; приема других препаратов (на предмет лекарственной совместимости); аллергологического анамнеза; предшествующего лечения антибиотиками (при рецидиве ИМП не рекомендуется назначать тот же препарат); недавнего путешествия (вероятность заражения резистентным микроорганизмом); контакта с инфицированным человеком, принимающим антибиотики (возможность заражения резистентным микроорганизмом); наличия у женщин в прошлом ББУ.

Лечение острого цистита проводится эмпирическим препаратом в течение 3–5 дней и увеличивается до 7 дней при рецидиве, возрасте старше 65 лет, цистите у мужчин, беременности, сахарном диабете, использовании спермицидов и диафрагм. Показаны обильное питье (более 1,5–2,0 л/сут), диета с исключением острой пищи и крепких бульонов, алкоголя, отказ от половых контактов.

К препаратам первой линии для лечения острого цистита относятся фуразидин (фурамаг) по 0,05–0,1 г 3 раза/сут либо нитрофурантоин (фурадонин) по 0,1 г 3–4 раза/сут либо фосфомицин 3 г однократно [18, 19]. При непереносимости препаратов первой линии в качестве АМП второй линии (альтернативных) назначаются цефалоспорины III поколения: цефтибутен 400 мг 1 раз/сут или цефиксим 400 мг 1 раз/сут [20]. Фторхинолоны в соответствии с КР Российского общества урологов (2021) исключены не только из основных, но и альтернативных препаратов из-за высокого уровня резистентности микроорганизмов, повышенного риска *Clostridium difficile*-ассоциированного колита, а также из-за большого числа серьезных побочных эффектов [2, 5–7, 18, 21]. При неосложненном цистите не рекомендуется назначение ампициллина, амоксициллина, ко-тримоксазола из-за высокого уровня резистентных к ним уропатогенов [2, 22].

При рецидиве цистита продолжительность лечения увеличивают до 7 дней. Начинают с эмпирической терапии препаратами, не применявшимися при первом эпизоде цистита: до начала терапии необходимо отправить мочу на бакпосев для целенаправленного выбора следующего АМП в случае неэффективности терапии. При этом могут назначаться любые антимикробные препараты с учетом общих противопоказаний. Пациентам с рецидивирующим циститом рекомендуется назначение фосфомицина в дозе 3 г 1 раз через 10 дней, на протяжении 3 мес [18], пациенткам с посткоитальным циститом – фуразидина калиевой соли с карбонатом магния 50–100 мг на ночь [23, 24, 26].

Лечение внебольничного неосложненного пиелонефрита выполняют в амбулаторных условиях АМП для приема внутрь. Начинают с эмпирической терапии длительностью 10–14 дней. Смена анти-

биотика в процессе лечения при его эффективности не требуется. К препараты первой линии в данном случае относятся фторхинолоны: ципрофлоксацин 500 мг 2 раза/сут, левофлоксацин 500 мг 1 раз/сут, офлоксацин 200 мг 2 раза/сут. Альтернативными препаратами являются цефтибутен или цефиксим по 400 мг 1 раз/сут, амоксициллин/клавулановая кислота 500 мг/125 мг 3 раза/сут [2, 16, 18, 24, 25].

Лечение осложненного или нозокомиального пиелонефрита осуществляется в стационаре. Терапия ступенчатая: в течение 3–5 дней антибиотик вводят парентерально, при стабилизации состояния переходят на пероральный прием. При эмпирическом выборе препарата следует по возможности предположить возбудителя с учетом наличия очагов инфекции или недавнего проведения инвазивных процедур, например катетеризации. Препаратами первого ряда при осложненном или нозокомиальном пиелонефрите служат **фторхинолоны** внутрь или внутривенно: ципрофлоксацин по 0,1–0,2 г 2 раза/сут, офлоксацин по 0,2 г 2 раза/сут, пефлоксацин по 0,4 г 2 раза/сут, норфлоксацин (внутри) по 0,4 г 2 раза/сут, левофлоксацин по 0,5 г 1 раз/сут. При противопоказаниях к ФХ назначаются **альтернативные препараты**: защищенные β-лактамы антибиотики внутривенно – ампициллин + сульбактам по 1,0 г 2 раза/сут, амоксициллин + клавулановая кислота по 1,2–2,4 г 3–4 раза/сут, тикарциллин + клавулановая кислота по 3,1 г каждые 4–8 ч, пиперациллин + тазобактам 2–2,25–4,5 г в 3–4 введения, цефоперазон + сульбактам по 1,0–2,0 г 2 раза/сут; цефалоспорины III–IV поколения парентерально – цефотаксим или цефтриаксон или цефепим или цефпиром по 1,0 г 2 раза/сут; аминогликозиды парентерально – гентамицин или тобрамицин по 2–3 мг/кг/сут (160–240 мг/сут) в режиме 1–2 инъекции в сутки в течение 7–10 дней и др.

Возможна также **комбинированная антимикробная терапия**: цефоперазон + сульбактам внутривенно 2–4 г/сут в два введения до 8 г/сут цефалоспорины/аминопеницилины + фторхинолоны, гентамицин + ампициллин, гентамицин + цефалоспорины [2, 10].

Контроль эффективности терапии осуществляется через 3 дня: при неэффективности лечения либо увеличивают дозу АМП, либо меняют препарат, либо назначают второй антибиотик. После получения результатов бактериологического исследования мочи при необходимости (в отсутствие эффекта от эмпирической терапии) переходят на целенаправленную терапию. Общая длительность терапии составляет не менее 14 дней [2, 16, 25].

Лечение ББУ: поскольку это состояние не считается заболеванием, скрининг и антимикробная терапия по результатам бакпосева проводятся только у пациентов с высоким риском развития симптомных ИМП и осложнений. К группам

пациентов с показаниями к скринингу относятся: 1) беременные во II триместре (лечение в течение 4–7 дней, при рецидиве – более длительно); 2) пациенты перед проведением инвазивной урологической или гинекологической операции либо процедуры с нарушением целостности слизистой оболочки (однократный прием антибиотика в день манипуляции или еще в течение 48 ч после нее); 3) пациенты после удаления мочевого катетера с сохранением ББУ более 48 ч [8, 9].

Повышению эффективности антимикробной терапии при рецидивирующих ИМП могут способствовать назначение эстрогенов в постменопаузе; иммунотерапия лизатом бактерий *E. coli* (препарат Уро-ваксом, содержащий лиофилизат 18 штаммов кишечной палочки) по 1 капсуле 1 раз/сут курсом от 10 дней до 3 мес; применения фитопрепарата, содержащего золототысячник, корень любистока, листья розмарина обыкновенного, в дозе по 2 таблетки (или по 50 капель) 3 раза/сут в течение 3 мес [21, 27–29].

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ У БЕРЕМЕННЫХ

При ведении беременных пациентов исключаются лучевые (рентгенорадиологические) методы диагностики, которые проводят только по жизненным показаниям. Лечение *симптомных ИМП* осуществляется эмпирически подобранными АМП, но перед ее началом проводят бакпосев мочи для коррекции терапии в случае ее неэффективности. Эмпирический выбор препарата основывается на его безопасности в соответствии с критериями FDA. При отсутствии осложнений и/или угрозы прерывания беременности и возможности тщательного наблюдения за беременной лечение внебольничной ИМП может выполняться в амбулаторных условиях антибактериальными средствами для приема внутрь. При невозможности получать препараты внутрь (тошнота, рвота) необходима госпитализация пациентки в стационар. Продолжительность лечения такая же, как у небеременных [29].

Скрининг на ББУ проводят во II триместре беременности, он включает ОАМ с бактериоскопией и бакпосев мочи. Лечение назначается по результатам бакпосева препаратами, разрешенными к применению. При *терапии ББУ и цистита* препаратами первого выбора служат фосфомицина трометамол (монурал) 3 г однократно, нитрофурантоин по 50–100 мг 2–3 раза/сут в течение 3–5 дней. Альтернативными препаратами являются цефтибутен или цефиксим по 400 мг 1 раз/сут, амоксициллин/клавулановая кислота 500 мг/125 мг 3 раза/сут в продолжение 5–7 дней [29].

При *неосложненном пиелонефрите* к препаратам первой линии относятся цефиксим или цефтибутен по 400 мг 1 раз/сут в течение 10–14 дней; амоксициллин/клавулановая кислота по 500 мг/125 мг 3 раза/сут; длительность терапии составляет 7 дней [18–20]. При *осложненном пиелонефрите* начинают с эмпирической парентеральной терапии с переходом при необходимости на целенаправленную терапию после получения результата бакпосева. В зависимости от тяжести состояния, предполагаемого возбудителя возможен выбор сразу в пользу альтернативных препаратов. *Препаратами первой линии* служат цефотаксим или цефтриаксон по 1 г 1–2 раза/сут внутривенно или внутримышечно, амоксициллин/клавулановая кислота по 875 мг/125 мг 2 раза/сут; длительность терапии – не менее 14 дней. *Альтернативными препаратами* являются азтреонам по 1 г 1 раз/сут внутривенно, цефоперазон/сульбактам 2–4 г внутривенно 3 раза/сут, гентамицин (по жизненным показаниям) внутривенно или внутримышечно по 3–5 мг/кг 1 раз/сут (не более 7 дней) в сочетании с цефалоспоридами III поколения или защищенными аминопенициллинами [30].

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ У ПОЖИЛЫХ

Повышение частоты ИМП у пожилых людей обусловлено нарушениями иммунитета, сопутствующими заболеваниями, прежде всего сахарным диабетом, аденомой предстательной железы, мочекаменной болезнью, а также недостаточным соблюдением гигиены. Клиническая картина пиелонефрита в этой возрастной группе может быть типичной или стертой, характерно рецидивирующее течение заболевания. При обследовании и лечении пожилых пациентов необходимо учитывать коморбидные заболевания, получаемую терапию и функцию почек. Продолжительность лечения должна быть минимальной с целью снижения риска побочных эффектов. Допустимо достижение клинического излечения без микробиологического [31].

КРИТЕРИИ ВЫЗДОРОВЛЕНИЯ ПРИ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

При активной ИМП или ее рецидиве (пиелонефрите, цистите) критерием излечения считается клиническое выздоровление с эрадикацией возбудителя или без эрадикации (у пожилых, у лиц с урологической патологией или иммунодефицитом). При рецидивирующем цистите или пиелонефрите целью терапии является удлинение межрецидивного периода, при ББУ в группах пациентов с высоким риском симптомной ИМП – эрадикация возбудителя, предупреждение симптомной ИМП [2, 7, 11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) уже с 2012 г. призывает к использованию антибиотиков только в тех случаях, когда это действитель-

но необходимо. Рациональное применение АМП имеет важное значение для улучшения исходов ИМП и здоровья населения в целом, что требует изменений сложившихся стереотипов лечения и соблюдения клинических рекомендаций.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года. Утв. распоряжением Правительства Российской Федерации от 25 сент. 2017 г. № 2045-р. Доступ: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71677266/>. [Strategy to Prevent the Spread of Antimicrobial Resistance in the Russian Federation until 2030 The Government of the Russian Federation of September 25, 2017, № 2045-p. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71677266/> (date of access – 01.04.2023) (In Russ.).]
2. Палагин И. С., Сухорукова М. В., Дехнич А. В. С соавт. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019; 21(2): 134–46. [Palagin I.S., Suhorukova M.V., Dehnic A.V. et al. Antibiotic resistance of non-hospital urinary tract infections pathogens in Russia: results of DARMIS-2018 multicenter study. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019; 21(2): 134–46 (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.36488/cmasc.2019.2.134-146>. EDN: VDYQTB.
3. Рязанцев В.Е., Власов В.В., Румянцев Ф.В., Киушкин В.О. Динамика антибиотикорезистентности у больных урологического профиля. Эффективная фармакотерапия. 2020; 16(3): 8–13. [Ryazantsev V.E., Vlasov V.V., Rumyantsev F.V., Kiushkin V.O. Dynamics of antibiotic resistance in urological patients. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2020; 16(3): 8–13 (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-3-8-13>. EDN: CHDPSF.
4. World Health Organisation. Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva: WHO. 2015. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763> (date of access – 01.04.2023).
5. Bonkat G., Wagenlehner F. In the line of fire: Should urologists stop prescribing fluoroquinolones as default? *Eur Urol*. 2019; 75(2): 205–7. <https://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2018.10.057>.
6. European Medicines Agency. Fluoroquinolone and quinolone antibiotics: PRAC recommends restrictions on use. EMA/668915/2018. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/fluoroquinolone-quinolone-antibiotics-prac-recommends-restrictions-use_en.pdf (date of access – 01.04.2023).
7. Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А. с соавт. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. М.: Издательский дом «Уромедиа». 2020. [Perepanova T.S., Kozlov R.S., Rudnov V.A. et al. Antimicrobial therapy and prevention of infections of the kidneys, urinary tract and male genitals. *Federal clinical guidelines*. Moscow: Uromedia Publishing. 2020 (In Russ.).]
8. Волгина Г.В., Фролова Н.Ф. Бессимптомная бактериурия у беременных: эволюция общепринятых взглядов. *Терапия*. 2020; 6(1): 104–111. [Volgina G.V., Frolova N.F. Asymptomatic bacteriuria in pregnant women: evolution of generally accepted views. *Terapiya = Therapy*. 2020; 6(1): 104–111 (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.1.104-111>. EDN: NLMHPL.
9. Nicolle L.E., Gupta K., Bradley S.F. et al. Clinical practice guideline for the management of asymptomatic bacteriuria: 2019 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2019; 68(10): e83–e110. <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciy1121>.
10. Острый пиелонефрит. Клинические рекомендации 2019. Российское общество урологов. Доступ: <https://bsmp-kursk.ru/assets/files/local-protocols/Urology/kr-ostryj-pielonefrit.pdf> [дата обращения – 01.04.2023]. [Acute pyelonephritis. *Clinical guidelines 2019*. Russian Society of Urologists. URL: <https://bsmp-kursk.ru/assets/files/local-protocols/Urology/kr-ostryj-pielonefrit.pdf> (date of access – 01.04.2023) (In Russ.).]
11. Рафальский В.В., Моисеева Е.М. Эпидемиология неосложненных внебольничных инфекций мочевыводящих путей в Российской Федерации. *Вестник урологии*. 2018; 6(2): 30–37. [Rafalskiy V.V., Moiseeva E.M. Epidemiology of uncomplicated nosocomial urinary tract infections in the Russian Federation. *Vestnik urologii = Herald Urology*. 2018; 6(2): 30–37 (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.21886/2308-6424-2018-6-2-30-37>. EDN: XSQNHN.
12. European Association of Urology. Bonkat G., Pickard R., Bartoletti R. et al. EAU Guidelines urological infections. Update 2019. URL: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urological-infections-2019.pdf> (date of access – 01.04.2023).
13. McLellan L.K., Hunstad D.A. Urinary tract infection: Pathogenesis and outlook. *Trends Mol Med*. 2016; 22(11): 946–57. <https://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2016.09.003>.
14. Flores-Mireles A.L., Walker J.N., Caparon M., Hultgren S.J. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*. 2015; 13(5): 269–84. <https://dx.doi.org/10.1038/nrmicro3432>.
15. Vervoort J., Xavier B.B., Stewardson A. et al. Metagenomic analysis of the impact of nitrofurantoin treatment on the human faecal microbiota. *J Antimicrob Chemother*. 2015; 70(7): 1989–92. <https://dx.doi.org/10.1093/jac/dkv062>.
16. Демидко Ю.Л. Изменения в федеральных клинических рекомендациях-2020. *Урология сегодня*. 2020; (4). Доступ: <https://ru.calameo.com/read/00452073637004b2b55b3> [дата обращения – 01.04.2023]. [Demidko Yu.L. Changes in federal clinical guidelines 2020. *Urologiya segodnya = Urology Today*. 2020; (4). URL: <https://ru.calameo.com/read/00452073637004b2b55b3> (date of access – 01.04.2023) (In Russ.).]
17. Сигитова О.Н., Ким Т.Ю., Хасанова М.И. Инфекции нижних мочевых путей (цистит, бактериурия) в амбулаторной практике: изменение стратегии и тактики эмпирической антимикробной терапии (новые клинические рекомендации). *Вестник современной клинической медицины*. 2022; 15(4): 94–101. [Sigitova O.N., Kim T.Yu., Hasanova M.I. Lower urinary tract infections (cystitis, bacteriuria) in outpatient practice: changes in strategy and tactics of empirical antimicrobial therapy (new clinical guidelines). *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny = Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2022; 15(4): 94–101 (In Russ.). [https://dx.doi.org/10.20969/VSKM.2022.15\(4\).94-101](https://dx.doi.org/10.20969/VSKM.2022.15(4).94-101). EDN: TVXCTU.
18. European Association of Urology. Bonkat G., Bartoletti R.R., Bruyere F. et al. EAU guidelines on urological infections of European Association of Urology 2019. URL: <https://uroweb.org/guidelines/urological-infections> (date of access – 01.04.2023).
19. Cai T., Tamanini I., Tascini C. et al. Fosfomycin trometamol versus comparator antibiotics for the treatment of acute uncomplicated urinary tract infections in women: A systematic review and meta-analysis. *J Urol*. 2020; 203(3): 570–78. <https://dx.doi.org/10.1097/JU.0000000000000620>.

20. Галкин В., Довгань Е.В., Козлов С.Н., Рафальский В.В. Цефимикс в сравнении с ципрофлоксацином при остром неосложненном цистите: клинико-экономическое исследование. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2012; 14(1): 59–66. [Galkin V., Dovgan E.V., Kozlov S.N., Rafalskiy V.V. Cefixime vs ciprofloxacin for acute uncomplicated cystitis: Clinico-economic study. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2012; 14(1): 59–66 (In Russ.).] EDN: ORGWHX.
21. Kranz J., Schmidt S., Lebert C. et al. Epidemiology, diagnostics, therapy, prevention and management of uncomplicated bacterial outpatient acquired urinary tract infections in adult patients: Update 2017 of the interdisciplinary AWMF S3 guideline. *Urologe A*. 2017; 56(6): 746–58. <https://dx.doi.org/10.1007/s00120-017-0389-1>.
22. Ny S., Edquist P., Dumpis U. et al. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* isolates from outpatient urinary tract infections in women in six European countries including Russia. *J Glob Antimicrob Resist*. 2019; 17: 25–34. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jgar.2018.11.004>.
23. Перепанова Т.С., Хазан П.Л. Применение нитрофуранов при инфекции мочевых путей. Эффективная фармакотерапия. 2007; [20]: 20–29. [Перепанова Т.С., Хазан П.Л. The use of nitrofurans in urinary tract infections. *Effektivnaya farmakoterapiya* = Effective Pharmacotherapy. 2007; [20]: 20–29 (In Russ.).] EDN: XSIEIP.
24. Porreca A., D'Agostino D., Romagnoli D. et al. The clinical efficacy of nitrofurantoin for treating uncomplicated urinary tract infection in adults: A systematic review of randomized control trials. *Urol Int*. 2021; 105(7): 531–40. <https://dx.doi.org/10.1159/000512582>.
25. Tandan M., Cormican M., Vellinga A. Adverse events of fluoroquinolones vs. other antimicrobials prescribed in primary care: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Antimicrob Agents*. 2018; 52(5): 529–40. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.04.014>.
26. Huttner A., Kowalczyk A., Turjeman A. et al. Effect of 5-day nitrofurantoin vs single-dose fosfomycin on clinical resolution of uncomplicated lower urinary tract infection in women: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2018; 319(17): 1781–89. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.3627>.
27. Naber K.G. Efficacy and safety of the phytotherapeutic drug Canephron® N in prevention and treatment of urogenital and gestational disease: Review of clinical experience in Eastern Europe and Central Asia. *Res Rep Urol*. 2013; 5: 39–46. <https://dx.doi.org/10.2147/RRU.S39288>.
28. Beerepoot M.A., Geerlings S.E., van Haarst E.P. et al. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: A systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Urol*. 2013; 190(6): 1981–89. <https://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2013.04.142>.
29. Glaser A.P., Schaeffer A.J. Urinary tract infection and bacteriuria in pregnancy. *Urol Clin North Am*. 2015; 42(4): 547–60. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ucl.2015.05.004>.
30. Durkin M.J., Keller M., Butler A.M. et al. An assessment of inappropriate antibiotic use and guideline adherence for uncomplicated urinary tract infections. *Open Forum Infect Dis*. 2018; 5(9): ofy198. <https://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofy198>.
31. Rowe T.A., Juthani-Mehta M. Urinary tract infection in older adults. *Aging health*. 2013; 9(5): 10.2217/ahe.13.38. <https://dx.doi.org/10.2217/ahe.13.38>.

Поступила/Received: 05.12.2022
Принята в печать/Accepted: 05.04.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ольга Николаевна Сигитова, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, профессор кафедры урологии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бултерова, д. 49. E-mail: osigit@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8983-245X>

Алина Расыховна Богданова, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». Адрес: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, д.18. E-mail: _alinochka@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6953-464X>

Миляуша Ильясовна Хасанова, к.м.н., доцент кафедры урологии и нефрологии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бултерова, д. 36. E-mail: milyasha@inbox.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9164-0614>

Тaisia Юрьевна Ким, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия 420012, Казань, ул. Бултерова, д. 49. E-mail: tais_ariana@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2370-2972>

Михаил Михайлович Батюшин, д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 344000, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. E-mail: batjushin-m@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5329-7050>

ABOUT THE AUTHORS:

Olga N. Sigitova, MD, professor of the Department of polyclinic therapy and general medical practice, Kazan State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, professor of the Department of urology of Kazan State Medical Academy – a branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 420012, Kazan, 49 Butlerova Str. E-mail: osigit@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8983-245X>

Alina R. Bogdanova, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of internal medicine, Kazan (Volga Region) Federal University. Address: 420008, Kazan, 18 Kremlyovskaya Str. E-mail: _alinochka@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6953-464X>

Milyausha I. Khasanova, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of urology and nephrology, Kazan State Medical Academy – a branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 420012, Kazan, 36 Butlerova Str. E-mail: milyasha@inbox.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9164-0614>

Taisiya Yu. Kim, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of polyclinic therapy and general medical practice, Kazan State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 420012, Kazan, 49 Butlerova Str. E-mail: tais_ariana@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2370-2972>

Mikhail M. Batyushin, MD, professor of the Department of internal medicine No. 2, Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 344000, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevansky pereulok Str. E-mail: batjushin-m@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5329-7050>

©В.О. Бочкарева, И.В. Демко, М.М. Петрова, И.А. Обухова, Е.В. Козлов, 2023

ВЛИЯНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 НА РАЗВИТИЕ ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В.О. БОЧКАРЕВА¹, И.В. ДЕМКО², М.М. ПЕТРОВА¹, И.А. ОБУХОВА¹, Е.В. КОЗЛОВ¹

¹КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.С. Карповича»

²ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России



Аннотация. В статье рассмотрен вопрос воздействия новой коронавирусной инфекции на почки, а именно предикторы и механизм развития острого почечного повреждения (ОПП), влияние COVID-19 на прогрессирование хронической почечной недостаточности. Проведено сравнение тяжести заболевания, уровня смертности, потребности лечения в условиях ОРИТ и необходимости ИВЛ у пациентов с ХБП. Проанализированы результаты оригинальных исследований, посвященных этим проблемам. Приведенные в статье данные подтверждают, что ОПП выступает одним из самых частых осложнений тяжелого течения коронавирусной инфекции, при этом основным предиктором ОПП является ИВЛ. Установлено, что пациенты с хронической болезнью почек имели более высокую смертность, частоту госпитализаций и потребность в ИВЛ в случае COVID-19, чем пациенты без этого заболевания.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, почки, хроническая болезнь почек, острое почечное повреждение.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: В.О. Бочкарева, И.В. Демко, М.М. Петрова, И.А. Обухова, Е.В. Козлов. Влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19 на развитие острого почечного повреждения и особенности течения хронической болезни почек: обзор литературы.

Терапия. 2023; 9(3): 61–68.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.3.61-68>

IMPACT OF NOVEL CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 ON THE DEVELOPMENT OF ACUTE KIDNEY INJURY AND PECULIARITIES OF CHRONIC KIDNEY DISEASE CLINICAL COURSE: LITERATURE REVIEW

BOCHKAREVA V.O.¹, DEMKO I.V.², PETROVA M.M.¹, OBUKHOVA I.A.¹, KOZLOV E.V.¹

¹N.S. Karpovich Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Emergency Hospital

²Professor V.F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia

Abstract. Article discusses the impact of a new coronavirus infection at the kidneys, namely the predictors and mechanism of acute kidney injury (AKI) development, the impact of COVID-19 at chronic renal failure progression. A comparison was made of the severity of the disease, mortality rate, need for ICU treatment and necessity for mechanical ventilation in CKD patients. The results of original studies devoted to these problems are analyzed. The data presented in the article confirm that AKI is one of the most frequent complications of severe course of coronavirus infection, while mechanical ventilation is the main predictor of AKI. Patients with chronic kidney disease have been found to have higher mortality, hospitalization rates, and need for mechanical ventilation in case of COVID-19 than patients without that kind of pathology.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, kidneys, chronic kidney disease, acute kidney injury.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Bochkareva V.O., Demko I.V., Petrova M.M., Obukhova I.A., Kozlov E.V. Impact of novel coronavirus infection COVID-19 on the development of acute kidney injury and peculiarities of chronic kidney disease clinical course: Literature review. Therapy. 2023; 9(3): 61–68.
Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.3.61-68>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Коронавирусная инфекция (COVID-19) – острое инфекционное заболевание, вызываемое новым штаммом вируса из рода коронавирусов SARS-CoV-2, с аэрозольно-капельным и контактно-бытовым механизмом передачи. Патогенетически оно характеризуется локальным и системным иммуновоспалительным процессом, гиперактивностью коагуляционного каскада, эндотелиопатией, гипоксией, приводящим к развитию микро- и макротромбозов, и протекает от бессимптомных до клинически выраженных форм с интоксикацией, поражением сосудов, легких, сердца, почек, желудочно-кишечного тракта с риском развития осложнений (острой дыхательной недостаточности, острого респираторного дистресс-синдрома, сепсиса, шока, синдрома полиорганной недостаточности, тромбозов легочной артерии) [1].

По данным ВОЗ, каждый 9-й человек в мире имеет хроническую болезнь почек (ХБП), и это проблема приобретает масштабы неинфекционной эпидемии. Поражение почек является наиболее частым вариантом нелегочного поражения при COVID-19 в связи с наличием ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ 2) в почках. Частое вовлечение в патологический процесс почек сопровождается широким диапазоном проявлений – от легкой про-

теинурии и гематурии до прогрессирующего острого повреждения почек (ОПП), требующего применения заместительной почечной терапии (ЗПТ) [2].

ХБП входит в число основных сопутствующих патологий у умерших от COVID-19 пациентов, составляя 23,1% и находясь по частоте на 4-м месте после артериальной гипертензии (66%), сахарного диабета 2-го типа (29%) и ишемической болезни сердца (27,9%) [3].

В настоящем обзоре изучено влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19 на почки, а именно факторы риска и механизм развития ОПП, на прогрессирование хронической почечной недостаточности, а также проведено сравнение тяжести заболевания, уровня смертности, потребности лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и необходимости искусственной вентиляции легких (ИВЛ) у пациентов с ХБП.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализированы оригинальные работы, опубликованные в 2020–2021 гг. в базах данных PubMed, Web of Science, Scopus, Sciece direct, eLIBRARY. Оригинальные исследования, включенные в настоящий анализ, были сгруппированы по нозологическому принципу: исследования, посвященные изучению острого почечного повреждения при COVID-19 (табл. 1), и иссле-

Таблица 1. Анализ оригинальных работ, посвященных изучению острого почечного повреждения при COVID-19 и опубликованных в 2020–2021 гг. в базах данных PubMed, Web of Science, Scopus, Sciece direct, eLIBRARY

№	Название центра, страна	Кол-во исследуемых	Сроки наблюдения	Частота ОПП	Основные факторы риска	Смертность
1	Россия	220 (умершие)	с 20 апреля по 20 мая 2020 г.	61%	Длительность ИВЛ	
2	Mount Sinai Health, США	3993	С 27 февраля по 30 мая 2020 г.	46%	ХБП, мужской пол, уровень калия в крови	50%
3	Мексика	85 (умершие)	Нет данных	85%	Гипертоническая болезнь, СД, ИВЛ	
4	США	3186	С 1 марта по 17 сентября 2020 г.	27%	Ожирение, СД, АГ, ХБП	16%
5	Urban Academic Medical Center, Нью-Йорк, США	1002	с 1 марта по 19 апреля 2020 г.	29%	АГ, СД, застойная сердечная недостаточность, ХБП, трансплантация почки	40%
6	Китай	701	С 28 января по 11 февраля 2020 г.	5,1%	Нет данных	33,7%
7	США	5449	С 1 марта по 5 апреля 2020 г.	36,6%	Пожилой возраст, СД, АГ, потребность в ИВЛ и вазопрессорных препаратах	35%
8	Китай	4020	С 1 по 23 января 2020 г.	7,09%	АГ, возраст, хроническое заболевание почек в анамнезе и уровни воспалительных биомаркеров	Нет данных

Примечание: ОПП – острое почечное повреждение; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ХБП – хроническая болезнь почек; СД – сахарный диабет; АГ – артериальная гипертензия.

дования освещающие проблемы влияния новой коронавирусной инфекции на пациентов с ХБП (табл. 2).

МЕХАНИЗМЫ, ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ И ИСХОДЫ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ COVID-19

Частота ОПП при COVID-19 в наблюдениях разных авторов колеблется в широком диапазоне — от 5,1 до 46 %, а его развитие сопряжено с высокой смертностью — до 85 % [2].

Механизмы ОПП являются многофакторными и обычно включают острый респираторный дистресс-синдром взрослых (ОРДСВ), сепсис, гемодинамические изменения, цитотоксические эффекты, синдром высвобождения цитокинов, рабдомиолиз, микроангиопатию и коллапсирующую гломерулопатию [4–6], развитие ишемии почек в следствие гиперкоагуляции [7]. Появляется все больше доказательств того, что дисфункция многих органов связана с активацией комплемента и высвобождением цитокинов [8].

Одно из самых первых исследований, которое показало связь между поражением почек и неблагоприятным исходом пациентов с COVID-19, было проведено в Китае с участием 701 пациента. При поступлении повышенный уровень креатинина наблюдался у 14,4% исследуемых, расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) <60 мл/мин на 1,73 м² отмечалась у 13,1% пациентов. У 43,9% больных имелась протеинурия, у относительно меньшего числа пациентов (26,7%) — гематурия. ОПП возникло у 5,1% пациентов и было значительно выше у лиц с повышенным исходным уровнем креатинина сыворотки (11,9%), чем у больных с нормальными исходными значениями (4,0%). Было выяснено, что с внутрибольничной смертью в большей степени ассоциированы протеинурия любой степени, гематурия любой степени, повышенный исходный уровень мочевины, креатинин сыво-

ротки, пик креатинина сыворотки >133 ммоль/л и ОПП выше 2-й стадии [9].

Следующее большое исследование было выполнено в США, с участием 5449 пациентов. Данные его резко отличались от тех, что были получены ранее в Китае. Из 5449 пациентов, госпитализированных с COVID-19, ОПП развилась у 36,6%. Из них 14,3% потребовалась заместительная почечная терапия (ЗПТ). ОПП в основном наблюдалась у больных с дыхательной недостаточностью, при этом на ИВЛ ОПП развилось у 89,7% пациентов против 21,7% больных без ИВЛ. 96,8% пациентов, нуждающихся в ЗПТ, находились на ИВЛ. Факторы риска ОПП включали пожилой возраст, сахарный диабет (СД), сердечно-сосудистые заболевания, артериальную гипертензию (АГ), потребность в ИВЛ и вазопрессорных препаратах. Среди пациентов с ОПП умерло 694 (35%), 519 (26%) было выписано, 780 (39%) остались госпитализированными [10].

В одноцентровом ретроспективном исследовании в Испании изучались частота развития острой почечной недостаточности, факторы риска развития ОПП и смертность. В результате частота ОПП составила 17,22% среди 3182 госпитализированных пациентов с COVID-19. Наиболее частыми причинами ОПП были преренальные патологии (68,8%) и сепсис (21,9%). ОПП чаще развивалось у пациентов с АГ и ХБП в анамнезе и у пациентов с ОРДС. Исходная функция почек не восстановилась в 45,73% случаев ОПП в целом и у 52,75% пациентов с ОПП с ХБП в анамнезе. Смертность составила 38,5% по сравнению с 13,4% от общей выборки [11].

В ретроспективное исследование Mount Sinai Health (США) было включено 3993 госпитализированных пациентов с 27 февраля по 30 мая 2020 г. В нем изучались следующие параметры: частота развития ОПП, потребность в гемодиализе, восстановление почек после ОПП и смертность. Согласно полученным данным, ОПП развилась у 46% пациентов, из которых 19%

Таблица 2. Исследования, освещающие проблемы влияния новой коронавирусной инфекции на пациентов с хронической болезнью почек

№	Название центра, страна	Кол-во исследуемых, имеющие ХБП в анамнезе	Сроки наблюдения	Смертность	Частота развития ОПП
1	TriNetX, США	8810	С 20 января 2020 года по 10 сентября 2020 г.	10%	Нет данных
2	США	280	до 31 августа 2020 г.	30%	В 2,5 раза выше
3	Испания	136	Нет данных	40,4%	61%
4	США	588	Со 2 марта по 27 августа 2020 г.	34%	Нет данных
5	Испания	146	С 25 февраля по 24 апреля 2020 г.	41,1%	Нет данных
6	Иран	43	С 20 февраля по 15 апреля 2020 г.	11,6%	Нет данных
7	Турция	289	С 17 апреля по 6 мая 2020 г.	39,4%	2%
8	Корея	239	С 1 февраля по 15 мая 2020 г.	9,6%	1,3%

Примечание: ХБП – хроническая болезнь почек; ОПП – острое повреждение почек.

нуждались в диализе. В реанимацию поступило 24% пациентов, из них 76% перенесли ОПП. Из 435 пациентов с ОПП в общем анализе мочи у 84% отмечалась протеинурия, у 81% — гематурия и у 60% — лейкоцитурия. Независимыми предикторами тяжелого ОПП служили ХБП в анамнезе, мужской пол и более высокий уровень калия в сыворотке крови. Госпитальная смертность равнялась 50% среди пациентов с ОПП по сравнению с 8% среди пациентов без этого нарушения. Из выписанных пациентов с ОПП у 35% функция почек к моменту выписки восстановилась до исходного уровня, а у 36% — в период постгоспитального наблюдения [12].

Lee J.R. et al. в медицинском центре Нью-Йорка выполнили ретроспективное исследование, которое включило 1002 пациентов, поступивших с 1 марта по 19 апреля 2020 г. в отделение неотложной помощи. ОПП в этом исследовании развилось у 29% больных, при этом они были старше и чаще имели в анамнезе АГ, СД, застойную сердечную недостаточность, ХБП и трансплантацию почки, чем пациенты без ОПП. Протеинурия и гематурия чаще встречались у пациентов с ОПП, чем без ОПП. Исходный уровень креатинина, креатинин при поступлении, пиковый креатинин, лейкоциты, прокальцитонин, тропонин I, С-реактивный белок, D-димер, ферритин, лактатдегидрогеназа, лактат и креатинкиназа были также значительно выше у пациентов с ОПП, тогда как уровни гемоглобина и альбумина — значительно ниже. Пациенты с ОПП чаще находились в отделении интенсивной терапии и на ИВЛ, также имели более длительный срок пребывания в стационаре, в сравнении с больными без ОПП. У пациентов с ОПП смертность была выше, чем у больных без ОПП (40 против 8%). Среди пациентов с ОПП у 48% восстановилась исходную функцию почек, у оставшихся 52% — нет [13].

Также было проведено несколько исследований, где оценивалось повреждение почек у умерших пациентов, сравнивались клинические и морфологические проявления почечной патологии.

Так, в исследовании Е.С. Столяревича с соавт. изучались клинические и морфологические проявления почечной патологии у пациентов, умерших от COVID-19. Оно включило 220 пациентов, умерших в период с 20 апреля по 20 мая 2020 г. от COVID-19. ОПП развилось у 61% пациентов. Частота ОПП значимо не различалась в зависимости от исходной функции почек, составив 66 и 61% при ХБП и исходно нормальной функции. Единственным значимым предиктором развития ОПП оказалась длительность ИВЛ (6,1 против 1,7 дней). Число пациентов, получавших ИВЛ либо ЭКМО в течение 5 и более дней, составило 43% при ОПП против 10% при нормальной функции почек [14].

В многоцентровом обсервационном исследовании умерших пациентов с COVID-19 в трех центрах третьего уровня в Мехико оценивалась посмертная биопсия почки. Всего в это исследование вошло 85 участников (69% мужчин). Средний возраст их равнялся 57 лет, индекс массы тела — 29 кг/м², 51% имели в анамнезе СД, 46% — АГ. ОПП присутствовала у 85% больных. В общей сложности ЗПТ потребовалась 18% пациентов. Среди больных с тяжелым ОПП у 83% функция почек не восстановилась, тогда как у 9% было отмечено частичное ее восстановление, а у 9% — полное. Результаты биопсии показали наличие фокально-сегментарного гломерулосклероза у 29%, диабетическую нефропатию — у 27%, атеросклероз — у 81% пациентов [15].

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК КАК ЗАБОЛЕВАНИЕ, ПОВЫШАЮЩЕЕ РИСК ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ COVID-19 И НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА

ХБП выступает важным сопутствующим заболеванием, которое коррелировало с повышенной смертностью во время предыдущих эпидемий, таких как грипп, по сравнению с населением в целом. Пациенты с ХБП, как правило, старше, чаще страдают дополнительными заболеваниями и имеют определенную степень иммунной дисфункции [16–18]. Кроме того, инфекция служит одной из основных причин смертности при терминальной стадии почечной недостаточности. Для больных с ХБП характерны значительно повышенная частота госпитализаций по поводу пневмонии и сепсиса, а также более длительное пребывание в стационаре [19]. Не исключением является и инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2. ХБП — важное коморбидное состояние, связанное с неблагоприятными исходами [16, 17, 20]. При этом у пациентов с ХБП в анамнезе чаще развивается ОПП — в среднем в 2,5 раза чаще, чем у пациентов без этого заболевания [21].

Williamson E.J. et al. опубликовали крупнейший анализ факторов риска тяжелого течения COVID-19, приводящих к смерти, изучив данные более чем 17 млн взрослых с почти 11 000 смертей, связанных с новой коронавирусной инфекцией. ХБП была среди состояний, сопровождающихся самым высоким риском смерти. Вероятность смерти в группе с ХБП была выше, чем риск смерти от COVID-19 у пациентов с СД и с хроническими заболеваниями сердца [22].

В многоцентровом когортном ретроспективном исследовании TriNetX изучалось влияние ХБП при COVID-19 с учетом сопутствующих заболеваний. В него вошли пациенты в возрасте от 18 лет с диагнозом COVID-19 в период с 20 января по 10 сентября 2020 г. Всего исследование охва-

тило 152 463 пациента с COVID-19 (8810 с ХБП и 143 653 без ХБП). Получены результаты свидетельствуют, что пациенты с ХБП по сравнению с больными без этого заболевания имели более высокую смертность (9,4 против 5,8%), частоту госпитализаций (41,5 против 28,5%) и потребность в ИВЛ (7,1 против 4,1%) [23].

В ретроспективном когортном исследовании в Нью-Йорке вошли 280 пациентов с ХБП и 4098 без нее. Госпитальная смертность в первой когорте составила 30 против 20% во второй. Риск внутрибольничной смерти у пациентов с ХБП оставался выше, чем у пациентов без ХБП, после поправки на сопутствующие заболевания — АГ, СД, астму и хроническую обструктивную болезнь легких. При стратификации по возрасту пожилые пациенты с ХБП (>70 лет) имели более высокую смертность в сравнении с пациентами того же возраста, но без ХБП. У больных ХБП факторами, связанными с внутрибольничной смертностью, были возраст, исходный уровень фосфора в сыворотке при поступлении, креатинин сыворотки при поступлении на 0,3 мг/дл выше исходного уровня и развитие ОПП во время госпитализации [21].

В многоцентровом обсервационном когортном исследовании в Испании было доказано, что пациенты с ХБП подвергаются высокому риску смерти и развитию ОПП. Исследование включало 136 пациентов с ХБП, не нуждающихся в ЗПТ, и 136 пациентов из группы сравнения. У пациентов с ХБП наблюдались более высокие количество лейкоцитов и D-димера и более низкое содержание лимфоцитов. Различий в симптомах при поступлении выявлено не было. ХБП ассоциировалась с более высокой частотой ОПП (61 против 24,3%) и смертности (40,4 против 24,3%). Вместе с тем было выяснено, что статус ХБП не обуславливал госпитализацию в ОРИТ или продолжительность пребывания в стационаре [19].

Ретроспективный анализ в трех больницах в США показал, что общая госпитальная смертность от COVID-19 была самой высокой среди пациентов с ХБП, не находящихся на диализе. Из 3905 больных у 588 (15%) была недиализная ХБП, у 128 (3%) — терминальная хроническая почечная недостаточность (ТХПН). В группах недиализной ХБП и ТХПН отмечалась более высокая распространенность сопутствующих заболеваний и более высокий уровень D-димера при поступлении, тогда как у пациентов с ТХПН концентрация С-реактивного белка при поступлении была ниже. Частота госпитализаций в ОРИТ была одинаковой во всех трех группах (23–25%). Общая нескорректированная госпитальная смертность составила 25%, у пациентов без ХБП — 24%, у больных с недиализной ХБП — 34%, при ТХПН — 27%. Среди пациентов в отделении интенсивной терапии смертность достигла 56, 64 и 56% соответственно [24].

В проспективном когортном исследовании в Испании, о котором мы говорили ранее, в разделе ОПП также были получены данные, касающиеся ХБП, а именно: общий показатель внутрибольничной летальности был выше у пациентов с повышенным уровнем креатинина (32,4%), предшествующей ХБП (41,1%) относительно пациентов с нормальным уровнем креатинина (5,8%) [4].

В исследовании Abrishami A. et al. было включено 43 пациента с ХБП в анамнезе и подтвержденным диагнозом COVID-19. По результатам исследования, более чем у половины пациентов с ХБП развилась тяжелая форма COVID-19. Риск развития тяжелого заболевания при этом оказался в два раза выше по сравнению с общей популяцией пациентов. Однако более низкая СКФ и впоследствии более высокая стадия ХБП не были связаны с худшим прогнозом и исходом. Кроме того, уровень смертности был значительно выше (11,6%), чем показатель, зарегистрированный для населения в целом. Сопутствующие заболевания, которые определяют повышенную вероятность смерти, ассоциированной с COVID-19, преобладают у пациентов с ХБП [25].

В многоцентровом ретроспективном исследовании в Турции сравнивались группы пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией, имеющих в анамнезе ХБП 3–5 стадии, находящихся на гемодиализе, и группа участников без известного заболевания почек в анамнезе (всего 1210 человек). Частота госпитализаций в ОРИТ составила 266/1210 (22,0%), в общей сложности умерло 172/1210 (14,2%) больных. Госпитализация в ОРИТ и госпитальная смертность в группе ХБП (39,4%) оказались достоверно выше, чем в других когортах. Самый высокий показатель смертности был в группе с ХБП, но не у пациентов на гемодиализе — 11,1% [26].

В Корее также было выполнено крупное многоцентровое ретроспективное исследование, целью которого стало выявление связи между ХБП или ОПП и прогнозом пациентов с коронавирусной болезнью COVID-19. В исследование вошел 7341 пациент с подтвержденной коронавирусной инфекцией, которые были разделены на 3 группы: без ХБП в анамнезе (n=7088), имеющие ХБП в анамнезе (n=239), с ХБП и получающие ЗПТ (n=14). Количество пациентов с тяжелым течением COVID-19 составило 1266 (17,9%) в группах без ХБП, 90 (37,7%) в группе недиализной и 11 (78,6%) в группе диализной ХБП соответственно (<0,001). ОПП развилась у 24 (0,3%) и 3 (1,3%) пациентов в группах без ХБП и с недиализной ХБП соответственно. Многофакторный логистический регрессионный анализ продемонстрировал, что пожилой возраст, мужской пол были ассоциированы с развитием ОПП. За время наблюдения умерло 227 (3,1%) больных. Количество смертей во время

наблюдения в группах без ХБП, недиализной и диализной ХБП составило 200 (2,8%), 23 (9,6%) и 4 (28,6%) соответственно ($<0,001$). Статистически было доказано, что ХБП в значительной степени связана со смертностью у пациентов с COVID-19. Многомерный регрессионный анализ Кокса позволил установить, что в группе диализной ХБП риск смертности был выше, чем в других когортах. В то же время различия в риске смертности между группами без ХБП и с недиализной ХБП не были значительными [27].

Одно из самых свежих исследований в России, проводимое в рамках регистра АКТИВ (Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2), также изучало влияние различных комбинаций сопутствующих заболеваний, существовавших у пациентов исходно, до инфицирования вирусом SARS-CoV-2, на тяжесть течения и исходы новой коронавирусной инфекции. В регистр были включены 5808 пациентов, ХБП наблюдалась у 7,5% из них, но в результате исследования она не вошла в комбинации сопутствующих заболеваний, которые повышали риск развития летального исхода [28].

Также, по данным этого регистра, в рамках исследования постковидного синдрома у 1,5% пациентов с ХБП через 3 мес и у 1,9% через 6 мес была выявлена дестабилизация заболевания. У 0,8% пациентов ХБП была впервые выявлена через 3 мес после перенесенного COVID-19. 21,95% умерших пациентов через 3 мес после выписки из стационара имели в анамнезе ХБП [29].

Исследование с похожими результатами было выполнено и во Франции. Целью его стало трехмесячное наблюдение за пациентами, которые перенесли колоронавирусную инфекцию COVID-19 тяжелой степени с развитием ОПП. У 20 из 27 пациентов с ОПП (74%) функция почек восстановилась в течение 7 дней, а у 7 (26%) ОПП сохранялось на момент выписки. Восстановление функции почек на 90-й день наблюдалось у 23 из 27 (85%) пациентов. У 4 из 27 пациентов через 3 мес была диагностирована ХБП [30].

Также в крупном обсервационном когортном исследовании в Сеченовском университете, куда

было включено 3480 пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией [31], и в крупном ретроспективном исследовании в США с участием 31461 пациентов [32] были получены данные о том, что ХБП выступает фактором, связанным с госпитальной летальностью [31, 32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проанализировав крупные исследования, мы выявили, что у пациентов с COVID-19 частота развития ОПП варьирует от 5,1 до 36,6%, а показатель смертности от 15,9 до 50%, в разных исследованиях. Это связано в большей степени с возрастом пациентов и количеством сопутствующих заболеваний. Основные факторы риска развития ОПП включают пожилой возраст, АГ, СД, ХБП, ИВЛ, высокие показатели воспалительных маркеров. Морфологическим субстратом почечного повреждения в большинстве случаев выступает острое повреждение канальцевого эпителия. Тромботическая микроангиопатия может быть одной из редких причин поражения почек при COVID-19 [14].

Таким образом, ОПП представляет собой осложнение у госпитализированных пациентов с COVID-19, связанное с повышенной смертностью [11].

ХБП служит независимым фактором риска более тяжелого течения COVID-19 и более высокой смертности при этой инфекции по сравнению с другими сопутствующими заболеваниями [4, 16, 21, 26, 33]. Риск потребности в ИВЛ выше у пациентов с ХБП по сравнению с популяцией без ХБП [23]. Известно, что ХБП является фоном вялотекущего воспаления и проявляется как исходная лимфопения [16, 20].

Повреждение почечных канальцев (приводящее к протеинурии и гематурии) в дополнение к системному воспалению (приводящему к повышению воспалительных маркеров) будет связано с повышенным риском ОПП-Д и смертности [34]. ОПП, возникшая при ХБП, может в значительной степени задержать восстановление функции почек и также увеличить риск смертности [30].

Все вышеперечисленное подтверждает важность наблюдения за ХБП у пациентов с COVID-19 [13].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES:

1. Уртаева К. К., Сучков В.Н. Случай новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациента, находящегося на лечении программным гемодиализом. Журнал инфектологии. 2020; 12(3): 94–98. [Urtaeva K.K., Suchkov V.N. A case of a new CoVID-19 coronavirus infection in a patient being treated with programmatic hemodialysis. Zhurnal infekologii = Journal Infectology. 2020; 12(3): 94–98 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-3-94-98>. EDN: FECRPY.
2. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 16 [18.08.2022]. Минздрав России. Доступ: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/BMP_COVID-19_V16.pdf [дата обращения – 01.04.2023]. [Interim guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19)». Version 16 (08/18/2022). Ministry of Healthcare of Russia. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/BMP_COVID-19_V16.pdf [date of access – 01.04.2023] [In Russ.]].
3. SARS-CoV-2 Surveillance Group, Istituto Superiore di Sanità [2020] Characteristics of COVID-19 patients dying in Italy. URL: <https://www.epicentro.iss.it/en/coronavirus/sars-cov-2-analysisof-deaths> [date of access – 01.04.2023].

4. Portoles J., Marques M., Lopez-Sanchez P. et al. Chronic kidney disease and acute kidney injury in the COVID-19 Spanish outbreak. *Nephrol Dial Transplant*. 2020; 35(8): 1353–61. <https://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfaa189>.
5. Hassanein M., Radhakrishnan Y., Sedor J. et al. COVID-19 and the kidney. *Cleve Clin J Med*. 2020; 87(10): 619–31. <https://dx.doi.org/10.3949/ccjm.87a.20072>.
6. Mohamed M.M., Lukitsch I., Torres-Ortiz A.E. et al. Acute kidney injury associated with coronavirus disease 2019 in urban New Orleans. *Kidney360*. 2020; 1(7): 614–22. <https://dx.doi.org/10.34067/KID.0002652020>.
7. Post A., den Deurwaarder E.S.G., Bakker S.J.L. et al. Kidney infarction in patients with COVID-19. *Am J Kidney Dis*. 2020; 76(3): 431–35. <https://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.05.004>.
8. Noris M., Benigni A., Remuzzi G. The case of complement activation in COVID-19 multiorgan impact. *Kidney Int*. 2020; 98(2): 314–22. <https://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.013>.
9. Cheng Y., Luo R., Wang K. et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020; 97(5): 829–38. <https://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>.
10. Hirsch J.S., Ng J.H., Ross D.W. et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020; 98(1): 209–18. <https://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.006>.
11. Procaccini F.L., Alcazar Arroyo R., Albalade Ramon M. et al. Acute kidney injury in 3182 patients admitted with COVID-19: a single-center, retrospective, case-control study. *Clin Kidney J*. 2021; 14(6): 1557–69. <https://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfab021>.
12. Chan L., Chaudhary K., Saha A. et al.; Mount Sinai COVID Informatics Center (MSCIC). AKI in Hospitalized Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2021; 32(1): 151–60. <https://dx.doi.org/10.1681/ASN.2020050615>.
13. Lee J.R., Silberzweig J., Akchurin O. et al. Characteristics of acute kidney injury in hospitalized COVID-19 patients in an urban Academic Medical Center. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021; 16(2): 284–86. <https://dx.doi.org/10.2215/CJN.07440520>.
14. Столяревич Е.С., Фролова Н.Ф., Артюхина Л.Ю., Варясин В.В. Поражение почек при Covid-19: клинические и морфологические проявления почечной патологии у 220 пациентов, умерших от Covid-19. *Нефрология и диализ*. 2020; 22(S): 46–55. [Stolyarevich E.S., Frolova N.F., Artyukhina L.Yu., Varyasin V.V. Kidney damage in Covid-19: clinical and morphological manifestations of renal pathology in 220 patients who died from Covid-19. *Nephrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis*. 2020; 22(S): 46–55 (In Russ.)]. EDN: UIBBVU.
15. Rivero J., Merino-Lopez M., Olmedo R. et al. Association between postmortem kidney biopsy findings and acute kidney injury from patients with SARS-CoV-2 (COVID-19). *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021; 16(5): 685–93. <https://dx.doi.org/10.2215/CJN.16281020>.
16. Williamson E.J., Walker A.J., Bhaskaran K. et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020; 584(7821): 430–36. <https://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>.
17. Fernandez-Fresnedo G., Ramos M.A., Gonzalez-Pardo M.C. et al. B lymphopenia in uremia is related to an accelerated in vitro apoptosis and dysregulation of Bcl-2. *Nephrol Dial Transplant*. 2000; 15(4): 502–10. <https://dx.doi.org/10.1093/ndt/15.4.502>.
18. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. с соавт. Регистр «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» [АКТИВ]. Оценка влияния комбинаций исходных сопутствующих заболеваний у пациентов с COVID-19 на прогноз. *Терапевтический архив*. 2022; 94(1): 32–47. [Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G. et al. ACTIV SARS-CoV-2 registry [Analysis of Chronic Non-infectious Diseases Dynamics After COVID-19 Infection in Adult Patients]. Assessment of impact of combined original comorbid diseases in patients with COVID-19 on the prognosis. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2022; 94(1): 32–47. <https://dx.doi.org/10.26442/00403660.2022.01.201320>. EDN: WQMDNC.
19. Basile C., Combe C., Pizzarelli F. et al. Recommendations for the prevention, mitigation and containment of the emerging SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic in haemodialysis centres. *Nephrol Dial Transplant*. 2020; 35(5): 737–41. <https://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfaa069>.
20. Xu C., Zhang T., Zhu N., Han M. Characteristics of COVID-19 patients with preexisting CKD history. *Int Urol Nephrol*. 2021; 53(12): 2567–75. <https://dx.doi.org/10.1007/s11255-021-02819-5>.
21. Coca A., Burballa C., Centellas-Perez F.J. et al. Outcomes of COVID-19 among hospitalized patients with non-dialysis CKD. *Front Med [Lausanne]*. 2020; 7: 615312. <https://dx.doi.org/10.3389/fmed.2020.615312>.
22. ERA-EDTA Council; ERACODA Working Group. Chronic kidney disease is a key risk factor for severe COVID-19: A call to action by the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant*. 2021; 36(1): 87–94. <https://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfaa314>.
23. Pakhchanian H., Raiker R., Mukherjee A. et al. Outcomes of COVID-19 in CKD patients: A multicenter electronic medical record cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021; 16(5): 785–86. <https://dx.doi.org/10.2215/CJN.13820820>.
24. Orieux A., Rubin S., Prevel R. et al. Severe COVID-19-induced AKI: A 3-month follow-up. *Clin Kidney J*. 2021; 14(4): 1289–90. <https://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfab028>.
25. Abrishami A., Khalili N., Dalili N. et al. Clinical and radiologic characteristics of COVID-19 in patients with CKD. *Iran J Kidney Dis*. 2020; 14(4): 267–77.
26. Ozturk S., Turgutalp K., Arici M. et al. Mortality analysis of COVID-19 infection in chronic kidney disease, haemodialysis and renal transplant patients compared with patients without kidney disease: A nationwide analysis from Turkey. *Nephrol Dial Transplant*. 2020; 35(12): 2083–95. <https://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfaa271>.
27. Kang S.H., Kim S.W., Kim A.Y. et al. Association between chronic kidney disease or acute kidney injury and clinical outcomes in COVID-19 patients. *J Korean Med Sci*. 2020; 35(50): e434. <https://dx.doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e434>.
28. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. с соавт. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)». Предварительные данные (6 месяцев наблюдения). *Российский кардиологический журнал*. 2021; 26(10): 86–98. [Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G. et al. Clinical features of post-COVID-19 period. Results of the international register «Dynamic analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors (AKTIV SARS-CoV-2)». Data from 6-month follow-up. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2021; 26(10): 86–98. <https://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4708>. EDN: ZAPSLJ.
29. Khatri M., Charytan D.M., Parnia S. et al. Outcomes among hospitalized chronic kidney disease patients with COVID-19. *Kidney360*. 2021; 2(7): 1107–14. <https://dx.doi.org/10.34067/KID.0006852020>.
30. He L., Wei Q., Liu J. et al. AKI on CKD: heightened injury, suppressed repair, and the underlying mechanisms. *Kidney Int*. 2017; 92(5): 1071–83. <https://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2017.06.030>.
31. Munblit D., Nekliudov N.A., Bugaeva P. et al.; StopCOVID Research Team. Stop COVID cohort: An observational study of 3480 patients admitted to the Sechenov University Hospital Network in Moscow City for suspected coronavirus disease 2019 [COVID-19] infection. *Clin Infect Dis*. 2021; 73(1): 1–11. <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1535>. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2021 Jun 26.

32. Harrison S.L., Fazio-Eynullayeva E., Lane D.A. et al. Comorbidities associated with mortality in 31,461 adults with COVID-19 in the United States: A federated electronic medical record analysis. *PLoS Med.* 2020; 17(9): e1003321. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1003321>.
33. Henry B.M., Lippi G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Int Urol Nephrol.* 2020; 52(6): 1193–94. <https://dx.doi.org/10.1007/s11255-020-02451-9>.
34. Patel D.M., Phadke M., Dai F. et al. Association of AKI-D with urinary findings and baseline eGFR in hospitalized COVID-19 patients. *Kidney360.* 2021; 2(8): 1215–24. <https://dx.doi.org/10.34067/KID.0001612021>.

Поступила/Received: 18.12.2022

Принята в печать/Accepted: 18.04.2023

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

Вероника Олеговна Бочкарева, врач-пульмонолог КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.С. Карповича». Адрес: 660041, г. Красноярск, ул. Курчатова, д. 17, стр. 3. E-mail: bramma-ska@mail.ru

Ирина Владимировна Демко, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. E-mail: demko64@mail.ru

Марина Михайловна Петрова, д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. E-mail: stk99@yandex.ru

Ирина Александровна Обухова, врач-пульмонолог КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.С. Карповича». Адрес: 660041, г. Красноярск, ул. Курчатова, д. 17, стр. 3. E-mail: tolpuga256@gmail.com

Евгений Вячеславович Козлов, зав. отделения пульмонологии КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.С. Карповича». Адрес: 660041, г. Красноярск, ул. Курчатова, д. 17, стр. 3. E-mail: kev-pulmonolog@mail.ru

ABOUT THE AUTHORS:

Veronika O. Bochkareva, pulmonologist at N.S. Karpovich Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Emergency Hospital. Address: 660041, Krasnoyarsk, 17/3 Kurchatova Str. E-mail: bramma-ska@mail.ru

Irina V. Demko, MD, professor, head of the Department of hospital therapy and immunology with a course of professional development, Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 660022, Krasnoyarsk, 1 Partizana Zheleznyaka Str. E-mail: demko64@mail.ru

Marina M. Petrova, MD, professor, head of the Department of polyclinic therapy and family medicine with a course of professional development, Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 660022, Krasnoyarsk, 1 Partizana Zheleznyaka Str. E-mail: stk99@yandex.ru

Irina A. Obukhova, pulmonologist at N.S. Karpovich Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Emergency Hospital. Address: 660041, Krasnoyarsk, 17/3 Kurchatova Str. E-mail: tolpuga256@gmail.com

Evgeny V. Kozlov, head of the Department of pulmonology, N.S. Karpovich Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Emergency Hospital. Address: 660041, Krasnoyarsk, 17/3 Kurchatova Str. E-mail: kev-pulmonolog@mail.ru

©О.В. Исаева, К.К. Кюрегян, С.А. Магомедова, М.И. Михайлов, 2023

ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ ДЕЛЬТА: ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

О.В. ИСАЕВА^{1,2}, К.К. КЮРЕГЯН^{1,2}, С.А. МАГОМЕДОВА³, М.И. МИХАЙЛОВ^{1,2}

¹ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, г. Москва

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», г. Москва

³ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Махачкала



Аннотация. Хронический гепатит дельта по-прежнему остается нерешенной проблемой мирового здравоохранения. В аналитическом обзоре рассмотрены вопросы возможности терапии этого заболевания препаратами, направленными на подавление различных этапов репродукции вируса гепатита дельта (HDV). Также проанализированы данные, полученные в клинических исследованиях новых лекарственных препаратов и результаты их применения в реальной клинической практике.

Ключевые слова: вирус гепатита дельта (HDV), терапия, булевиртид, лонафарниб, полимеры нуклеиновых кислот, интерферонотерапия.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: О.В. Исаева, К.К. Кюрегян, С.А. Магомедова, М.И. Михайлов. Вирусный гепатит дельта: возможности терапии.

Терапия. 2023; 9(3): 69–77.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.3.69-77>

VIRAL HEPATITIS DELTA: POSSIBILITIES OF THERAPY

ISAEVA O.V.^{1,2}, KYUREGYAN K.K.^{1,2}, MAGOMEDOVA S.A.³, MIKHAILOV M.I.^{1,2}

¹Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор, Moscow

²I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums, Moscow

³Dagestan State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Makhachkala

Abstract. Chronic delta hepatitis is still remaining an unresolved global health care problem. Current analytical review discusses the possibility of treating this disease with medicaments aimed at suppressing various stages of hepatitis delta virus (HDV) reproduction. The data obtained in clinical trials of new medicines and the results of their use in real clinical practice are also analyzed.

Key words: hepatitis delta virus (HDV), therapy, bulevirtide, lonafarnib, nucleic acid polymers, interferon therapy.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Isaeva O.V., Kyuregyan K.K., Magomedova S.A., Mikhailov M.I. Viral hepatitis delta: Possibilities of therapy.

Therapy. 2023; 9(3): 69–77.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.3.69-77>

ВВЕДЕНИЕ

Вирус гепатита дельта (HDV) вызывает относительно редкую, но агрессивную форму вирусного гепатита (гепатит D), которая развивается у пациентов, коинфицированных вирусом гепатита В (HBV). Поверхностные белки HBV (зачастую обозначаемые HBsAg) формируют инфекцион-

ную частицу HDV, поэтому наличие коинфекции этими вирусами – обязательное условие развития хронического вирусного гепатита D (ХГД).

ХГД требует эффективной терапии из-за неблагоприятного течения инфекции, быстрого прогрессирования в цирроз печени (ЦП), повышенной частоты печеночной декомпенсации и более высоких показателей смертности по сравнению с моно-

инфекцией HBV [1]. Клинико-вирусологические характеристики пациентов с HBV/HDV-инфекцией и подходы к ее лечению, несмотря на проводимые исследования, определены недостаточно.

Лечение ХГД представляет собой серьезную проблему, так как специфического ингибитора, способного подавлять репродукцию вируса, не существует. Противовирусные средства, влияющие на репликацию HDV, могут воздействовать на специфические факторы человека или вируса, причем последние действуют либо специфически на HDV, либо опосредованно за счет снижения продукции HBsAg. Препараты, способные действовать непосредственно на клеточные ферменты, катализирующие многие стадии цикла репликации HDV (такие как РНК-полимераза II или фарнезилтрансфераза), изучены мало [2].

Отдельной проблемой терапии ХГД является определение маркеров для прогнозирования клинического исхода заболевания и, следовательно, оценки ответа на лечение. Известно, что при моноинфекции HBV длительное подавление репликации ДНК HBV посредством противовирусных средств связано со снижением риска развития печеночных осложнений [3]. В случае же с больными ХГД отмечалось, что снижение уровня РНК HDV во время лечения препаратами интерферона альфа (ИФН- α) было связано с улучшением клинических результатов, даже если не удавалось достичь недетектируемого уровня РНК HDV [4, 5].

Из-за агрессивного прогрессирования ХГД до ЦП и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) первоочередной целью его терапии служит снижение риска развития неблагоприятных исходов, необходимости трансплантации печени и смерти пациента от причин, связанных с этим заболеванием. Конечные цели лечения — нормализация трансаминаз, исчезновение детектируемой РНК HDV и в конечном счете сероконверсия HBsAg [6]. Из-за отсутствия данных о длительности успешного подавления репликации вируса и трудностей в достижении клиренса HBsAg были предложены и приняты промежуточные суррогатные маркеры эффективности лечения ХГД: снижение уровня РНК HDV в сыворотке более чем на 2 lg ME/мл в сочетании с нормализацией уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ). Данные маркеры были приняты в качестве меры оценки эффективности лечения в клинических испытаниях. В последние годы эти промежуточные и суррогатные терапевтические конечные точки позволили протестировать эффективность новых противовирусных средств при HDV-инфекции [7].

ПРЕПАРАТЫ ИНТЕРФЕРОНА

В течение 30 лет единственным препаратом, применяемым для лечения ХГД, оставался ИФН- α [8], а с 2006 г. было начато применение его пегилирова-

ной формы (ПЭГ-ИФН- α) [9]. Однако, как показывают клинические исследования, устойчивый вирусологический ответ (УВО) после применения препарата как в виде монотерапии, так и в сочетании с аналогами нуклеоз(т)идов (АН), подавляющими репликацию HBV, развивается не более чем в 23–47% случаев [10–13]. Результаты 10-летнего наблюдения продемонстрировали, что пациенты, получавшие ИФН- α 2а (9 МЕ 3 раза/нед), имели значительно лучшую долгосрочную выживаемость и более выраженное подавление репликации HDV, чем те, кто получал более низкую дозу этого же лекарственного средства или не получал лечения. К сожалению, рецидив виремии HDV был обнаружен у всех пролеченных пациентов с помощью чувствительного ПЦР-теста. Важно добавить, что парные биопсии печени показали значительную и длительную регрессию фиброза печени спустя годы после терапии ИФН- α 2а [14].

В исследовании эффективности ПЭГ-ИФН- α НИДИТ-1 включение в схему лечения ингибитора репликации HBV адефовира привело к тому, что у 28% пациентов РНК HDV не определялась до 24 нед после лечения, но при более длительном наблюдении были отмечены поздние рецидивы с детектируемой РНК HDV у половины пациентов [15]. Низкий уровень эффективности интерферонотерапии нельзя считать неожиданным. Исследования на трансфицированных клеточных линиях, описанные Pugnale P. et al., показали общую нечувствительность репликации РНК HDV к ИФН- α [16], хотя эксперименты на гуманизированных мышях продемонстрировали различия в ответе на ИФН- α у разных штаммов HDV генотипа 1 [17]. В исследовании Zhang Z. et al. было показано, что интерфероны могут быть эффективны только на очень ранней стадии инфекции, когда вирус проникает в гепатоциты, но не на стадии установившейся внутриклеточной HDV-инфекции [18].

Для контроля прогрессирования заболевания, вызванного HBV, лекарственные средства из группы АН (например, тенофовир или энтекавир) рассматриваются как препараты выбора, поскольку успешно подавляют репликацию HBV [19]. Однако их воздействие непосредственно на HDV минимально. Поскольку АН не влияют напрямую на экспрессию поверхностных белков HBV, они не могут подавлять сборку вирионов HDV в инфицированных клетках. Более того, в связи с тем что эти препараты специфически действуют на обратную транскриптазу HBV, они не оказывают прямого действия на репликацию РНК HDV, осуществляемую клеточной РНК-полимеразой. Brancaccio G. et al. установили, что АН не влияют на виремию HDV, а длительное лечение этими препаратами не оказывает существенного влияния на клинический исход заболевания, вызванного HDV [20].

Итоги исследования NIDIT II свидетельствуют, что продление ПЭГ-ИФН-α в комбинации с тенофовиром до 24 мес не улучшило вирусологический ответ (ВО) и не предотвратило поздние рецидивы [21]. Обнаружено, что добавление энтекавира к ПЭГ-ИФН-α не способствует повышению частоты ВО за 24 нед лечения [22]. Тем не менее АН рекомендуются при наличии постоянной или периодически повышающейся вирусной нагрузки HBV >2000 МЕ/мл с целью предотвращения повышения уровней АЛТ, которые ускоряют прогрессирование повреждения печени [19].

В настоящее время более чем 25-летний опыт лечения ХГД препаратами ИФН можно резюмировать следующим образом: ИФН-α может ингибировать репликацию HDV и уменьшать воспаление печени и прогрессирование заболевания у 20–25% пациентов; монотерапия или добавление АН не оказывает необходимого влияния, но может предотвратить репликацию HBV; терапия ИФН противопоказана при наиболее запущенных формах заболевания печени, имеет значительные побочные эффекты и может вызывать ассоциированный аутоиммунный гепатит. По всем этим причинам существует настоятельная необходимость в более безопасных и эффективных методах лечения, подавляющих HDV.

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ГЕПАТИТА ДЕЛЬТА

Разрабатываемые в настоящее время методы лечения ХГД в основном нацелены на блокирование входа вируса в клетку, подавление секреции HBsAg, предотвращение образования репликативных промежуточных продуктов кзДНК HBV или РНК HDV для прямого или косвенного воздействия на жизненный цикл HDV [9, 23, 24].

Интерферон лямбда

С учетом побочных эффектов, вызываемым ИФН-α, в лечении ХГД появилась альтернатива — использовать ИФН-λ для лечения пациентов с HDV, не отвечающих критериям назначения ИФН-α. Обоснованием для применения ИФН-λ стали:

- локализация цели — рецептор ИФН-λ (IFNLR1) экспрессируется в эпителиальных тканях легких, печени и кишечника, в отличие от ИФН-α, чей рецептор (IFNAR1/2) повсеместно экспрессируется на содержащих ядро клетках;
- переносимость (менее выраженные системные побочные эффекты);
- результаты исследования LIMT-HDV (фаза I) по применению ПЭГ-ИФН-λ (180 мкг/нед) продемонстрировали снижение уровней РНК HDV в сыворотке в среднем на 2,3 lg на 48-й неделе терапии и отсутствие определяемой РНК HDV через 24 нед после прекращения терапии [25].

Согласно результатам исследования LIMT-HDV (фаза II), при использовании ИФН-λ в сочетании с лонафарнибом и ритонавиром у 96% пациентов наблюдалось снижение РНК HDV >2 lg МЕ/мл, у 58% — достижение УВО через 24 нед [26, 27].

Блокатор входа HDV в клетку

Булевирид (BLV) — первый синтезированный ингибитор проникновения в гепатоциты вирусных частиц, в состав которых входит поверхностный белок HBV. Он представляет собой миристилированный пептид длиной 47 аминокислот, полученный из оптимизированной консенсусной последовательности ргеS1-домена L-белка HBV, который эффективно блокирует hNTCP, рецептор HDV/HBV на поверхности гепатоцита. Способность препарата в очень низких концентрациях полностью предотвращать проникновение вируса показана *in vitro* и *in vivo* [28].

Предотвращение входа HBV и HDV в клетку приводит к снижению следующих параметров:

- числа инфицированных гепатоцитов;
- концентрации РНК HDV в печени и крови;
- цитолиза (нормализация уровня АЛТ);
- воспаления и фиброза [29].

К концу 2011 г. были завершены доклинические исследования *in vitro* и *in vivo* безопасности BLV и выполнена оценка его противовирусной эффективности [30, 31]. Основные результаты законченных и проводимых в настоящее время клинических исследований препарата представлены в *таблице 1*.

Хорошая безопасность, постоянная противовирусная эффективность и быстрая нормализация уровня АЛТ во время терапии, выявленные в клинических исследованиях, послужили основанием тому, что в июле 2020 г. было зарегистрировано разрешение на продажу BLV (в дозе 2 мг) в РФ. BLV под коммерческим названием Hepcludex® получил одобрение Европейского медицинского агентства в июле 2020 г. в виде флаконов по 2 мг для ежедневного подкожного введения [42].

Важно отметить, что в этих исследованиях наряду с прочим представлены результаты оценки безопасности применения BLV у пациентов с ЦП. Частота и выраженность НЯ у больных циррозом оказались сравнимыми с таковыми в общей популяции пациентов как при монотерапии, так и двойной терапии [37].

Определенным ограничением приведенных исследований были относительно небольшие когорты пациентов, различия в дизайне исследований, не позволяющие провести метаанализ на данном этапе, недостаточность данных для оценки гистологического ответа.

Во всех исследованиях отмечена безопасность BLV. Он вызывал повышение концентрации желчных кислот в сыворотке крови у всех пациентов, получавших дозу препарата, которое оставалось клинически бессимптомным (не зарегистрировано

ни одного случая зуда) и быстро возвращалось к норме после окончания терапии [43], хотя в одном случае наблюдалась реакция гиперчувствительности [44].

Недавно авторами из нескольких стран были опубликованы наблюдения из клинической практики, которые в целом подтверждают результаты клинических испытаний препарата. Соответствующие данные представлены в *таблице 2*.

В России в 2022–2023 гг. появились первые сообщения по накопленному опыту противовирусной терапии в реальной клинической практике [52–54]. Авторы ставили своей задачей изучение эффективности и безопасности BLV у пациентов как с ХГД, так и с ЦП HDV-этиологии. В результате проведенных исследований показано, что при монотерапии длительностью 24–48 нед у более 60% пациентов отмечается снижение уровня РНК

HDV более чем на 2,0 lg копий/мл. Уровень АЛТ снизился до нормальных значений у 75% больных. В исследованиях отмечалась хорошая переносимость препарата – отсутствие тяжелых НЯ (случаев отмены BLV и ухудшения самочувствия).

Добавим, что во всех представленных выше наблюдениях комбинация снижения вирусной нагрузки >2 lg и нормализации АЛТ (комбинированный ответ) использовался в качестве первичной конечной точки. Использование этой конечной точки подразумевает, что у многих пациентов все еще остается определяемая вирусная РНК, а влияние неполной вирусной супрессии на дальнейшее развитие ХГД остается неизвестным. Кроме того, такой подход проблематичен у пациентов с низкой исходной вирусной нагрузкой ($\leq 10^4$ lg копий/мл) и низким/нормальным уровнем АЛТ [50]. АЛТ не является точным маркером заболевания печени,

Таблица 1. Данные клинических исследований булевертида (BLV)*

Параметры	Муг-201** [33, 34]	Муг-202** [35, 36]	Муг-203** [37]	Муг-204** [37, 38]	Муг-301*** [39–41]
Число пациентов	7	120	90	175	150
Препараты	BLV + ПЭГ ИФН-α	BLV + тенофовир	BLV + ПЭГ ИФН-α	BLV + ПЭГ ИФН-α	BLV + ПЭГ ИФН-α ± тенофовир
Продолжительность лечения (недели)	24	24	48	96	240
Средний возраст пациентов, лет	33	40	36	41	42
Доля пациентов с циррозом печени (компенсированным), %	0	50	17	34	47
Недетектируемый уровень РНК HDV по окончании терапии	5/7	2 мг: 50% 5 мг: 44% 10 мг: 73%	5 мг: 53% 10 мг: 33%	2 мг: 24% 10 мг: 34%	Контрольная группа: 0% 2 мг: 6% 10 мг: 8%

Примечание: * – адаптировано из [32]; ** – завершённые исследования; *** – предварительные данные. ПЭГ ИФН-α – пегилированный интерферон альфа; АЛТ – аланинаминотрансфераза.

Таблица 2. Результаты применения булевертида (BLV) у пациентов в реальной клинической практике в различных странах

Параметры	Франция [45, 46]	BuleDelta Франция [47]	Италия [48, 49]	Австрия [50]	Германия [51]	Россия [52–54]
Число пациентов/препараты	146/BLV + ПЭГ-ИФН-α	173/BLV ± ПЭГ-ИФН-α	18/BLV	15/BLV	8/BLV + тенофовир	12/BLV [53]; 8/BLV, BLV + ПЭГ-ИФН-α [54]; 24/BLV, BLV + ПЭГ-ИФН-α [55]
Продолжительность лечения (недели)	48	Н/д	48	>48	Н/д	36 [53]; 48 [54]; 24 [55]
Доля пациентов с циррозом печени (компенсированным), %	63	55	100	9	Н/д	100 [53]; 63 [54]; 63 [55]
Недетектируемый уровень РНК HDV по окончании терапии	Монотерапия: 32%. Комбинированная терапия: 70%	Монотерапия: 8%. Комбинированная терапия: 44%	53% или снижение >2 lg	3	0,5 lg	Монотерапия: 63–80% снижение >2 lg. Комбинированная терапия: 80–100%

Примечание: ПЭГ ИФН-α – пегилированный интерферон альфа; н/д – нет данных; АЛТ – аланинаминотрансфераза.

так как у пациентов с прогрессирующим хронической патологией печени этот показатель может быть в пределах нормы [55, 56].

Таким образом, подводя итоги анализа полученных результатов клинических исследований и данных реальной клинической практики, становится очевидным, что количественное определение РНК HDV служит единственным надежным маркером репликации HDV и должно быть неотъемлемой частью мониторинга лечения пациентов с ХГД. За последнее десятилетие было разработано несколько коммерческих и лабораторных тестов для количественного определения вирусной нагрузки HDV. В исследовании Le Gal F. et al. было показано, что более половины из них не смогли выявить или правильно определить количественно часть тестовых образцов РНК HDV разных генотипов вируса [57]; это подчеркивает отсутствие эффективных инструментов для рутинного мониторинга уровня РНК HDV у пациентов, находящихся на терапии. К сожалению, практически ни в одной статье, проанализированной в данном обзоре, не было информации о тест-системах, использованных для количественного определения вирусной нагрузки при применении BLV. Необходимо отметить, что в России в настоящее время не существует зарегистрированных тест-систем для количественного определения вирусной нагрузки HDV, притом что наличие стандартизированных тест-систем для количественного определения РНК HDV – необходимое условие для точной оценки эффективности новых методов лечения HDV в крупных многоцентровых исследованиях. Это важный шаг на пути к выработке согласованных рекомендаций по ведению пациентов, инфицированных HDV.

Важным общим результатом проведенных исследований стало выявление повышения уровня желчных кислот в сыворотке со значительным разбросом значений у отдельных пациентов во время терапии, что, как и ожидалось, является следствием ингибирования NTCP. Определение желчных кислот в сыворотке крови может быть полезным для контроля приверженности к терапии. Продолжаются исследования по изучению влияния лечения на фиброз печени и прямые конечные точки, такие как неблагоприятные исходы инфекции и смертность. Помимо противовирусного ответа, BLV может оказывать гепатопротекторное действие, поскольку ингибирование NTCP вызывает снижение рециркуляции желчных кислот. Изменение транспорта желчных кислот может быть важным модулятором фиброза печени, что предотвращает прогрессирование заболевания [58]. Таким образом, ингибирование NTCP может быть полезным при некоторых формах холестаза [59] и способно оказывать противовоспалительное действие [60].

Ограничения этих исследований включают отсутствие предварительно определенного протокола лечения и отсутствие данных об отдаленных результатах после прекращения терапии, поскольку большинство пациентов продолжают лечение BLV.

ИНГИБИТОРЫ ПРЕНИЛИРОВАНИЯ КАПСИДНОГО БЕЛКА HDV

В настоящее время исследуется группа лекарственных средств, влияющих на процессы посттрансляционной модификации капсидного белка (большого антигена, или L-HDAg) HDV, в частности процесса его пренилирования. Представитель этой группы препаратов лонафарниб относится к ингибиторам фарнезилтрансферазы – фермента клетки, позволяющего изопренилированному L-HDAg присоединиться к эндоплазматической сети [61]. Снижение уровня РНК HDV в сыворотке является следствием подавления сборки новых вирионов HDV, но не приводит к снижению числа инфицированных гепатоцитов. Одним из эффектов лонафарниба может стать ускорение оборота инфицированных гепатоцитов за счет прямого цитотоксического действия накапливающихся репликативных промежуточных продуктов HDV или усиленного иммуноопосредованного уничтожения инфицированных клеток [62–65]. Первоначально разработанный в качестве противоракового препарата лонафарниб был исследован в нескольких клинических испытаниях (фазы I и II) с декабря 2011 г. по июнь 2016 г. Пациенты (n=14) в течение 4 нед получали 100 или 200 мг лонафарниба в сутки. Снижение вирусной нагрузки HDV составило 0,75 и 1,25 lg ME/мл в зависимости от дозы препарата. Значимым побочным эффектом стали выраженные и дозозависимые желудочно-кишечные осложнения [66].

В исследованиях III фазы введение ритонавира (фармакокинетического усилителя) позволило форсировать дальнейшее увеличение противовирусного действия лонафарниба и снизить частоту нежелательных побочных эффектов [65]. В целом исследования свидетельствуют, что лечение лонафарнибом вызывает снижение уровня РНК HDV и нормализацию ферментов печени у пациентов с HDV-инфекцией. На сегодняшний день исследуются комбинации этого препарата с ПЭГ-ИФН-α или ИФН-λ [67]. Исследование, в котором изучалось применение ПЭГ-ИФН-λ в комбинации с лонафарнибом в течение 24 нед, показало негативацию по РНК HDV или снижение концентрации РНК HDV ниже нижнего предела количественного определения у 11 из 22 пациентов (50%) в конце лечения. Во время наблюдения рецидив произошел у 6 пациентов [68].

ПОЛИМЕРЫ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

Еще одной группой соединений, потенциально обладающей активностью в отношении HDV, являются полимеры нуклеиновых кислот (NAP). NAP представляют собой разнообразную группу олигонуклеотидов, которые были описаны как агенты с широким спектром противовирусной активности, включая ингибирование ВИЧ, вируса простого герпеса (HSV) или вируса лимфоцитарного хориоменингита (LCMV) [69]. Первоначально предполагавшийся механизм действия NAP заключался в их связывании с молекулами, участвующими в обеспечении проникновения вируса (например, гепарансульфат-протеогликаны). Blanchet M. et al. показали, что один из NAP, REP 2139, блокирует сборку субвирусных частиц в гепатоцитах, несущих кзкДНК или интегрированную ДНК HBV, что приводит к снижению секреции HBsAg и его содержания в клетках печени [70, 71].

NAP были протестированы на экспериментальной модели инфекции вируса гепатита В уток (DHBV). Было установлено, что одно соединение, REP2006, влияет преимущественно на проникновение вируса, тогда как другое, REP2055, подавляет секрецию поверхностного белка DHBV при персистирующей инфекции DHBV [72, 73]. Основываясь на результатах модели DHBV-инфекции, первые два клинических исследования были проведены на пациентах с моноинфекцией HBV [74]. Поскольку результаты этих испытаний показали выраженное снижение уровней HBsAg в сыворотке крови, полимер нуклеиновых кислот REP2139-Ca был протестирован у пациентов с хронической HDV-инфекцией. 12 пациентов с коинфекцией HBV/HDV получали монотерапию 500 мг REP2139-Ca (внутривенно 1 раз/нед) в течение 15 нед с последующей комбинацией 250 мг препарата с 180 мкг ПЭГ-ИФН- α в течение еще 15 нед. Терапия ПЭГ-ИФН- α продолжалась еще 33 нед, а пациенты

наблюдались в течение 24 нед. Промежуточные результаты указывали на выраженное снижение в сыворотке крови как РНК HDV, так и уровней HBsAg [75]. В 2021 г. Bazinet M. et al. установили, что достигнутые результаты сохранялись после 3,5 лет наблюдения [76]. Эти обнадеживающие предварительные данные, полученные на небольшой когорте пациентов, должны быть подтверждены в более масштабных исследованиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дальнейшие разработки новых подходов к терапии ХГД должны учитывать различные механизмы действия лекарственных препаратов и строиться на основе комбинированной терапии. Из представленных данных становится очевидным, что BLV переносится пациентами достаточно хорошо, и его противовирусная эффективность возрастает с увеличением продолжительности лечения. Тем временем лонафарниб демонстрирует более выраженный ранний ВО, но в некоторых случаях наблюдается некоторое снижение его противовирусной эффективности, особенно после 24 нед лечения. Таким образом, возможно использовать повторные курсы лечения на основе лонафарниба и оценивать эффект после повторного его применения.

Следует отметить, что наилучшие результаты при применении новых соединений были получены, когда они применялись в сочетании с ПЭГ-ИФН- α . Возможно, интерфероны и в дальнейшем будут использоваться в качестве основы терапии, но, вероятно, ПЭГ-ИФН- α будет заменен на ПЭГ-ИФН- λ . Тем не менее необходимы разработки безинтерфероновых схем лечения ХГД. Новые исследования должны обязательно учитывать несколько гематологических, биохимических, серологических и вирусологических параметров в качестве потенциальных предикторов ответа для формирования концепции полного излечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hughes S.A., H. Wedemeyer, P.M. Harrison. Hepatitis delta virus. *Lancet*. 2011; 378(9785): 73–85. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61931-9](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61931-9).
2. Lempp F.A., Nubbaum L., Rieble L. et al. Screening an FDA-approved drug library on a cell line that supports the full lifecycle of hepatitis delta virus. *J Hepatol*. 2016; 64: 388.
3. Lampertico P., Agarwal K., Berg T. et al. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017; 67(2): 370–98. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>.
4. Wranke A., Serrano B.C., Heidrich B. et al. Antiviral treatment and liver-related complications in hepatitis delta. *Hepatology*. 2017; 65(2): 414–25. <https://dx.doi.org/10.1002/hep.28876>.
5. Yurdaydin C., Keskin O., Kalkan C. et al. Interferon treatment duration in patients with chronic delta hepatitis and its effect on the natural course of the disease. *J Infect Dis*. 2018; 217(8): 1184–92. <https://dx.doi.org/10.1093/infdis/jix656>.
6. Cornberg M., Lok A.S.-F., Terrault N.A., Zoulim F. Guidance for design and endpoints of clinical trials in chronic hepatitis B – report from the 2019 EASL-AASLD HBV treatment endpoints conference. *J Hepatol*. 2020; 72(3): 539–57. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2019.11.003>.
7. Yurdaydin C., Abbas Z., Buti M. et al. Treating chronic hepatitis delta: the need for surrogate markers of treatment efficacy. *J Hepatol*. 2019; 70(5): 1008–15. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2018.12.022>.
8. Yurdaydin C. Treatment of chronic delta hepatitis. *Semin Liver Dis*. 2012; 32(3): 237–44. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1323629>.
9. Wranke A., Wedemeyer H. Antiviral therapies for hepatitis delta virus infection – progress and challenges towards cure. *Curr Opin Virol*. 2016; 20: 112–18. <https://dx.doi.org/10.1016/j.coviro.2016.10.002>.

10. Erhardt A., Gerlich W., Starke C. et al. Treatment of chronic hepatitis delta with pegylated interferon-alpha2b. *Liver Int.* 2006; 26(7): 805–10. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1478-3231.2006.01279.x>.
11. Karaca C., Soyer O., Baran B. Efficacy of pegylated interferon- α treatment for 24 months in chronic hepatitis delta and predictors of response. *Antivir Ther.* 2013; 18(4): 561–66. <https://dx.doi.org/10.3851/IMP2381>.
12. Niro G., Ciancio A., Gaeta G. et al. Pegylated interferonalpha-2b as monotherapy or in combination with ribavirin in chronic hepatitis delta. *Hepatology.* 2006; 44(3): 713–20. <https://dx.doi.org/10.1002/hep.21296>.
13. Ormeci N., Bolukbas F., Erden E. et al. Pegylated interferonalpha-2B for chronic delta hepatitis: 12 versus 24 month. *Hepatogastroenterol.* 2011; 58(110–111): 1648–53. <https://dx.doi.org/10.5754/hge10126>.
14. Farci P., Roskams T., Chessa L. et al. Long-term benefit of interferon alpha therapy of chronic hepatitis D: Regression of advanced hepatic fibrosis. *Gastroenterology.* 2004; 126(7): 1740–49. <https://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2004.03.017>.
15. Wedemeyer H., Yurdaydin C., Dalekos G. et al Pegylated interferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med.* 2011; 364(4): 322–31. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0912696>.
16. Pugnale P., Paziienza V., Guilloux K., Negro F. Hepatitis delta virus inhibits alpha interferon signaling. *Hepatology.* 2009; 49(2): 398–406. <https://dx.doi.org/10.1002/hep.22654>.
17. Giersch K., Perez-Gonzalez P., Hendricks L. et al. Strain-specific responsiveness of hepatitis D virus to interferon-alpha treatment. *JHEP Rep.* 2023; 5(4): 100673. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhepr.2023.100673>.
18. Zhang Z., Filzmayr C., Ni Y. et al. Hepatitis D virus replication is sensed by MDA5 and induces IFN- β / λ responses in hepatocytes. *J Hepatol.* 2018; 69(1): 25–35. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2018.02.021>.
19. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017; 67(2): 370–98. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>.
20. Brancaccio G., Fasano M., Grossi A. et al. Clinical outcomes in patients with hepatitis D, cirrhosis and persistent hepatitis B virus replication, and receiving long-term tenofovir or entecavir. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019; 49(8): 1071–76. <https://dx.doi.org/10.1111/apt.15188>.
21. Wedemeyer H., Yurdaydin C., Ernst S. et al Prolonged therapy of hepatitis delta for 96 weeks with pegylated interferon alfa plus tenofovir or placebo does not prevent HDV-RNA relapse after treatment: the HIDIT-2 study. *J Hepatol.* 2014; 60(1): S2–3. [https://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278\(14\)60006-4](https://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278(14)60006-4).
22. Alvarado-Mora M.V., Romano C.M., Gomes-Gouvea M.S. et al. Dynamics of hepatitis D (delta) virus genotype 3 in the Amazon region of South America. *Infect Genet Evol.* 2011; 11(6): 1462–68. <https://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2011.05.020>.
23. Lempp F.A., Ni Y., Urban S. Hepatitis delta virus: Insights into a peculiar pathogen and novel treatment options. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016; 13(10): 580–89. <https://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2016.126>.
24. Yurdaydin C. Recent advances in managing hepatitis D. *F1000Res.* 2017; 6: 1596. <https://dx.doi.org/10.12688/f1000research.11796.1>.
25. Hamid S.S., Etzion O., Lurie Y. et al. A phase 2 randomized clinical trial to evaluate the safety and efficacy of pegylated interferon lambda monotherapy in patients with chronic hepatitis delta virus infection. Interim results from the LIMT HDV Study (abstr.). *Hepatology.* 2017; 66: 496A.
26. Abbas Z., Yakoob J., Umer M.A. et al. Interferon lambda-3 polymorphism and response to pegylated interferon in patients with hepatitis D. *Antivir Ther.* 2015; 20(5): 529–33. <https://dx.doi.org/10.3851/IMP2943>. Epub 2015 Feb 10.
27. ZWranke A., Serrano B.C., Heidrich B. et al. Antiviral treatment and liver-related complications in hepatitis delta. *Hepatology.* 2017; 65(2): 414–25. <https://dx.doi.org/10.1002/hep.28876>.
28. Nkongolo S., Hollnberger J., Urban S. [Bulevirtide as the first specific agent against hepatitis D virus infections-mechanism and clinical effect. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2022; 65(2): 254–63 (In German). <https://dx.doi.org/10.1007/s00103-022-03486-2>.
29. Soriano V., Barreiro P., Sherman K.E. The changing epidemiology of liver disease in HIV patients. *AIDS Rev.* 2013; 15(1): 25–31.
30. Blank A., Meier K., Urban S. et al. Drug-drug interaction potential of the HBV and HDV entry inhibitor myrcludex B assessed in vitro. *Antivir Ther.* 2018; 23(3): 267–75. <https://dx.doi.org/10.3851/IMP3206>.
31. Schulze A., Schieck A., Gahler C. et al. Preclinical studies on Myrcludex B, a novel Hepatitis B virus (HBV) -envelope protein derived entry inhibitor. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2010; 48(1). <https://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1246535>.
32. Soriano V., Moreno-Torres V., Trevino A. et al. Bulevirtide in the treatment of hepatitis delta: Drug discovery, clinical development and place in therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2023; 17: 155–66. <https://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S379964>.
33. Bogomolov P., Alexandrov A., Voronkova N. et al Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor myrcludex B: First results of a phase Ib/IIa study. *J Hepatol.* 2016; 65(3): 490–98. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.04.016>.
34. Rizzetto M., Niro G. Myrcludex B, a novel therapy for chronic hepatitis D? *J Hepatol.* 2016; 65(3): 465–66. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.06.014>.
35. Wedemeyer H., Bogomolov P., Blank A., et al. Final results of a multicenter open-label phase 2b clinical trial to assess safety and efficacy of Myrcludex B in combination with enofovir in patients with chronic HBV/HDV infection. *J Hepatol.* 2018;68(1):S3. doi:10.1016/S0168-8278(18)30224-1.
36. Wedemeyer H., Schöneweis K., Bogomolov P., et al. Safety and efficacy of bulevirtide in combination with tenofovir disoproxil fumarate in patients with hepatitis B virus and hepatitis D virus coinfection (MYR202): a multicentre, randomised, parallel-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2023 Jan;23(1):117–129. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00318-8.
37. Богомолов П.О., Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. с соавт. Эффективность и безопасность булевиртида в лечении хронического гепатита D: результаты рандомизированных контролируемых исследований. *Инфекционные болезни.* 2020; 18(4): 153–162. [Bogomolov P.O., Ivashkin V.T., Bueverov A.O., Syutkin V.E., Sagalova O.I., Sleptsova S.S., Yushuk N.D. et al. Efficacy and safety of bulevirtide in the treatment of chronic hepatitis D: Results of randomized controlled trials. *Infektsionnyye bolezni = Infectious Diseases.* 2020; 18(4): 153–162 (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.20953/1729-9225-2020-4-153-162>. EDN: ITCBJT.
38. Asselah A., Arama S., Bogomolov P. et al. Safety and efficacy of bulevirtide monotherapy and in combination with Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis delta: 24-week interim data of MYR204 Phase 2b study. *J Hepatol.* 2021;75: S291, OS-2717.
39. Wedemeyer H., Schoneweis K., Bogomolov P. et al. 48 weeks of high dose (10 mg) bulevirtide as monotherapy or with peginterferon alfa-2a in patients with chronic HBV/HDV δ -infection. *J Hepatol.* 2020; 73(2): 52–53. [https://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278\(20\)30651-6](https://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278(20)30651-6).
40. ClinicalTrials.gov. Study to assess efficacy and safety of bulevirtide in participants with chronic hepatitis delta (CHD). URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT03852719> [date of access – 01.04.2023].

41. Wedemeyer H., Aleman S., Andreone P., Blank A. Bulevirtide monotherapy at low and high dose in patients with chronic hepatitis delta: 24-week interim data of the phase 3 MYR301 study. *Dig Liver Dis.* 2022; 54: S24–S25. <https://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2022.01.047>.
42. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hepcludex> (date of access – 01.04.2023).
43. Богомолов П.О., Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. с соавт. Эффективность и безопасность противовирусной терапии у пациентов с компенсированным циррозом печени HDV-этиологии. *Терапевтический архив.* 2021; 93(11): 1290–1299. [Bogomolov P.O., Ivashkin V.T., Bueverov A.O. et al. Efficacy and safety of antiviral therapy in patients with compensated cirrhosis of the liver of HDV etiology. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2021; 93(11): 1290–1299 (In Russ)]. <https://dx.doi.org/10.26442/00403660.2021.11.201163>. EDN: VSHZUY.
44. Schwarz C., Chromy D., Bangert C. et al. Immediate-type hypersensitivity reaction to bulevirtide and successful desensitization in a patient with HBV/HDV-associated compensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2022; 77(1): 254–55. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2022.03.004>.
45. Asselah T., Loureiro D., Le Gal F. et al. Early virological response in six patients with hepatitis D virus infection and compensated cirrhosis treated with Bulevirtide in real-life. *Liver Int.* 2021; 41(7): 1509–17. <https://dx.doi.org/10.1111/liv.14950>.
46. De Ledinghen V., Hermabessiere P., Metivier S. et al. Bulevirtide with or without peginterferon in HDV infected patients in a real-life setting: Two-year results from the French multicenter early access program. *Hepatology.* 2022; 76(Abstract): 28.
47. Zoulim F., Fougereou C., Roulot D. et al. Efficacy and safety of treatment with bulevirtide in chronic hepatitis delta: preliminary results of the real-life ANRS HD EP01 Buledelta cohort. *Hepatology.* 2022; 76(Abstract): 1017.
48. Degasperi E., Anolli M.P., Uceda-Renteria S.C. et al. Improvement of clinical parameters in HDV patients with advanced compensated cirrhosis treated with bulevirtide monotherapy for 48 weeks. *Hepatology.* 2022; 76(Abstract): 1011.
49. Degasperi E., Anolli M., Renteria S. et al. Bulevirtide monotherapy for 48 weeks in patients with HDV-related compensated cirrhosis and clinically significant portal hypertension. *J Hepatol.* 2022; 77(6): 1525–31. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2022.07.016>.
50. Jachs M., Schwarz C., Panzer M. et al. Jachs M., Schwarz C., Panzer M. et al. Response-guided long-term treatment of chronic hepatitis D patients with bulevirtide—results of a «real world» study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022; 56(1): 144–54. <https://dx.doi.org/10.1111/apt.16945>.
51. Zollner C., Hofmann J., Lutz K. et al. Real-life experiences with bulevirtide for the treatment of hepatitis delta—48 weeks data from a German centre. *Liver Int.* 2022; 42(11): 2403–7. <https://dx.doi.org/10.1111/liv.15408>.
52. Магомедова С.А., Абдурахманов Д.Т., Арбулиева Е.А. Опыт монотерапии булевиридом у пациентов с циррозом печени HDV-этиологии в Республике Дагестан. *Инфекционные болезни.* 2022; 20(2): 112–116. [Magomedova S.A., Abdurakhmanov D.T., Arbulieva E.A. Experience of bulevirtide monotherapy in patients with liver cirrhosis of HBV etiology in the Republic of Dagestan. *Infektsionnyye bolezni = Infectious Diseases.* 2022; 20(2): 112–116 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.20953/1729-9225-2022-2-112-116>. EDN: YASLOJ.
53. Атурзаева Д.Т., Иванова М.Р. Опыт противовирусной терапии хронического гепатита D в Кабардино-Балкарской Республике. *Инфекционные болезни.* 2023; 21(1): 59–63. [Atmurzayeva D.T., Ivanova M.R. Experience of antiviral therapy of chronic hepatitis D in the Kabardino-Balkar Republic. *Infektsionnyye bolezni = Infectious Diseases.* 2023; 21(1): 59–63 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.20953/1729-9225-2023-1-59-63>.
54. Жданов К.В., Гусев Д.А., Романова С.Ю. с соавт. Эффективность и безопасность булевирида в лечении хронического гепатита D – опыт реальной практики в Санкт-Петербурге. *Инфекционные болезни.* 2023; 21(1): 64–69. [Zhdanov K.V., Gusev D.A., Romanova S.Yu. et al. Efficacy and safety of bulevirtide in the treatment of chronic hepatitis D – the experience of real practice in St. Petersburg. *Infektsionnyye bolezni = Infectious Diseases.* 2023; 21(1): 64–69 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.20953/1729-9225-2023-1-64-69>.
55. Исаева О.В., Кюрегян К.К., Ильченко Л.Ю. с соавт. Летальные исходы хронического гепатита дельта: клинико-биохимическая и вирусологическая характеристика. *Терапия.* 2021; 7(4): 48–56. [Isaeva O.V., Kyuregyan K.K., Ilchenko L.Yu. et al. Lethal outcomes of chronic hepatitis delta: clinical, biochemical and virological characteristics. *Terapiya = Therapy.* 2021; 7(4): 48–56 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.4.48-56>. EDN: ERQNPB.
56. Исаева О.В., Ильченко Л.Ю., Сарыглар А.А. с соавт. Течение и исходы хронического вирусного гепатита D у жителей республики Тыва как эндемичного региона. *Вопросы вирусологии.* 2021; 66(1): 74–83. [Isaeva O.V., Ilchenko L.Yu., Saryglar A.A. et al. The course and outcomes of chronic viral hepatitis D in residents of the Republic of Tyva as an endemic region. *Voprosy virusologii = Problems of Virology.* 2021; 66(1): 74–83 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.36233/0507-4088-29>. EDN: VUMUEO.
57. Le Gal F., Brichler S., Sahli R. et al. First international external quality assessment for hepatitis delta virus RNA quantification in plasma. *Hepatology.* 2016; 64(5): 1483–94. <https://dx.doi.org/10.1002/hep.28772>.
58. Hollnberger J., Schlund F., Schoneweis K. et al. Rare cases of non-response in bulevirtide (BLV) treated patients from the MYR-204/301 studies are not associated with the development of BLV resistance. *Hepatology.* 2021; 74: S426A.
59. Asselah T., Lampertico P., Aleman S. et al. Bulevirtide monotherapy is safe and well tolerated in patients with chronic hepatitis D: An integrated safety analysis of 48-week data. *Hepatology.* 2022; 76(Abstract): 1016.
60. Schwarz C., Chromy D., Bangert C. et al. Immediate-type hypersensitivity reaction to bulevirtide and successful desensitization in a patient with HBV/HDV-associated compensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2022; 77: 254–55. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2022.03.00443>
61. Einav S., Glenn J. Prenylation inhibitors: A novel class of antiviral agents. *J Antimicrobial Chemother.* 2003; 52(6): 883–86. <https://dx.doi.org/10.1093/jac/dkg490>.
62. Berndt N., Hamilton A.D., Sebt S.M. Targeting protein prenylation for cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2011; 11(11): 775–91. <https://dx.doi.org/10.1038/nrc3151>.
63. Mijimolle N., Velasco J., Dubus P. et al. Protein farnesyltransferase in embryogenesis, adult homeostasis, and tumor development. *Cancer Cell.* 2005; 7(4): 313–24. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ccr.2005.03.004>.
64. Palsuledesai C.C., Distefano M.D. Protein prenylation: Enzymes, therapeutics, and biotechnology applications. *ACS Chem Biol.* 2015; 10(1): 51–62. <https://dx.doi.org/10.1021/cb500791f>.
65. Yurdaydin C., Idilman R., Choong I. et al. Optimizing the prenylation inhibitor lonafarnib using ritonavir boosting in patients with chronic delta hepatitis. *J Hepatol.* 2015; 62: S 252. [https://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278\(15\)30137-9](https://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278(15)30137-9).
66. Koh C., Canini L., Dahari H. et al. Oral prenylation inhibition, with lonafarnib in chronic hepatitis D infection: A proof-of-concept randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIa trial. *Lancet Infect Dis.* 2015; 15(10): 1167–74. [https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00074-2](https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00074-2).

67. Sandmann L., Cornberg M. Experimental drugs for the treatment of hepatitis D. *J Exp Pharmacol.* 2021; 13: 461–68. <https://dx.doi.org/10.2147/JEP.S235550>.
68. Koh C., Da B.L., Surana P. et al. A phase 2 study of Isoniazid, ritonavir and peginterferon lambda for 24 weeks: Interim end-of-treatment results from the LIFT HDV study. *AASLD.* 2020.
69. Vaillant A. Nucleic acid polymers: Broad spectrum antiviral activity, antiviral mechanisms and optimization for the treatment of hepatitis B and hepatitis D infection. *Antivir Res.* 2016; 133: 32–40. <https://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2016.07.004>.
70. Blanchet M., Sinnathamby V., Vaillant A., Labonte P. Inhibition of HBsAg secretion by nucleic acid polymers in HepG2.2.15 cells. *Antiviral Res.* 2019; 164: 97–105. <https://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2019.02.009>.
71. Bazinet M., Pantea V., Cebotarescu V. et al. Safety and efficacy of REP 2139 and pegylated interferon alfa-2a for treatment-naive patients with chronic hepatitis B virus and hepatitis D virus co-infection (REP 301 and REP 301-LTF): A non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017; 2(12): 877–89. [https://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30288-1](https://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30288-1). Erratum in: *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018; 3(1): e1.
72. Noordeen F., Scougall C.A., Grosse A. et al Therapeutic antiviral effect of the nucleic acid polymer rep 2055 against persistent duck hepatitis B virus infection. *PLoS One.* 2015; 10(11): e0140909. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0140909>.
73. Noordeen F., Vaillant A., Jilbert A.R. Nucleic acid polymers prevent the establishment of duck hepatitis B virus infection in vivo. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57(11): 5299–306. <https://dx.doi.org/10.1128/AAC.01005-13>.
74. Durantel D., Asselah T. Nucleic acid polymers are effective in targeting hepatitis B surface antigen, but more trials are needed. *Gastroenterology.* 2020; 158(8): 2051–54. <https://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.020>.
75. Clemmons R. M., Stewart C., Davis G. et al Development of a prototype, rapid saliva test for hepatitis B surface antigen (HBsAg) utilizing a «dipstick» method. *Ann N Y Acad Sci.* 1993; 694: 272–73. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.1993.tb18361.x>.
76. Bazinet M., Pantea V., Cebotarescu V. et al. Persistent control of hepatitis B virus and hepatitis delta virus infection following REP 2139-Ca and pegylated interferon therapy in chronic hepatitis B virus/hepatitis delta virus coinfection. *Hepatol Commun.* 2021; 5(2): 189–202. <https://dx.doi.org/10.1002/hep4.1633>.

Поступила/Received: 04.12.2022

Принята в печать/Accepted: 04.04.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ольга Владиславовна Исаева, д.б.н., ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, ведущий научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова». Адрес: 105064, г. Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а. E-mail: isaeva.06@mail.ru.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2656-3667>

Карен Каренович Кюрегян, д.б.н., профессор РАН, ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, ведущий научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова». Адрес: 105064, г. Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3599-117X>

Саният Ахмедгаджиевна Магомедова, к.м.н., доцент кафедры факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 367000, г. Махачкала, пл. Ленина, д. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3512-6047>

Михаил Иванович Михайлов, д.м.н., член-корреспондент РАН, зав. лабораторией вирусных гепатитов ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», ФБУН Центральный «НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. Адрес: 105064, г. Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6636-6801>

ABOUT THE AUTHORS:

Olga V. Isaeva, Doctor of Biological Sciences, Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, leading researcher at the Laboratory of viral hepatitis, I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums. Address: 105064, Moscow, 5a Maly Kazenny Lane. E-mail: isaeva.06@mail.ru.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2656-3667>

Karen K. Kyuregyan, Doctor of Biological Sciences, professor of the Russian Academy of Sciences, Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, leading researcher at the Laboratory of viral hepatitis, I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums. Address: 105064, Moscow, 5a Maly Kazenny Lane. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3599-117X>

Saniyat A. Magomedova, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of the Faculty of advanced training and professional retraining of specialists, Dagestan State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 367000, Makhachkala, 1 Lenina Sq. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3512-6047>

Mikhail I. Mikhailov, MD, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, head of the Laboratory of viral hepatitis, I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums, Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor. Address: 105064, Moscow, 5a Maly Kazenny Lane.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6636-6801>

©Е.В. Волошинова, Е.В. Григорьева, Н.М. Никитина, 2023

РЕДКОЕ СОЧЕТАНИЕ АНЦА-АССОЦИИРОВАННОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

Е.В. ВОЛОШИНОВА, Е.В. ГРИГОРЬЕВА, Н.М. НИКИТИНА

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России



Аннотация. Волчаночный нефрит является классическим иммунокомплексным гломерулонефритом. Поражение почек, ассоциированное с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, представляет собой малоиммунный фокальный и сегментарный некротизирующий/полулунный гломерулонефрит, который может развиваться как изолировано, так и в рамках системного васкулита. Цель работы – представление и анализ крайне редкого клинического наблюдения пациентки с системной красной волчанкой, выявленными антителами к цитоплазме нейтрофилов и морфологически верифицированным малоиммунным гломерулонефритом. Обоснован выбор лечебной тактики в данной клинической ситуации.

Ключевые слова: системная красная волчанка, АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит, перекрестный синдром.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Е.В. Волошинова, Е.В. Григорьева, Н.М. Никитина. Редкое сочетание АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита с системной красной волчанкой. *Терапия.* 2023; 9(3): 78–82.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.3.78-82>

RARE COMBINATION OF ANCA-ASSOCIATED GLOMERULONEPHRITIS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

VOLOSHINOVA E.V., GRIGORYEVA E.V., NIKITINA N.M.

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia

Abstract. Lupus nephritis is a classic immunocomplex glomerulonephritis. Kidney damage associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies is a low-immune focal and segmental necrotizing/lunate glomerulonephritis that could be developed both separately and as part of systemic vasculitis. The aim of the research is to present and analyze an extremely rare clinical observation of female patient with systemic lupus erythematosus, identified antibodies to the cytoplasm of neutrophils and morphologically verified low-immune glomerulonephritis. The choice of treatment tactics in current clinical situation is substantiated.

Key words: systemic lupus erythematosus, ANCA-associated glomerulonephritis, overlapping syndrome.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Voloshinova E.V., Grigoryeva E.V., Nikitina N.M. Rare combination of ANCA-associated glomerulonephritis with systemic lupus erythematosus. *Therapy.* 2023; 9(3): 78–82.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.3.78-82>

ВВЕДЕНИЕ

Системная красная волчанка (СКВ) – хронический аутоиммунный воспалительный процесс, при котором задействованы генетические, гормональные, экологические и иммунорегуляторные факторы [1]. Заболевание сопровождается поражением многих органов и систем организма: кожи, суставов, сердца, почек, кроветворной, нервной и сосудистой систем. Это, наряду с разнообразием аутоантител, обнаруживаемых у пациентов с СКВ, заставляет задуматься, является ли она одним заболеванием с несколькими фенотипами или общим фенотипом, присутствующим при ряде различных заболеваний [2]. Волчаночный нефрит (ВН) служит диагностическим критерием СКВ и представляет собой иммунокомплексный гломерулонефрит (ГН).

Васкулиты, ассоциированные с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), – группа системных аутоиммунных заболеваний, которые характеризуются развитием некротизирующего малоиммунного воспаления стенок мелких сосудов и ассоциируются с наличием циркулирующих антител (АТ) к цитоплазме нейтрофилов, экспрессирующих миелопероксидазу (МПО) или протеиназу 3 (ПР3) [3]. АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит (АНЦА-ГН) – малоиммунный фокальный и сегментарный некротизирующий/полунлунный ГН, который может развиваться одновременно с другими системными проявлениями АНЦА-ассоциированного васкулита (ААВ) или быть изолированным [4]. Клинически в большинстве случаев АНЦА-ГН развивается как быстро прогрессирующий (БПГН).

В отличие от других аутоиммунных заболеваний, у пациентов с СКВ обнаружены более 200 аутоантител, направленных на различные внутриклеточные и внеклеточные компоненты. При этом патогенетическая роль большинства аутоантител, ассоциированных с СКВ, остается неопределенной [5].

Согласно классификации EULAR/ACR 2019 г., обязательным критерием диагностики СКВ выступает наличие антинуклеарных антител (АНА) в титрах более 1:80; если они отсутствуют, СКВ не диагностируется [6]. При наличии АНА используются дополнительные клинические и иммунологические критерии. Обязательный критерий любого класса ВН – присутствие депозитов иммуноглобулинов при иммунофлюоресценции.

АНЦА можно обнаружить у 20–30% пациентов с СКВ [7]. Некоторые авторы считают, что наличие АНЦА, по-видимому, предрасполагает к развитию волчаночного ГН [8]. По другим данным, частота выявления АНЦА у пациентов с СКВ составляет 31%, но их наличие не имеет клинической значимости [9]. Антитела к МПО у пациентов с

СКВ встречаются в 7–8 раз чаще, чем анти-ПР3, АТ к лактоферрину выявлены у трети АНЦА-позитивных пациентов [8].

Нижеприведенное клиническое наблюдение демонстрирует редкое сочетание СКВ с АНЦА-ГН.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Данные анамнеза пациентки П., 48 лет: наследственность по патологии почек, ревматическим заболеваниям неотягощена. Беременностей – 7, родов – 2, аборт – 5. Больной себя считает с ноября 2016 г., когда отметила «летучие» боли, припухлость мелких суставов кистей, в последующем – боли в локтевых суставах, выпадение волос. В июле 2017 г. появились отеки стоп, артериальное давление (АД) повысилось до 150/90 мм рт.ст. С сентября 2017 г. отмечалось нарастание отеков, был выявлен развернутый нефротический синдром: общий белок – 46 г/л, альбумин – 25 г/л, холестерин – 6,4 ммоль/л, суточная протеинурия – 3,8 г. Креатинин крови – 75 мкмоль/л.

При госпитализации: кожные покровы чистые, бледные, отеки до уровня коленных суставов. Тоны сердца ясные, ритм правильный, 86 ударов в мин. АД 150/90 мм рт.ст. Диурез 1,2 л/сут. Гемоглобин (Hb) крови – 93 г/л, тромбоциты – 85×10^9 /л, лейкоциты – $3,0 \times 10^9$ /л, общий белок – 54 г/л, альбумин – 22 г/л, холестерин – 5,6 ммоль/л, креатинин – 136 мкмоль/л, мочевины – 9 ммоль/л, С-реактивный белок – 0,9 мг/л. Протеинурия – 4,5 г/сут, лейкоциты – 1000/мл, эритроциты – 4600/мл. По данным рентгенографии суставов кистей – артроз II стадии.

Предварительный диагноз: «хронический гломерулонефрит, смешанная форма, стадия обострения. Анемия легкой степени. Тромбоцитопения. Лейкопения».

Учитывая женский пол, молодой возраст пациентки, наличие панцитопении, алопеции, артралгий в анамнезе, требовалось исключение вторичного генеза нефропатии, в первую очередь СКВ.

Результаты дообследования: АНА – 1:180 (норма <1:160), АТ к двуспиральной ДНК – 583,4 МЕ/мл (норма – 25 МЕ/мл); обнаружены перинуклеарные АТ к лактоферрину (pАНЦА) в титре 1:5120 (норма <1:40).

С учетом критериев СКВ SLICC/ACR 2012 г. (наличие 7 критериев, два из которых – иммунологические) был сформулирован диагноз: «СКВ, подострое течение по началу заболевания, активность 3-й степени (SELENA /SLEDAI – 14 баллов), положительные АНА, АТ к ДНК. Нефрит, анемия, тромбоцитопения, лейкопения, алопеция, полиартралгии в анамнезе. АНЦА +». Наличие АНЦА трактовалось в рамках СКВ.

С целью оценки класса ВН пациентке была выполнена диагностическая нефробиопсия.

Результаты нефробиопсии

Световая микроскопия. Проведены окраски: гематоксилин-эозин, ШИК-реакция, трихром по Массону. В препарате 27 клубочков, 3 из которых полностью склерозированы. В 6 клубочках наблюдались участки сегментарного склероза капиллярных петель по типу постнекротического рубцевания с образованием сегментарных фиброзных полулуний, еще в 5 клубочках – циркулярные (в 2 клубочках) и сегментарные фиброзно-клеточные полулуния. В одном из этих клубочков определялись дефекты капсулы Боумена. Оставшиеся клубочки немного увеличены в размерах, в части из них отмечалась мезангиальная пролиферация до 5–6 клеток на зону мезангия. Клубочки выглядели малоизмененными. Имелись диффузно-очаговый склероз интерстиция и атрофия канальцев, занимающая около 15–20% площади паренхимы. В просвете отдельных канальцев выявлялись белковые и эритроцитарные цилиндры. Отмечалась диффузно-очаговая инфильтрация интерстиция в зонах склероза. Артерии и артериолы без особенностей.

Иммунофлюоресценция. IgG, IgM, IgA, C3, C1q, Каппа, Лямбда, Фибрин – негативно.

Заключение. Экстракапиллярный малоиммунный гломерулонефрит с 62% фиброзных и фиброзно-клеточных полулуний.

Комментарий. Такая морфологическая картина наиболее характерна для поражения почек при АНЦА-ассоциированном васкулите.

С учетом полученного морфологического заключения **был сформулирован окончательный диагноз:** «СКВ, подострое течение по началу заболевания, активность 3-й степени (SELENA / SLEDAI – 14 баллов), положительные АНА, АТ к двуспиральной ДНК. Анемия, тромбоцитопения, лейкопения, алоpecia, полиартралгии в анамнезе. АНЦА – ГН. АНЦА + к лактоферрину».

Таким образом, при типичной клинико-иммунологической картине СКВ морфологически не был выявлен иммунокомплексный ВН. Поражение почек соответствовало АНЦА-васкулиту. Принимая во внимание признаки БПГН, больной была назначена программная терапия высокими дозами глюкокортикоидов (ГК) и цитостатических препаратов.

Пациентке проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном (МП) 1000 мг № 3, пульс-терапия циклофосфамидом (ЦФ) 1000 мг № 1, назначались преднизолон 1 мг/кг массы тела (55 мг/сут) внутрь, гидроксихлорохин 400 мг/сут, симптоматическое лечение. В дальнейшем пульс-терапия ЦФ и МП осуществлялась ежемесячно в течение 6 мес с последующим переходом на введение 1 раз в 2–3 мес. Суммарно к марту 2019 г. (за полтора года) пациентке было введено 10 г ЦФ. В течение первых 3 мес от начала лечения она принимала

преднизолон внутрь 55 мг/сут, затем доза этого ГК постепенно снижалась и к марту 2019 г. составила 7,5 мг/сут.

Оценка эффективности терапии: ко второму месяцу от начала иммуносупрессивной терапии была достигнута гематологическая ремиссия (тромбоциты – 187 тыс. лейкоциты – 12×10^9 /л, гемоглобин – 117 г/л), нормализовались иммунологические маркеры СКВ (АТ к ДНК – 5,2 МЕ/мл, АНА – 1:45), однако сохранялись высокие значения рАНЦА (1:512), развернутый нефротический синдром на фоне нормализации креатинина крови. Снижение суточной протеинурии менее 3 г отмечалось спустя 7 мес от начала лечения, менее 1 г (0,8–0,7 г) – через год терапии, полная ремиссия была достигнута в марте 2019 г. С этого времени была прекращена терапия ЦФ, назначен азатиоприн 150 мг/сут с последующим снижением до 50 мг/сут, были продолжены прием преднизолона 7,5 мг/сут, гидроксихлорохина 200 мг/сут, симптоматическая терапия. На этом фоне до настоящего времени (начало 2023 г.) у пациентки сохраняется стойкая ремиссия нефрита, минимальная активность СКВ (SELENA/SLEDAI – 0 баллов). АТ к ДНК, АНА, АНЦА – в референсных интервалах.

Таким образом, тяжесть заболевания заключалась в наличии экстракапиллярного АНЦА-ГН с 62% полулуний в сочетании с длительно сохраняющимся нефротическим синдромом. Длительному персистированию нефротического синдрома (более полугодя) на фоне быстрого купирования клинических и лабораторных проявлений СКВ (спустя 2 мес от начала терапии) могло способствовать параллельное с СКВ развитие АНЦА-ГН, требующего длительной терапии для достижения ремиссии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Многообразие аутоиммунных механизмов патогенеза при ревматических болезнях часто становится причиной образования разных классов аутоантител у одного и то же индивида, что проявляется наличием признаков двух или более заболеваний. Данный феномен получил название перекрестного, или overlap-синдрома [10].

Перекрестный синдром СКВ с ААВ – относительно недавно описанное состояние: имеются лишь единичные работы, демонстрирующие такое сочетание. Так, группа французских исследователей в рамках Национального исследования 1995–2014 гг. выявила 8 случаев перекрестного синдрома СКВ/ААВ [11]. Все пациенты были женщинами, средний возраст – 40 лет. ААВ возник до СКВ у 3, после – у 3, одновременно – у 2 пациенток. У 6 больных имел место БПГН, у 3 – легочное кровотечение. У всех пациенток были обнаружены АНА, у 7 – анти-МПО АНЦА. Биопсия почек выявила ВН либо малоиммунный ГН.

Есть и другие сообщения о перекрестном СКВ/ААВ синдроме [12, 13], однако все эти случаи представляют собой сочетание как клинических симптомов СКВ и ААВ в разной комбинации, так и морфологических признаков ВН и АНЦА-ГН у одного и того же пациента.

В представленном нами случае у пациентки не было клинических признаков ААВ ни в дебюте заболевания, ни в течение 5 лет наблюдения. Кроме того, течение самого нефрита было типичным именно для ВН (нефротический синдром), а не для АНЦА-ГН (БПГН).

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует редкий случай развития морфологически «не-волчаночного» и одновременно клинически «волчаночного» нефрита при достоверном диагнозе СКВ. Обращают на себя внимание яркие клинические проявления СКВ, что в совокупности с гематологическими и иммунологическими критериями делает диагноз неоспоримым. В то же время АНЦА-позитивность и развитие малоиммунного экстракапиллярного ГН, типичного для АНЦА-ГН, позволяют говорить о перекрестном аутоиммунном синдроме.

Сочетание двух иммуноопосредованных заболеваний у пациентки было установлено только после проведения морфологического исследования ткани почки. Относительно благоприятное течение СКВ и более тяжелое течение АНЦА-ассоциированного ГН – интересная особенность данного случая.

Лечение ВН зависит от его морфологического класса. Учитывая имеющиеся данные, при

СКВ возможно поражение почек, обусловленное другими механизмами, в данном случае АНЦА-ассоциированными; это подчеркивает важность иммунологического скрининга и проведения биопсии почки у пациентов с СКВ и ВН. Согласно недавнему международному консенсусу по тестированию АНЦА, определение МПО-АНЦА и ПР3-АНЦА рекомендуется пациентам с СКВ, имеющим в почечном биоптате некротизирующие и/или полулунные поражения или пролиферативный ВН [14].

Выявление АНЦА-ГН у пациентки с СКВ стало основой для выбора тактики лечения. В соответствии с международными рекомендациями по лечению ААВ [15] всем пациентам, независимо от тяжести течения заболевания, для индукции ремиссии показано назначение сочетанной терапии ГК и ЦФ в режиме пульс-терапии, что и легло в основу лечения пациентки.

Кроме того, всем пациентам с достоверной СКВ на любом этапе терапии показано назначение аминохинолиновых препаратов [16], и это также было учтено при лечении пациентки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопление опыта ведения пациентов с перекрестными синдромами при СКВ позволит улучшить качество диагностики и лечения соответствующих больных в будущем. В то же время исследования в этом направлении помогут выявить новые клинические ассоциации, а возможно, и новые подтипы СКВ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kamen D.L. Environmental influences on systemic lupus erythematosus expression, rheumatic disease clinics of North America. 2014; 40(3): 401–11. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2014.05.003>.
2. Agmon-Levin N., Mosca M., Petri M., Shoenfeld Y. Systemic lupus erythematosus one disease or many? *Autoimmun Rev.* 2012; 11(8): 593–95. <https://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2011.10.020>.
3. Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A. et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013; 65(1): 1–11. <https://dx.doi.org/10.1002/art.37715>.
4. Shimizu T., Morita T., Kumanogoh A. The therapeutic efficacy of intravenous immunoglobulin in anti-neutrophilic cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2020; 59(5): 959–67. <https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kez311>.
5. Choi M.Y., Fritzer M.J. Autoantibodies in SLE: Prediction and the p value matrix. *Lupus.* 2019; 28(11): 1285–93. <https://dx.doi.org/10.1177/0961203319868531>.
6. Leuchten N., Hoyer A., Brinks R. et al. Performance of antinuclear antibodies for classifying systemic lupus erythematosus: A systematic literature review and meta-regression of diagnostic data. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018; 70(3): 428–38. <https://dx.doi.org/10.1002/acr.23292>.
7. Hellmich B., Flossman O., Gross W.L. et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: Focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66(5): 605–17. <https://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.062711>.
8. Miloslavsky E.M., Specks U., Merkel P.A. et al. Clinical outcomes of remission induction therapy for severe antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2013; 65(9): 2441–49. <https://dx.doi.org/10.1002/art.38044>.
9. Fauzi A.R., Kong N.C., Chua M.K. et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in systemic lupus erythematosus: Prevalence, disease activity correlations and organ system associations. *Med J Malaysia.* 2004; 59(3): 372–77.
10. Старовойтова М. Н., Десинова О. В., Гусева Н. Г. Перекрестные формы системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология.* 2007; 45(1): 52–57. [Starovoitova M.N., Desinova O.V., Guseva N.G. Cross forms of systemic scleroderma. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and Practical Rheumatology.* 2007; 45(1): 52–57 [In Russ.]. EDN: HZSMZR.
11. Jarrot P.-A., Chiche L., Hervier B. et al. Systemic lupus erythematosus and antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis overlap syndrome in patients with biopsy-proven glomerulonephritis. *Medicine.* 2016; 95(22): e3748. <https://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000003748>.

12. Itikyala S., Pattanaik D., Raza S. Systemic lupus erythematosus (SLE) and antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis (AAV). Overlap syndrome: Case report and review of the literature. *Case Rep Rheumatol.* 2019; 2019: 5013904. <https://dx.doi.org/10.1155/2019/5013904>.
13. Makiishi T., Shirase T., Yamamoto S., Maeda S. AP-VAS 2012 case report: A case of lupus nephritis with predominant synchronous cellular crescent formation and myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody seropositivity. *CEN Case Rep.* 2013; 2(2): 134–38. <https://dx.doi.org/10.1007/s13730-012-0046-x>.
14. Moiseev S., Cohen Tervaert J.W., Arimura Y. et al. 2020 International consensus on ANCA testing beyond systemic vasculitis. *Autoimmun Rev.* 2020; 19(9): 102618. <https://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102618>.
15. Бекетова Т.В. Международные рекомендации по лечению АНЦА-ассоциированных системных васкулитов. Современная ревматология. 2019; 13(1): 19–25. [Beketova T.V. International guidelines for the treatment of ANCA-associated systemic vasculitis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology.* 2019; 13(1): 19–25 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2019-1-19-25>. EDN: XEWKJG.
16. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2020; с. 131. [Russian clinical guidelines. *Rheumatology.* Ed. by Nasonov E.L. Moscow: GEOTAR-Media. 2020; p. 131 [In Russ.]]. ISBN: 978-5-9704-5398-8.

Поступила/Received: 05.12.2022

Принята в печать/Accepted: 05.04.2023

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

Елена Викторовна Волошинова, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России. Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112. E-mail: voloshinovaelena@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6883-0567>

Елена Вячеславовна Григорьева, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России. Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112. E-mail: lek133@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6064-560X>

Наталья Михайловна Никитина, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России. Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112. E-mail: nikina02@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0313-1191>

ABOUT THE AUTHORS:

Elena V. Voloshinova, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of hospital therapy, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 410012, Saratov, 112 Bolshaya Kazachya Str. E-mail: voloshinovaelena@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6883-0567>

Elena V. Grigoryeva, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of hospital therapy, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 410012, Saratov, 112 Bolshaya Kazachya Str. E-mail: lek133@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6064-560X>

Natalia M. Nikitina, MD, professor of the Department of hospital therapy, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 410012, Saratov, 112 Bolshaya Kazachya Str. E-mail: nikina02@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0313-1191>

© Коллектив авторов, 2023

КОНКУРИРУЮЩЕЕ ТЕЧЕНИЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ SARS-COV-2, И СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ С ПОЛИОРГАННЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ

Н.Ф. ФРОЛОВА^{1,2}, Н.В. ТЕРЕНТЬЕВА¹, Р.Т. ИСХАКОВ¹, С.С. УСАТЮК¹, З.Ю. МУТОВИНА^{1,3}, С.С. АНДРЕЕВ¹, Г.В. ВОЛГИНА²

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы»

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

³ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, г. Москва



Аннотация. Пациенты с системной красной волчанкой (СКВ) образуют уязвимую группу с точки зрения влияния пандемии COVID-19 на ведение заболевания. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует сочетание двух смертельно опасных заболеваний: коронавирусной инфекции и СКВ. Течение СКВ высокой степени активности с поражением легких в виде геморрагического пульмонита, осложнившегося развитием двусторонней полисегментарной пневмонии (КТ-паттерн 3–4 стадии), в описанном примере потребовало проведения искусственной вентиляции легких, противовирусной и патогенетической терапии COVID-19, включая использование системных глюкокортикоидов, лечения вторичной бактериальной, грибковой и цитомегаловирусной инфекции, а также выполнения заместительной почечной терапии и сеансов высокообъемного плазмообмена в связи с острым повреждением почек.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, аутоиммунное воспаление, системная красная волчанка.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Н.Ф. Фролова, Н.В. Терентьева, Р.Т. Исхаков, С.С. Усатюк, З.Ю. Мутовина, С.С. Андреев, Г.В. Волгина. Конкурирующее течение коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2, и системной красной волчанки с полиорганными осложнениями. Терапия. 2023; 9(3): 83–91.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.3.83-91>

COMPETING COURSE OF COVID-19 CORONAVIRUS INFECTION CAUSED BY THE SARS-COV-2 VIRUS AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEIS WITH MULTIORGANIC COMPLICATIONS

FROLOVA N.F.^{1,2}, TERENTIEVA N.V.¹, ISKHAKOV R.T.¹, USATYUK S.S.¹, MUTOVINA Z.YU.^{1,3}, ANDREEV S.S.¹, VOLGINA G.V.²

¹City Clinical Hospital No. 52 of the Department of Healthcare of Moscow

²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia

³Central State Medical Academy of the Administration of the President of the Russian Federation, Moscow

Abstract. Patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are a vulnerable group in terms of the viewpoint of the COVID-19 pandemic impact at disease management. Presented clinical observation demonstrates a combination of two deadly dangerous diseases: coronavirus infection and SLE. Clinical course of high-grade SLE with pulmonary damage in the form of hemorrhagic pulmonitis,

complicated by the development of bilateral polysegmental pneumonia (CT pattern of stages 3–4), in the described example, required performing of ALV, antiviral and pathogenetic therapy for COVID-19, including systemic glucocorticoids use, treatment of secondary bacterial, fungal and cytomegalovirus infections, as well as performing renal replacement therapy and sessions of high-volume plasma exchange due to acute renal injury.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, autoimmune inflammation, systemic lupus erythematosus.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Frolova N.F., Terentieva N.V., Iskhakov R.T., Usatyuk S.S., Mutovina Z.Yu., Andreev S.S., Volgina G.V. Competing course of COVID-19 coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus and systemic lupus erytheis with multiorganic complications.

Therapy. 2023; 9(3): 83–91.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.3.83-91>

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия коронавирусной болезни 2019 г. (COVID-19) обрушилась на мир более чем 4 млрд случаев заболевания и почти 6 млн смертей (по состоянию на 1 апреля 2022 г.) [1]. Возбудитель COVID-19, SARS-CoV-2, является высококонтагиозным вирусом, вызывающим значительную заболеваемость и смертность. Исходы после заражения COVID-19 значительно различаются, но пожилой возраст, мужской пол, ранее существовавшие сопутствующие заболевания, иммунологические нарушения и иммуносупрессия выступают постоянными факторами риска, связанными с неблагоприятным прогнозом [2, 3].

Лица с сопутствующими аутоиммунными заболеваниями считаются крайне уязвимыми перед этой инфекцией, поскольку иммунный ответ является важной детерминантой вирусных инфекций, включая COVID-19, не только в противовирусной защите, но также в прогрессировании и тяжести клинических проявлениях заболевания. У пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) aberrantный иммунный ответ характеризуется наличием циркулирующих аутоантител, лимфопенией, нарушением функционирования Т-клеток и гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, наряду с дефектными регуляторными механизмами, приводящими к иммуноопосредованному повреждению тканей. Провоспалительные цитокины, выступающие ключевыми медиаторами поздней фазы гипервоспаления, индуцируются чрезмерной активацией врожденного иммунитета из-за задержки или нарушения раннего иммунного ответа.

Система комплемента является звеном врожденного иммунного ответа, реактивный каскад продуктов расщепления которого может координировать воспалительный антимикробный ответ в очагах инфекции. Однако активация комплемента также связана с чрезмерной воспалительной реакцией, наблюдаемой у пациентов с тяжелой формой COVID-19, и наличием синдрома микрососудистого повреждения, опосредованного компонен-

том. Исходная гипокомплементемия – классический признак СКВ и маркер активности заболевания – рассматривается как фактор риска тяжелого течения COVID-19. При СКВ аутоантитела, продуцируемые В-лимфоцитами, и aberrantные провоспалительные реакции Т-клеток вызывают воспаление и повреждение тканей, обуславливая полиморфную клиническую картину заболевания [3–8].

Окислительный стресс, провоцируемый вирусными инфекциями, усугубляет дефект метилирования ДНК при волчанке, что может привести к дальнейшему снижению метилирования и сверхэкспрессии АПФ 2 (функционального рецептора для спайкового гликопротеина SARS-CoV-2) и усилению виремии. Кроме того, деметилирование генов, регулируемых интерфероном, NFκB и ключевых генов цитокинов у пациентов с СКВ может усилить иммунный ответ на SARS-CoV-2 и увеличить вероятность «цитокинового шторма». Эти аргументы предполагают, что врожденная эпигенетическая дисрегуляция при волчанке может способствовать проникновению вируса, виремии и чрезмерному иммунному ответу на SARS-CoV-2. Кроме того, поддержание ремиссии заболевания у пациентов с СКВ имеет решающее значение для предотвращения порочного круга деметилирования и усиления окислительного стресса, усугубляющих восприимчивость к инфекции SARS-CoV-2 во время текущей пандемии. Эпигенетический контроль гена АПФ 2 может быть мишенью для профилактики и терапии COVID-19 [9].

СКВ является прототипом аутоиммунных заболеваний с широким спектром тяжести и поражения органов [10, 11]. Заражение COVID-19 может спровоцировать появление или обострение СКВ, притом что некоторые клинические диагностические критерии этого аутоиммунного заболевания совпадают с симптомами новой коронавирусной инфекции, имеют много общих катастрофических исходов, включая повреждение легких, почек, сердечно-сосудистой, нервной систем, которые сопровождаются более тяжелыми клиническими состояниями при конкурирующем течении [12–17].

Патология органов дыхания при СКВ, как правило, проявляется плевритом. Значительно реже возникает интерстициальное поражение легких в форме острого волчаночного пневмонита (2–8%), рентгенологически определяемого в виде двусторонних, реже односторонних инфильтративных изменений в легких, диффузного уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», диффузных альвеолярных геморрагий (1–5%). При длительном течении заболевания в легких обнаруживаются бронхоэктазы, утолщения бронхиальной стенки и плевры. Осложнения СКВ, такие как острый волчаночный пневмонит, трудно отличить от тяжелых случаев поражения легких при COVID-19 из-за их клинического сходства. Интерстициальное и паренхиматозное повреждение легких и повреждение почек характерно не только для пациентов с СКВ, но и для новой коронавирусной инфекции, что значительно усложняет процесс дифференциальной диагностики между клиническими проявлениями СКВ и зачастую фатального инфекционного процесса COVID-19 [11, 18–20].

Существует тесная взаимосвязь между повышенной восприимчивостью к инфекциям, являющимся потенциальными триггерами вспышки болезни, и смертностью пациентов с СКВ [21, 22]. С появлением COVID-19 возникла осязаемая обеспокоенность по поводу риска тяжелого течения инфекции и развития постинфекционных последствий у пациентов с СКВ, вторичных по отношению к основной иммунной дисрегуляции. Наряду с частым использованием иммуносупрессивных препаратов, истощающих В-клетки, это может приводить к дальнейшему подавлению иммунитета и создавать предпосылки к более высокому риску заражения, более тяжелым осложнениям и худшим исходам COVID-19 [23, 24]. В нескольких исследованиях была выдвинута гипотеза о том, что пациенты с СКВ подвергаются более высокому риску преждевременной смерти и заболеваемости от инфекционных заболеваний; таким образом, можно предположить, что новая коронавирусная инфекция также вызовет серьезные осложнения у этих людей. Некоторые когортные исследования не показали увеличения риска заражения SARS-CoV-2 при СКВ [23, 25, 26], другие небольшие тематические исследования, проведенные в основном на ранней стадии пандемии, напротив, свидетельствуют о повышенном риске заболевания COVID-19 у этой группы пациентов [27–29].

В 2022 г. Mehta P. et al. [30] опубликовали систематический обзор 198 исследований, в которых продемонстрировано, что показатели тяжелой формы COVID-19 и связанных с ней смертей были неодинаковыми из-за разных сроков набора пациентов, дизайна исследований и распространенности новой коронавирусной инфекции в разных странах. Согласно отчету GRA (Глобального ревматологического альянса), тяжелое течение заболевания (13,5%) и смертность (6,5%) среди боль-

ных СКВ оказались выше, чем среди населения в целом, и были связаны с более старшим возрастом пациентов с СКВ, мужским полом, отсутствием текущего лечения, сопутствующими заболеваниями (заболевание почек – относительный риск (ОР) 3,51, 95% доверительный интервал (ДИ) 2,42–5,09; сердечно-сосудистые заболевания/артериальная гипертензия – ОР 1,69, 95% ДИ 1,25–2,29) и умеренной или высокой активностью СКВ [31].

СКВ – хроническое неизлечимое заболевание, требующее постоянного контроля активности болезни с целью адекватного применения иммуносупрессивной патогенетической терапии, соблюдения равновесия достаточности и минимизации инфекционных осложнений. Существуют недавние исследования, посвященные влиянию COVID-19 на СКВ, а также различным аспектам лечения и вакцинации пациентов с этим аутоиммунным заболеванием [32, 33].

Ниже представлено клиническое наблюдение, демонстрирующее сочетание двух смертельно опасных заболеваний, – СКВ высокой степени активности и коронавирусной инфекции с развитием тяжелых осложнений в виде геморрагического пульмонита, двусторонней полисегментарной пневмонии (КТ-паттерн 3–4 стадии) и острой дыхательной недостаточности, потребовавших проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ), противовирусной и патогенетической терапии COVID-19, включая использование системных глюкокортикоидов, лечения вторичной бактериальной, грибковой и цитомегаловирусной инфекции, а также проведения заместительной почечной терапии и сеансов высокообъемного плазмообмена в связи с острым повреждением почек.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

В начале сентября 2021 г. *пациентка Н., 33 лет*, была госпитализирована в стационар во время пандемии COVID-19 по поводу сухого кашля, одышки, субфебрильной температуры тела, которые появились в конце августа того года. Тест с обратной транскриптазой и полимеразной цепной реакцией (ПЦР) на образце мазка из носоглотки оказался положительным на SARS-CoV-2.

Данные анамнеза: в 14-летнем возрасте в НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой пациентке был установлен диагноз СКВ с преимущественным поражением суставов. Назначена базисная иммуносупрессивная терапия метилпреднизолоном в дозе 4 мг/сут внутрь в комбинации с гидроксихлорохином 200 мг/сут. По достижении совершеннолетия пациентка наблюдалась у ревматолога нерегулярно, но продолжала принимать назначенную ей ранее терапию, дозу метилпреднизолона самостоятельно кратковременно увеличивала до 8 мг/сут при появлении артралгий и сыпи. Контроль серологических маркеров заболевания регулярно не проводила.

В августе 2021 г. у нее появились и стали нарастать отеки голеней и стоп, которые постепенно увеличивались и приняли характер анасарки.

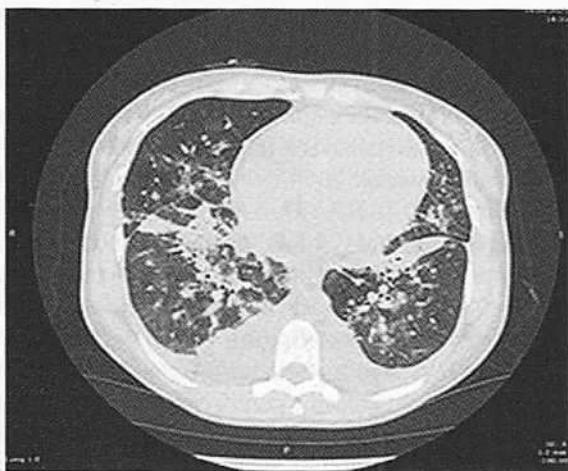
При лабораторном исследовании были выявлены протеинурия нефротического уровня до 10 г/сут в сочетании с гипопроотеинемией (общий белок – 51 г/л) и гипоальбуминемией (25,0 г/л), активный «мочевой осадок» (микрогематурия до 370 клвмкр/л), а также повышение уровня креатинина в сыворотке крови максимально до 364 мкмоль/л и мочевины до 17 ммоль/л. Кроме того, была зафиксирована анемия легкой степени тяжести (гемоглобин – 96 г/л), повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) до 81 г/л, снижение компонентов комплемента С3 до 34 мг/дл и С4 до 8 мг/дл.

При инструментальном обследовании были обнаружены признаки полисерозита и анасарки: наличие жидкости в перикарде до 300 мл, брюшной и грудной полостях (в левой плевральной полости – 300 мл, в правой – 250 мл). Индекс активности SELENA SLEDAI составил 25, что соответствует высокой степени активности СКВ.

Пациентке была продолжена патогенетическая терапия СКВ метилпреднизолоном в дозе 8 мг/сут внутрь и гидроксихлорохином 200 мг/сут. Проводилась диуретическая терапия (фуросемид 80 мг внутривенно, альбумин 100 мл внутривенно) без эффекта.

На третьи сутки госпитализации в связи с фебрильной лихорадкой до 38,8 °С была выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки, по результатам которой выявлена двусторонняя полисегментарная инфильтрация в легких (рис. 1) с высокой степенью вероятности вирусного генеза. Наличие геморрагического компонента не позволяло исключить геморрагический волчаночный пневмонит.

Рис. 1. Компьютерная томография легких пациентки Р. от 21.09.2021 г.



Примечание: КТ-признаки инфильтративных изменений воспалительного характера в легких с высокой вероятностью COVID-19 2–3 КТ-степени тяжести.

В связи с нарастанием острой дыхательной недостаточности (ОДН) и почечной недостаточности пациентка была переведена в нефрореанимационное отделение ГКБ № 52, работающего как ковидный госпиталь. В отделении реанимации зафиксирована **отрицательная динамика со стороны лабораторных показателей:** нарастание суточной протеинурии с 10 до 15 г, прогрессирование гипопроотеинемии с 51 до 45 г/л, гипоальбуминемии с 25 до 21 г/л при сохранении прежних значений уровня креатинина в сыворотке (355 мкмоль/л). Обращала на себя внимание выраженность синдрома системной воспалительной реакции: фебрильная лихорадка до 39,0 °С; СРБ – 101 мг/л; прокальцитонин (ПКТ) – 3,8 нг/мл; ферритин – 1159 мкг/л; фибриноген – 7,17 г/л; повышение лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до 488 ед/л. Эти показатели отражали прогрессирующее легочное повреждение.

По данным серологических исследований, была зарегистрирована высокая иммунологическая активность аутоиммунного процесса: гиперпродукция антител к нативной ДНК – 438 МЕ/л (норма до 100 МЕ/л), положительный АНФ – 2 ед.опт.пл., С3 компонент комплемента – 30 мг/дл (норма >90 мг/дл), С4 компонент комплемента – 9 мг/дл (норма от 10 мг/дл). Такая картина свидетельствовала о высокой активности СКВ.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) почек и органов брюшной полости были выявлены отек паренхимы почек, паранефральной клетчатки, отек паренхимы печени, стенок желчного пузыря, диффузные изменения поджелудочной железы, свободная жидкость в брюшной полости, полости малого таза, в плевральных полостях до 56 мм, умеренно выраженные признаки пареза кишечника.

Таким образом, тяжесть легочного процесса у пациентки была обусловлена тяжелой вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2 в сочетании с волчаночным геморрагическим пневмонитом, а также повышением уровня ПКТ. Не исключался бактериальный компонент легочного повреждения. В связи с этим выбранная стратегия ведения пациентки включала не только стандартную противовирусную и патогенетическую терапию против COVID-19 (ремдесивир и ковидглобулин, левилимаб), но и активную иммуносупрессивную терапию СКВ в виде эскалации дозы преднизолона до 40 мг/сут внутрь, пульс-терапию метилпреднизолоном 500 мг № 3, антибактериальную терапию (пиперациллин/тазобактам 4,5 г 3 раза/сут, моксифлоксацин 400 мг/сут).

В связи с острой дыхательной недостаточностью на фоне массивного легочного процесса была начата высокопоточная оксигенация увлажнителем со встроенным генератором потока Fisher & Paykel AIRVO™ с потоком 60 л/мин, FiO₂ 86%. Из-за нарастания показателей азотемии, недостаточной эффективности консервативной диуретической терапии в отношении отека, снижения темпа диуреза была

инициирована заместительная почечная терапия с раздельной ультрафильтрацией и линейным введением 10% раствора альбумина 200 мл на фоне выраженной гипоальбуминемии. С учетом тяжести поражения легких, картины «цитокинового шторма», проявившегося в нарастании уровня СРБ до 160 мг/л, ферритина до 1450 мкг/л, лихорадкой, недостаточным эффектом анти-ИЛ-6 терапии и крайне высокой иммунологической активности СКВ, было принято коллегиальное решение о выполнении по жизненным показаниям процедур высокообъемного плазмообмена с объемом замещения 2,8 л свежезамороженной плазмы (СЗП) на аппарате Plasauto Sigma с внутривенным введением метилпреднизолона в дозировке 125 мг до и после процедуры и последующей цитостатической терапией циклофосфаном в дозировке 400 мг (внутривенно). В качестве антикоагулянтной терапии была выбрана стратегия продленного введения нефракционированного гепарина с поддержанием уровня активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) 40–60 с. С целью коррекции гемической гипоксемии пациентке неоднократно проводились гемотрансфузии эритроцитарной взвеси.

На пятые сутки нахождения в ОРИТ по данным МСКТ органов грудной клетки было отмечено увеличение размеров очагов уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», появление новых аналогичных очагов, увеличение размеров консолидации в верхних долях легких (рис. 2).

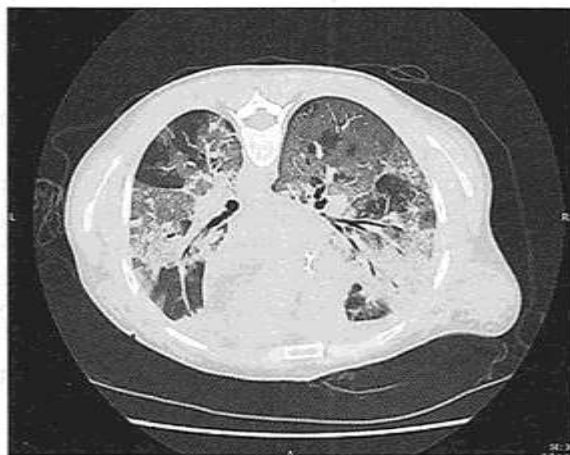
Клинически отмечалась прогрессия дыхательной недостаточности, в связи с чем, постепенно эскалируя дыхательную поддержку путем высокопоточной оксигенации и неинвазивной масочной вентиляции, пациентке выполнили интубацию трахеи с переводом на ИВЛ. На фоне проведения

ИВЛ продолжались сеансы плазмообмена с объемом замещения СЗП в дозе 2,0–2,5 л, на третьи сутки инвазивной вентиляции при сохраняющейся активности воспаления была скорректирована антибактериальная терапия с учетом возможных возбудителей. Назначены биопенем, линезолид, продолжена терапия метилпреднизолоном в дозе 24 мг/сут, вено-венозная гемофильтрация с ультрафильтрацией и поддержкой отрицательного водного баланса, что достигалось линейным введением альбумина на фоне выраженной гипоальбуминемии.

Таким образом, суммарно пациентке было введено 800 мг циклофосфама, 486 мг в/в левелимаба, проведено 7 сеансов высокообъемного плазмообмена с замещением СЗП 2,5–3,0 л. На фоне массивной антимикробной терапии, интенсификации патогенетического лечения была отмечена положительная динамика в виде улучшения дыхательной функции. Вследствие этого пациентка была успешно экстубирована и переведена на инсфуляцию увлажненного кислорода через лицевую маску.

С целью коррекции вторичного иммунодефицита был проведен курс терапии неспецифическим человеческим иммуноглобулином в суммарной дозе 30 г в виде линейной инфузии. Патогенетическая терапия метилпреднизолоном продолжалась в дозе 24 мг/сут внутрь, выполнялись ежедневные сеансы гемодиализа, активная антигипертензивная терапия с учетом стойкой артериальной гипертензии. В дальнейшем была достигнута положительная динамика по маркерам системного воспалительного ответа. По данным МСКТ органов грудной клетки, было зафиксировано уменьшение размеров и плотности очагов «матового стекла» с обеих сторон и размеров зон консолидации в базальных отделах легких (рис. 3).

Рис. 2. Компьютерная томография легких пациентки Н. от 30.09.2021 г.



Примечание: по сравнению с КТ от 21.09.2021 – увеличение размеров очагов уплотнения типа «матового стекла», появление новых аналогичных очагов, увеличение размеров консолидации в верхних долях. КТ-признаки инфильтративных изменений в легких, в том числе возможной COVID-19, тяжелой (3–4) КТ степени тяжести. В сравнении с КТ от 21.09.2021 г. – отрицательная динамика.

Рис. 3. Компьютерная томография легких пациентки Н. от 27.10.2021 г.

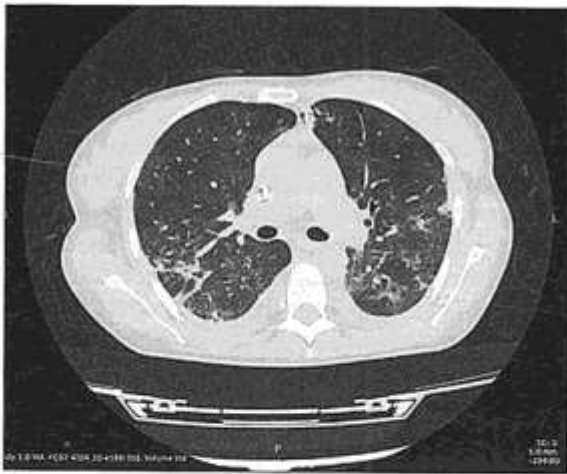


Примечание: КТ-признаки вирусной инфекции с высокой вероятностью COVID-19, 2–3 КТ-степени тяжести. При сравнении с исследованием от 30.09.2021 – положительная динамика: уменьшение размеров и плотности очагов «матового стекла» с обеих сторон и размеров зон консолидации в базальных отделах легких.

После стабилизации состояния для дальнейшего лечения пациентка была переведена в нефрологическое отделение. На момент перевода пациентка уже не нуждалась в кислородной поддержке. По данным МСКТ органов грудной клетки, в динамике сохранялись признаки вирусной инфекции КТ-2 степени тяжести со значительной положительной динамикой в виде уменьшения очагов «матового стекла», уменьшения в размерах консолидатов в легочной ткани (рис. 4, 5).

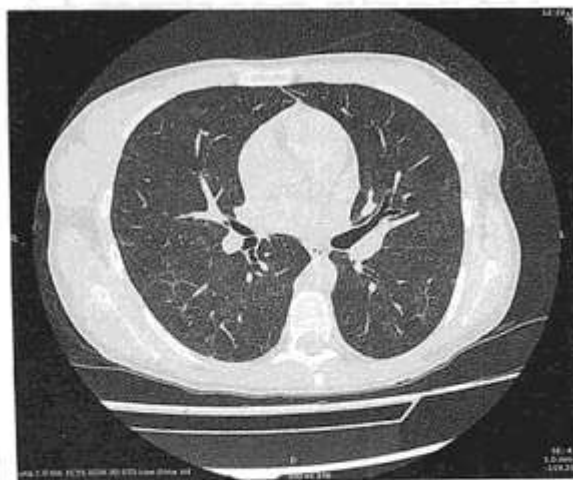
В связи с относительно стабильными показателями азотемии и нарастанием диуреза предпринима-

Рис. 4. Компьютерная томография легких пациентки Н. от 30.10.2021 г.



Примечание: по сравнению с исследованием от 27.10.2021 – нарастание ретикулярных изменений на фоне уплотнений типа «матового стекла». Увеличение скоплений жидкости в плевральных полостях справа и слева до 100 мл. КТ-признаки вирусной инфекции с высокой вероятностью COVID-19 2 КТ-степени тяжести. По сравнению с КТ от 27.10.21 – разнонаправленная динамика.

Рис. 5. Компьютерная томография легких пациентки Н. от 21.11.2021



Примечание: по сравнению с КТ от 30.10.2021 – регресс ранее видимых очагов. В легких определяются остаточные ретикулярные тяжи и слабо интенсивные уплотнения на месте видимых ранее патологических очагов. Новых воспалительных очагов нет. Картина резидуальных изменений.

лись попытки увеличения времени между сеансами гемодиализа, однако у пациентки наблюдалась тенденция к гиперкалиемии и гипергидратации, поэтому с учетом высоких рисков развития катетер-ассоциированной инфекции была сформирована нативная артериовенозная фистула.

Принимая во внимание высокую активность СКВ (активный мочевого синдром со стойкой протеинурией до 8 г/сут, эритроцитурией до 300 кл/мкл, диализ-потребное острое повреждение почек при сохранных размерах почек и паренхимы, иммунологическая активность, гематологические отклонения в виде анемии, лейкопении, несмотря на проводимую патогенетическую терапию (глюкокортикостероидами, цитостатиками и курсы плазматерапии), противовирусную терапию ганцикловиром и человеческим иммуноглобулином по поводу выявленной цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции, было принято решение о применении белимуаба, лечение которым было инициировано в дозе 400 мг внутривенно капельно однократно в 14 дней. На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика в виде улучшения показателей крови (повышение уровня гемоглобина, лейкоцитов) и уменьшения протеинурии до 3,2 г /сут, зарегистрирована тенденция к снижению показателей азотемии. После введения белимуаба было начато снижение преднизолона по 0,25 мг в 3 дня, наблюдалось восстановление темпов диуреза, отсутствие витальных показаний к заместительной почечной терапии (ЗПТ); это позволило сначала увеличить междиализные интервалы, а затем полностью прекратить сеансы гемодиализа.

Через неделю после второго введения белимуаба при лабораторном контроле было выявлено нарушение показателей гемограммы в виде лейко- и нейтропении, моноцитоза, снижение количества лейкоцитов до $1,0 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов до $1,3 \times 10^9/\text{л}$ и повышение моноцитов до $4,1 \times 10^9/\text{л}$ при нормальном уровне тромбоцитов (209 тыс). Ввиду выраженного моноцитоза в крови пациентка была проконсультирована гематологом с целью исключения гемафагоцитарного синдрома. Выполнена стерильная пункция с цитологическим исследованием, иммунофенотипирование лимфоцитов, а также исключено вирусное поражение: CMV, EBV, HSV1, 2, 6 типа, VZV. В миелограмме данных в пользу миелодиспластического синдрома и вирусного поражения получено не было.

Из-за повышения температуры тела до $38,5^\circ\text{C}$, которая была расценена как нейтропеническая лихорадка, был инициирован очередной курс антибактериальной терапии препаратами широкого спектра действия с учетом наиболее вероятных возбудителей нейтропенической лихорадки, сепсиса (*Enterobacterales spp.*, включая *CarbR*,

MRSA, в первую очередь *Ps. aeruginosa*). С учетом острого повреждения почек и высокой вероятности инвазивного аспергиллеза назначены: дорипенем 750 мг/сут, полимиксин В сульфат с нагрузочной дозой 100 мг, далее по 50 мг внутривенно капельно 3 раза/сут; ванкомицин 1,0 г внутривенно однократно в 4 дня, амфотерицин В [липидный комплекс] 100 мг/сут внутривенно. По данным визуализирующих методов, диагностики явных источников гнойно-септических очагов обнаружено не было. При микробиологическом исследовании крови и мочи данных в пользу роста микроорганизмов не получено. Для исключения грибкового поражения был выполнен анализ крови на галактоманнан, индекс оптической плотности которого был ниже 0,2 (отрицательный результат – менее 0,5).

На фоне проведенной терапии наблюдалась четкая положительная клинико-лабораторная динамика в виде регресса синдрома системной воспалительной реакции, отмечалось дальнейшее снижение уровня азотемии (сывороточные уровни мочевины и креатинина снизились до 14 ммоль/л и 146 мкмоль/л соответственно); калий сыворотки составил 4,0 ммоль/л, диурез достиг 1,5–2,0 л и оставался стабильным.

Пациентка была выписана на амбулаторный этап лечения с рекомендациями продолжить патогенетическую терапию (метилпреднизолон 16 мг/сут, гидроксихлорохин 200 мг/сут, введение белимумаба).

Через 2 мес больная была повторно госпитализирована для планового обследования и коррекции патогенетической терапии. При лабораторном исследовании: гемоглобин – 119 г/л; тромбоциты – 357 тыс; лейкоциты – 5,5 тыс.; мочевины – 21 ммоль/л; креатинин – 197 мкмоль/л (СКФ 28 мл/мин); калий – 4,5 ммоль/л; общий

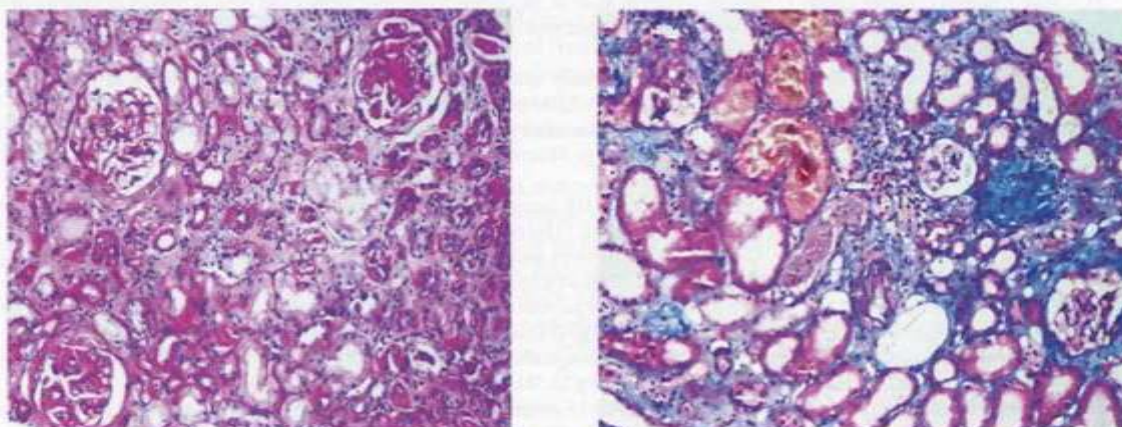
белок – 65 г/л; альбумин – 38 г/л; холестерин – 6,7 ммоль/л. Суточная протеинурия составила 0,29 г при отсутствии в анализах мочи активного мочевого осадка. Таким образом, констатирована ремиссия нефротического синдрома, разрешение острого повреждения почек с частичным восстановлением азотвыделительной функции почек. Оценка активности СКВ по SELENA SLEDAI – 2 балла. С целью решения вопроса о продолжении терапии белимумабом пациентке выполнена биопсия почки: верифицирован IV класс волчаночного нефрита (рис. 6).

Пациентка была выписана на амбулаторный этап наблюдения и лечение у ревматолога и нефролога с рекомендацией продолжения терапии белимумабом, гидроксихлорохином с последующим снижением дозы метилпреднизолон.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом можно сделать вывод, что несколько иммунных нарушений связаны как с COVID-19, так и с СКВ, которые в некоторых случаях являются общими для обоих заболеваний. Эти нарушения затрагивают почти все части иммунной системы, включая клеточную и врожденную. Более того, поражение почек, дыхательной и сердечно-сосудистой систем у пациентов с СКВ, ограниченная способность вырабатывать эффективный иммунный ответ против вируса, частое использование иммуносупрессивных препаратов и методов лечения, истощающих В-клетки, предрасполагают их к более высокому риску заражения, более тяжелым осложнениям и худшим исходам. Несмотря на многочисленные исследования, все еще остается без ответа много вопросов о роли иммунитета и его нарушении в патогенезе обоих заболеваний и терапевтической

Рис. 6. Гистологическое исследование биоптата почки пациентки Н. от 27.01.22



Примечание: диффузный пролиферативный и склерозирующий гломерулонефрит: крупные участки сегментарного гломерулосклероза капиллярных петель с остаточной сегментарной эндокапиллярной клеточностью и образованием грубых сращений с капсулой Боумена в том числе по типу сегментарных фиброзных полулуний в 5 из них. Клубочки увеличены в размерах, в части из них отмечается мезангиальная и сегментарная эндокапиллярная (в 3 клубочках) пролиферация. Диффузно-очаговый фиброз интерстиция и атрофия канальцев. Свечение IgM и C3 в мезангии и по периферии капиллярных петель гранулярно.

стратегии рациональной этиотропной и патогенетической терапии при конкурирующем течении COVID-19 и СКВ с полиорганными осложнениями. Представленное нами клиническое наблюдение демонстрирует крайне затруднительную дифференциальную диагностику конкурирующего течения

обоих заболеваний. Лечение пациентки потребовало принятия крайне сложных неординарных решений, которые были возможны только при согласованном обсуждении быстро меняющихся симптомов болезни и крайне тяжелого течения заболевания клиницистами различных профилей.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Worldometer. COVID Live – Coronavirus statistics. URL: <https://www.worldometers.info/coronavirus> [date of access – 01.04.2022].
2. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New Engl J Med.* 2020; 382(18): 1708–20. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
3. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395(10223): 497–506. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
4. Gralinski L.E., Sheahan T.P., Morrison T.E. et al. Complement activation contributes to severe acute respiratory syndrome coronavirus pathogenesis. *MBio.* 2019; 9(5): e01753–18. <https://dx.doi.org/10.1128/mBio.01753-18>.
5. Gao T., Hu M., Zhang X. et al. Highly pathogenic coronavirus N protein aggravates lung injury by MASP-2-mediated complement over-activation. *Signal Transduct Target Ther.* 2022; 7(1): 318. <https://dx.doi.org/10.1038/s41392-022-01133-5>.
6. Java A., Apicelli A.J., Liszewski M.K. et al. The complement system in COVID-19: Friend and foe? *JCI Insight.* 2020; 5(15): e140711. <https://dx.doi.org/10.1172/jci.insight.140711>.
7. Sole C., Domingo S., Vidal X., Cortes-Hernández J. Humoral and cellular response in convalescent COVID-19 lupus patients. *Scientific Reports.* 2022; 12(1): 13787. <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-022-17334-5>.
8. De Bont C.M., Boelens W.C., Pruijn G.J.M. NETosis, complement and coagulation: A triangular relationship. *Cell Mol Immunol.* 2019; 16(1): 19–27. <https://dx.doi.org/10.1038/s41423-018-0024-0>.
9. Sawalha A.H., Zhao M., Coit P., Lu Q. Epigenetic dysregulation of ACE2 and interferon-regulated genes might suggest increased COVID-19 susceptibility and severity in lupus patients. *Clin Immunol.* 2020; 215: 108410. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2020.108410>.
10. Fu X.L., Qian Y., Jin X.H. et al. COVID-19 in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Lupus.* 2022; 31(6): 684–96. <https://dx.doi.org/10.1177/09612033221093502>.
11. Kiriakidou M., Ching C.L. Systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med.* 2020; 172(11): ITC81–ITC96. <https://dx.doi.org/10.7326/AITC202006020>.
12. Cho J., Kandane-Rathnayake R., Louthrenoo W. et al. COVID-19 infection in patients with systemic lupus erythematosus: Data from the Asia Pacific Lupus Collaboration. *Int J Rheum Dis.* 2020; 23(9): 1255–57. <https://dx.doi.org/10.1111/1756-185X.13937>.
13. El Aoud S., Morin C., Lorriaux P. et al. COVID-19 presenting as lupus erythematosus-like syndrome. *Disaster Med Public Health Prep.* 2020; 15(4): e12–e15. <https://dx.doi.org/10.1017/dmp.2020.358>.
14. He F., Luo Q., Lei M. et al. Successful recovery of recurrence of positive SARS-CoV-2 RNA in COVID-19 patient with systemic lupus erythematosus: A case report and review. *Clin Rheumatol.* 2020; 39(9): 2803–10. <https://dx.doi.org/10.1007/s10067-020-05230-0>.
15. Rathi M., Singh P., Bi H.P. et al. Impact of the COVID-19 pandemic on patients with systemic lupus erythematosus: Observations from an Indian inception cohort. *Lupus.* 2021; 30(1): 158–64. <https://dx.doi.org/10.1177/0961203320962855>.
16. Gracia-Ramos A.E., Saavedra-Salinas M. Can the SARSCoV-2 infection trigger systemic lupus erythematosus? A case-based review. *Rheumatol Int.* 2021; 41(4): 799–809. <https://dx.doi.org/10.1007/s00296-021-04794-7>.
17. Zamani B., Moeini Taba S.M., Shayestehpour M. Systemic lupus erythematosus manifestation following COVID-19: A case report. *J Med Case Rep.* 2021; 15(1): 29. <https://dx.doi.org/10.1186/s13256-020-02582-8>.
18. Soloway S., DePace N.L., Soloway A.M., Colombo J. Lupus pneumonitis therapy masks coronavirus (COVID-19). *Case Rep Rheumatol.* 2021; 2021: 6645780. <https://dx.doi.org/10.1155/2021/6645780>.
19. Kichloo A., Aljadah M., Albosta M. et al. COVID-19 and acute lupus pneumonitis: diagnostic and treatment dilemma. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2020; 8: 232470962093343. <https://dx.doi.org/10.1177/2324709620933438>.
20. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(4): 420–22. [https://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X).
21. Rua-Figueroa I., Lopez-Longo J., Galindo-Izquierdo M. et al. Incidence, associated factors and clinical impact of severe infections in a large, multicentric cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 2017; 47(1): 38–45. <https://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.01.010>.
22. Thomas G., Mancini J., Jourde-Chiche N. et al. Mortality associated with systemic lupus erythematosus in France assessed by multiple-cause-of-death analysis. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66(9): 2503–11. <https://dx.doi.org/10.1002/art.38731>.
23. Gianfrancesco M., Hyrich K.L., Al-Adely S. et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79(7): 859–66. <https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217871>.
24. Lee A.R., Wong S.Y., Chai L.Y.A. et al. Efficacy of covid19 vaccines in immunocompromised patients: Systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2022; 376: e068632. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj-2021-068632>.
25. Favalli E.G., Gerosa M., Murgio A., Caporali R. Are patients with systemic lupus erythematosus at increased risk for COVID-19? *Ann Rheum Dis.* 2021; 80(2): e25. <https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217787>.
26. Goyal M., Patil P., Pathak H. et al. Impact of COVID-19 pandemic on patients with SLE: Results of a large multicentric survey from India. *Ann Rheum Dis.* 2021; 80(5): e71. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218013>.
27. Ramirez G.A., Gerosa M., Beretta L. et al. COVID-19 in systemic lupus erythematosus: Data from a survey on 417 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2020; 50(5): 1150–57. <https://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.06.012>.
28. Bozzalla Cassione E., Codullo V., Cavagna L. COVID-19 infection in a Northern-Italian cohort of systemic lupus erythematosus assessed by telemedicine. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79(10): 1382–83. <https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217717>.
29. Fernandez-Ruiz R., Masson M., Kim M.Y. et al. Leveraging the United States EpiCenter to provide insights on COVID-19 in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72(12): 1971–80. <https://dx.doi.org/10.1002/art.41450>.
30. Mehta P., Gasparyan A.Y., Zimba O., Kitas G.D. Systemic lupus erythematosus in the light of the COVID-19 pandemic: Infection, vaccination, and impact on disease management. *Clin Rheumatol.* 2022; 41(9): 2893–910. <https://dx.doi.org/10.1007/s10067-022-06227-7>.

31. Ugarte-Gil M.F., Alarcon G.S., Izadi Z. et al. Characteristics associated with poor COVID-19 outcomes in individuals with systemic lupus erythematosus: Data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance. *Ann Rheum Dis.* 2022; 81(7): 970–78. <https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221636>.
32. Pedrosa T., de Kupa L.V.K., Aikawa N.E. et al. Lupus nephritis-related issues during COVID-19 pandemic quarantine. *Lupus.* 2020; 29(14): 1978–80. <https://dx.doi.org/10.1177/0961203320957098>.
33. Thanou A., Sawalha A.H. SARS-CoV-2 and systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep.* 2021; 23(2): 8. <https://dx.doi.org/10.1007/s11926-020-00973-w>.

Поступила/Received: 08.12.2022

Принята в печать/Accepted: 08.04.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Надия Фяатовна Фролова, к.м.н., доцент кафедры нефрологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, зам. главного врача по нефрологической помощи ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы». Адрес: 123182, г. Москва, Пехотная ул., д. 3. E-mail: nadiya.frolova@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6086-5220>

Наталья Владимировна Терентьева, врач нефролог 2-го нефрологического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы». Адрес: 123182, г. Москва, Пехотная ул., д. 3. E-mail: natterentyeva14@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0614-8076>

Рустам Тимурович Исхаков, зав. отделением реанимации и интенсивной терапии № 2 для пациентов нефрологического профиля ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы». Адрес: 123182, г. Москва, Пехотная ул., д.3. E-mail: stamius@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2850-4465>

Сергей Сергеевич Усатюк, зав. 2-м нефрологическим отделением ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы». Адрес: 123182, г. Москва, Пехотная ул., д. 3. E-mail: usatuk-doc@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8742-3860>

Зинаида Юрьевна Мutowина, к.м.н., доцент кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, зав. отделением ревматологии №1 ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы». Адрес: 123182, г. Москва, Пехотная ул., д. 3. E-mail: zmutovina@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5809-6015>

Сергей Сергеевич Андреев, зав. отделом клинической фармакологии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы». Адрес: 123182, г. Москва, Пехотная ул., д. 3. E-mail: nerowolf@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9147-4636>

Галина Владимировна Волгина, д.м.н., профессор кафедры нефрологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Адрес: 111398, г. Москва, Кусковская ул., д. 1А, стр. 4. E-mail: volginagv@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7771-4074>

ABOUT THE AUTHORS:

Nadia F. Frolova, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of nephrology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia, deputy chief physician for nephrological care of City Clinical Hospital No. 52 of the Department of Healthcare of Moscow. Address: 123182, Moscow, 3 Pekhotnaya Str. E-mail: nadiya.frolova@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6086-5220>

Natalya V. Terentyeva, nephrologist at 2nd Department of nephrology, City Clinical Hospital No. 52 of the Department of Healthcare of Moscow. Address: 123182, Moscow, 3 Pekhotnaya Str. E-mail: natterentyeva14@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0614-8076>

Rustam T. Iskhakov, head of the Department of resuscitation and intensive care No. 2 for nephrological patients of City Clinical Hospital No. 52 of the Department of Healthcare of Moscow. Address: 123182, Moscow, 3 Pekhotnaya Str. E-mail: stamius@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2850-4465>

Sergey S. Usatyuk, head of the 2nd Department of nephrology of City Clinical Hospital No. 52 of the Department of Healthcare of Moscow. Address: 123182, Moscow, 3 Pekhotnaya Str. E-mail: usatuk-doc@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8742-3860>

Zinaida Yu. Mutovina, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of therapy, cardiology and functional diagnostics with the course of nephrology, Central State Medical Academy of the Administration of the President of the Russian Federation, head of the Department of rheumatology No. 1 of City Clinical Hospital No. 52 of the Department of Healthcare of Moscow. Address: 123182, Moscow, 3 Pekhotnaya Str. E-mail: zmutovina@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5809-6015>

Sergey S. Andreev, head of the Department of clinical pharmacology, City Clinical Hospital No. 52 of the Department of Healthcare of Moscow. Address: 123182, Moscow, 3 Pekhotnaya Str. E-mail: nerowolf@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9147-4636>

Galina V. Volgina, MD, professor of the Department of nephrology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 111398, Moscow, 1/4 Kuskovskaya Str. E-mail: volginagv@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7771-4074>

©А.С. Казанкина, К.Г. Лобанова, 2023

ПРОБЛЕМА ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ПОЛИУРИИ–ПОЛИДИПСИИ

А.С. КАЗАНКИНА, К.Г. ЛОБАНОВА

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



Аннотация. В приведенном клиническом примере акцентировано внимание на особенностях дифференциальной диагностики в группе заболеваний несахарного диабета и случаях назначения для лечения аналогов вазопрессина. Центральный несахарный диабет (ЦНД), нефрогенный несахарный диабет (ННД) и первичная полидипсия/дипсогенный несахарный диабет имеют схожую клинику, но разные причины и соответственно требуют различных подходов к терапии. При первичной полидипсии, в отличие от ЦНД/ННД, не выявляется дефицит или снижение действия антидиуретического гормона (АДГ), а наблюдается уменьшение чувствительности центра жажды (жажда беспокоит пациента даже при низком уровне электролитов), при этом повышенный прием жидкости обусловлен компульсивным желанием пить на фоне психиатрических заболеваний. Таким образом, при первичной полидипсии полиурия выступает следствием полидипсии, тогда как при ЦНД и ННД, напротив, полиурия индуцирует возникновение полидипсии. Назначение десмопрессина оправдано лишь при доказанном дефиците АДГ, а в отсутствие показаний может приводить к критическим состояниям, вплоть до летального исхода.

Ключевые слова: центральный несахарный диабет, нефрогенный несахарный диабет, первичная полидипсия, антидиуретический гормон, полидипсия, полиурия, десмопрессин.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: А.С. Казанкина, К.Г. Лобанова. Проблема дифференциальной диагностики и лечения синдрома полиурии–полидипсии

Терапия. 2023; 9(3): 92–96.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.3.92-96>

THE PROBLEM OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND TREATMENT OF POLYURIA–POLYDIPSIA SYNDROME

KAZANKINA A.S., LOBANOVA K.G.

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

Abstract. In this clinical example, attention is focused on the features of differential diagnosis in order to verify the diagnosis in the group of diseases of diabetes insipidus and the use of vasopressin analogs for the treatment. It should be noted that central diabetes insipidus (CDI), nephrogenic diabetes insipidus (NDI) and primary polydipsia/dipsogenic diabetes insipidus have similar clinical manifestations, but different causes and, accordingly, different approaches to treatment. With primary polydipsia, there is no deficiency or decrease in the action of antidiuretic hormone (ADH), unlike CND/NND, but there is a decrease in the sensitivity of the thirst center [thirst bothers the patient even with a low level of electrolytes], and increased fluid intake is associated with a compulsive desire to drink on the background of psychiatric diseases. Thus, in primary polydipsia, polyuria is a consequence of polydipsia, in contrast to CDI and NDI, where polyuria induces polydipsia. The appointment of desmopressin is justified only in cases of proven ADH deficiency, and in the absence of indications, it can lead to critical conditions up to death.

Key words: central diabetes insipidus, nephrogenic diabetes insipidus, primary polydipsia, antidiuretic hormone, polydipsia, polyuria, desmopressin.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Kazankina A.S., Lobanova K.G. The problem of differential diagnosis and treatment of polyuria–polydipsia syndrome.

Therapy. 2023; 9(3): 92–96.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.3.92-96>

ВВЕДЕНИЕ

Несахарный диабет – группа заболеваний, клинически проявляющихся повышенным чувством жажды (полидипсией) и увеличением объема экскреции мочи (полиурией) пониженной осмолярности, которые развиваются в связи с дефектом секреции или действия антидиуретического гормона (АДГ) [1].

АДГ, служащий главным регулятором водно-электролитного баланса, синтезируется в ядрах гипоталамуса и далее вместе с окситоцином транспортируется в заднюю долю гипофиза, откуда попадает в системный кровоток. АДГ секретируется в кровеносное русло при достижении осмотического давления выше 280 мОсм/л, за счет чего поддерживает осмолярность крови и мочи [1]. При нормальной секреции вазопрессина осмолярность мочи всегда выше 300 мОсм/л, при дефиците АДГ – ниже 200 мОсм/л [2].

Причиной возникновения центрального несахарного диабета (ЦНД) являются гипоталамо-гипофизарные заболевания различной этиологии, нефрогенный несахарный диабет (ННД) возникает вследствие повреждения рецепторов вазопрессина в почках в исходе различных хронических заболеваний и воздействия нефротоксичных веществ. При этом стоит обратить внимание на то, что, кроме гормональных и нефрогенных механизмов, к регуляторам водно-электролитного баланса относятся и чувство жажды. Жажда возникает при более высоком осмотическом давлении, что активирует секрецию вазопрессина. Первичная полидипсия характеризуется снижением порога чувствительности осморцепторов центра жажды в гипоталамусе; это приводит к избыточному потреблению жидкости даже при низкой осмолярности крови – характерному клиническому проявлению несахарного диабета [2]. Первичная полидипсия встречается у пациентов с психическими заболеваниями, такими как тревожные и аффективные расстройства, нервная анорексия, расстройства личности, но чаще всего ассоциирована с шизофренией [1].

Основные симптомы несахарного диабета, наряду с полидипсией и полиурией, включают общую дегидратацию, проявляющуюся общей сухостью кожи и слизистых оболочек, нередко тошнотой, рвотой и другими желудочно-кишечными расстройствами. Таким образом, данная группа болезней объединена общей клинической симптоматикой, но различна по патогенезу и требует разных подходов к выбору тактики лечения [1, 3, 4].

В представленном ниже клиническом случае наглядно показано, как неверное установление диагноза приводит к необоснованному назначению вазопрессина, что доказывает большую значимость дифференциально-диагностического поиска для назначения терапии и оценки прогноза.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациент Д., 31 год, был госпитализирован 12.01.2021 в эндокринологическое отделение ГКБ им. В.П. Демикова с диагнозом «несахарный диабет» с жалобами на учащенное мочеиспускание, жажду, сухость во рту, повышенный аппетит. Подсчет количества употребляемой жидкости и выделяемой мочи в сутки пациент не вел, ночью для приема воды не просыпался.

Данные анамнеза: с июля 2019 г. стал отмечать учащенное мочеиспускание, в связи с чем обратился к эндокринологу. Со слов пациента, он был обследован, после чего ему был выставлен диагноз «несахарный диабет». На момент госпитализации (январь 2022 г.) больной принимал десмопрессин 120 мкг по 2 таб. 3 раза/сут. С 2010 г. наблюдается у психиатра по поводу шизофрении, получает соответствующую лекарственную терапию (тригексифенидил, гопантеновую кислоту, флувоксамин, клозапин; дозу и кратность приема препаратов пациент не уточнил).

С 21.03.2021 по 15.04.2021 пациент по направлению из психиатрического диспансера находился на стационарном лечении, где ему были диагностированы аутоиммунный тиреоидит, гипертрофическая форма, субклинический гипотиреоз. Больному была назначена заместительная гормональная терапия (левотироксин натрия 50 мкг утром натощак), которую он применял на момент госпитализации. Стоит отметить, что во время сбора жалоб и анамнеза при поступлении в ГКБ им. В.П. Демикова пациент не принимал жидкость.

Анамнез жизни: наследственность отягощена сахарным диабетом и заболеванием щитовидной железы по линии матери.

Данные объективного осмотра: рост 185 см, вес 94 кг, индекс массы тела (ИМТ) 27,5 кг/м². Общее состояние удовлетворительное, сознание ясное. Питание повышенное. Цвет кожных покровов обычный. Развитие подкожно-жировой клетчатки избыточное, распределение равномерное. Влажность кожи повышенная, тургор сохранен. Цианоз и отеки отсутствуют. Дополнительные сведения: послеоперационный рубец после аппендэктомии в правой подвздошной области без признаков воспаления.

Частота дыхательных движений (ЧДД) 17/мин. Дыхание везикулярное (нормальное), ритм дыхания регулярный. Хрипов нет. Систолическое артериальное давление (АД) 125 мм рт.ст., диастолическое АД 80 мм рт.ст. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 85/мин. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Шумов нет.

Цвет языка бледно-розовый, налет на языке отсутствует. Живот симметричный, форма живота округлая. Вздутия нет. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Стул без патологиче-

ских изменений. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Мочеиспускание учащенное, безболезненное. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Консистенция щитовидной железы мягкая. Визуально щитовидная железа не увеличена, узловые образования не пальпируются.

Данные лабораторного обследования: в общем анализе крови и общем анализе мочи изменений не отмечалось (табл. 1, 2). В биохимическом анализе крови (табл. 3) уровень триглицеридов составил 4,6 ммоль/л (дислипидемия), натрия общего — 133,0 ммоль/л (водно-электролитные нарушения, характерные для избытка АДГ). Другие

Таблица 1. Общий клинический анализ крови пациента Д. от 13.01.2022

Параметр	Значение	Референсные значения
Количество лейкоцитов (WBC), $\times 10^9/\text{л}$	5,5	4,00–10,00
Количество тромбоцитов (PLT), $\times 10^9/\text{л}$	162,0	150,00–400,00
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), г/л	349	320,00–370,00
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), пг	33	27,00–34,00
Гемоглобин (HGB), г/л	153,0	120,00–170,00
Ширина распределения эритроцитов по объему (RDW), %	12,2	11,00–15,00
Средний объем эритроцита (MCV), фл	95	80,00–100,00
Гематокрит (HCT), %	44,00	37,00–50,00
Количество эритроцитов (RBC), $\times 10^{12}/\text{л}$	4,6	3,90–5,60

Таблица 2. Общий клинический анализ мочи пациента Д. от 13.01.2022

Параметр	Значение	Референсные значения
Эритроциты неизмененные, в п/зр	Отрицательно	0,00–1,00
Лейкоциты, в п/зр	Отрицательно	0,00–3,00
Нитриты (NIT)	Отрицательно	
Уробилиноген количественно (URO), мкмоль/л	3,20	0,00–17,00
Билирубин количественно	Отрицательно	0,00–0,00
Кетоновые тела количественно	Отрицательно	0,00–0,00
Глюкоза количественно, ммоль/л	Отрицательно	0,00–0,00
Белок количественно, г/л	Отрицательно	0,00–0,15
pH	7,00	5,00–7,00
Удельный вес	1015	1005,00–1030,00
Прозрачность	Прозрачная	
Цвет	Светло-желтый	

Таблица 3. Биохимический анализ крови пациента Д. от 13.01.2022

Параметр	Значение	Референсные значения
Общий белок, г/л	67,9	64,00–83,00
Аланинаминотрансфераза (АЛТ), МЕ/л	13,9	0,00–50,00
Аспаратаминотрансфераза (АСТ), МЕ/л	19,6	0,00–50,00
Триглицериды общие, ммоль/л	4,5	0,00–1,71
Холестерин общий, ммоль/л	6,1	2,90–6,20
Кальций общий, ммоль/л	2,3	2,20–2,65
Калий общий, ммоль/л	3,7	3,40–5,60
Натрий общий, ммоль/л	133,0	135,00–148,00
Мочевина, ммоль/л	3,6	2,80–8,30
Креатинин, мкмоль/л	84,8	45,00–115,00
Билирубин непрямой (свободный неконъюгированный), мкмоль/л	8,8	0,00–17,00
Билирубин прямой (конъюгированный) моноглюкуронид и диглюкуронид, мкмоль/л	2,1	0,00–4,27
Билирубин общий, мкмоль/л	10,9	3,50–21,00
Тиреотропин, тиротропин, тиреоидный гормон (ТТГ), мкМЕ/мл	5,19	0,40–4,00
Свободный тироксин (Т4 св.), нг/дл	0,95	0,89–1,76
Свободный трийодтиронин (Т3 св.), пг/мл	–	1,80–4,20
Антитела к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО), МЕ/мл	101,0	В возрасте 1–50 лет – до 35, >50 лет – до 100
Глюкоза, ммоль/л	5,8	3,30–5,50

важные показатели: тиреотропный гормон (ТТГ) – 5,19 мкМЕ/мл; тироксин (Т4) – 0,95 нг/дл; антитела к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) – 101,00 МЕ/мл.

Данные ультразвукового исследования (УЗИ) щитовидной железы от 01.2022: V=32,94 мл (в норме до 23,0 мл). Ткань железы смешанной эхогенности. Структура диффузно неоднородная, с участками пониженной эхогенности. Узлы не определяются. Заключение: эхографическая картина увеличения и диффузных изменений ткани щитовидной железы, TI RADS 1, что подтверждает наличие у пациента хронического аутоиммунного тиреоидита, субклинического гипотиреоза.

Данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга от 01.2022: образований в области турецкого седла не обнаружено, имеются изменения, характерные для имеющегося у пациента психического заболевания. Заключение: объемные макрообразования гипофиза не выявлены. МР-картина многоочагового поражения больших полушарий (может быть следствием гипоксии, хронической ишемии или токсического воздействия), их демиелинизирующий характер менее вероятен.

Данные УЗИ органов брюшной полости и почек от 01.2022: структурных изменений не обнаружено.

Учитывая сохраняющиеся полидипсию и полиурию на фоне приема десмопрессина в максимальной суточной дозе (720 мкг) в течение нескольких лет было решено провести пробу по Зимницкому на фоне полной отмены десмопрессина накануне. Классический вариант пробы с сухоедением изначально был не рекомендован в связи с затрудненным самоконтролем пациента из-за наличия у него психического заболевания. Также у пациента определялись уровень натрия крови, относительная плотность мочи и суточный диурез в пробе по Зимницкому (табл. 4). Суточный диурез составил 7028 мл, относительная плотность мочи в порциях 1–8 – 1006–1016 г/л.

Таблица 4. Определение функций концентрирования и разведения мочи (по Зимницкому) у пациента Д. от 17.01.2022

Ночной диурез, мл	3013
Дневной диурез, мл	4015

Осмоляльность крови была рассчитана по формуле $2 \times (Na + K) + \text{глюкоза} + \text{мочевина}$ и составила 282,8 мОсм/л. Осмоляльность мочи, в свою очередь, равнялась 499,5 мОсм/л. Таким образом, гипоосмоляльность крови (<300 мОсм/кг) и гипонатриемия в сочетании с нормальной осмоляльностью мочи (>300 мОсм/кг) не соответствовали диагнозу «центральный/нефрогенный несахарный диабет». На фоне приема десмопрессина, а также дополнительной терапии флувоксамином (антидепрессантом из группы селективных ингибиторов обратного захва-

та серотонина), при применении которого зачастую возникает синдром неадекватной секреции АДГ, у пациента ожидалась выраженная гипонатриемия, однако в нашем случае уровень общего натрия крови у больного составил 133 моль/л. Вероятно, субкомпенсация натрия была связана с экзогенным поступлением поваренной соли из пищи [6].

В связи с сомнениями по поводу наличия у пациента несахарного диабета для достоверной верификации диагноза пациенту все же была проведена проба с сухоедением на фоне отмены приема десмопрессина, в условиях дегидратации. Однако период с соблюдением правил пробы составил 6 ч, вместо положенных 8 ч. Также правила пробы были не полностью соблюдены в силу нарушения пациентом диеты. При детальном расспросе больного стало известно, что он принял жидкость в связи с жаждой. Тем не менее на фоне пробы наблюдались нормальные показатели уровня натрия крови (145 ммоль/л при первом заборе крови, 142 ммоль/л – при втором).

Важно отметить, что на фоне отмены десмопрессина у пациента отмечались не только нормальные показатели уровня натрия, но и отсутствие частых эпизодов мочеиспускания (выпито 5470 мл, выделено 5700 мл).

Исходя из результатов проведенной пробы, был сделан вывод о том, что прием флувоксамина не оказывал влияния на уровень натрия в крови у пациента Д., в то время как десмопрессин был назначен ему необоснованно. Учитывая наличие в анамнезе шизофрении, а также отсутствие учащенного приема жидкости и мочеиспускания при пробе с сухоедением, у наблюдаемого пациента, по нашему заключению, имела место первичная (психогенная) полидипсия.

В результате пациенту Д. был поставлен следующий **клинический диагноз:**

- основное заболевание: психогенная полидипсия;
- сопутствующие заболевания: хронический аутоиммунный тиреоидит, субклинический гипотиреоз. Избыточная масса тела (ИМТ 27,5 кг/м²).

При выписке пациенту были даны следующие рекомендации:

- отмена приема десмопрессина;
- контроль уровня общего натрия в крови через месяц;
- контроль диуреза и принимаемой жидкости;
- повторное проведение пробы с сухоедением;
- увеличение дозы левотироксина натрия до 62,5 мкг/сут (прием за 30 мин до еды).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При подозрении на несахарный диабет от правильности поставленного диагноза зависит инициация специфической терапии: так, при ЦНД эффективной терапией остается применение препаратов десмопрессина с постепенной титрацией дозы; при

ННД используются диетотерапия с ограничением соли, а также тиазидные диуретики в комбинации с селективными ингибиторами циклооксигеназы-2; наконец, для лечения первичной полидипсии необходимо всего лишь ограничение потребления жидкости [5]. У пациентов с первичной полидипсией не возникают жизнеугрожающие состояния, и они могут поддерживать стабильный гомеостаз путем повышенного потребления и выделения жидкости. Подтверждение диагноза первичной полидипсии на основании тщательного сбора жалоб, анамнеза, клинико-лабораторных результатов позволяет избежать необоснованного назначения аналогов вазопрессина [3]. Ранее считалось, что терапия десмопрессина при первичной полидипсии противопоказана из-за риска развития водной интоксикации, однако к настоящему времени описаны случаи успешного применения препарата и у этих пациен-

тов. При этом основным условием для применения десмопрессина является когнитивная сохранность пациента, необходимая для правильной оценки своего состояния, что для пациентов с шизофренией крайне затруднительно [7].

Важно также помнить, что назначение десмопрессина в отсутствие показаний к применению может привести к гипонатриемии, из-за которой возникает повышение внутричерепного давления и развивается отек мозга, который сопровождается высокой летальностью (до 42%) [6].

Описанное клиническое наблюдение иллюстрирует необходимость с пристальным вниманием относиться к назначению аналогов вазопрессина, проводить тщательный дифференциальный поиск в группе заболеваний несахарного диабета, характеризующихся схожими клинико-лабораторными проявлениями.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Вагаринова Г.Р. Вопросы дифференциальной диагностики и лечения центрального несахарного диабета. Медицинский совет. 2018; (4): 74–80. [Vagarova G.R. Issues of differential diagnosis and management of central diabetes insipidus/ differential diagnosis and management of central diabetes insipidus. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2018; (4): 74–80 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2018-4-74-80>. EDN: YTZGYC.
2. Анциферов М.Б., Маркина Н.В. Центральный несахарный диабет: современные представления и лечебные подходы. РМЖ. 2014; 22(13): 966–969. [Antsiferov M.B., Markina N.V. Central diabetes insipidus: current concepts and therapeutic approaches. Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal. 2014; 22(13): 966–969 (In Russ.)]. EDN: SLRNQT.
3. Стребкова Н.А., Писарева Е.А. Несхарный диабет у детей. Фарматека. 2011; (16): 85–87. [Strebkova N.A., Pisaryova E.A. Diabetes insipidus in children. Farmateka. 2011; (16): 85–87 (In Russ.)]. EDN: OJMFPT.
4. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Диагностика и лечение центрального несахарного диабета. Ожирение и метаболизм. 2014; 11(4): 48–55. [Pigarova E.A., Dzeranova L.K. Diagnosis and treatment of central diabetes insipidus. Ozhireniye i metabolism = Obesity and Metabolism. 2014; 11(4): 48–55 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.14341/OMET2014448-55>. EDN: TLDLFX.
5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Пигарова Е.А. с соавт. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению несахарного диабета у взрослых. Ожирение и метаболизм. 2018; 15(2): 56–71. [Dedov I.I., Melnichenko G.A., Pigarova E.A. et al. Federal clinical guidelines on diagnosis and treatment of diabetes insipidus in adults. Ozhireniye i metabolism = Obesity and Metabolism. 2018; 15(2): 56–71 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.14341/OMET9670>. EDN: XUNGTR.
6. Щекочихин Д.Ю., Козловская Н.Л., Копылов Ф.Ю. с соавт. Гипонатриемия: клинический подход. Терапевтический архив. 2017; 89(8): 134–140. [Shchekochikhin D.Yu., Kozlovskaya N.L., Kopylov F.Yu. et al. Hyponatremia: a clinical approach. Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive. 2017; 89(8): 134–140 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.17116/terarkh2017898134-140>. EDN: ZFDLAF.
7. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. Клинический случай центрального несахарного диабета, осложненного патологией центра жажды. Ожирение и метаболизм. 2008; 5(3): 42–45. [Pigarova E.A., Dzeranova L.K., Rozhinskaya L.Ya. Clinical case of central diabetes insipidus complicated by pathology of the thirst center. Ozhireniye i metabolism = Obesity and Metabolism. 2008; 5(3): 42–45 (In Russ.)]. EDN: KATVRV.

Поступила/Received: 14.09.2022

Принята в печать/Accepted: 19.01.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Анастасия Сергеевна Казанкина, клинический ординатор кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: nastyakazankina@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9497-5049>

Кристина Геннадьевна Лобанова, ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: miss.sapog@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3656-0312>. eLIBRARY.RU SPIN: 6044-1684

ABOUT THE AUTHORS:

Anastasiya S. Kazankina, clinical resident of the Department of endocrinology of the Faculty of general medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityanova Str. E-mail: nastyakazankina@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9497-5049>

Kristina G. Lobanova, assistant at the Department of endocrinology of the Faculty of general medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityanova Str. E-mail: miss.sapog@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3656-0312>. eLIBRARY.RU SPIN: 6044-1684

©Т.С. Паневин, М.С. Елисеев, А.О. Бобкова, А.Е. Димитрева, М.М. Урумова, 2023

ПРИМЕНЕНИЕ ДАПАГЛИФЛОЗИНА У КОМОРБИДНОГО ПАЦИЕНТА: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Т.С. ПАНЕВИН, М.С. ЕЛИСЕЕВ, А.О. БОБКОВА, А.Е. ДИМИТРЕВА, М.М. УРУМОВА

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», г. Москва



Аннотация. Одна из особенностей современного мира – увеличение распространенности метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний. Лечение этих состояний сопряжено с необходимостью назначения многокомпонентной терапии, что осложняет контроль за лекарственными взаимодействиями, приводит к снижению комплаентности и полипрагмазии. Большое количество лекарственных средств, принимаемых конкретным пациентом, диктует необходимость поиска препаратов, которые способствуют контролю сразу нескольких заболеваний и могут успешно применяться у пациентов со сниженной функцией почек при наличии сердечно-сосудистых заболеваний. В представленном в статье клиническом случае демонстрируется пример использования ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа дапаглифлозина у коморбидного пациента с сахарным диабетом 2-го типа, хронической болезнью почек, хронической сердечной недостаточностью и подагрой.

Ключевые слова: дапаглифлозин, сахарный диабет 2-го типа, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, мочева кислота, подагра.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Т.С. Паневин, М.С. Елисеев, А.О. Бобкова, А.Е. Димитрева, М.М. Урумова. Применение дапаглифлозина у коморбидного пациента: новые возможности. Терапия. 2023; 9(3): 97–104.
Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.3.97-104>

USE OF DAPAGLIFLOZIN IN A COMORBID PATIENT: NEW OPPORTUNITIES

PANEVIN T.S., ELISEEV M.S., BOBKOVA A.O., DIMITREVA A.E., URUMOVA M.M.

V.A. Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology, Moscow

Abstract. One of the special features of the modern world is the increase in prevalence of metabolic syndrome and cardiovascular diseases. Treatment of them is associated with the need of multicomponent therapy prescription, which complicates medicamentous interactions' control and leads to compliance and polypharmacy decrease. A large number of drugs taken by a patient dictates the need to search for drugs that contribute to the control of several diseases at the same time and can be successfully used in patients with reduced kidney function, in the presence of cardiovascular diseases. Current article represents a clinical case demonstrating an example of the use of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitor dapagliflozin in a comorbid patient with type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, chronic heart failure and gout.

Key words: dapagliflozin, type 2 diabetes mellitus, chronic heart failure, chronic kidney disease, uric acid, gout.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Panevin T.S., Eliseev M.S., Bobkova A.O., Dimitreva A.E., Urumova M.M. Use of dapagliflozin in a comorbid patient: new opportunities. Therapy. 2023; 9(3): 97–104.
Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.3.97-104>

ВВЕДЕНИЕ

Современные тенденции, связанные со здоровьем населения, характеризуются ростом распространенности метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), что обусловлено в первую очередь изменением образа жизни. Увеличение как встречаемости отдельных патологий, так и числа заболеваний у конкретного человека приводит пациентов к необходимости принимать несколько лекарственных средств для лечения каждого из них, что сопровождается необходимостью тщательной оценки возможного взаимодействия препаратов, а также снижением приверженности лечению. В связи с этим становится актуальным вопрос о применении лекарств, механизм действия которых положительно влиял бы на патогенез нескольких заболеваний сразу.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2), или глифлозины, представляют собой новую группу препаратов, которые первоначально были зарегистрированы для лечения сахарного диабета 2-го типа (СД 2). В терапии этого заболевания глифлозины применяются в клинической практике с 2014 г., когда был впервые зарегистрирован препарат дапаглифлозин. В последующем были получены данные о наличии у иНГЛТ-2 положительных эффектов в отношении сердечно-сосудистой системы и почек. В настоящее время некоторые средства этой группы применяются для лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) со сниженной фракцией выброса (ФВ). Осенью 2021 г. было впервые зарегистрировано новое показание для дапаглифлозина: теперь его применение возможно у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) вне зависимости от наличия СД 2 [1]. Кроме того, применение иНГЛТ-2 благоприятно влияет на уратный обмен [2], на 15% снижая риск развития подагры [3]; это крайне важный момент с учетом того, что гиперурикемия и подагра часто сочетаются как с нарушениями углеводного обмена и метаболическим синдромом [4], так и с ССЗ [5].

Активное применение иНГЛТ-2 в клинической практике, наличие у них дополнительных плейотропных эффектов и в то же время неуклонный рост количества людей, имеющих метаболический синдром, коморбидность и полипрагмазию, актуализируют вопрос применения этой группы препаратов у соответствующих пациентов. В приведенном ниже клиническом примере представлен пациент, имеющий одновременно все три зарегистрированных показания для назначения дапаглифлозина: СД 2, ХСН и ХБП.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Данные анамнеза: пациент Г., мужчина 46 лет, с 25-летнего возраста страдает подагрой в виде эпи-

зодов острого моно- и олигоартрита, а с 45 лет – хронического артрита крупных и мелких суставов верхних и нижних конечностей с отложением кристаллов моноурата натрия в виде тофусов. При этом уратснижающая терапия аллопурином с максимальной дозой до 400 мг/сут у него была инициирована только в 2020 г., однако на ее фоне уровень мочевой кислоты не достигал целевых значений.

В январе 2021 г. в рамках стационарного обследования у пациента впервые были выявлены признаки ХСН 2Б стадии (по Василенко–Стражеско) в рамках дилатационной кардиомиопатии (двусторонний малый гидроторакс, асцит, кардиальный фиброз печени, легочная гипертензия), персистирующая форма фибрилляции предсердий. По результатам проведенной эхокардиографии были обнаружены дилатация левых и правых отделов сердца, снижение сократительной функции миокарда левого желудочка (ФВ 47% (N=52–72%); при этом до инициации терапии ХСН она составляла около 30%), расширение ствола легочной артерии, гипертрофия миокарда обоих желудочков, незначительное количество жидкости в полости перикарда.

Также были выявлены СД 2 (с максимальным уровнем гликированного гемоглобина до 7,0%), ХБП 3А стадии (скорость клубочковой фильтрации 46 мл/мин/1,73 м² по СКД-EPI), вероятнее всего, вследствие нефропатии смешанного генеза (уратной, на фоне ССЗ и, возможно, диабетической). Кроме того, был установлен длительный анамнез употребления пациентом алкоголя.

На момент госпитализации пациента в НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой (ноябрь 2021 г.) обращало на себя внимание наличие у него ожирения 2-й степени (индекс массы тела 35,9 кг/м²), отсутствие видимых отеков, боль и припухание коленных, голеностопных суставов, боль в плечевых суставах, мелких суставах кистей и стоп, одышка при физической нагрузке, общая слабость. Пациент принимал аллопуринол (400 мг/сут), метформин (1000 мг/сут), бисопролол 7,5 мг/сут, спиронолактон (25 мг/сут), дигоксин (0,125 мкг/сут), валсартан + сакубитрил (100 мг/сут), торасемид (10 мг/сут).

Данные лабораторных методов исследования: скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 22 мм/ч; глюкоза – 4,67 ммоль/л; гликированный гемоглобин – 5,9%; мочевая кислота – 311,2 мкмоль/л; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по СКД-EPI – 46 мл/мин/1,73 м².

Данные ультразвукового исследования (УЗИ) почек: выявлено расширение чашечно-лоханочной системы правой почки, в обеих почках визуализируется небольшое количество микролитов.

В связи с наличием СД 2, ХСН, а также ХБП на фоне подагры было принято решение иницииро-

вать терапию дапаглифлозином в дозе 10 мг/сут. Применение дапаглифлозина у рассмотренного пациента способно принести пользу не столько в контексте сахароснижающего действия, но и в плане кардиопротективного, нефропротективного, а также уратснижающего эффектов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Особенность приведенного клинического случая состоит в наличии у пациента нескольких тяжелых метаболических и ССЗ: подагры, СД 2, гипертонической болезни, ишемической болезни (ИБС), фибрилляции предсердий, дилатационной кардиомиопатии, ХСН со сниженной фракцией выброса (47%), ожирения, нефропатии смешанного генеза, ХБП 3а. Все это требует тщательного и деликатного подхода к терапии.

Известно, что пациенты с подагрой часто страдают другими проявлениями метаболического синдрома: его частота при этом заболевании, по данным Vázquez-Mellado J. et al., достигает 82% [6]. Так, подагре нередко сопутствуют гипертриглицеридемия, нарушения углеводного обмена, ожирение и артериальная гипертензия [7]. Кроме того, отмечено, что повышение уровня мочевой кислоты на каждый 1 мг/дл вызывает возрастание риска общей смерти на 9% и риска развития ССЗ на 20% [8].

Поражение почек относится также к характерным проявлениям отложений кристаллов моноурата натрия, однако в условиях коморбидности бывает трудно дифференцировать истинный генез снижения СКФ. Целевые показатели гликемии на фоне монотерапии метформином у рассмотренного пациента позволяют косвенно предполагать отсутствие диабетического поражения почек.

Выбор в нашем случае в качестве одного из важнейших компонентов терапии именно иНГЛТ-2 был обусловлен сразу несколькими причинами. Дополнительное положительные эффекты при применении иНГЛТ-2 включают умеренное снижение массы тела (в среднем на 1,7–2,9 кг) [9], что может быть обусловлено увеличением экскреции глюкозы [10], хотя фактическая потеря веса при этом значительно ниже математически прогнозируемой [11]. Кроме того, прием иНГЛТ-2 приводит к снижению артериального давления (АД), вероятно, в первую очередь за счет увеличения натрийуреза. В систематическом обзоре, изучавшем влияние дапаглифлозина, канаглифлозина и эмпаглифлозина на АД [12], было показано значимое снижение как систолического (–4,0 мм рт.ст., 95% ДИ: от –4,4 до –3,5), так и диастолического АД (–1,6 мм рт.ст.; 95% ДИ: от –1,9 до –1,3) на фоне их применения по сравнению с исходным уровнем. При этом применение иНГЛТ-2 не приводит к компенсаторному повышению частоты сердечных сокращений [13].

Установлено, что иНГЛТ-2 могут изменять гомеостаз кальция и фосфата с развитием вторичного гиперпаратиреоза, обусловленного повышенной реабсорбцией фосфата, тем самым потенциально влияя на костную массу и риск переломов [14]. При этом риск остеопоротических переломов у пациентов с подагрой может быть повышен [15]. Однако результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) дапаглифлозина не показали значимого влияния этого препарата на маркеры остеогенеза и остеорезорбции, а также на показатели минеральной плотности у пациентов старше 50 лет [16] в среднем через 102 нед терапии [17].

МЕХАНИЗМ САХАРОСНИЖАЮЩЕГО ЭФФЕКТА ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2-ГО ТИПА

В норме практически вся глюкоза реабсорбируется из почечных канальцев посредством различных механизмов активного и пассивного транспорта и, следовательно, полностью отсутствует в моче. Пассивная реабсорбция осуществляется по концентрационному градиенту через клеточную мембрану, активная – натрий-глюкозными котранспортерами (НГЛТ, SGLT). иНГЛТ-2 снижают всасывание глюкозы в почечных канальцах, усиливая гликозурию и приводя к улучшению гликемического контроля: среднее увеличение потери глюкозы с мочой составляет 40–80 г/сут, что равняется 30–50% [2]. Многочисленные РКИ оценивали эффект иНГЛТ-2 в рамках монотерапии у пациентов, получавших диету, а также в составе комбинированной сахароснижающей терапии, особенно в сочетании с метформином и инсулином [18, 19]. В настоящее время иНГЛТ-2 рекомендуются в составе комбинированной терапии СД 2, особенно при высоком сердечно-сосудистом риске (который присутствовал у рассмотренного в клиническом случае пациента), либо при сочетании СД 2 с диабетической нефропатией; также иНГЛТ-2 могут назначаться как препараты первой линии при противопоказаниях к приему метформина [20].

На фоне приема иНГЛТ-2 наблюдается среднее снижение гликированного гемоглобина (HbA1c) по сравнению с исходным уровнем как в виде монотерапии (среднее снижение на 0,79%), так и в комбинации с другими препаратами (среднее снижение на 0,61%) [18]. В нашем случае показатели углеводного обмена были приближены к индивидуальным целевым значениям на фоне терапии метформином, однако сопутствующее поражение почек и ХСН предопределили добавление в состав терапии дапаглифлозина, способного улучшать и уровень гликированного гемоглобина. При прогрессировании СД 2 дальнейшее увеличение дозы метформина не было бы целесообразным в связи

с повышением риска развития лактатацидоза на фоне сниженной функции почек, ХСН и злоупотребления алкоголем.

МЕХАНИЗМ КАРДИОПРОТЕКТИВНОГО ЭФФЕКТА ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2-ГО ТИПА

ХСН развивается в результате нарушения структуры и/или функции сердца, приводящего к снижению сердечного выброса и/или повышению давления наполнения сердца в покое или при нагрузке. Около половины пациентов с ХСН имеют сниженную ФВ левого желудочка (ФВ ЛЖ <40%), которая характеризуется более плохим прогнозом течения болезни. Распространенность ХСН достигает 10%, при этом до 4,1% ее случаев приходится на III–IV функциональные классы (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (New York Heart Association, NYHA) [21]. В крупных исследованиях показано, что СД выступает независимым фактором риска развития ХСН. В основе развития ХСН при СД лежит диабетическая кардиомиопатия. Распространенность ХСН среди больных СД составляет в среднем 12% и увеличивается в более старшем возрасте, а также по мере декомпенсации СД [22].

Одной из возможных причин развития ХСН, а также фактором, связанным с неблагоприятным прогнозом при этом заболевании у нашего пациента, может быть и свойственная подагре гиперурикемия [23].

Отмечено положительное влияние иНГЛТ-2 на течение и прогноз у больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ как при наличии, так и отсутствии СД 2 [24]. Так, в исследовании DAPA-HF [25] на фоне терапии дапаглифлозином было продемонстрировано улучшение прогноза у пациентов с ХСН III–IV ФК и ФВ ЛЖ ≤40%. Также при использовании этого препарата было отмечено значимо более редкое достижение первичных конечных точек, таких как ухудшение ХСН (госпитализация или внеплановое амбулаторное внутривенное введение лекарственных препаратов для лечения ХСН, или сердечно-сосудистая смерть), по сравнению с плацебо (16,3 против 21,2%; относительный риск (ОР) 0,74; 95% ДИ: 0,65–0,85; $p < 0,001$). Кроме того, на фоне терапии дапаглифлозином был установлен меньший риск ухудшения ХСН (ОР 0,70; 95% ДИ: 0,59–0,83), смерти от сердечно-сосудистых причин (ОР 0,82; 95% ДИ: 0,69–0,98) и общей смертности (ОР 0,83; 95% ДИ: 0,71–0,97). Важно отметить, что наличие такого эффекта не было связано с применением других препаратов для лечения ХСН – ингибиторов рецепторов ангиотензина II и неприлизина (АРНИ) [26].

Положительные результаты указанных исследований позволили предположить наличие у

иНГЛТ-2 кардиопротективных эффектов, не связанных со снижением гликемии, и рассмотреть их применение для лечения ХСН в отсутствие нарушений углеводного обмена. Среди эффектов иНГЛТ-2, способных оказывать положительное влияние на улучшение прогноза, помимо глюкозурического эффекта, может быть возрастание натрийуреза, снижение массы висцерального жира, уменьшение накопления свободных жирных кислот в миокарде, ингибирование синтеза провоспалительных цитокинов, уменьшение оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции, увеличение синтеза β -гидроксibuтирата, являющегося важным энергетическим субстратом для кардиомиоцитов, а также снижение уровня мочевой кислоты [21]. Использование иНГЛТ-2 вызывает повышение сократимости, регресс гипертрофии и улучшение диастолической функции миокарда, а также уменьшение жесткости сосудистой стенки [27, 28].

В рассмотренном случае пациент уже получал комбинацию валсартан + сакубитрил в рамках терапии ХСН, однако его применение не рассматривается как противопоказание к назначению дапаглифлозина.

МЕХАНИЗМ НЕФРОПРОТЕКТИВНОГО ЭФФЕКТА ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2-ГО ТИПА

В представленном клиническом случае наиболее вероятно имеет место нефропатия смешанного генеза вследствие нарушений пуринового обмена, сердечно-сосудистой патологии и СД 2. Но если применение таких сахароснижающих препаратов, как метформин, при ХБП лимитировано, то иНГЛТ-2 в большинстве случаев не требуют титрации дозы, а в некоторых случаях могут быть применены и при выраженном снижении СКФ. Так, положительное влияние иНГЛТ-2 на почечную функцию у пациентов с диабетической нефропатией было продемонстрировано в исследовании DECLARE [29], а у пациентов с недиабетическим поражением почек – в исследовании DAPA-CKD (в него включались пациенты, страдающие не только диабетической нефропатией с рСКФ 25–75 мл/мин/1,73 м²) [30]. Было установлено, что первичная композитная конечная точка (время до снижения рСКФ ≥50% по сравнению с исходным уровнем, время до терминальной стадии болезни почек, определенное как рСКФ <15 мл/мин/1,73 м², необходимость в хроническом диализе или трансплантации почки, время до почечной или сердечно-сосудистой смерти) встречалась у 9,2% больных, получавших дапаглифлозин, и у 14,5% лиц в группе плацебо. Также на терапии дапаглифлозином реже наблюдалось сочетание снижения рСКФ ≥50%, терминальной стадии болезни почек или почечной смерти. Кроме

того, в группе дапаглифлозина реже отмечались сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу сердечной недостаточности, а также смерть от любой причины. В структуре включенных в исследование пациентов без диабетической нефропатии ($n=1398$) преобладали пациенты с хроническим гломерулонефритом (42,8%) и ишемической/гипертонической нефропатией (34,8%).

Основным механизмом, реализующим нефропротективный эффект иНГЛТ-2, может быть усиление натрийуреза и, как следствие, снижение интрагломерулярного давления и гиперфльтрации. К другим возможным механизмам его нефропротективного действия относят уменьшение альбуминурии, воспаления и окислительного стресса, а также увеличение утилизации кетонов и улучшение эндотелиальной функции [31].

МЕХАНИЗМ УРАТСНИЖАЮЩЕГО ЭФФЕКТА ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2-ГО ТИПА

Еще одной из причин, послужившей основанием для выбора в качестве препарата сахароснижающей терапии дапаглифлозина у пациента в разобранном клиническом случае, стал уровень мочевой кислоты, далекий от целевых значений (в нашем случае – менее 300 мкмоль/л) [32]. Помимо дальнейшего титрования дозы аллопуринола, мы посчитали разумным использовать доказанный уратснижающий эффект дапаглифлозина. Ингибирование НГЛТ-2 приводит к увеличению экскреции глюкозы с мочой; это способствует усилению выведения мочевой кислоты через апикальную мембрану тубулярных клеток, что и приводит к снижению ее сывороточного уровня [33]. Предположительно механизм, через который иНГЛТ-2 уменьшают сывороточную концентрацию мочевой кислоты, обусловлен работой почечного транспортера SLC2A9 (GLUT9). Он экспрессируется в клетках проксимальных канальцев и собирательных трубочек и способствует реабсорбции глюкозы из просвета канальца через апикальную мембрану в обмен на мочевую кислоту [34]. Избыточное содержание глюкозы в первичной моче в сочетании с ингибированием НГЛТ-2 приводит к избыточной активности GLUT9 в целях снижения глюкозурии, в результате чего одновременно усиливается выведение мочевой кислоты в обмен на глюкозу [35].

Первым препаратом, на фоне применения которого было отмечено снижение уровня мочевой кислоты, стал дапаглифлозин [36]. Дальнейшие исследования показали, что способность снижать содержание мочевой кислоты является общим эффектом для этой группы препаратов [37, 38]. . .

Результаты отдельных работ подтверждены данными двух метаанализов. Первый из них [39]

включил 62 РКИ и охватил 34 941 пациента, получавших монотерапию иНГЛТ-2 или их комбинации с другими сахароснижающими препаратами. У пациентов, применявших такую терапию, было показано общее снижение уровня мочевой кислоты на 37,73 мкмоль/л (95% ДИ: от -40,51 до -34,95) в сравнении с плацебо или активной группой контроля при продолжительности наблюдения, по крайней мере 4 нед. Анализ подгрупповых характеристик выявил, что выраженность снижения мочевой кислоты уменьшалась при увеличении длительности заболевания, более высоком уровне HbA1c и снижении рСКФ. Результаты мета-регрессионного анализа случайных эффектов препаратов, за исключением дапаглифлозина, который показал увеличение эффекта снижения мочевой кислоты при увеличении дозы ($p=0,014$), не показали существенной связи между эффектом снижения мочевой кислоты в зависимости от дозировки специфического иНГЛТ2 ($p >0,05$) или продолжительности лечения ($p >0,05$).

В другой метаанализ (Xin Y. et al.) [40] было включено 31 исследование пациентов с СД 2, получавших иНГЛТ-2 в виде монотерапии или в составе комбинированной сахароснижающей терапии в сравнении плацебо-контролем или контрольными группами больных, применявших другие сахароснижающие препараты с продолжительностью наблюдения не менее 12 нед. В нем также было выявлено достоверное снижение уровня мочевой кислоты сыворотки для всех препаратов этого класса (-38,05 мкмоль/л; 95% ДИ: от -44,47 до 31,62). Таким образом, оба метаанализа продемонстрировали, что прием любого препарата группы иНГЛТ-2 вне зависимости от изменения дозировки приводил к достоверному снижению уровня мочевой кислоты, что говорит о наличии у них класс-специфического уратснижающего эффекта.

Безусловно, иНГЛТ-2 не могут рассматриваться как полноценные уратснижающие препараты. В настоящее время нарушения пуринового обмена не входят в зарегистрированные показания для применения дапаглифлозина. Положительный эффект в плане снижения мочевой кислоты хоть и носит невыраженный характер у иНГЛТ-2, однако может быть определяющим фактором при выборе сахароснижающей терапии у пациентов СД 2 и сопутствующей подагрой [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном клиническом случае показано сочетание часто встречающихся взаимоотношающихся друг друга заболеваний, течение которых можно значительно улучшить назначением препарата, действующего сразу в нескольких направлениях. иНГЛТ-2, ранее применявшиеся лишь в эндокринологии, в последние несколько лет активно

внедряются в кардиологическую и эндокринологическую практику. Их применение при снижении почечной функции у мультиморбидных пациентов

(в рассмотренном случае у пациента с подагрой), а также при других ревматических заболеваниях требует дальнейшего изучения.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). РУ: ЛП-002596 от 21.08.2014 (переоформлено 01.10.2021). Доступ: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7c01f9a2-8dce-4827-91fb-b63e67e98f9f [дата обращения – 01.04.2023]. [State Register of Medicines of the Ministry of Healthcare of Russia. Instructions for medical use of the drug Forsiga (film-coated tablets, 5 mg, 10 mg). Registration certificate: LP-002596 dated 08/21/2014 (reissued on 10/01/2021). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7c01f9a2-8dce-4827-91fb-b63e67e98f9f [date of access – 01.04.2023] [In Russ.]].
2. Паневин Т.С., Елисеев М.С., Шестакова М.В., Насонов Е.Л. Преимущества терапии ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с гиперурикемией и подагрой. *Терапевтический архив*. 2020; 92(5): 110–118. [Panevin T.S., Eliseev M.S., Shestakova M.V., Nasonov E.L. Advantages of therapy with sodium glucose cotransporter type 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus in combination with hyperuricemia and gout. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2020; 92(5): 110–118 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.26442/00403660.2020.05.000633>. EDN: ZOAIPIJ.
3. Chung M.C., Hung P.H., Hsiao P.J. et al. Association of sodium-glucose transport protein 2 inhibitor use for type 2 diabetes and incidence of gout in Taiwan. *JAMA Netw Open*. 2021; 4(11): e2135353. <https://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.35353>.
4. Барскова В.Г., Елисеев М.С., Денисов И.С. с соавт. Частота метаболического синдрома и сопутствующих заболеваний у больных подагрой. Данные многоцентрового исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2012; 50(6): 15–18. [Barskova V.G., Eliseev M.S., Denisov I.S. et al. The frequency of metabolic syndrome and concomitant diseases in patients with gout. Data from a multicenter study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and Practical Rheumatology*. 2012; 50(6): 15–18 [In Russ.]]. EDN: PMSVLR.
5. Krishnan E., Svendsen K., Neaton J.D. et al. Long-term cardiovascular mortality among middle-aged men with gout. *Arch Intern Med*. 2008; 168(10): 1104–10. <https://dx.doi.org/10.1001/archinte.168.10.1104>.
6. Vazquez-Mellado J., Alvarez Hernandez E., Burgos-Vargas R. Primary prevention in rheumatology: the importance of hyperuricemia. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2004; 18(2): 111–24. <https://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2004.01.001>.
7. Hernandez-Cuevas C.B., Roque L.H., Huerta-Sil G. et al. First acute gout attacks commonly precede features of the metabolic syndrome. *J Clin Rheumatol*. 2009; 15(2): 65–67. <https://dx.doi.org/10.1097/RHU.0b013e31819c0dbb>.
8. Zuo T., Liu X., Jiang L. et al. Hyperuricemia and coronary heart disease mortality: A meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016; 16(1): 207. <https://dx.doi.org/10.1186/s12872-016-0379-z71>.
9. Scheen A.J., Van Gaal L.F. Combating the dual burden: therapeutic targeting of common pathways in obesity and type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2(11): 911–22. [https://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587\(14\)70004-x](https://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587(14)70004-x).
10. Barnett A.H. Impact of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors on weight in patients with type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med*. 2013; 125(5): 92–100. <https://dx.doi.org/10.3810/pgm.2013.09.2698>.
11. Ferrannini G., Hach T., Crowe S. et al. Energy balance after sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care*. 2015; 38(9): 1730–35. <https://dx.doi.org/10.2337/dc15-0355>.
12. Baker W.L., Smyth L.R., Riche D.M. et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens*. 2014; 8(4): 262–75.e9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jash.2014.01.007>.
13. Sano M., Chen S., Imazeki H. et al. Changes in heart rate in patients with type 2 diabetes mellitus after treatment with luseogliflozin: Subanalysis of placebo-controlled, double-blind clinical trials. *J Diabetes Investig*. 2018; 9(3): 638–41. <https://dx.doi.org/10.1111/jdi.12726>.
14. Meier C., Schwartz A.V., Egger A., Lecka-Czernik B. Effects of diabetes drugs on the skeleton. *Bone*. 2016; 82: 93–100. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2015.04.026>.
15. Lin K.M., Lu C.L., Hung K.C. et al. The paradoxical role of uric acid in osteoporosis. *Nutrients*. 2019; 11(9): 2111. <https://dx.doi.org/10.3390/nu11092111>.
16. Ljunggren O., Bolinder J., Johansson L. et al. Dapagliflozin has no effect on markers of bone formation and resorption or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus on metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2012; 14(11): 990–99. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01630.x>.
17. Bolinder J., Ljunggren O., Johansson L. et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2013; 16(2): 159–69. <https://dx.doi.org/10.1111/dom.12189>.
18. Vasilakou D., Karagiannis T., Athanasiadou E. et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes. *Ann Intern Med*. 2013; 159(4): 262. <https://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00007>.
19. Berhan A., Barker A. Sodium glucose co-transport 2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. *BMC Endocr Disord*. 2013; 13: 58. <https://dx.doi.org/10.1186/1472-6823-13-58>.
20. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. с соавт. «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова 9-й выпуск. Сахарный диабет. 2019; 22(S1-1): 1–144. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 9th edition. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2019; 22(S1-1): 1–144 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.14341/DM221S1>. EDN: LDOTJF.
21. Терещенко С.Н., Шестакова М.В., Агеев Ф.Т. с соавт. Целесообразность назначения дапаглифлозина для профилактики неблагоприятных исходов хронической сердечной недостаточности у пациентов со сниженной фракцией выброса. Резолюция совета экспертов. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25(5): 114–120. [Tereshchenko S.N., Shestakova M.V., Ageev F.T. et al. Rationale for dapagliflozin administration for the prevention of adverse outcomes in patients with heart failure with reduced ejection

- fraction. Expert consensus statement. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(5): 114–120 (In Russ.]. <https://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3919>. EDN: OFERRQ.
22. Orso F., Fabbri G., Maggioni A.P. Epidemiology of heart failure. *Handb Exp Pharmacol*. 2017; 243: 15–33. https://dx.doi.org/10.1007/164_2016_74.
 23. Tamariz L., Harzand A., Palacio A. et al. Uric acid as a predictor of all-cause mortality in heart failure: A meta-analysis. *Congest Heart Fail*. 2011; 17(1): 25–30. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1751-7133.2011.00200.x>.
 24. Packer M. SGLT2 inhibitors produce cardiorenal benefits by promoting adaptive cellular reprogramming to induce a state of fasting mimicry: A paradigm shift in understanding their mechanism of action. *Diabetes Care*. 2020; 43(3): 508–11. <https://dx.doi.org/10.2337/dci19-0074>.
 25. McMurray J.J.V., Solomon S.D., Inzucchi S.E. et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019; 381(21): 1995–2008. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>.
 26. Kosiborod M.N., Jhund P.S., Docherty K.F. et al. Effects of dapagliflozin on symptoms, function, and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection fraction: Results from the DAPA-HF trial. *Circulation*. 2020; 141(2): 90–99. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044138>.
 27. Verma S., Mazer C.D., Yan A.T. et al. Effect of empagliflozin on left ventricular mass in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: The EMPA-HEART CardioLink-6 randomized clinical trial. *Circulation*. 2019; 140(21): 1693–702. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042375>.
 28. Chilton R., Tikkanen L., Cannon C.P. et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2015; 17(12): 1180–93. <https://dx.doi.org/10.1111/dom.12572>.
 29. Mosenzon O., Wiviott S.D., Cahn A. et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial [published correction appears in *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7(8): e20]. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7(8): 60–67. [https://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30180-9](https://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30180-9).
 30. Wheeler D.C., Stefansson B.V., Jongs N. et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: A prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021; 9(1): 22–31. [https://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30369-7](https://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30369-7).
 31. Karalliedde J. Кардио- и нефропротективные эффекты глифлозинов помимо снижения уровня гликемии. *Российский кардиологический журнал*. 2021; 26(3): 84–90. [Karalliedde J. The role of SGLT2 inhibitors beyond glucose-lowering to cardio-renal protection. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2021; 26(3): 84–90 (In Russ.]. <https://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4323>. EDN: PYAZWW.
 32. Чикина М.Н., Елисеев М.С., Желябина О.В. Практическое применение национальных клинических рекомендаций по лечению подагры (предварительные данные). *Современная ревматология*. 2020; 14(2): 97–103. [Chikina M.N., Eliseev M.S., Zhelyabina O.V. Practical application of national clinical guidelines for the management of gout (preliminary data). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020; 14(2): 97–103 (In Russ.]. <https://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2020-2-97-103>. EDN: JENNNH.
 33. McGill J.B. The SGLT2 inhibitor empagliflozin for the treatment of type 2 diabetes mellitus: A bench to bedside review. *Diabetes Ther*. 2014; 5(1): 43–63. <https://dx.doi.org/10.1007/s13300-014-0063-1>.
 34. Doblado M., Moley K.H. Facilitative glucose transporter 9, a unique hexose and urate transporter. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009; 297(4): E831–E835. <https://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00296.2009>.
 35. Caulfield M.J., Munroe P.B., O'Neill D. et al. SLC2A9 is a high-capacity urate transporter in humans. *PLoS Medicine*. 2008; 5(10): e197. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0050197>.
 36. List J.F., Woo V., Morales E. et al. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2008; 32(4): 650–57. <https://dx.doi.org/10.2337/dc08-1863>.
 37. Roden M., Merker L., Christiansen A.V. et al. Safety, tolerability and effects on cardiometabolic risk factors of empagliflozin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes: A double-blind extension of a Phase III randomized controlled trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2015; 14: 154. <https://dx.doi.org/10.1186/s12933-015-0314-0>.
 38. Davies M.J., Trujillo A., Vijapurkar U. et al. Effect of canagliflozin on serum uric acid in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2015; 17(4): 426–29. <https://dx.doi.org/10.1111/dom.12439>.
 39. Zhao Y., Xu L., Tian D. et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2017; 20(2): 458–62. <https://dx.doi.org/10.1111/dom.13101>.
 40. Xin Y., Guo Y., Li Y. et al. Effects of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors on serum uric acid in type 2 diabetes mellitus: A systematic review with an indirect comparison meta-analysis. *Saudi J Biol Sci*. 2019; 26(2): 421–26. <https://dx.doi.org/10.1016/j.sjbs.2018.11.013>.

Поступила/Received: 17.11.2022

Принята в печать/Accepted: 17.04.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Тарас Сергеевич Паневин, к.м.н., научный сотрудник отдела воспалительных заболеваний суставов, врач-эндокринолог ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. E-mail: tarasel@list.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5290-156X>

Максим Сергеевич Елисеев, к.м.н., зав. лабораторией микрокристаллических артритов, старший научный сотрудник, врач-ревматолог ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. E-mail: elicmax@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5290-156X>

Анастасия Олеговна Бобкова, врач-ординатор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. E-mail: nasta07041@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9958-8988>

Анастасия Евгеньевна Димитрева, врач-ревматолог 2-го ревматологического отделения ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. E-mail: dimitreva88@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7353-4087>

Мargarita Мухарбековна Урумова, к.м.н., зав. 2-м ревматологическим отделением ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. E-mail: tarasel@list.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9755-5760>

ABOUT THE AUTHORS:

Taras S. Panevin, PhD in Medical Sciences, researcher at the Department of inflammatory diseases of joints, endocrinologist at V.A. Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology. Address: 115522, Moscow, 34A Kashirskoe Highway. E-mail: tarasel@list.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5290-156X>

Maxim S. Eliseev, PhD in Medical Sciences, head of the Laboratory of crystal-induced arthritis, senior researcher, rheumatologist at V.A. Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology. Address: 115522, Moscow, 34A Kashirskoe Highway. E-mail: elicmax@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5290-156X>

Anastasia O. Bobkova, resident physician at V.A. Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology. Address: 115522, Moscow, 34A Kashirskoe Highway. E-mail: nasta07041@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9958-8988>

Anastasia E. Dimitreva, rheumatologist at the 2nd Department of rheumatology of V.A. Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology. Address: 115522, Moscow, 34A Kashirskoe Highway. E-mail: dimitreva88@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7353-4087>

Margarita M. Urumova, PhD in Medical Sciences, head of the 2nd Department of V.A. Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology. Address: 115522, Moscow, 34A Kashirskoe Highway. E-mail: tarasel@list.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9755-5760>

метформин Сиофор®

500 МГ · 850 МГ · 1000 МГ

**В моно- и комбинированной терапии
сахарного диабета 2 типа
у взрослых и детей с 10 лет¹**

**Не стимулирует секрецию
инсулина и не приводит
к гипогликемии^{1*}**

**Благоприятно воздействует
на липидный обмен¹**



**КЛЮЧ К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ
ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ^{1,2}
ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА И ПРЕДИАБЕТЕ¹**

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Сиофор® 500 ПМ013673/01-270122, Сиофор® 850 ПМ013674/01-020222, Сиофор® 1000 ЛС-002180-080621.

2. Авторитетная специализированная медицинская помощь больным сахарным диабетом. Под ред. Н.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й вып. (дополненный). М., 2021

* В монотерапии. ** У пациентов с хронической болезнью почек или сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями высокого риска рекомендуется персонализированный подход.

Краткая информация по медицинскому применению: Торговое название: Сиофор® 500/850/1000. Международное непатентованное название: метформин. Лекарственная форма: таблетки покрытые оболочкой. Показания к применению (Сиофор® 500/850/1000): сахарный диабет 2 типа, особенно у пациентов с избыточной массой тела, для адекватного контроля концентрации глюкозы в плазме крови при неэффективности диеты и физических нагрузок; у взрослых в качестве монотерапии или в составе комбинированной терапии с другими пероральными гипогликемическими средствами и инсулином; у детей старше 10 лет в качестве монотерапии или в комбинации с инсулином. Профилактика сахарного диабета 2 типа у пациентов с преддиабетом в дополнительных факторах риска развития сахарного диабета 2 типа, у которых хронический образ жизни не позволил достичь адекватного гликемического контроля. Противопоказания: гиперчувствительность к метформину или любому из вспомогательных веществ в составе препарата; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома; лактоацидоз (в том числе, и в анамнезе); почечная недостаточность тяжелой степени (коэффициент креатинина [КК] менее 30 мл/мин); острые состояния, протекающие с риском развития нарушения функции почек; дегидратация (при хронической или тяжелой диарее, многократных приступах рвоты), тяжелые инфекционные заболевания (например, инфекции дыхательных или мочевыводящих путей); шок; клинически выраженные проявления острой или хронической почечной недостаточности, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (в том числе острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда); период в течение 48 ч до начала и 48 ч после проведения радиационных или рентгенологических исследований с внутрисосудистым введением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств (в том числе ангиографии или урографии); обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инфузионной терапии (см. раздел «Способы применения»); острая печеночная недостаточность, нарушение функции печени; острая алкогольная интоксикация, хронический алкоголизм; соблюдение низкокалорийной диеты (менее 1000 ккал в сутки); детский возраст до 10 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности применения в данной возрастной группе); беременность. С осторожностью: детский возраст от 10 до 12 лет; в период грудного вскармливания; у пациентов старше 60 лет, выполняющие тяжелую физическую работу (повышенная опасность развития лактоацидоза); у пациентов с почечной недостаточностью (КК 30-59 мл/мин). Способ применения и дозы. Взрослые с нормальной функцией почек (КК \geq 90 мл/мин). Монотерапия или в составе комбинированной терапии в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами при сахарном диабете 2 типа. Обычная начальная доза составляет 500 мг 2-3 раза в сутки после или во время приема пищи. Через каждые 10-15 дней рекомендуется корректировать дозу на основании результатов определения концентрации глюкозы в плазме крови. Медленное увеличение дозы способствует снижению количества и уменьшению выраженности нежелательных реакций со стороны ЖКТ. Поддерживающая доза препарата обычно составляет 1500 - 2000 мг/сутки. Для уменьшения нежелательных реакций со стороны ЖКТ суточную дозу следует разделить на 2-3 приема. Максимальная рекомендованная суточная доза составляет 3000 мг, разделенная на 3 приема. Пациенты, принимающие метформин в дозах 2000 - 3000 мг/сутки, могут быть переведены на прием другого препарата метформина в дозировке 1000 мг. В случае планирования перехода с приема другого гипогликемического препарата: необходимо прекратить прием другого препарата и начать прием препарата Сиофор® в дозе, указанной выше. В комбинации с инсулином. Для достижения лучшего контроля глюкозы в крови метформин и инсулин у пациентов с сахарным диабетом 2 типа можно применять в виде комбинированной терапии. Обычная начальная доза препарата Сиофор® составляет 500 мг 2-3 раза в сутки, а то время как дозу инсулина подбирают на основании концентрации глюкозы в крови. Дети и подростки до 18 лет. У детей 10-летнего возраста препарат Сиофор® может применяться как в монотерапии, так и в сочетании с инсулином. Обычная начальная доза составляет 500 мг 1 раз в сутки после или во время приема пищи. Через 10-15 дней дозу необходимо скорректировать на основании концентрации глюкозы в крови. Максимальная суточная доза составляет 2000 мг, разделенная на 2-3 приема. Монотерапия при предиабете. Обычная доза составляет 1000 - 1700 мг в сутки после или во время приема пищи, разделенная на 2 приема. При необходимости приема метформина в дозе 1700 мг пациентам могут быть переведены на прием препарата метформина в дозировке 850 мг. Рекомендуется регулярно проводить гликемический контроль для оценки необходимости дальнейшего применения препарата. Применение препарата в особых клинических группах пациентов. Почечные пациенты. Вследствие возможного нарушения функции почек у пожилых пациентов дозу препарата Сиофор® подбирают с учетом концентрации креатинина в плазме крови. Необходима регулярная оценка функционального состояния почек (определение концентрации креатинина в плазме крови не менее 2-4 раз в год). Пациенты с нарушением функции почек. Метформин может применяться у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК 30-59 мл/мин) только в случае отсутствия состояний/факторов риска, которые могут увеличивать риск развития лактоацидоза. Пациенты с КК 30-44 мл/мин: начальная доза составляет 500 мг 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза составляет 1000 мг, разделенная на 2 приема. Для пациентов с КК 45-59 мл/мин: максимальная суточная доза составляет 2000 мг, разделенная на 2-3 приема, а начальная доза в большинстве случаев - в 2 раза меньше максимальной дозы. Функция почек (определение КК) должна оцениваться до начала терапии метформином, а затем не реже 1 раза в год. У пациентов с повышенным риском прогрессирования почечной недостаточности и у пожилых пациентов функция почек следует контролировать чаще (каждые 3-6 месяцев). Если КК ниже 30 мл/мин, прием метформина должен быть немедленно прекращен. Продолжительность лечения. Препарат Сиофор® следует принимать ежедневно, без перерывов. В случае прекращения лечения пациент должен сообщить об этом врачу. Побочное действие. Нарушения со стороны нервной системы. Часто: нарушение вкуса (металлический привкус во рту). Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Очень часто: тошнота, рвота, диарея, боль в животе, отсутствие аппетита. Эти нежелательные реакции часто возникают в начале терапии и в большинстве случаев проходят самостоятельно. Для предотвращения симптомов дозу препарата рекомендуется распределять на 2-3 приема во время или после основных приемов пищи. Постепенное увеличение дозы улучшает переносимость препарата со стороны ЖКТ. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей. Очень редко: кожные реакции, например, уртикария, зуд, крапивница. Нарушения со стороны обмена веществ и питания. Очень редко: лактоацидоз (требует прекращения лечения). Симптомом лактоацидоза - (см. раздел «Способы применения»). При длительном применении наблюдается уменьшение всасывания витамина B12 и снижение его концентрации в плазме крови. Это следует учитывать при наличии у пациента метаболического анемии. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей. Очень редко: обратимые нарушения функции печени, выражающиеся в повышении активности «печеночных» трансаминаз, или гепатит, протекающие после прекращения приема метформина. Детский возраст. Согласно данным, полученным в ходе постригистрационного применения и результатам контрольных клинических исследований, при применении метформина в течение 1 года у детей в возрасте 10 - 16 лет характер и выраженность нежелательных реакций сопоставима с таковыми для взрослых. Условья отпуска: по рецепту. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата Сиофор® 500 ПМ013673/01-270122, Сиофор® 850 ПМ013674/01-020222, Сиофор® 1000 ЛС-002180-080621. Информация для специалистов здравоохранения.



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

000 «Берлин-Хеми/А.Менарини», Россия,
123112, г. Москва, Пресненская набережная, д. 10, 5/1
«Башня на Набережной», Бокс Б, тел.: (495) 795-01-00
факс: (495) 795-01-01, <http://www.berlin-hemi.ru>

©Е.М. Шилов, О.Н. Сигитова, 2023

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК В ПРАКТИКЕ ВРАЧЕЙ ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА

Е.М. ШИЛОВ¹, О.Н. СИГИТОВА^{2,3}¹Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАО ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России³Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Аннотация. Хроническая болезнь почек (ХБП) часто прогрессирует до терминальной стадии с полной потерей функции этих органов, когда требуется диализ или трансплантация почки. При этом смертность больных ХБП, в первую очередь от сердечно-сосудистых причин, быстро увеличивается по мере снижения скорости клубочковой фильтрации и увеличения экскреции белка (альбумина) с мочой. Прогрессирование заболевания может быть замедлено применением комплекса мер ренопротективной терапии, включающих изменение образа жизни, диету, применение особых классов лекарственных препаратов. В лекции представлен процесс принятия врачебных решений в лечении ХБП с акцентом на аспектах, имеющих отношение к врачам первичного звена здравоохранения.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, диагностика, методы нефро-кардиопротекции, ведение на амбулаторном этапе.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Е.М. Шилов, О.Н. Сигитова. Хроническая болезнь почек в практике врачей первичного звена.

Терапия. 2023; 9(3): 106–112.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.3.106-112>

CHRONIC KIDNEY DISEASE IN PRIMARY CARE PRACTICE

SHILOV E.M.¹, SIGITOVA O.N.^{2,3}¹N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University)²Kazan State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia³Kazan State Medical Academy – a branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia

Abstract. Chronic kidney disease (CKD) often progresses to the end stage with complete loss of kidneys function, requiring dialysis or renal transplantation. At the same time, the mortality of CKD patients rapidly increases, primarily from cardiovascular causes, as the glomerular filtration rate decreases and protein (albumin) excretion in the urine gets more intensive. The progression of the disease can be slowed down by the use of a set of renoprotective therapy measures, including lifestyle changes, diet, and special drug classes use. Lecture presents the process of making medical decisions concerning CKD treatment with an emphasis at them aspects relevant to primary care physicians.

Key words: chronic kidney disease, diagnosis, methods of nephrocardioprotection, outpatient management.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Shilov E.M., Sigitova O.N. Chronic kidney disease in primary care practice.

Therapy. 2023; 9(3): 106–112.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.3.106-112>

ВВЕДЕНИЕ

Концепция «хронической болезни почек» (ХБП), аналогичная ИБС, ХСН, ХОБЛ, окончательно оформилась в 2002 г., в первую очередь, для эпидемиологических целей скрининга, стратификации прогноза, выявления факторов риска, а также введения единой терминологии, критериев исхода заболевания, что позволило проводить сопоставимые клинические исследования, разрабатывать международные и национальные клинические рекомендации для отдельных, различающихся по тяжести и прогнозу групп больных с патологией почек. ХБП является распространенным заболеванием (10–15% населения Земли). Причин ХБП много, однако сахарный диабет (СД) и артериальная гипертензия (АГ) являются основными у двух третей популяции больных ХБП.

Хроническая болезнь почек (ХБП) определяется как нарушение структуры и/или функции почек, которое сохраняется более 3 мес. Для постановки диагноза (скрининга) ХБП требуется учитывать два параметра: скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и экскрецию альбумина с мочой. Функция почек оценивается через СКФ, которая рассчитывается с использованием креатинина сыворотки крови по формуле, разработанной Сотрудничеством по эпидемиологии хронической болезни почек (СКД-ЕПИ). Вторым необходимым параметром для полной диагностики и стратификации ХБП служит экскреция альбумина с мочой. С этой целью альбумин и креатинин определяют в утренней порции мочи и представляют в виде соотношения АСР («альбумин-креатининовое соотношение»). Сбор суточной мочи при этом не требуется. Важно, что

АСР может быть патологическим и указывать на диагноз ХБП даже при совершенно нормальной СКФ. Таким образом, врачам первичного звена крайне важно регулярно определять АСР и расчетную СКФ у больных главных групп риска (пациентов с диабетом, АГ, ожирением, атеросклеротической сердечно-сосудистой болезнью, лица пожилого возраста), чтобы как можно ранее выявить случаи ХБП и назначить ренопротективную терапию [1, 2].

Предложенная KDIGO классификация стратифицирует больных с диагностированной ХБП по причине заболевания (гломерулярные иммуновоспалительные, сосудисто-метаболические, тубулоинтерстициальные), по 6 категориям СКФ и 3 категориям альбуминурии (рис. 1). Для прогноза решающим фактором является уровень альбуминурии. Так, пациенты с СКФ >60 мл/мин/1,73 м² без патологической экскреции альбумина имеют нормальный риск смертности, в то время как у больных с той же СКФ, но альбуминурией ≥3 мг/г он повышен более чем в 300 раз. Если СКФ падает ниже 60 мл/мин/1,73 м², то риск смертности возрастает экспоненциально [2, 3].

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК ВРАЧАМИ ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА И НАПРАВЛЕНИЕ ПОД НАБЛЮДЕНИЕ НЕФРОЛОГОМ

Руководящими принципами KDIGO 2012 г. для врачей первичного звена, которые наблюдают пациентов ХБП, не требующих лечения диализом, определены критерии направления к нефрологу:

- 1) снижение СКФ до ≤60 мл/мин/1,73 м²;
- 2) при ≤60 мл/мин/1,73 м², если сопутствующая альбуминурия ≥ стадии А2;

Рис. 1. Классификация хронической болезни почек (цветовая кодировка риска прогрессирования хронической болезни почек и сердечно-сосудистой смерти) [1]

ХБП классифицируется в зависимости от причины, СКФ и стадии альбуминурии			Стадии альбуминурии: описание и диапазон (мг/г)			
			A1	A2	A3	
			Нормальная/слегка повышенная	Умеренно повышенная	Сильно повышенная	
			<30	30–300	>300	
СКФ: категория, описание и диапазон (мл/мин/1,73 м ²)	G1	Нормальная или высокая	≤90			
	G2	Легкое снижение	60–89			
	G3a	Легкое/умеренное снижение	45–59			
	G3b	Умеренное/тяжелое снижение	30–44			
	G4	Тяжелое снижение	15–29			
	G5	Почечная недостаточность	<15			

Примечание: зеленый цвет – низкий риск, желтый – умеренно повышенный риск, красный цвет – сильно повышенный риск прогрессирования хронической болезни почек и сердечно-сосудистой смерти.
ХБП – хроническая болезнь почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

- 3) присутствует неврологическая гематурия;
- 4) рефрактерная АГ;
- 5) быстро прогрессирующая ХБП. При этом быстрое прогрессирование заболевания определяется как снижение СКФ ≥ 5 мл/мин/1,73 м² ежегодно [1, 2, 4].

Различные аспекты ведения пациентов с ХБП обобщены на *рисунке 2*.

Все больные с ХБП в случае необъяснимого ухудшения функции почек должны обследоваться для выявления его обратимых причин: помимо компенсации гиповолемии и исключения пострениального компонента, важно вовремя начать специфическое лечение основной болезни (например, иммуносупрессию при аутоиммунном заболевании почек).

Предотвращение прогрессирования заболевания имеет важное значение для общего прогноза больных ХБП. С этой целью применяются медикаментозные и немедикаментозные методы. Именно в лекарственных подходах к терапии ХБП в последние годы наблюдаются важные новации [5].

Ингибирование прогрессирования заболевания ингибиторами АПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина II

Ингибиторы АПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА) являются антигипертензивными препаратами выбора для больных ХБП и рекомендуются в текущем руководстве KDIGO для всех пациентов с систолическим артериальным давлением (САД) >120 мм рт.ст. на стадиях ХБП G1–G4 и A2–A3, с сахарным диабетом или без него. Независимо от снижения артериального давления (АД) ингибиторы АПФ/БРА проявляют при ХБП нефропротекторный эффект в виде снижения протеинурии. Однако комбинация этих классов лекарственных средств для снижения протеинурии не рекомендуется из-за повышенного риска осложнений [6, 7].

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

В дополнение к установленной ранее терапии ингибиторами АПФ или БРА недавнее одобрение для лечения ХБП ингибиторов натриево-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ2) представляет собой новую веху ренопротекции. Обширные клинические исследования показывают, что этот класс препаратов значительно снижает смертность от всех причин и риск прогрессирования ХБП у пациентов с СД и без диабета в различных клинических условиях. При ХБП у больных диабетом появляются дополнительные варианты, основанные на данных о замедлении прогрессирования ХБП агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа (арГПП-1) и нестероидными антагонистами минералокортикоидных рецепторов (АМР).

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

В руководстве KDIGO по лечению СД 2 при ХБП 2020 г. применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ2) рекомендуется в качестве терапии первой линии в дополнение к модификации образа жизни и метформину. Руководство рекомендует начать терапию иНГЛТ2, если СКФ >30 мл/мин/1,73 м², и прекратить их прием по достижении стадии диализа [8–11].

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1

Если терапия диабета первой линии не позволяет достичь индивидуализированных рекомендуемых значений гемоглобина A1c (HbA1c) от 6,5 до 8,0%, руководство рекомендует добавить к терапии аго-

Рис. 2. Принципы лечения хронической болезни почек

Устранение обратимых причин снижения СКФ	Торможение прогрессирования	Лечение осложнений	Профилактика нефротоксичности	Подготовка к заместительной почечной терапии
Преренальная: коррекция гиповолемии Интраренальная: лечение основной болезни почек Пострениальная: восстановление пассажа мочи	Ингибитор АПФ/БРА иНГЛТ-2 Для СД 2: арГПП-1, финеренон Контроль АД Прекращение курения	Гиперволемия Гиперкалиемия Артериальная гипертензия Метаболический ацидоз ХБП-МКН Почечная анемия Дислипидопротеинемия	Избегать приема нефротоксичных препаратов Коррекция дозы препаратов, выводимых почками Осторожность в использовании рентгеноконтрастных препаратов	Подготовка к трансплантации Выбор метода диализа Создание диализного доступа

Комментарий: СКФ – скорость клубочковой фильтрации; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа; СД 2 – сахарный диабет 2-го типа; арГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; ХБП-МКН – минерально-костные нарушения при хронической болезни почек.

нисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) длительного действия. Препараты этой группы, помимо снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, продемонстрировали способность подавлять прогрессирование ХБП, способствуя уменьшению альбуминурии и снижению СКФ [11, 12].

Финеренон

Финеренон – перспективный препарат для лечения пациентов с ХБП и СД 2, недавно одобренный в Европейском союзе (ЕС). Он относится к антагонистам минералокортикоидных рецепторов (АМР), но в отличие от спиронолактона или эплеренона является нестероидным веществом, и, по-видимому, его прием сопряжен с более низким риском гиперкалиемии [13]. Одобрение этого лекарственного средства ЕС было основано на данных исследований FIDELIO-DKD и FIGARO-DKD. В первом 5734 пациента с ХБП и СД 2 были рандомизированы на группы, получавшие финеренон или плацебо. Пациенты, принявшие участие в этом исследовании, имели СКФ от 25 до 75 мл/мин/1,73 м² и $\text{uACR} > 30$ мг/г и < 5000 мг/г. Важно отметить, что все участники получали стандартную терапию для снижения уровня глюкозы в крови и максимально переносимые дозы ингибиторов АПФ/БРА. Риск сердечно-сосудистой смертности и прогрессирования ХБП был достоверно снижен через 2,6 года в группе финеренона.

В исследовании FIGARO-DKD, опубликованном в 2021 г., оценивалась комбинированная сердечно-сосудистая конечная точка в дополнение к FIDELIO-DKD. Это исследование также включало пациентов с более низкими стадиями ХБП (до G1), но тяжелой альбуминурией. У участников, применявших финеренон, отмечалось снижение риска сердечно-сосудистой смертности.

Текущие руководящие принципы KDIGO еще не содержат рекомендаций по добавлению к лечению СД при ХБП препарата финеренон. Во время набора в исследование FIGARO-DKD рекомендации по терапии СД 2 уже изменились, пополнившись такими группами лекарственных средств, как иНГЛТ2 и арГПП-1. Анализ подгрупп показал, что финеренон также снижает сердечно-сосудистую смертность у этих пациентов, поэтому комбинированная терапия, включающая финеренон, иНГЛТ2 и, возможно, арГПП-1 может быть полезной, но это необходимо будет уточнить в дальнейших исследованиях [10].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа для лечения ХБП

Дапаглифлозин стал первым иНГЛТ2, одобренным в августе 2021 г. для лечения пациентов с ХБП независимо от наличия СД 2. Такое решение было основано на результатах исследования DAPA-СКД

с участием 4304 пациентов с СД или без него, имевших СКФ от 25 до 75 мл/мин/1,73 м², uACR от 200 до 5000 мг/г и рандомизированных для получения дапаглифлозина (10 мг/сут) или плацебо. Терапию дапаглифлозином проводили на фоне максимально переносимых доз ингибиторов АПФ или БРА. Дапаглифлозин снижал риск возникновения комбинированной конечной точки почечной смертности, прогрессирования до терминальной стадии почечной недостаточности или снижения СКФ (на $> 50\%$) на 2% за 4,44 года. Таким образом иНГЛТ2 дапаглифлозин теперь доступен в качестве одобренной и эффективной терапии для подавления прогрессирования ХБП [10].

ЛЕЧЕНИЕ СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В случае ухудшения функции почек при ХБП могут возникать специфические осложнения, последовательное лечение которых прогностически актуально. К таким осложнениям относятся:

- гиперволемия;
- гиперкалиемия;
- метаболический ацидоз;
- минерально-костные нарушения (СКД-MBD);
- гипертония;
- почечная анемия;
- дислипотеинемия.

Гиперволемия

Гиперволемия связана с повышенным риском смертности и прогрессирования до терминальной стадии почечной недостаточности у пациентов с ХБП. Руководство KDIGO рекомендует при ХБП ограничение потребления натрия до < 2 г/сут. В случае диуретической терапии под сомнение ставится оправданность приема петлевых, тиазидных диуретиков и АМР, но ни KDIGO, ни другие руководства четких рекомендаций в этом отношении не дают. Традиционно петлевые диуретики часто использовались при продвинутой ХБП с объемной перегрузкой; тиазидные диуретики применялись реже, поскольку считались менее эффективными при более низкой СКФ. Однако недавно опубликованное исследование SLICK показало, что тиазидный диуретик хлорталидон у пациентов с ХБП со средней СКФ 23 мл/мин на 1,73 м² обладает высокой эффективностью в снижении АД. На практике рекомендуется индивидуализированная моно- или комбинированная терапия указанными классами мочегонных препаратов, при выборе которых помимо клинической оценки объемного статуса должны учитываться целевое АД, электролиты сыворотки и кислотно-щелочной баланс [1, 2].

Артериальная гипертензия

В руководстве KDIGO 2012 г. по контролю АД при ХБП рекомендуется его снижение

до <130/80 мм рт.ст. В 2021 г. руководство было пересмотрено и теперь содержит указания на более низкое целевое САД – менее 120 мм рт.ст. Правда, это не относится к пациентам, готовящимся к трансплантации почки, находящимся на диализе, а также к пациентам с диабетом, для которых применяется более высокий уровень целевого АД. Основой для этого целевого значения является исследование SPRINT, в котором сравнивались систолическое АД на уровне <120 мм рт.ст. против <140 мм рт.ст. Сердечно-сосудистые события и смертность от всех причин были значительно снижены в группе с более низким целевым показателем САД (<120 мм рт.ст.). Отклоняясь от этой рекомендации, американские и европейские руководства по лечению гипертензии рекомендуют САД <130 мм рт.ст. в качестве целевого значения для пациентов с диабетом [14, 15].

Отметим, что **целевые** значения АД для пациентов с диабетической и недиабетической ХБП в настоящее время различны.

Если из упоминавшегося исследования SPRINT пациенты с СД были исключены, то в исследовании ACCORD оценивалось достижение целевых показателей АД именно у больных с диабетом. ACCORD не выявил преимуществ более строгой коррективы систолического АД до <120 мм рт.ст. в отношении сердечно-сосудистых событий при СД. Вопрос о том, кроются ли причины таких результатов в дизайне этого исследования, остается открытым. Поэтому целевые значения АД для пациентов с диабетической и недиабетической ХБП различаются в актуальных рекомендациях [12, 15, 16].

Метаболический ацидоз

Руководство KDIGO рекомендует больным ХБП с концентрацией бикарбоната в сыворотке крови <22 ммоль/л принимать бикарбонат перорально до достижения его нормальных концентраций в сыворотке крови. Данные недавно проведенного метаанализа свидетельствуют, что коррекция метаболического ацидоза у больных ХБП пероральным бикарбонатом связана с более низким риском прогрессирования заболевания. Однако общие доказательства этого еще достаточно слабы [17].

Гиперкалиемия

Гиперкалиемия – распространенная проблема у пациентов с ХБП. Она связана с уменьшением почечной экскреции калия, потенцируется богатой калием диетой или индуцируется одновременным приемом препаратов с калийсберегающим эффектом (ингибиторы АПФ/БРА/АМР). Согласно KDIGO, пациенты с ХБП должны получать рекомендации по питанию с учетом содержания продуктах калия. Однако это руководство не содержит рекомендаций по лекарственным средствам для

лечения хронической гиперкалиемии у пациентов с ХБП. В то же время Британское руководство уже рекомендует использование пероральных калий-связывающих препаратов у пациентов со стадией ХБП от 3b до 5 (не требующей диализа) и стойкой гиперкалиемией (>6 ммоль/л) на терапии ингибиторами АПФ/БРА. В дополнение к калий-связывающим препаратам – полистиролсульфонату кальция и полистиролсульфонату натрия, которые применяются уже в течение длительного времени, недавно были одобрены для применения патироммер и циклосиликат циркония натрия. Метаанализ исследований четырех калий-связывающих препаратов предоставил слабые доказательства их пользы при лечении гиперкалиемии у пациентов с ХБП. Эти препараты могут снижать уровень калия при ХБП, но их благотворного влияния на смертность или прогрессирование этого заболевания показано не было [6].

Минерально-костные нарушения при ХБП (CKD-MBD)

KDIGO 2012 г. рекомендует определение кальция, фосфата, интактного паратиреоидного гормона (iPTH) и щелочной фосфатазы при СКФ <45 мл/мин/1,73 м², поскольку с этой стадии ХБП следует ожидать возникновения вторичного гиперпаратиреоза, который характеризуется сложным взаимодействием дефицита витамина D, повышенного фактора роста фибробластов 23 (FGF23), гипокальциемии и гиперфосфатемии. Отдельное руководство по СКD-MBD было выпущено в рамках KDIGO в 2017 г. В соответствии с ним крови в качестве первой терапевтической меры рекомендуется нормализация уровня фосфатов в сыворотке. В настоящее время нет доказательств пользы профилактической фосфат-снижающей терапии у пациентов с ХБП G3b–G4 стадий и все еще нормальными уровнями фосфатов крови. В случае стойкого повышения iPTH следует в первую очередь скорректировать гиперфосфатемию, гипокальциемию и дефицит витамина D [18, 19].

Почечная анемия

Дефицит железа и эритропоэтина (ЭПО) со снижением продукции ретикулоцитов служит основной причиной анемии у пациентов с ХБП. В терапии этого осложнения заболевания применяется принцип «железо перед ЭПО». Например, KDIGO рекомендует предпочтительно внутривенное замещение железа при ХБП с симптоматической анемией и насыщением трансферрином <30% и уровнями ферритина <500 мкг/л. ЭПО следует использовать у пациентов с ХБП и гемоглобином (Hb) <10 г/дл после оценки динамики его уровня и реакции на компенсацию дефицита железа. Для целевого показателя Hb в рамках ЭПО фраза «чем выше, тем лучше» не применяется. Напротив,

во многих исследованиях целевого Hb при замещении ЭПО значения Hb >11 г/дл были связаны с повышенной частотой сердечно-сосудистых осложнений, злокачественных новообразований, а также с увеличением уровня смертности. Поэтому в руководстве KDIGO по почечной анемии рекомендуется, чтобы при терапии ЭПО значение Hb не поддерживалось длительно выше 11,5 г/дл [20].

Ингибиторы пролилгидроксилазы HIF (гипоксией индуцируемый фактор HIF), такие как дапродустат, вададодустат и роксадустат, являются новыми лекарственными веществами, которые действуют путем повышения эндогенных уровней ЭПО. В качестве перорально доступных терапевтических средств они представляют собой альтернативу производным ЭПО, вводимым подкожно или внутривенно, и поэтому, по-видимому, особенно подходят для лечения анемии у пациентов, не нуждающихся в диализе [21].

Дислипотеинемия

Нарушения липидного обмена широко распространены при ХБП и выступают определяющим фактором высокого сердечно-сосудистого риска у пациентов с этим заболеванием. KDIGO опубликовала собственное руководство по нарушениям липидного обмена при ХБП и, за исключением пациентов на диализе, рекомендует прием статинов для всех пациентов с ХБП в возрасте >50 лет. У пациентов <50 лет терапию статинами следует назначать при наличии дополнительного кардиоваскулярного фактора риска, такого как СД [22].

КОРРЕКЦИЯ ДОЗЫ МЕДИКАМЕНТОВ

KDIGO рекомендует тщательно рассматривать показания к назначению нефротоксичных препаратов и корректировать их дозировку в соответствии с функцией почек. У пациентов с СКФ <60 мл/мин/1,73 м² и острым ухудшением функции почек руководство рекомендует отменять потенциально нефротоксичные препараты, такие как ингибиторы АПФ, БРА, спиронолактон, литий или дигоксин. Такая «пауза больничного дня» также рекомендуется для иНГЛТ2 [1, 2].

ПОДГОТОВКА К ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ

Практическое руководство KDIGO по гемодиализу 2015 г. рекомендует, чтобы пациенты с СКФ <30 мл/мин/1,73 м² были проинформированы о возможных методах заместительной почечной терапии (гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почки от живого или трупного донора), чтобы иметь возможность своевременно провести необходимые подготовительные процедуры (сосудистый доступ к диализу, уточнение возможности трансплантации) [1, 2].

ВЫВОДЫ ДЛЯ ПРАКТИКИ

- Диагноз ХБП может быть поставлен, когда есть структурное повреждение почек или СКФ снижается в течение ≥3 мес.
- ХБП классифицируется на стадии G1–G5 на основе СКФ и на стадии A1–A3 на основе соотношения альбумин-креатинин в моче (uACR). Классификация определяет почечный и сердечно-сосудистый прогноз пациентов с ХБП.
- Большинство больных ХБП с СКФ >60 мл/мин/1,73 м² наблюдаются не нефрологами, а терапевтами и врачами общей практики.
- Антигипертензивными препаратами выбора при ХБП служат ингибиторы АПФ или БРА. Целевое САД при этом составляет <120 мм рт.ст.
- Дапаглифлозин является одобренным и эффективным терапевтическим средством для подавления прогрессирования ХБП.
- Для пациентов с СД 2 и ХБП в качестве еще одного терапевтического средства, оказывающего благотворное влияние на прогрессирование ХБП, одобрен финеренон.
- Гиперволемия, гиперкалиемия, метаболический ацидоз, АГ, нарушения минерально-костного обмена, почечная анемия и дислипотеинемия являются важными сопутствующими осложнениями ХБП, требующими постоянного тщательного контроля и лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kidney Diseases Improving Global Outcomes. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013; 3(1): 1–150.
2. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек. Союз педиатров России, Творческое объединение детских нефрологов, Российское трансплантологическое общество. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. 2022. ID: 713. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/713_1 (дата обращения – 01.04.2023). [Clinical guidelines. Chronic kidney disease. Union of Pediatricians of Russia, Creative Association of Pediatric Nephrologists, Russian Transplant Society. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Healthcare of Russia. 2020. ID: 713. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/713_1 [date of access – 01.04.2023] [In Russ.]].
3. Levey A.S., Becker C., Inker L.A. Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: A systematic review. *JAMA.* 2015; 313(8): 837–46. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.0602>.
4. Glasscock R.J., Warnock D.J., Delanaye P. The global burden of chronic kidney disease: Estimates, variability and pitfalls. *Nat Rev Nephrol.* 2017; 13(2): 104–11. <https://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2016.163>.

5. Levey A.S., Eckardt K.U., Dorman N.M. et al. Nomenclature for kidney function and disease-executive summary and glossary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) consensus conference. *Eur Heart J.* 2020; 41(48): 4592–98. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa650>.
6. Shlipak M.G., Tummalaipalli S.L., Boulware L.E. et al. The case for early identification and intervention of chronic kidney disease: Conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int.* 2021; 99(1): 34–47. <https://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.10.012>.
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2021; 99(3S): S1–S87. <https://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.11.003>.
8. McGuire D.K., Shih W.J., Cosentino F. et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes. A meta-analysis. *JAMA Cardiology.* 2021; 6(2): 148–58. <https://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.4511>.
9. Perkovic V., Jardine M.J., Neal B. et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019; 380(24): 2295–306. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>.
10. Heerspink H.J.L., Stefansson B.Y., Correa-Rotter R. et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020; 383(15): 1436–46. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>.
11. Kristensen S.L., Roth R., Jhund P.S. et al. Cardiovascular, mortality and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcomes trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7(10): 776–85. [https://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30249-9](https://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30249-9).
12. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. с соавт. «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. Сахарный диабет. 2021; 24(S1): 1–148. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 10th edition. *Sakharnyy diabet = Diabetes mellitus.* 2021; 24(S1): 1–148 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.14341/DM12802>. EDN: ISOZCM.
13. Bakris G.L., Agarwal R., Anker S. et al.; FIDELIO-DKD Investigators. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2020; 383(23): 2219–29. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2025845>.
14. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018; 39(33): 3021–104. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
15. Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults. Geneva: World Health Organization. 2021. ISBN: 978-92-4-003398-6 (electronic version), 978-92-4-003397-9 (print version).
16. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 11. Chronic kidney disease and risk management: Standards of medical care in diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022; 45(Suppl 1): S175–S184. <https://dx.doi.org/10.2337/dc22-S011>.
17. Hemmelgarn B.R., Manns B.J., Tonelli M.; Interdisciplinary Chronic Disease Collaboration. A decade after the KDOQI CKD guidelines: A perspective from Canada. *Am J Kidney Dis.* 2012; 60(5): 723–24. <https://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.08.026>.
18. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease – mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Inter Suppl.* (2011). 2017; 7(1): 1–59. <https://dx.doi.org/10.1016/j.kisu.2017.04.001>.
19. Zoccali C., Ruggenti P., Pernaet A. et al. Phosphate may promote CKD progression and attenuate renoprotective effect of ACE inhibition. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22(10): 1923–30. <https://dx.doi.org/10.1681/ASN.2011020175>.
20. Kidney Diseases Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Inter Suppl.* 2012; 2(4): 279–335.
21. Wang B., Yin Q., Han Y.C., et al. Effect of hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors on anemia in patients with CKD: A meta-analysis of randomized controlled trials including 2804 patients. *Ren Fail.* 2020; 42(1): 912–25. <https://dx.doi.org/10.1080/0886022X.2020.1811121>.
22. Kidney Diseases Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guideline on lipid management in chronic kidney disease. *Kidney Inter Suppl.* 2013; 3(3): 259–305.

Поступила/Received: 17.11.2022

Принята в печать/Accepted: 17.04.2023

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

Евгений Михайлович Шилов, д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАО ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). Адрес: 119435, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 5. E-mail: emshilov@gmail.com

Ольга Николаевна Сигитова, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, профессор кафедры урологии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. E-mail: osigit@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8983-245X>

ABOUT THE AUTHORS:

Evgeny M. Shilov, MD, professor, professor of the Department of internal, occupational diseases and rheumatology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University). Address: 119435, Moscow, 11/5 Rossolimo Str. E-mail: emshilov@gmail.com

Olga N. Sigitova, MD, professor of the Department of polyclinic therapy and general medical practice, Kazan State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, professor of the Department of urology of Kazan State Medical Academy – a branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 420012, Kazan, 49 Butlerova Str. E-mail: osigit@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8983-245X>

ZNOPR.RU

ВСЕРОССИЙСКИЙ ФОРУМ «ЗДОРОВЬЕ НАЦИИ — ОСНОВА ПРОЦВЕТАНИЯ РОССИИ»

ВК «ГОСТИНЫЙ ДВОР»,
УЛ. ИЛЬИНКА 4

ВЫСТАВКА РАБОТАЕТ
10:00–20:00

11–13
МАЯ
2023 года

0+

ВЫСТАВКА

ОБЩЕСТВЕННОЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЕ:
АКТУАЛЬНЫЕ
ПРОБЛЕМЫ И ЗАДАЧИ

КОНГРЕСС

ЗДОРОВОЕ ОБЩЕСТВО
В УСЛОВИЯХ НОВЫХ
ВЫЗОВОВ: ГОСУДАРСТВО,
БИЗНЕС, ОБЩЕСТВЕННЫЕ
СТРУКТУРЫ, ГРАЖДАНЕ

КОНКУРСЫ

- НА ЛУЧШУЮ ЭКСПОЗИЦИЮ ВЫСТАВКИ ПО ТЕМЕ ФОРУМА
- НА ЛУЧШИЙ ПРОЕКТ ПО ТЕМАТИКЕ РАЗДЕЛОВ ВЫСТАВКИ
- НА ЛУЧШИЕ МУНИЦИПАЛЬНЫЕ ПРАКТИКИ В СФЕРЕ ЗДОРОВЬЕСБЕРЕЖЕНИЯ ДЕТЕЙ, ПОДРОСТКОВ, МОЛОДЕЖИ
- НА ЛУЧШИЙ ПРОЕКТ ПО ЦИФРОВИЗАЦИИ, ИННОВАЦИИ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ
- НА ЛУЧШИЙ ПРОЕКТ ПО ОЗДОРОВИТЕЛЬНОМУ ТУРИЗМУ

ZNOPR.PF



ZNOPR.PF



МОСКВА,
ВК «ГОСТИНЫЙ ДВОР»,
УЛ. ИЛЬИНКА 4



10:00–20:00
ЧЕТВЕРГ – СУББОТА

• • • • • На правах рекламы.

©М.М. Батюшин, Д.И. Закусилов, О.Н. Сигитова, 2023

ТУБУЛОИНСТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ НЕФРИТЫ

М.М. БАТЮШИН¹, Д.И. ЗАКУСИЛОВ¹, О.Н. СИГИТОВА^{2,3}¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России³Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Аннотация. Хронический тубулоинтерстициальный нефрит (ХТИН) – хроническое заболевание почек, развивающееся в ответ на длительное воздействие экзо- и/или эндогенных факторов и проявляющееся воспалительными изменениями тубулоинтерстициальной ткани с формированием интерстициального фиброза и тубулярной атрофии с частым развитием хронической болезни почек. В клинической практике ТИН встречается часто в качестве приобретенных форм, преимущественно по причине лекарственного воздействия или инфекционного воспаления ткани почки (пиелонефрит). В статье представлены вопросы, касающиеся этиологии, патогенеза, клиники и диагностики ХТИН. Приведены подходы к лечению больных с ХТИН с учетом индивидуальных этиопатогенетических особенностей. Статья представляет собой краткий конспект по проблеме ХТИН в помощь врачу-терапевту первичного звена.

Ключевые слова: тубулоинтерстициальные болезни почек, хронический тубулоинтерстициальный нефрит, хроническая болезнь почек.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: М.М. Батюшин, Д.И. Закусилов, О.Н. Сигитова. Тубулоинтерстициальные нефриты.

Терапия. 2023; 9(3): 114–120.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.3.114-120>

TUBULOINTERSTITIAL NEPHRITIS

BATYUSHIN M.M.¹, ZAKUSILOV D.I.¹, SIGITOVA O.N.^{2,3}¹Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Rostov-on-Don²Kazan State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia³Kazan State Medical Academy – a branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia

Abstract. Chronic tubulointerstitial nephritis (CTIN) is a chronic kidney disease that develops in response to long-term exposure to exogenous and /or endogenous factors and is manifested by inflammatory changes in tubulointerstitial tissue with the formation of interstitial fibrosis and tubular atrophy accompanied by frequent development of chronic kidney disease. In clinical practice, TIN often occurs as an acquired form, mainly due to medicamentous exposure or infectious inflammation of renal tissue (pyelonephritis). The article contains issues related to the etiology, pathogenesis, clinic and diagnosis of CTIN. Approaches to the treatment of CTIN patients are given, taking into account their individual etiopathogenetic characteristics. The article has a form of a brief abstract on STIN problem for primary care physician help.

Key words: tubulointerstitial kidney disease, chronic tubulointerstitial nephritis, chronic kidney disease.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Batyushin M.M., Zakusilov D.I., Sigitova O.N. Tubulointerstitial nephritis.

Therapy. 2023; 9(3): 114–120.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.3.114-120>

ВВЕДЕНИЕ

Тубулоинтерстициальные нефриты (ТИН) входят в группу тубулоинтерстициальных болезней почек (ТИБ), которая представляет собой врожденные или приобретенные болезни почек, проявляющиеся поражением тубулоинтерстиция и характеризующиеся острым или хроническим течением.

Выделяют острую и хроническую формы ТИН – ОТИН и ХТИН.

ХТИН – хроническое заболевание почек, которое развивается в ответ на длительное воздействие экзогенных и/или эндогенных факторов и проявляется воспалительными изменениями тубулоинтерстициальной ткани с формированием интерстициального фиброза и тубулярной атрофии с частым развитием хронической болезни почек (ХБП) [1].

В клинической практике ТИН встречаются часто в качестве приобретенных форм, преимущественно по причине лекарственного воздействия или инфекционного воспаления ткани почки (пиелонефрит). При выполнении пункционной нефробиопсии ХТИН выявляется в 1,8–2,5% случаев. Однако, по данным клинических исследований, удельный вес ХТИН несколько выше и составляет от 4 до 12%, а в случае необъяснимых заболеваний почек его частота достигает 27% [2].

ЭТИОЛОГИЯ

Выделяют наследственные формы ТИБ (например, аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек), которые регистрируются крайне редко, и приобретенные формы.

Причины развития ОТИН и ХТИН схожи, и нередко хронические формы представляют собой трансформацию рецидивирующих острых форм. ХТИН развиваются в ответ на воздействие лекарств, солей тяжелых металлов и ряда других химических веществ, радиации, а также при опухолях крови и внутренних органов, нарушениях обмена веществ (подагра, сахарный диабет, гиперурикемия и т.д.), наследственных (болезнь Фабри и др.) и инфекционных болезнях (бактериальных, вирусных, грибковых) [3, 4].

К причинам развития приобретенных форм ТИН относятся:

- лекарства;
- инфекции (бактерии, грибы, вирусы, паразиты);
- аутоиммунные болезни (саркоидоз, IgG4-ассоциированные болезни, синдром Шегрена, синдром тубулоинтерстициального нефрита-увеита, системная красная волчанка, системные васкулиты, болезнь Крона, артропатии, в том числе ревматоидный артрит и подагра);

- метаболические нарушения (острая и хроническая уратная нефропатия, оксалатная нефропатия, болезни накопления, нефрокальциноз);

- системные заболевания (холестериновая атероэмболия, парапротеинемии, лимфопролиферативные заболевания, тромботические микроангиопатии, комплементопатии);

- опухолевые заболевания (злокачественные, реже доброкачественные опухоли);

- поствакцинальные реакции;

- посттрансплантационные реакции;

- другие факторы (заболевания печени, хронический панкреатит, гемолитические анемии, заболевания, проявляющиеся миоглобинурией, следствием приема некоторых биологически активных добавок, в частности аристолохиевая нефропатия).

Перечень препаратов, в отношении которых описаны нефротоксические эффекты, представлен в *таблице 1* [1].

ПАТОГЕНЕЗ

К факторам, способствующим развитию поражения почек при воздействии причинного агента, относятся пожилой возраст, наличие лекарственной аллергии, гиповолемия и др. (*табл. 2*) [5].

Разнообразие причин ХТИН формирует широту патогенетических механизмов повреждения почки. Выделяют как прямое тубулотоксическое действие повреждающего агента (аминогликозидов, токсинов, инфекций), так и опосредованное, реализующееся через иммунные или иные механизмы (при системной красной волчанке, паранеопластическом синдроме, болезни Фабри, приеме анальгетиков и др.) или путем воздействия цитокинов, обладающих провоспалительными, профибротическими, цитотоксическими эффектами (при гиперурикемии, применении некоторых лекарств) [6].

В патогенезе ХТИН выделяют несколько этапов: интратенальная вазоконстрикция; блокада микроциркуляции за счет отека интерстициальной ткани и/или развития тромботической микроангиопатии (ТМА); прямая тубулотоксичность с некрозом и атрофией канальцевого аппарата; воспаление интерстициальной ткани, в том числе за счет реакций гиперчувствительности замедленного типа и др.

Предполагаются следующие механизмы развития ТИН в ответ на лекарственное воздействие [7]:

- компонент лекарственного средства (гаптен) связывается с базальной мембраной канальцев, и они вместе иницируют иммунный ответ;

- антиген лекарственного происхождения (часто продукт конъюгации лекарственного средства или его метаболит, связанный с белком хозяина), находящийся в кровотоке, будучи структурно подобен компоненту базальной мембраны канальцев (молекулярный имитатор), запускает иммунный

Таблица 1. Лекарства, способные вызывать тубулоинтерстициальные нефриты

Класс лекарств	Примеры
Антибактериальные и противогрибковые препараты	Аминогликозиды (стрептомицин, гентамицин, амикацин), пенициллины (амоксциллин, ампициллин, азтреонам, бензилпенициллин, карбенициллин, клоксациллин, дискоксациллин, метициллин, оксациллин, пиперациллин/тазобактам), фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, норфлоксацин), цефалоспорины (цефаклор, цефазолин, цефоперазон, цефотаксим, цефотетан, цефокситин, цефтриаксон, цефалексин, цефуроским, цефрадин), макролиды (азтрионам, эритромицин, кларитромицин, телитромицин), тетрациклины (доксциклин, тетрациклин, миноциклин), рифампицин, имипенем, гликопротеиды (ванкомицин, полимиксин В), линкозамиды (линкомицин, клиндамицин), линезолид, триметоприм + сульфаметоксазол, нитрофурантоин, гризеофульвин
Противовирусные препараты	Ацикловир, интерферон, индинавир, атазанавир, абакавир
Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), анальгетики	Практически все представители НПВП, многие анальгетики, в том числе фенацетин, метамизол натрия
5-аминосалицилаты	Балсалазид, месалазин, олсалазин, сульфасалазин
Диуретики	Фуросемид, торасемид, тиазидные диуретики, индапамид, амилорид, триамтерен, метолазон, буметанид
Химиопрепараты	Селективные ингибиторы иммунного ответа (атезолизумаб, ипилимумаб, пембролизумаб, ниволюмаб, бевацизумаб), ингибиторы тирозиназы (цедираниб, сорафениб, сунитиниб), вемурафениб, адриамицин, антиметаболиты (азатиоприн, гемцитабин, пеметрексед), другие средства (бортезомиб, карбоплатин, леналидомид)
Антисекреторные препараты	Ингибиторы протонной помпы (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол), H2-гистаминоблокаторы (ранитидин, циметидин, фамотидин)
Антигипертензивные препараты	Амлодипин, калтоприл, лизиноприл, дилтиазем, лозартан, кандесартан
Антиконвульсанты, снотворные средства	Диазепам, карбамазепин, ламотриджин, фенобарбитал, фенитоин, вальпроевая кислота
Другие группы лекарственных средств	Аллопуринол, аторвастатин, клофибрат, контрасты для ангиографии, препараты на основе поливильлиперолидона, ингибиторы кальцинейрина (циклоспорин А), силденафил

Таблица 2. Потенциальные факторы риска острого тубулоинтерстициального нефрита/острого повреждения почек

Модифицируемые	Немодифицируемые
<ul style="list-style-type: none"> Истощение внутрисосудистого объема. Сопутствующее острое заболевание: острое повреждение почек, системная инфекция/воспаление, гипотония, иммуносупрессивное состояние, высокая активность/тяжесть заболевания, электролитные и кислотно-щелочные нарушения 	<ul style="list-style-type: none"> Пожилой возраст. Женский пол. Раса. Аллергическая реакция на лекарства. Измененная фармакогенетика (транспортеры лекарств в почках, полиморфизм генов фермента цитохрома P450). Ранее существовавшие системные сопутствующие заболевания: хроническая болезнь почек, нефротический синдром, прогрессирующий цирроз печени, механическая желтуха, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания (включая сердечную недостаточность), сахарный диабет, ожирение, иммуносупрессивное состояние

ответ, который нацелен на мембрану (эндогенный антиген);

- антиген лекарственного происхождения, попавший в интерстициальное пространство, вызывает иммунный ответ *in situ*, опосредованный Т-клетками или медикаментозными антителами;
- полученный из лекарственного средства циркулирующий иммунный комплекс антиген + антитело попадает в ловушку в интерстиции, где вызывает воспалительную реакцию.

Однако, несмотря на очевидную связь развития ХТИН с рядом факторов, далеко не всегда их повреждающее действие детально исследовано.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА

В клинической практике проявления ХТИН могут иметь как яркую клиническую манифестацию с симптомами, не имеющими отношения к повреждению почек (лихорадка, интоксикация, сыпь, артралгии), так и исключительно проявляемая, обусловленные поражением почек.

Проявления мочевого синдрома наблюдаются чаще всего в виде персистирующей эритроцитурии, протеинурии донефротического уровня, реже – абактериальной или бактериальной (при пиелонефрите) лейкоцитурии. Артериальная

гипертензия (АГ) является частым спутником ХТИН и требует обязательной верификации и лечения. Следует заметить, что синдром АГ не имеет каких-либо диагностически значимых отличий от такового при гипертонической болезни. У больных с ХТИН, как правило, не происходит изменения объема суточного диуреза, в ряде случаев может наблюдаться полиурия, реже – олигурия (например, в период обострения при уратной нефропатии, пиелонефрите и др.). Отмечается постепенное угасание почечной функции, которое выражается в постепенном снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Важный аспект диагностики ХТИН – наличие в большинстве случаев этиологического фактора в дебюте и в процессе развития заболевания. Учет этого фактора может помочь не только в верификации ХТИН, но и при прогнозировании течения заболевания. В качестве примера приведем критерии диагностики ХТИН, ассоциированного с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (табл. 3) [4, 6, 7]. При этом учитывается продолжительность терапии этими лекарственными средствами и рассчитывается примерная суммарная доза принятого препарата за весь период его использования.

Таблица 3. Критерии диагностики НПВП/анальгетик-ассоциированного хронического тубулоинтерстициального нефрита

Основные критерии
<ul style="list-style-type: none">• Применение НПВП (неселективных или селективных), в том числе фенацетин- или метамизолсодержащих анальгетиков на протяжении 12 мес и более в установленной суммарной дозе*;• наличие стойкого мочевого синдрома длительностью более 3 мес в виде эритроцитурии или альбуминурии или протеинурии (не более 3,5 г/сут) или β_2-микроглобулинурии или абактериальной лейкоцитурии, резистентной к антибактериальной терапии
Дополнительные критерии
<ul style="list-style-type: none">• Снижение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин на протяжении 3 мес и более;• артериальная гипертензия;• гипоиозостенурия;• признаки хронического тубулоинтерстициального нефрита по данным нефробиопсии;• кальцинаты в мозговом слое и почечных сосочках
Примечание: * – суммарная доза для метамизола обычно составляет не менее 500 г, для фенацетина – не менее 300 г, для диклофенака – не менее 150 г.

При подозрении на аутосомно-доминантную тубулоинтерстициальную болезнь почек (АДТБП) и при проведении дифференциальной диагностики с другими формами ТИБ, в частности с ХТИН, следует использовать нижеприведенные диагностические критерии АДТБП, предложенные в рамках консенсуса KDIGO [8].

А. Критерии предположительного диагноза АДТБП:

- семейный анамнез, соответствующий ауто-сомно-доминантному типу наследования ХБП, удовлетворяющий клиническим характеристикам (*прогрессирующее снижение функции почек, мало выраженные изменения мочевого осадка, отсутствие или слабо выраженная альбуминурия/протеинурия, отсутствие тяжелой АГ на начальных стадиях, отсутствие назначения лекарств, потенциально способных вызвать тубулоинтерстициальный нефрит, нормальные или уменьшенные размеры почек при ультразвуковом исследовании, ночная полиурия или энурез у детей вследствие снижения концентрационной способности почек);
- при отсутствии положительного семейного анамнеза ХБП, удовлетворяющего клиническим характеристикам, наличие определенных признаков при гистологическом исследовании биоптата почки (**интерстициальный фиброз, атрофия канальцев, утолщение или ламелляция базальных мембран канальцев, возможная дилатация канальцев – микроцисты, отрицательный результат иммунофлюоресценции на предмет исследования отложений комплемента или иммуноглобулинов) или внепочечных проявлений, согласующихся с мутациями HNF1B, или анамнеза ранней гиперурикемии и/или подагры.

В. Критерии установленного диагноза АДТБП:

- семейный анамнез, соответствующий ауто-сомно-доминантному типу наследования ХБП, удовлетворяющий ранее перечисленным клиническим характеристикам (*) и гистологическим признакам (**) по крайней мере у одного больного члена семьи (примечание: невозможно поставить окончательный диагноз только с помощью биопсии почки) или

- выявление мутации в одном из четырех генов у больного или по крайней мере одного члена семьи.

Генетическое исследование не может использоваться широко ввиду его высокой стоимости и отсутствия соответствующих возможностей у большинства молекулярно-генетических лабораторий, однако существуют определенные показания для такого исследования, когда его выполнение является желательным:

- взрослые больные с ХБП с подозрением на АДТБП, которые желают подтвердить диагноз;
- члены семьи больного с АДТБП с нормальной функцией почек, желающие стать донорами почки;
- здоровые лица, которых интересует уточнение наличия генетической мутации;
- взрослые, заинтересованные в проведении предимплантационной генетической диагностики, чтобы избежать наследования их ребенком мутантного аллеля;

- дети с подозрением на мутацию REN гена.

Учитывая клинические проявления ХТИН, лабораторная диагностика включает оценку уровня креатинина с расчетом СКФ, мочевины и мочевой кислоты в крови, общего анализа мочи, мочевосадка (анализ мочи по Нечипоренко) [9]. На поздних стадиях ХТИН (ХБП 3А–5 стадий) необходим контроль параметров костно-минерального обмена (уровней кальция и фосфата крови, паратгормона и 1,25(ОН)холекальциферола), эритропоэза и обмена железа (гемоглобин крови, ферритин, трансферрин). Посев мочи на стерильность и чувствительность флоры к антибиотикам выполняется в случае предположения инфекционного (бактериального) генеза ТИН. При подозрении на вирусный генез ХТИН рекомендуются исследования по верификации вируса и иммунного ответа на него с помощью полимеразной цепной реакции и иммуноферментного анализа. При подозрении на гиперурикемический (уратный) ТИН следует проводить оценку суточной экскреции мочевой кислоты с целью выявления гиперурикозурии для диагностики патогенетической формы нарушения пуринового обмена.

Таким образом, к наиболее частым проявлениям ХТИН относятся:

- мочевой синдром (эритроцитурия, протеинурия, лейкоцитурия, урикозурия, другие формы салурии);
- синдром АГ;
- синдром гипергидратации (гиперволемиа, отеки, олигоанурия, положительный водный баланс);
- симптомокомплекс почечной дисфункции (острое повреждение почек в период обострения, ХБП);
- симптомы полиурии, никтурии.

Из методов инструментальной диагностики рекомендуется всем пациентам выполнять ультразвуковое исследование (УЗИ) почек, мочевого пузыря, предстательной железы (лицам мужского пола) с целью исключения других причин патологии мочевосадка и почечной дисфункции (в частности, острого простатита, мочекаменной болезни, поликистозной болезни и т.д.). УЗИ также призвано исключить гнойные формы пиелонефрита (карбункул, абсцесс почки, апостематозный нефрит, паранефрит), которые требуют экстренного урологического лечения. Также возможно проведение дополнительных визуализирующих исследований (спиральной компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии).

К пункционной нефробиопсии прибегают только в сложных диагностических ситуациях, например при возникновении трудностей дифференциальной диагностики ХТИН с гломерулонефритом, неясности генеза ХТИН, быстрых темпах прогрессирования почечной дисфункции, а также при

развитии ТИН в рамках аутоиммунной патологии. При этом не рекомендуется выполнять пункционную нефробиопсию с гистологическим исследованием биоптата в качестве основного метода диагностики ХТИН.

ЛЕЧЕНИЕ

Важная задача лечения больных с ХТИН – ограничение или прекращение действия причинного повреждающего фактора, если это представляется возможным, а также замедление прогрессирования ХБП.

При ХТИН лекарственного генеза рекомендуется по возможности отмена приема препарата, вызвавшего поражение почек. При гиперурикемическом (уратном) ХТИН, в том числе в рамках подагры, показано длительное применение урикозостатиков (аллопуринол, фебуксостат), замедляющих прогрессирование ХБП [10].

Рекомендуется назначение патогенетической терапии, направленной на прекращение или ослабление воздействия эндогенных факторов, с учетом известной этиологии, например использование глюкокортикоидов и цитостатиков в комплексном лечении больных с системными васкулитами и системной красной волчанкой.

Нормотензивным пациентам с ХТИН показано применение ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов к ангиотензину II в субтерапевтических дозировках с целью ренопротекции, преимущественно в случаях протеинурии, а также в качестве первого класса антигипертензивной терапии при наличии АГ [11].

Рекомендуется применение блокаторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (дапаглифлозина) при ХТИН, а при наличии сахарного диабета и других представителей этого класса лекарств (эмпаглифлозина, канаглифлозина и др.) [12, 13].

Рекомендуется осуществлять коррекцию модифицируемых факторов риска прогрессирования ХБП при ХТИН (АГ, ожирения, гипергликемии, анемии, дислипидемии, гиперфосфатемии, гиперурикемии и др.) [14].

В рамках терапии ХТИН возможно использование препаратов типа пентоксифиллина, сулодексида, обладающих ренопротективными свойствами, однако следует помнить о слабой доказательной базе эффективности этих лекарственных средств.

Рекомендуется проводить антибактериальную терапию при ХТИН инфекционного генеза (пиелонефрит) в период обострения в соответствии с действующими рекомендациями по лечению инфекций мочевых путей [15]. В ходе эмпирической терапии неосложненного пиелонефрита назначают, как правило, фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин и др.) и цефалоспо-

рины (цефотаксим, цефподоксим, цифтибутен, цефтриаксон и др.). Другие препараты, такие как нитрофурантоин, пероральный фосфомицин и пивмециллин, применяют реже, поскольку они не достигают адекватной концентрации в почечной ткани и используются при инфекциях нижних мочевых путей, в частности циститах. В случае гиперчувствительности к фторхинолону или резистентности к нему возможны другие варианты терапии, которые при известной этиологии включают триметоприм + сульфаметоксазол или пероральный бета-лактамы антибиотик, если известно, что уропатоген к нему чувствителен. В качестве второго выбора возможно применение аминогликозидов (гентамицина, амикацина, но следует помнить об их потенциальной нефротоксичности), цефепима и ряда других препаратов.

Обычно курс терапии ХТИН занимает от 7 до 14 дней, но продолжительность антибактериальной терапии тесно связана с лечением основной патологии, коморбидности и осложнений.

Нередко рекомендуется применение спазмолитиков вроде дротаверина, папаверина и др. с целью снятия спазмов мочевыводящих путей, на уровне которых могут формироваться зоны затрудненной уродинамики вследствие воспалительного отека. В качестве дезинтоксикационной терапии возможна пероральная регидратация и применение кристаллоидных растворов (физиологического раствора хлорида натрия, раствора декстрозы, глюкозы и др.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая встречаемость ХТИН в практике врача-терапевта диктует потребность в эффективной и быстрой диагностике этого заболевания и необходимость подбора правильного комплексного лечения. Представленные материалы могут послужить в качестве алгоритмов действий при обнаружении данной патологии врачами первичного звена.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Тубулоинтерстициальные болезни почек. Проект клинических рекомендаций. Ассоциация нефрологов. Доступ: <https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/09/tubulointerstitial.pdf> [дата обращения – 01.04.2023]. [Tubulointerstitial kidney diseases. Draft clinical recommendations. Association of Nephrologists. URL: <https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/09/tubulointerstitial.pdf> [date of access – 01.04.2023] [In Russ.]].
2. Baker R.J., Pusey C.D. The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19(1): 8–11. <https://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfg464>.
3. Nakaosa N., Tsuboi N., Okabayashi Y. et al. Tubulointerstitial nephritis: a biopsy case series of 139 Japanese patients. *Clin Exp Nephrol*. 2022; 26(5): 435–44. <https://dx.doi.org/10.1007/s10157-021-02178-6>.
4. Fernandez Juarez G.M., Villacorta Perez J., Caravaca Fontan F. et al. New challenges in tubulointerstitial nephritis induced by drugs. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2019; 39(4): 339–42. <https://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2019.02.003>.
5. Kan W.C., Chen Y.C., Wu V.C., Shiao C.C. Vancomycin-associated acute kidney injury: A narrative review from pathophysiology to clinical application. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(4): 2052. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms23042052>.
6. Bhandari J., Thada P.K., Arif H. Tubulointerstitial nephritis. 2022 Nov 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 32491469.
7. Eddy A.A. Drug-induced tubulointerstitial nephritis: hypersensitivity and necroinflammatory pathways. *Pediatr Nephrol*. 2020; 35(4): 547–54. <https://dx.doi.org/10.1007/s00467-019-04207-9>.
8. Eckardt K.U., Alper S.L., Antignac C. et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: diagnosis, classification, and management – A KDIGO consensus report. *Kidney Int*. 2015; 88(4): 676–83. <https://dx.doi.org/10.1038/ki.2015.28>.
9. Cavanaugh C., Perazella M.A. Urine sediment examination in the diagnosis and management of kidney disease: Core curriculum 2019. *Am J Kidney Dis*. 2019; 73(2): 258–72. <https://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.07.012>.
10. Ramos G.K., Goldfarb D.S. Update on uric acid and the kidney. *Curr Rheumatol Rep*. 2022; 24(5): 132–38. <https://dx.doi.org/10.1007/s11926-022-01069-3>.
11. Drawz P.E., Beddhu S., Bignall O.N.R. 2nd et al. KDOQI US commentary on the 2021 KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2022; 79(3): 311–27. <https://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.09.013>.
12. Wheeler D.C., Stefansson B.V., Batiushin M. et al. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics. *Nephrol Dial Transplant*. 2020; 35(10): 1700–11. <https://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfaa234>.
13. Palmer B.F., Clegg D.J. Kidney-protective effects of SGLT2 inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2023; 18(2): 279–89. <https://dx.doi.org/10.2215/CJN.09380822>.
14. Ikizler T.A., Cuppari L. The 2020 Updated KDOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic kidney disease. *Blood Purif*. 2021; 50(4–5): 667–71. <https://dx.doi.org/10.1159/000513698>.
15. Клинические рекомендации. Хронический пиелонефрит у взрослых. Российское общество урологов. 2016. Доступ: https://antimicrob.net/wp-content/uploads/2016____-Rekom.-Ross.obshhestva-uurologov_KHronicheskii%CC%86-pielonefrit-u-vzroslykh.pdf [дата обращения – 01.04.2023]. [Clinical guidelines. Chronic pyelonephritis in adults. Russian Society of Urologists. 2016. URL: https://antimicrob.net/wp-content/uploads/2016____-Rekom.-Ross.obshhestva-uurologov_KHronicheskii%CC%86-pielonefrit-u-vzroslykh.pdf [date of access – 01.04.2023] [In Russ.]].

Поступила/Received: 07.12.2022

Принята в печать/Accepted: 07.04.2023

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

Михаил Михайлович Батюшин, д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 344000, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. E-mail: batjushin-m@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5329-7050>

Дмитрий Игоревич Закусилов, ассистент кафедры медицинской реабилитации, спортивной медицины, физического воспитания с курсом медико-социальной экспертизы ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 344000, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6455-9204>

Ольга Николаевна Сигитова, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, профессор кафедры урологии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. E-mail: osigit@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8983-245X>

ABOUT THE AUTHORS:

Mikhail M. Batyushin, MD, professor, professor of the Department of internal medicine No. 2, Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Address: 344000, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevansky Lane. E-mail: batjushin-m@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5329-7050>

Dmitry I. Zakusilov, assistant at the Department of medical rehabilitation, sports medicine, physical education with a course of medical and social expertise, Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Address: 344000, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevansky Lane. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6455-9204>

Olga N. Sigitova, MD, professor of the Department of polyclinic therapy and general medical practice, Kazan State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, professor of the Department of urology of Kazan State Medical Academy – a branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 420012, Kazan, 49 Butlerova Str. E-mail: osigit@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8983-245X>

©А.М. Шутов, Е.В. Ефремова, В.А. Серов, 2023

БЛОКАДА СИСТЕМЫ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОН У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

А.М. ШУТОВ, Е.В. ЕФРЕМОВА, В.А. СЕРОВ

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»



Аннотация. В обзоре освещены вопросы диагностики и лечения пациентов с хроническим кардиоренальным синдромом. Обсуждаются практические алгоритмы использования препаратов, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), вопросы безопасности и эффективности терапии с позиции кардио- и нефропротекции. Рассматриваются основные проблемы назначения препаратов, блокирующих РААС, которые возникают на терапевтическом приеме в реальной клинической практике.

Ключевые слова: ренин-ангиотензин-альдостероновая система, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, хронический кардиоренальный синдром.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: А.М. Шутов, Е.В. Ефремова, В.А. Серов. Блокада системы ренин-ангиотензин-альдостерон у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек.

Терапия. 2023; 9(3): 121–128.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.3.121-128>

BLOCKADE OF RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND CHRONIC KIDNEY DISEASE

SHUTOV A.M., EFREMOVA E.V., SEROV V.A.

Ulyanovsk State University

Abstract. Review contains the points of diagnosis and treatment of patients with chronic cardiorenal syndrome. Practical algorithms for the use of drugs blocking renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), aspects of safety and efficacy of therapy from the standpoint of cardio- and nephroprotection are discussed. The main problems of prescribing RAAS-blocking medicaments, which are arising during a therapeutic appointment in real clinical practice, are discussed.

Key words: renin-angiotensin-aldosterone system, chronic heart failure, chronic kidney disease, chronic cardiorenal syndrome.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Shutov A.M., Efremova E.V., Serov V.A. Blockade of renin-angiotensin-aldosterone system in patients with chronic heart failure and chronic kidney disease.

Therapy. 2023; 9(3): 121–128.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.3.121-128>

ИСТОРИЯ ВОПРОСА

Тесная связь между хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и заболеваниями почек привлекает пристальное внимание специалистов многих специальностей. Академик Евгений Михайлович Тареев в фундаментальном научном труде «Нефриты» (1958) отмечал при ХСН наличие застойной почки, подчеркивая при этом, что проблема значительно шире, чем только застой в большом круге кровообращения [1]. Dzau V. (2005) сформулировал концепцию сердечно-сосудистого континуума [2], в рамках которого развивается сердечная и почечная недостаточность. Состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) имеет важное значение на всех этапах сердечно-сосудистого континуума [3]. В 2005 г. А.В. Смирнов с соавт. [4] предложили концепцию кардиоренального континуума, где патология почек, с одной стороны, и сердца, с другой, имеют общие факторы риска и взаимно отягощают друг друга. Итальянский нефролог Ronco С. (2018) обосновал выделение кардиоренального синдрома [5], согласно которому не заболевание одного органа приводит к заболеванию другого, а недостаточность приводит к недостаточности. В настоящее время предлагается выделять фенотипы (профили, кластеры) ХСН [6, 7], т.е. ХСН с коморбидностью и особенностями течения, что важно для начала лечения и подбора доз препаратов.

Не вызывает сомнений необходимость учитывать функциональное состояние почек при лечении пациентов с ХСН [8, 9]. Наибольшие проблемы при ведении пациентов с ХСН и хронической болезнью почек (ХБП) возникают при блокаде РААС, что и обсуждается в настоящем обзоре.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Распространенность ХБП в общей популяции увеличивается с возрастом и сопоставима с распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета [10–12]. Согласно ежегодному отчету почечного фонда США (USRDS), распространенность ХБП в старшей возрастной группе примерно в 4 раза выше, чем у молодых, и составляет 33,2% в общей популяции пациентов пожилого и старческого возраста. Сердечная недостаточность наблюдается приблизительно в четыре раза чаще в популяции с ХБП по сравнению с пациентами без ХБП. Распространенность ХСН примерно в 1,5 раза выше у пациентов с ХБП 4–5 стадии, чем при 3 стадии [13]. Частота ХБП у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН находится в пределах от 56 до 61,3%, причем у них

преобладает СН с сохранной фракцией выброса (СНсФВ) [14, 15].

ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Диагностика ХБП основана на выявлении нарушений структуры или функции почек или маркеров повреждения почек, персистирующих 3 и более месяца. С высокой вероятностью наличие ХБП можно предполагать у пациентов с сахарным диабетом, артериальной гипертензией (АГ) и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Всем таким пациентам рекомендуется определять расчетную скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) и альбуминурию (чаще отношение альбумин/креатинин в моче) [12, 16]. Эффективность и рентабельность скрининга доказана на популяции высокого риска развития и прогрессирования ХБП (пациенты с сердечно-сосудистой патологией, сахарным диабетом, отягощенным анамнезом) [17].

В реальной практике у пациентов с сахарным диабетом и АГ определение альбуминурии/протеинурии проводится лишь в половине случаев [13], при этом наличие повышенной альбуминурии/протеинурии у пациентов пожилого и старческого возраста ассоциируется с высоким риском прогрессирования ХБП и летальности [18]. Смертность в популяции увеличивается также при рСКФ более 60 мл/мин/1,73м² [19]. Принимая во внимание значение альбуминурии как фактора сердечно-сосудистого риска, эксперты Европейской почечной ассоциации в 2022 г. предложили определять этот показатель не только в группе с исходно высоким уровнем кардиоваскулярного риска, но и на начальном этапе его оценки [20]. В то же время рутинный популяционный скрининг на наличие ХБП может приводить к значительным затратам, гипердиагностике и ухудшать качество жизни пациентов [21].

Следует особо подчеркнуть, что для верификации ХБП необходимо подтверждение выявленных изменений на протяжении не менее 3 мес, что в широкой клинической практике не всегда выполняется. По изолированному снижению рСКФ в течение указанного срока наблюдения диагноз «ХБП» возможно установить только при значениях этого показателя менее 60 мл/мин/1,73м². Для диагностики ХБП 1 и 2 стадии нужны маркеры повреждения почек [12, 16].

При ведении пожилых пациентов, помимо оценки рСКФ и альбуминурии, необходимо учитывать коморбидность и геронтологический статус (старческая астения, когнитивные нарушения, способность к самообслуживанию) [22]. Принимая во внимание сложность и неоднозначность подхода к

пациентам старшей возрастной группы при диагностике ХБП, совместная инициатива Европейской почечной ассоциации – Европейской ассоциации диализа и трансплантации (ERA-EDTA) и Европейского союза обществ гериатрической медицины (EUGMS) разработала клинические рекомендации по лечению пожилых пациентов с ХБП стадии 3б и выше: в них предлагается использовать формулу на основе креатинина и цистатина С (CKD-EPI_{Cr-cys}) как наиболее приемлемую альтернативу прямому измерению почечной функции у пациентов пожилого возраста [23].

В нашей стране диагностика ХСН проводится согласно клиническим рекомендациям «Хроническая сердечная недостаточность», одобренным Минздравом России в 2020 г. [24]. Для постановки диагноза необходимо наличие характерных жалоб, клинических признаков, систолической и/или диастолической дисфункции, выявление натрийуретических пептидов (мозгового натрийуретического пептида – BNP и N-терминального фрагмента натрийуретического пропептида мозгового – NT-proBNP) [24]. NT-proBNP – маркер кардиальной дисфункции, концентрация которого зависит от многих факторов, включая гипоксию [25, 26]. NT-proBNP повышается при ХБП, что объясняется как наличием миокардиального повреждения в рамках кардиоренального синдрома, так и метаболизмом этого пептида [27]. При острой декомпенсации СН и ХБП уровень NT-proBNP имеет определенное прогностическое значение [28, 29], однако недостаточно ясны практические аспекты его использования при хроническом кардиоренальном синдроме, особенно у пациентов, получающих лечение диализом [30].

Электрокардиография и эхокардиография рекомендованы всем пациентам с подозрением на СН, в том числе для определения фенотипа ХСН. С целью оценки систолической функции левого желудочка (ЛЖ) рекомендуется использовать ультразвуковой метод дисков (метод Симпсона). Поскольку большинство пациентов с ХСН, в том числе при наличии ХБП, имеет сохраненную фракцию выброса (ФВ), рекомендована корректная оценка диастолической функции ЛЖ не только с расчетом соотношения скоростей его наполнения в раннюю диастолу и в систолу предсердий (E/A), но и соотношения скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ и усредненной скорости подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу (E/e'), а также индексированного объема левого предсердия и максимальной скорости трикуспидальной регургитации [24, 31, 32]. Активно обсуждается применение диастолического стресс-теста при подозрении на СНсФВ, однако в настоящее время этот метод не получил широкого распространения в клинической практике [33].

По-видимому, нет необходимости в диагнозе указывать наличие кардиоренального синдрома или фенотипа ХСН, хотя это, безусловно, должно учитываться при лечении, особенно на начальном этапе терапии при подборе лекарственных препаратов и их дозировок.

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

При выборе тактики лечения пациентов с ХСН и ХБП следует избегать развития не только острой декомпенсации ХСН (ОДХСН), но также острого повреждения почек (ОПП) и острой болезни почек (ОБП), держа в уме «порочный круг» кардиоренальных взаимоотношений, негативно влияющих на прогноз.

В то же время с позиций пациентоориентированного подхода необходимо учитывать качество жизни пациентов с хроническим кардиоренальным синдромом как неотъемлемую цель и идентификатор эффективности лечения. ХБП и ХСН ухудшают качество жизни и социальное функционирование больных, что препятствует формированию удовлетворительной приверженности к терапии [34, 35]. Обратим внимание на разные задачи, которые ставят перед собой врачи и пациенты: для первых приоритетным является прогноз и продолжительность жизни пациентов, для вторых – возможность полноценной жизни и исполнения социальных ролей. Для пациентов крайне важно сохранять полноценную жизнедеятельность, включающую образование, работу, семью, возможность занятий спортом и путешествий, участие в общественной жизни на всех этапах заболевания [36].

Ключевым моментом в лечении как ХСН, так и ХБП, является блокада РААС [37]. Оптимальная терапия СНсФВ предполагает назначение четырехкомпонентной терапии: ингибитор АПФ или антагонист рецепторов ангиотензина II (АРА II) или валсартан + сакубитрил, бета-адреноблокатор, антагонист минералокортикоидных рецепторов (АМКР), ингибитор натрий глюкозного ко-транспортера 2-го типа (дапаглифлозин) в сочетании с диуретиком, если есть признаки застоя. Лечение пациентов с сохраненной и промежуточной (умеренно сниженной) ФВ не обладает большой доказательной базой, однако в этом случае применяются стратегии, используемые при лечении пациентов с СНсФВ [24, 31, 32]. На назначение основных классов препаратов, используемых при терапии СН, в той или иной степени влияет наличие у пациента ХБП («почечный» фенотип ХСН).

ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II

Ингибиторы АПФ – препараты, улучшающие прогноз и качество жизни больных ХСН со сниженной ФВ [38]. Причем они рекомендованы при отсутствии симптомов (для профилактики развития симптомной ХСН), а также пациентам с сохраненной и промежуточной (умеренно сниженной) ФВ с титрацией до максимально переносимых рекомендуемых доз. Ингибиторы АПФ/АРА II противопоказаны при наличии ангионевротического отека в анамнезе, двустороннего стеноза почечных артерий (или стеноза почечной артерии у пациентов с единственной функционирующей почкой, включая реципиентов почечного трансплантата), беременности/планировании беременности, известной специфической аллергической реакции. Алгоритм назначения иАПФ/АРА II представлен на рисунке [37].

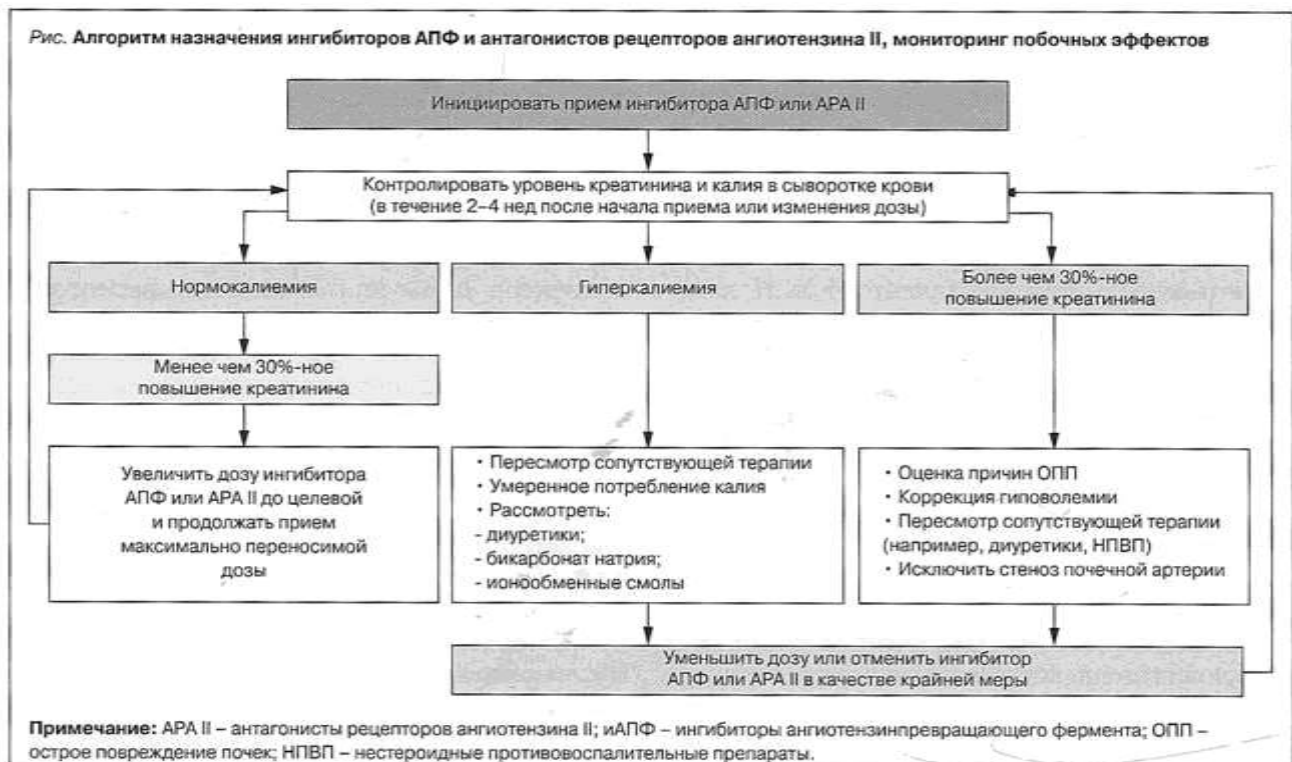
Применение АРА II при ХСН рекомендуется только при непереносимости ингибиторов АПФ, что на практике не всегда выполняется, несмотря на регламентирующие документы. Под «непереносимостью» ингибиторов АПФ эксперты понимают индивидуальную непереносимость (аллергию), развитие ангионевротического отека, кашля. Принципы назначения АРА II, противопоказания, мониторинг функции почек и уровня калия такие же, как и при применении ингибиторов АПФ. К использованию у пациентов с ХСН рекомендованы только три представителя АРА II – кандесартан,

валсартан и лозартан. В случае использования сартанов при ХБП коррекция дозы требуется в меньшей степени, чем при приеме ингибиторов АПФ.

Ингибиторы АПФ и АРА II следует назначать с осторожностью при гиперкалиемии ($K^+ > 5,0$ ммоль/л), симптоматической гипотензии или бессимптомной гипотензии (систолическое артериальное давление менее 100 мм рт.ст.), снижении рСКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² или повышении креатинина более 221 мкмоль/л. Необходимо также учитывать лекарственные взаимодействия блокаторов РААС с сопутствующей терапией (препаратами калия, калийсберегающими диуретиками, антагонистами альдостерона, прямыми ингибиторами ренина, НПВП, триметопримом/триметопримом-сульфаметоксазолом, калийсодержащими заменителями пищевой соли).

В амбулаторной практике ингибиторы АПФ и АРА II назначаются стабильным пациентам. Перед назначением необходим контроль функции почек и уровня электролитов. Препараты начинают титровать с низкой дозы с интервалом удвоения не менее двух недель, доводя до целевой или максимально переносимой дозировки. Вследствие механизма действия ингибиторов АПФ/АРА II (избирательная вазодилатация эфферентных артериол клубочков, снижающая внутриклубочковое давление, ингибирование действия альдостерона), возможно некоторое бессимптомное повышение уровня креатинина и калия в сыворотке крови, обычно в течение первых двух недель после начала лечения, со стабилизацией в течение 2–4 нед. при нормальном потреблении натрия и жидкости.

Рис. Алгоритм назначения ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II, мониторинг побочных эффектов



Этим объясняется необходимость контроля калия и креатинина спустя 2–4 нед после начала приема или изменения дозы ингибиторов АПФ/АРА II. Пациентам с ХСН и ХБП контроль креатинина и калия проводится через 1–2 нед после начала терапии и через 1–2 нед после изменения дозы, а далее – через 4 мес.

При лечении пациентов с хроническим кардиоренальным синдромом следует корректировать дозу препаратов с учетом функции почек. В рекомендациях KDIGO допустимым уровнем повышения креатинина считается 30%. При его повышении более 30% от исходного, особенно у пациентов с атеросклеротическими ССЗ и курением, следует исключить стеноз почечных артерий (как минимум провести ультразвуковое исследование) [37]. В рекомендациях кардиологов при терапии ингибиторами АПФ/АРА II допустимо повышение уровня креатинина до 50% по сравнению с исходным уровнем (или менее 266 мкмоль/л) или снижение рСКФ до 25 мл/мин/1,73 м² или увеличение калия до <5,5 ммоль/л [24]. При чрезмерном повышении креатинина необходимо пересмотреть сопутствующую терапию (одновременный прием нефротоксичных препаратов, НПВП, калийсберегающих диуретиков), вдвое уменьшить дозу ингибиторов АПФ (возможно даже временно отменить препарат) и проконтролировать биохимические показатели в течение 1–2 нед. Необходима консультация нефролога, если не наблюдается улучшения контролируемых показателей, а также при повышении калия более 5,5 ммоль/л или увеличении креатинина более 100% от исходного уровня (или более 310 мкмоль/л). Контроль биохимических показателей проводится до получения стабильных результатов. Использование ингибиторов АПФ/АРА II у пациентов с рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² проводится под тщательным контролем креатинина и уровня калия в сыворотке крови.

Отмена ингибиторов АПФ/АРА II у пациентов с ХБП ведет к повышению как общей, так и сердечно-сосудистой смертности. Отказ от ингибиторов РААС у пациентов с ХСН также ухудшает прогноз. В связи с этим крайне важно соблюдать требование всех современных рекомендаций об использовании целевых или максимально переносимых доз ингибиторов АПФ/АРА II.

ВАЛСАРТАН + САКУБИТРИЛ (АНГИОТЕНЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ И НЕПРИЛИЗИНА ИНГИБИТОР)

Ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор (АРНИ) в настоящее время рекомендуется к применению как препарат первой линии для улучшения прогноза пациентов с СНнФВ (снижения риска смерти и госпитализаций вследствие декомпенсации СН) как отечественными,

так и зарубежными рекомендациями [24, 31, 32]. При этом в рекомендациях Американского колледжа кардиологов и Американской ассоциации сердца (АНА/АСС, 2022) АРНИ отдается предпочтение перед ингибиторами АПФ [32]. Валсартан + сакубитрил в исследовании PARADIGM-HF превзошел по эффективности ингибитор АПФ как в улучшении прогноза, так и качества жизни. В исследование включались пациенты с рСКФ ≥30 мл/мин/1,73 м², почечные исходы были благоприятными (в группе терапии АРНИ функция почек оставалась сохранной и был меньше риск гиперкалиемии) [39]. Лечение валсартаном + сакубитрилом также может быть рассмотрено у пациентов с сохраненной и промежуточной (умеренно сниженной, улучшенной) ФВ [24, 31, 32].

Валсартан + сакубитрил не назначается при гиперкалиемии (K^+ >5,0 ммоль/л), симптоматической артериальной гипотензии (систолическое артериальное давление меньше 95 мм рт.ст.), рСКФ <30 мл/мин/1,73 м². Если больной получает ингибитор АПФ, то прием АРНИ допустим только спустя 36 ч после его последнего применения (последняя рекомендация не относится к АРА II). Необходимо также принимать в расчет лекарственные взаимодействия, способные увеличивать риск развития гиперкалиемии или ухудшать функцию почек (препараты калия, антагонисты альдостерона, калийсберегающие диуретики, прямые ингибиторы ренина, НПВП, триметоприм/триметоприм-сульфаметоксазол, калийсодержащие заменители пищевой соли). АРНИ также противопоказан при ангионевротическом отеке в анамнезе, двустороннем стенозе почечных артерий, беременности/планировании беременности, периоде грудного вскармливания, аллергической реакции на компоненты препарата.

Перед стартом терапии у всех пациентов с ХСН необходимо проверить функцию почек и уровень электролитов. При наличии ХБП 3 стадии (рСКФ 30–59 мл/мин/1,73 м²) возможно начало лечения со сниженной начальной дозы (24/26 мг 2 раза/сут), так же как и у больных ХСН с систолическим артериальным давлением 100–110 мм рт.ст., и у naïvных пациентов (ранее не получавших ингибиторов АПФ/АРА II). Удвоение дозы происходит с интервалом не менее 2 нед до целевой (97/103 мг 2 раза/сут) или максимально переносимой дозы. Контроль креатинина и калия сыворотки крови проводится через 1–2 нед после начала и через 1–2 нед после титрования очередной дозы, далее через 4 мес. При использовании АРНИ допустимо временное снижение рСКФ до <30 мл/мин/1,73 м² и повышение калия сыворотки до <5,5 ммоль/л. При лечении АРНИ необходимо оценить сопутствующую терапию и избегать приема нефротоксичных препаратов, минимизировать диуретическую терапию (особенно если пациент принимает ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа) [27, 35].

В 2021–2022 гг. появились первые публикации о безопасности и эффективности АРНИ у пациентов с СНсФВ на гемодиализе [40] и перитонеальном диализе [41]. Однако использование валсартана + сакубитрила без тщательно спланированных проспективных исследований у пациентов, получающих почечную заместительную терапию, преждевременно.

АНТАГОНИСТЫ АЛЬДОСТЕРОНА (АНТАГОНИСТЫ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ)

В лечении ХСН рекомендуется использование АМКР — спиронолактона или эплеренона. Препараты не назначаются при рСКФ ниже 30 мл/мин/1,73 м² (креатинин более 220 мкмоль/л) и гиперкалиемии (K^+ >5,0 ммоль/л). Необходимо мониторирование уровня калия и функции почек, особенно при рСКФ менее 45 мл/мин/1,73 м². Согласно отечественным и европейским рекомендациям, на фоне приема АМКР калий и креатинин рекомендуется контролировать через 1, 4, 8 и 12 нед, 6, 9 и 12 мес, далее — 1 раз в 4–6 мес. Начальная доза спиронолактона и эплеренона составляет 25 мг 1 раз/сут и увеличивается до 50 мг 1 раз/сут через месяц терапии.

Если сывороточный калий повышается более 5,5 ммоль/л или креатинин выше 221 мкмоль/л либо рСКФ снижается ниже 30 мл/мин/1,73 м², необходимо уменьшить дозу АМКР вдвое (или принимать в режиме через день) либо временно отменить препарат и мониторировать показатели калия и креатинина; при этом необходима консультация кардиолога, нефролога. В случае повышения калия более 6 ммоль/л или креатинина до 310 мкмоль/л и выше либо снижении рСКФ <20 мл/мин/1,73 м² необходима отмена препарата [24, 31].

Еще более жесткие требования к отмене АМКР содержатся в последней версии американских рекомендаций (АНА/АСС/НФСА): если не удастся поддерживать уровень калия <5,5 ммоль/л, препараты должны быть отменены. При рСКФ <50 мл/мин/1,73 м² доза не должна превышать 50 мг/сут [32]. Следует иметь в виду возможность повышения калия сыворотки из-за дефекта забора и хранения крови (псевдогиперкалиемия). Кроме того, необходимо оценить диету и сопутствующую

терапию (прием ингибиторов АПФ, АРА II, калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, дигоксина, калийсодержащих заменителей пищевой соли, НПВП), наличие сопутствующей патологии (сахарного диабета, заболеваний почек), проявлять осторожность у больных пожилого возраста. Селективность эплеренона выше, чем у спиронолактона, поэтому на фоне его приема реже развивается гинекомастия и ниже риск генитальных кровотечений. При этом следует помнить, что на концентрацию эплеренона влияют одновременно назначаемые ингибиторы СУР3А4 (кетоканазол, интраконазол, нефазодон, кларитромицин, телитромицин, ритонавир, нелфинавир).

Появление новых синтетических АМКР (финеренона), которые в значительной степени лишены негативных побочных эффектов препаратов предыдущей генерации (ниже риск гиперкалиемии и снижения функции почек), открывает новую эру в использовании этой группы препаратов у пациентов с ХСН и ХБП [42]. Полагают, что финеренон обладает противовоспалительным, антипролиферативным и антифибротическим действием на почки и сердце. Ожидается регистрация финеренона в России.

Опрос российских кардиологов и терапевтов показал, что только 34,6% кардиологов и 25% терапевтов определяют показания для назначения АМКР в соответствии с современными рекомендациями. Каждый третий кардиолог (37,6%) и каждый пятый терапевт (21,1%) некорректно определяют дозу препаратов для достижения нейромодулирующего эффекта [43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика и лечение пациента с хроническим кардиоренальным синдромом — междисциплинарная проблема, требующая от врача терапевта глубоких знаний. Использование алгоритмов контроля безопасности назначаемой терапии позволит сократить возможные побочные явления и улучшить прогноз пациента. Сложности заключаются и в том, что положения инструкций к препаратам не всегда соответствуют клиническим рекомендациям, тем более разных медицинских обществ. При блокаде системы РААС необходима осторожность исходя из ключевого правила «не навреди».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Тареев Е.М. Нефриты. М.: Медгиз (Медгиз/Государственное издательство медицинской литературы). 1958. [Tareev EM. Nephritis. Moscow Medizat (Medgiz/State Publishing House of Medical Literature). 1958 (In Russ.).]
2. Dzau V. The cardiovascular continuum and renin-angiotensin-aldosterone system blockade. *J Hypertens Suppl.* 2005; 23(1): S9–17.
3. Dzau V.J., Antman E.M., Black H.R. et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence [risk factors through stable coronary artery disease]. *Circulation.* 2006; 114(25): 2850–70. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.655688>.
4. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Кардио-ренальный континуум: Патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология.* 2005; 9(3): 7–15. [Smirnov AV, Dobronravov VA, Kayukov IG. Cardio-renal continuum: Pathogenetic foundations of preventive nephrology. *Nephrologiya = Nephrology.* 2005; 9(3): 7–15 (In Russ.). EDN: JUQJYL.

5. Ronco C., Haapio M., House A.A. et al. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52(19): 1527–39. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.051>.
6. Cohen J.B., Schrauben S.J., Zhao L. et al. Clinical phenogroups in heart failure with preserved ejection fraction: Detailed phenotypes, prognosis and response to spironolactone. *JACC Heart Fail*. 2020; 8(3): 172–184. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2019.09.009>.
7. Finamore P., Spruit M.A., Schols J.M.G.A. et al. Clustering of patients with end-stage chronic diseases by symptoms: A new approach to identify health needs. *Aging clinical and experimental research*. 2021; 33(2): 407–17. <https://dx.doi.org/10.1007/s40520-020-01549-5>.
8. Mullens W., Damman K., Testani J.M. et al. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory – A position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020; 22(4): 584–603. <https://dx.doi.org/10.1002/ehfj.1697>.
9. Mullens W., Martens P., Testani J.M. et al. Renal effects of guideline-directed medical therapies in heart failure: a consensus document from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2022; 24(4): 603–19. <https://dx.doi.org/10.1002/ehfj.2471>.
10. United Nations General Assembly. Political declaration of the 3rd High-Level Meeting of the General Assembly on the Prevention and Control of Non-Communicable Diseases: Resolution adopted by the General Assembly. UN. General Assembly. High-Level Meeting of Heads of State and Government on the Prevention and Control of Non-Communicable Diseases. New York. 2018: 7.
11. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Нефрология*. 2012; 16(1): 89–115. [Smirnov A.V., Shilov E.M., Dobronravov V.A. National recommendations. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. *Nefrologiya = Nephrology*. 2012; 16(1): 89–115 [In Russ.]]. EDN: NJWAGE.
12. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек. Ассоциация нефрологов. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. 2021. ID: 469. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/469_2 [дата обращения – 01.04.2023]. [Clinical guidelines. Chronic kidney disease. Association of Nephrologists. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Healthcare of Russia. 2021. ID: 469. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/469_2 [date of access – 01.04.2023] [In Russ.]].
13. Johansen K.L., Chertow G.M., Gilbertson D.T. et al. United States Renal Data System 2022 annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2023; 81(3S1): A8–A11. <https://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2022.12.001>.
14. Серов В.А., Шутов А.М. Кардиоренальные взаимоотношения при хронической сердечной недостаточности. Ульяновский государственный университет. 2011. [Serov V.A., Shutov A.M. Cardiorenal relationships in chronic heart failure. Ulyanovsk State University. 2011 [In Russ.]]. ISBN: 978-5-88866-417-9.
15. Ефремова Е.В., Шутов А.М. Прогностические биомаркеры при хроническом кардиоренальном синдроме у пациентов старшей возрастной группы. *Нефрология и диализ*. 2022; 24(2): 357–365. [Efremova E.V., Shutov A.M. Prognostic biomarkers in chronic cardiorenal syndrome in older patients. *Nefrologiya i dializ = Nephrology and dialysis*. 2022; 24(2): 357–365 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.28996/2618-9801-2022-2-357-365>. EDN: IHOSSU.
16. Levin A., Stevens P., Bilous R.W., Coresh J. 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): 1–150. <https://dx.doi.org/10.1038/kisup.2012.73>.
17. Li P.K., Garcia-Garcia G., Lui S.F. et al. Kidney health for everyone everywhere – from prevention to detection and equitable access to care. *Kidney Med*. 2020; 2(1): 5–11. <https://dx.doi.org/10.1016/j.xkme.2020.01.002>.
18. Heras M., Garcia-Cosmes P., Fernandez-Reyes M., Sanchez R. Natural progression of renal function in the elderly: Analysis of poor prognosis factors associated with chronic kidney disease. *Nefrologia*. 2013; 33(4): 462–69. <https://dx.doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2013.Jan.11806>.
19. Tangri N., Stevens L.A., Griffith J. et al. A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA*. 2011; 305(15): 1553–59. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2011.451>.
20. Ortiz A., Wanner C., Gansevoort R.; ERA Council. Chronic kidney disease as cardiovascular risk factor in routine clinical practice: A position statement by the Council of the European Renal Association. *Eur J Prev Cardiol*. 2022; 29(17): 2211–15. <https://dx.doi.org/10.1093/eurjpc/zwac186>.
21. Fink H.A., Ishani A., Taylor B.C. et al. Screening for, monitoring, and treatment of chronic kidney disease stages 1 to 3: A systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force and for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2012; 156(8): 570–81. <https://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-156-8-201204170-00004>.
22. Koncicki H.M., Swilder M.A. Decision making in elderly patients with advanced kidney disease. *Clin Geriatr Med*. 2013; 29(3): 641–55. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cger.2013.05.004>.
23. Farrington K., Covic A., Nistor I. et al. Clinical practice guideline on management of older patients with chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR<45 mL/min/1.73 m²): A summary document from the European Renal Best Practice Group. *Nephrol Dial Transplant*. 2017; 32(1): 9–16. <https://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfw411>.
24. Терещенко С.Н., Галявич А.С., Ускач Т.М. с соавт. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25(11): 311–374. [2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(11): 2020; 25(11): 311–374 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>. EDN: LJGGQV.
25. Ефремова Е.В., Шутов А.М., Подусов А.С. Биомаркеры миокардиальной и почечной дисфункции при хронической сердечной недостаточности. *Нефрология и диализ*. 2020; 22(2): 181–188. [Efremova E.V., Shutov A.M., Podusov A.S. Biomarkers of myocardial and renal dysfunction in chronic heart failure. *Nefrologiya i dializ = Nephrology and dialysis*. 2020; 22(2): 181–188 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.28996/2618-9801-2020-2-181-188>. EDN: RRPSPQ.
26. Schaub J.A., Coca S.G., Moledina D.G. et al. Amino-terminal Pro-B-type natriuretic peptide for diagnosis and prognosis in patients with renal dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *JACC Heart failure*. 2015; 3(12): 977–89. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2015.07.014>.
27. Hajjar V., Schreiber M.J. Does measuring natriuretic peptides have a role in patients with chronic kidney disease? *Cleve Clin J Med*. 2009; 76(8): 476–78. <https://dx.doi.org/10.3949/ccjm.76a.08065>.
28. Park S., Cho G.Y., Kim S.G. et al. Brain natriuretic peptide levels have diagnostic and prognostic capability for cardio-renal syndrome type 4 in intensive care unit patients. *Crit Care*. 2009; 13(3): R70. <https://dx.doi.org/10.1186/cc7878>.
29. Ефремова Е.В., Шутов А.М., Макеева Е.Р. с соавт. Фактор, индуцируемый гипоксией-1 (HIF-1), как биомаркер острого повреждения почек у больных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2019; 59(2S): 25–30.

- [Efremova E.V., Shutov A.M., Makeeva E.R. et al. Hypoxia-1 induced factor (HIF-1) as a biomarker of acute kidney injury in patients with acute decompensation of chronic heart failure. *Kardiologiya = Cardiology*. 2019; 59(25): 25–30 [In Russ.]].
<https://dx.doi.org/10.18087/cardio.2533>. EDN: BYWLDH.
30. Руденко Т.Е., Кутырина И.М., Васильева М.П. Натрийуретические пептиды: диагностическое и прогностическое значения при хронической болезни почек. *Клиническая нефрология*. 2013; [2]: 5–9. [Rudenko T.E., Kutyrina I.M., Vasilyeva M.P. Natriuretic peptides: Diagnostic and prognostic values in chronic kidney disease. *Klinicheskaya nefrologiya = Clinical Nephrology*. 2013; [2]: 5–9 [In Russ.]]. EDN: QAWNRRB.
 31. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M. et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021; 42(36): 3599–726. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
 32. Heidenreich P.A., Bozkurt B., Aguilar D. et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guidelines for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022; 79(17): e263–e421. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.012>.
 33. Nagueh S., Smiseth O.A., Appleton C.P. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016; 29(4): 277–314. <https://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>.
 34. Tong A., Manns B., Wang A.Y.M. et al. Implementing core outcomes in kidney disease: report of the Standardized Outcomes in Nephrology (SONG) implementation workshop. *Kidney Int*. 2018; 94(6): 1053–68. <https://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2018.08.018>.
 35. Hill L., Geller P.T., Baruah R. et al. Integration of a palliative approach into heart failure care: A European Society of Cardiology Heart Failure Association position paper. *Eur J Heart Fail*. 2020; 22(12): 2327–39. <https://dx.doi.org/10.1002/ejhf.1994>.
 36. Kalantar-Zadeh K., Li P.K.T., Tantisattamo E. et al. World Kidney Day 2021: Living well with kidney disease by patient and care partner empowerment – Kidney health for everyone everywhere. *Am J Kidney Dis*. 2021; 77(4): 474–77. <https://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.01.001>.
 37. Клинические практические рекомендации KDIGO 2020 по тактике ведения диабета при хронической болезни почек. Нефрология и диализ. 2021; 23(S2): 9–121. [KDIGO 2020 clinical practice guidelines for diabetes management tactics in chronic kidney disease. *Nefrologiya i dializ = Nephrology and dialysis*. 2021; 23(S2): 9–121 [In Russ.]].
<https://dx.doi.org/10.28996/2618-9801-2021-2suppl-9-121>. EDN: BXRLIY.
 38. Garg R., Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA*. 1995; 273(18): 1450–56.
 39. Damman K., Gori M., Claggett B. et al. Renal effects and associated outcomes during angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure. *JACC Heart failure*. 2018; 6(6): 489–98. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2018.02.004>.
 40. Guo Y., Ren M., Wang T. et al. Effects of sacubitril/valsartan in ESRD patients undergoing hemodialysis with HFpEF. *Front Cardiovasc Med*. 2022; 9: 955780. <https://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2022.955780>.
 41. Fu S., Xu Z., Lin B. et al. Effects of sacubitril-valsartan in heart failure with preserved ejection fraction in patients undergoing peritoneal dialysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8: 657067. <https://dx.doi.org/10.3389/fmed.2021.657067>.
 42. Bakris G.L., Agarwal R., Anker S.D. et al.; FIDELIO-DKD Investigators. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2020; 383(23): 2219–29. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2025845>
 43. Перепеч Н.Б., Трегубов А.В., Михайлова И.Е. Оценка профессиональных знаний и приверженности врачей рекомендациям по диагностике и лечению больных хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2022; 62(5): 53–61. [Perpech N.B., Tregubov A.V., Mikhailova I.E. Physicians' adherence to the guidelines on the chronic heart failure diagnosis and treatment. *Kardiologiya = Cardiology*. 2022; 62(5): 53–61 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.18087/cardio.2022.5.n1755>. EDN: GNHWBA.

Поступила/Received: 11.12.2022

Принята в печать/Accepted: 11.04.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Александр Михайлович Шутов, д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и профессиональных болезней медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». Адрес: 432017, г. Ульяновск, улица Льва Толстого, д. 42. E-mail: amshu@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1213-8600>

Елена Владимировна Ефремова, д.м.н., доцент, профессор кафедры терапии и профессиональных болезней медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». Адрес: 432017, г. Ульяновск, улица Льва Толстого, д. 42. E-mail: lena_1953@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7579-4824>

Валерий Анатольевич Серов, д.м.н., доцент, профессор кафедры терапии и профессиональных болезней медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». Адрес: 432017, г. Ульяновск, улица Льва Толстого, д. 42. E-mail: valery_serov@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1815-5599>

ABOUT THE AUTHORS:

Alexander M. Shutov, MD, professor, head of the Department of therapy and occupational diseases of the medical faculty named after T.Z. Biktimirov of the Institute of medicine, ecology and physical education, Ulyanovsk State University. Address: 432017, Ulyanovsk, 42 Lva Tolstogo Str. E-mail: amshu@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1213-8600>

Elena Vladimirovna Efremova, MD, associate professor, professor of the Department of therapy and occupational diseases of the medical faculty named after T.Z. Biktimirov of the Institute of medicine, ecology and physical education, Ulyanovsk State University. Address: 432017, Ulyanovsk, 42 Lva Tolstogo Str. E-mail: lena_1953@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7579-4824>

Valeriy A. Serov, MD, associate professor, professor of the Department of therapy and occupational diseases of the medical faculty named after T.Z. Biktimirov of the Institute of medicine, ecology and physical education, Ulyanovsk State University. Address: 432017, Ulyanovsk, 42 Lva Tolstogo Str. E-mail: valery_serov@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1815-5599>

©А.Н. Максудова, Т.Н. Халфина, А.И. Альмухаметова, 2023

НА ПРИЕМЕ ПАЦИЕНТ С ГИПЕРУРИКЕМИЕЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК: ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ В СООТВЕТСТВИИ С РОССИЙСКИМИ РЕКОМЕНДАЦИЯМИ

А.Н. МАКСУДОВА, Т.Н. ХАЛФИНА, А.И. АЛЬМУХАМЕТОВА

ФБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России



Аннотация. В последние десятилетия отмечается значительный рост выявляемости бессимптомной гиперурикемии (ГУ) и подагры. Связь этих состояний с сердечно-сосудистыми рисками, ассоциация с артериальной гипертензией, метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2-го типа и ХБП определяет высокий интерес специалистов к данным патологиям, и в то же время может вызывать у клиницистов сложности при ведении соответствующих пациентов. Именно сочетание ГУ с рядом коморбидных заболеваний требует регулярного мониторинга уровня мочевой кислоты в сыворотке пациентов. В настоящее время существует достаточно четкий алгоритм назначения терапии ГУ при подагре, однако для пациентов с бессимптомной ГУ выбор лечения остается неоднозначным и зависящим от присутствия тех или иных коморбидных заболеваний. Современные методы ведения пациентов как с бессимптомной ГУ, так и с подагрой включают соблюдение определенных диетических рекомендаций, контроль или снижение массы тела, лечение сопутствующей патологии, ревизию получаемой терапии с возможной отменой ранее назначенных лекарственных средств либо заменой их на другой класс препаратов, а также решение вопроса о назначении уратснижающей терапии.

Ключевые слова: гиперурикемия, хроническая болезнь почек, лечение гиперурикемии, скрининг гиперурикемии, уратная нефропатия, коморбидность.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: А.Н. Максудова, Т.Н. Халфина, А.И. Альмухаметова. На приеме пациент с гиперурикемией и хронической болезнью почек: особенности ведения в соответствии с российскими рекомендациями.

Терапия. 2023; 9(3): 129–135.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.3.129-135>

PATIENT WITH HYPERURICEMIA AND CHRONIC KIDNEY DISEASE IS AT THE DOCTOR: PECULIARITIES OF CURATION IN ACCORDANCE WITH RUSSIAN RECOMMENDATIONS

MAKSUDOVA A.N., KHALFINA T.N., ALMUKHAMETOVA A.I.

Kazan state Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia

Abstract. In recent decades, there has been a significant increase in the detectability of asymptomatic hyperuricemia (HU) and gout. The correlation of these conditions with cardiovascular risks, association with arterial hypertension, metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus and CKD determines the high interest of specialists in these pathologies, and at the same time can cause difficulties for clinicians in curation of these patients. That is exactly the combination of HU with a number of comorbid diseases that requires regular monitoring of the level of uric acid in the serum of patients. Currently, there is a fairly clear algorithm for prescribing HU therapy for gout; however, for patients

with asymptomatic HU, the choice of treatment remains ambiguous and depends on the presence of certain comorbid diseases. Modern methods of managing patients with both asymptomatic HU and gout include adherence to certain dietary recommendations, control or reduction of body weight, treatment of comorbidities, revision of current therapy with the possible withdrawal of previously prescribed medicines or their replacement with another class of medicines, as well as decision on urate-lowering therapy appointment.

Key words: hyperuricemia, chronic kidney disease, treatment of hyperuricemia, screening of hyperuricemia, urate nephropathy, comorbidity.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Maksudova A.N., Khalfina T.N., Almukhametova A.I. Patient with hyperuricemia and chronic kidney disease is at the doctor: Peculiarities of curation in accordance with Russian recommendations.

Therapy. 2023; 9(3): 129–135.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.3.129-135>

ВВЕДЕНИЕ

Гиперурикемия (ГУ), определяемая как повышение уровня мочевой кислоты (МК) более 360 мкмоль/л у женщин и 420 мкмоль/л у мужчин, часто встречается в популяции, причем ассоциирована она не только с подагрой, но и распространенными коморбидными состояниями. Список возможных причин ГУ разнообразен: нарушения диеты, снижение почечной или кишечной экскреции уратов, повышенный синтез печени, генетические причины, повышенный уровень образования МК, например при синдроме лизиса опухолей. В России, по данным эпидемиологического исследования, распространенность ГУ в популяции взрослых от 25–64 лет несколько ниже – 16,8%; при этом наблюдается значимое отличие по частоте ее встречаемости у мужчин (25,3%) и женщин (11,3%) [1]. В последние годы наблюдается рост интереса, исследований и публикаций, посвященных этой теме. Доказана взаимосвязь между уровнем ГУ и распространенностью сахарного диабета, АГ, ожирения [2], сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и хронической болезни почек (ХБП) [3].

Цель статьи – осветить показания для проведения диагностики ГУ и последующее ведение пациентов с ГУ при ХБП на основании современных российских рекомендаций.

ГИПЕРУРИКЕМИЯ И ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК

Почечный механизм повышения уровня МК может приводить к формированию как первичной, так и вторичной ГУ. В основе развития постоянной ГУ при отсутствии повышенного поступления МК прежде всего лежит нарушение ее выведения вследствие изменения клиренса. Примерно 2/3 объема МК экскретируется почками, где происходит процесс фильтрации, а далее – канальцевой реабсорбции, канальцевой секреции и постсекреторной реабсорбции. Эти процессы осуществляются большим количеством молекул транспорте-

ров (OAT1, OAT3, OAT4, URAT1, GLUT9, BCRP, MRP4, NPT1, NTP4), работа которых, в свою очередь, кодируется большим количеством генов [4]. Генетический полиморфизм и многочисленные мутации приводят к широкому спектру клинических ассоциаций между ГУ и ХБП. К генетическим вариантам ХБП можно отнести аутосомно-доминантную тубулоинтерстициальную болезнь почек, для которой характерно прежде всего раннее развитие ГУ и последующей подагры. Однако с клинической точки зрения поражение почек на фоне ГУ принято выделять в виде трех следующих вариантов: уратная (подагрическая) нефропатия как причина ХБП, мочекаменная болезнь и острый мочекислый криз (острая мочекислая нефропатия) [3, 5, 6]. Первые два заболевания протекают в рамках хронических медленно прогрессирующих процессов, однако острая мочекислая нефропатия может представлять собой жизнеугрожающее состояние.

В основе уратной нефропатии лежит преципитация урата в дистальных канальцах и интерстиции с развитием воспаления, повреждения канальцев и последующего фиброза. Процесс прогрессирования ХБП поддерживается хронической активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, оксидативным стрессом, эндотелиальной дисфункцией с увеличением внутривисочечного давления и формированием АГ. Возникает пролиферация гладкомышечных клеток капилляров почек и эпителиально-мезенхимальное воспаление в интерстиции и канальцевом аппарате почек [7].

Определенная роль в прогрессировании ХБП на фоне ГУ отводится активности фермента ксантиноксидазы (КСО), принимающего участие в синтезе МК; этот механизм связан с нарушением липидного обмена в почках. На данный момент ГУ можно рассматривать как важный и независимый фактор риска развития ХБП, более того, риск формирования и прогрессирования этой болезни возрастает при стойком повышении уровня МК более 420 мкмоль/л [7, 8].

Обращает на себя внимание связь ГУ не только с поражением почек, но и рядом коморбидных заболеваний, ассоциированных с ХБП. Согласно современным представлениям, ГУ служит предиктором ССЗ и общей смертности от всех причин, в том числе у пациентов без предшествовавших кардиоваскулярных заболеваний. Многолетние исследования доказали наличие общих патогенетических механизмов у ГУ, метаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа (СД 2), АГ, триглицеридемии и др. [9].

Механизмы, объясняющие причинно-следственную роль ГУ в развитии и ухудшении течения АГ, тесно переплетаются с изменениями, которые наблюдаются в патогенезе формирования ХБП на фоне ГУ. В рамках данных взаимодействий опять же важное место уделяется активации ренин-ангиотензиновой системы, снижению выработки оксида азота (NO) под воздействием высокого уровня МК, окислительному стрессу с эндотелиальной дисфункцией и депозицией МК в гладкомышечных клетках сосудистой стенки с последующей их пролиферацией и вторичным артериоангиосклерозом [10].

Другая теория постулирует вторичный характер ГУ на фоне АГ, в основе которой лежит нарушение экскреции уратов в результате снижения почечного кровотока. В конечном итоге сочетание ГУ и АГ приводит к более быстрому формированию и прогрессированию ХБП [11]. Еще одной немаловажной проблемой, которая в том числе отражается и на функции почек, является сочетание ГУ с сопутствующим метаболическим синдромом или

СД [12]. Было показано, что гиперурикемия может быть независимым предиктором формирования ожирения, неалкогольной жировой болезни печени, метаболического синдрома и СД. В патогенезе этих нарушений ключевая роль отводится МК как прооксиданту, способному активировать процессы перекисного окисления в митохондриях и запускать воспаление в гепатоцитах и адипоцитах. Митохондриальный окислительный стресс способствует нарушению окисления жирных кислот в гепатоцитах, стимулирует липогенез, а также нарушает транслокацию GLUT4 в адипоцитах, что создает предпосылки для формирования инсулинорезистентности [13].

Таким образом, на данный момент известно множество механизмов гиперурикемического повреждения почек, что затрудняет зачастую как поиск основной причины ГУ, так и поиск оптимальной терапевтической тактики.

Важный аспект в практике врача – выявление причин вторичной ГУ или подагры (рис.). При умеренной ГУ в первую очередь обсуждается вопрос повышенного поступления МК, прежде всего за счет богатых пуринами продуктов – красного мяса, субпродуктов, наваристых бульонов, некоторых видов морской рыбы (сардина, сельдь, треска, форель), морепродуктов (панцирных), алкогольных напитков. Все больше внимания в этом контексте уделяют потреблению сладких напитков, содержащих фруктозу [6, 14].

Значимая ГУ может наблюдаться при состояниях, сопровождающихся распадом тканей (синдром лизиса опухолей, распространенный псориаз), но

Рис. Алгоритм диагностики причины гиперурикемии



Примечание: ХБП – хроническая болезнь почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; МК – мочевая кислота; СД – сахарный диабет; АГ – артериальная гипертензия; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

одной из частых причин ее определенно является применение медикаментов, обладающих гиперурикемическим эффектом: диуретиков (тиазидов и фуросемида), иммуносупрессантов (циклоsporина, такролимуса), противотуберкулезных препаратов (пиразинамида, этамбутола), цитостатиков, никотиновой кислоты, ацетилсалициловой кислоты (60–300 мг), леводопы, витамина B₁₂; также ее развитию может способствовать прием таких углеводов, как ксилит, сорбит, фруктоза [15, 16].

Таким образом, при выявлении ГУ очень важно использовать следующий диагностический алгоритм:

- оценить ее характер – первичный или вторичный (выявить возможные причины);
- исключить подагру: уточнить у пациента наличие в анамнезе суставного синдрома и при выявлении такового оценить его соответствие критериям подагры;
- оценить наличие критериев ХБП: вычислить скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ, уровень протеинурии (соотношение альбумин/креатинин);
- оценить наличие коморбидной патологии (ССЗ, СД 2, метаболический синдром).

Добавим, что даже в случае ХБП и ССЗ следует обсудить возможные алиментарные причины ГУ.

Учитывая многообразие причин развития ГУ и ее тесную связь с многими значимыми метаболи-

ческими заболеваниями, перед врачами возникает необходимость обозначить группы пациентов, нуждающихся в контроле уровня МК, для своевременной диагностики ГУ (табл. 1).

КОРРЕКЦИЯ ГИПЕРУРИКЕМИИ

Важным аспектом терапии пациентов как с бессимптомной ГУ, так и с подагрой является соблюдение диетических рекомендаций, которые направлены на исключение продуктов, повышающих уровень МК. В основе диеты неизменным на протяжении многих лет остается исключение животных продуктов, богатых пуринами (мяса, субпродуктов, морепродуктов, некоторых видов рыб), и алкоголя. Среди алкогольных напитков несколько большее влияние на уровень МК оказывает потребление пива за счет высокого содержания в нем пуринов, однако все же преимущественное значение имеет доза алкоголя, независимо от его вида [22]. В последние годы поменялось отношение к растительным продуктам, богатым пуринами: было показано, что потребление таких продуктов существенно не влияет на уровень МК. В ряде ситуаций потребление бобовых может снижать уровень МК, поскольку изофлавоны соевых бобов инактивируют ферменты, преобразующие гипоксантин в ксантин.

Таблица 1. Показания для определения уровня мочевой кислоты

Рекомендации по определению сывороточного уровня мочевой кислоты	Уровень убедительности рекомендаций	Источник
У всех пациентов с подозрением на подагру	B	[17]
У пациентов с подагрой следует определять не менее 2 раз в год	B	[17]
У всех пациентов с подагрой для выбора оптимальной терапевтической тактики	C	[17]
Всем пациентам с артериальной гипертензией для выявления гиперурикемии	A	[18]
При взятии под диспансерное наблюдение пациента с артериальной гипертензией, далее – по показаниям	–	[18]
Для скрининга осложнений сахарного диабета и уточнения сопутствующей патологии сразу при установлении диагноза всем пациентам с СД 2 в целях своевременного назначения необходимого лечения	C	[19]
Всем пациентам с СД 2 не реже 1 раза в год для оценки наличия и выраженности осложнений и сопутствующих заболеваний	C	[19]
При мониторинге в зависимости от стадии диабетической нефропатии: хроническая болезнь почек С3 А1–А3 1 раз в 6–12 мес	–	[19]
При мониторинге в зависимости от стадии диабетической нефропатии: хроническая болезнь почек С4 А1–А3 1 раз в 3 мес	–	[19]
Пациентам с мочекаменной болезнью с целью уточнения почечной функции и выявления факторов камнеобразования	C	[20]
Для выявления факторов камнеобразования у пациентов с мочекаменной болезнью	C	[20]
В качестве дополнительного обследования пациентам, относящимся к высокой группе риска по рецидиву мочекаменной болезни, с целью выявления метаболических нарушений	C	[20]
У всех пациентов с установленным диагнозом хронической болезни почек С3–С5Д в целях выявления гиперурикемии, ее мониторинга и определения объема терапии	A	[21]
Всем пациентам с хронической болезнью почек для выявления и дифференциальной диагностики гиперурикемии, оценки ассоциированных рисков и выбора терапии	–	[21]

В диете пациентов с ГУ и подагрой предпочтение должно отдаваться свежим овощам, низкожировым молочным продуктам, бобовым, яйцам и в меньшей степени фруктам (возможно потребление несладких фруктов). Сладкие фрукты, богатые фруктозой, как и фруктовые соки, могут повышать уровень МК в крови. Среди фруктов и ягод наибольшее предпочтение отдается цитрусовым, вишне и вишневому соку. Последние исследования опровергают необходимость ограничений в приеме кофе и чая пациентами с подагрой и бессимптомной ГУ. Более того, риск развития подагры значительно ниже у мужчин, потребляющих более 6 чашек кофе в день; для женщин аналогичная корреляция наблюдается при потреблении 1–3 чашек этого напитка в течение дня. Тем не менее не следует забывать, что потребление кофе может быть фактором риска ХБП у пожилых пациентов [14, 22].

После обсуждения диетических рекомендаций врачу следует определиться с медикаментозным лечением. До сих пор немало дискуссий вызывает вопрос назначения уратснижающей терапии (УСТ). Для выбора тактики терапии врачу прежде всего необходимо определиться с группой пациентов: пациенты с бессимптомной ГУ или пациенты с подагрой (табл. 2).

К настоящему времени не доказана эффективность назначения УСТ при выявлении бессимптомной ГУ без сопутствующей коморбидной патологии. Рекомендуется оценка уровня МК и назначение УСТ пациентам с мочекаменной болезнью, имеющим высокий риск рецидива. Это прежде всего больные инфекциями мочевых путей с аномалиями развития мочевыделительной системы, а также лица с наличием генетических факторов и заболеваний, ассоциированных с камнеобразованием (гиперпаратиреоз, болезни желудочно-кишечного тракта, нефрокальциноз, прием высоких доз витамина D и др.) [20].

Достаточно ясно определены показания к УСТ при подагре: она назначается во всех случаях сочетания этого заболевания с коморбидными патологиями, при выявлении тофусов, частых рецидивах артрита, неэффективности диеты [17].

Несмотря на то, что в рекомендациях пациентам с СД, АГ содержатся указания проводить обязательный скрининг уровня МК сыворотки, в действующих гайдлайнах по лечению ССЗ четко не определены показания к УСТ при выявлении ГУ. Авторы считают возможным обратить внимание и рекомендовать к использованию данные Консенсуса по ведению пациентов с ГУ, в котором определен целевой уровень МК менее 300 мкмоль/л, рекомендованы изменение образа жизни (диета, ограничение алкоголя и т.д.) и оценка эффективности терапии основного заболевания; только при отсутствии эффекта от этих мер наличия ≥ 2 сердечно-сосудистых факторов риска (АГ, СД, ХБП, дислипидемия, недавно перенесенные острый инфаркт миокарда или инсульт) следует начинать УСТ [11]. Также следует обратить внимание на рекомендации по ведению пациентов с крайне высоким уровнем ГУ при подагре – более 535 мкмоль: согласно гайдлайнам Американской ассоциации ревматологов эта группа пациентов также нуждается в назначении УСТ [23].

В России сейчас представлены на фармрынке и широко используются два препарата для УСТ – аллопуринол (стартовая доза 100 мг) и фебуксостат (стартовая доза 40 мг). Препараты уриказы в нашей стране на данный момент не зарегистрированы.

Значительно реже используется препарат урикозурического действия пробенецид; при этом он не рекомендуется в качестве стартовой УСТ, а также при снижении скорости клубочковой фильтрации и мочекаменной болезни.

Противопоказания к УСТ включают беременность и лактацию ввиду отсутствия данных о без-

Таблица 2. Показания к медикаментозной терапии при гиперурикемии

Показание	Уровень рекомендации	Ссылка
Бессимптомная гиперурикемия		
Бессимптомная изолированная гиперурикемия (мочевая кислота $>6,8$ мг/дл или >405 мкмоль/л) без коморбидных заболеваний	Не рекомендуется	[17]
Пациентам, относящимся к высокой группе риска рецидива мочекаменной болезни	Условно рекомендуется	[19]
Верифицированный диагноз подагры		
Стойкая гиперурикемия и острые атаки артрита (с частотой приступа ≥ 2 в год)	Настоятельно рекомендуется	[17]
Стойкая гиперурикемия при хроническом артрите	Настоятельно рекомендуется	[17]
Стойкая гиперурикемия и наличие тофусов	Настоятельно рекомендуется	[17]
Дебют подагры в возрасте менее 40 лет, после первого приступа артрита при наличии коморбидных заболеваний	Настоятельно рекомендуется	[17]
Дебют подагры в возрасте менее 40 лет, после первого приступа артрита при наличии хронической болезни почек	Настоятельно рекомендуется	[17]
При неэффективности нефармакологических методов лечения	Настоятельно рекомендуется	[17]
Изолированная ГУ при подагре (мочевая кислота ≥ 535 мкмоль/л или 9 мг/дл)	Условно рекомендуется	[23]

опасности ингибиторов ксантиноксидазы в этих случаях.

Несмотря на эффективность двух основных препаратов для УСТ, при применении фебуксостата

отмечается более высокая эффективность и лучшая переносимость по сравнению с аллопуринолом, и именно он служит препаратом выбора в лечении пожилых пациентов или пациентов с ХБП [24].



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В. с соавт. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014; 10(2): 153–159. [Shalnova S.A., Deev A.D., Artamonov G.V. et al. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of ESSE-RF epidemiological study). *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014; 10(2): 153–159 (In Russ.). EDN: SCOUHN.
2. Zhu Y., Pandya B.J., Choi H.K. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007–2008. *Am J Med*. 2012; 125(7): 679–87.e1. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.09.033>.
3. Амиров Н.Б., Наумова А.Я., Фатыхов Р.Г., Амирова Р.Н. Гиперурикемия: клинические последствия, сердечно-сосудистый риск, современный подход к терапии. Вестник современной клинической медицины. 2022; 15(1): 95–106. [Amirov N.B., Naumova A.Ya., Fatykhov R.G., Amirova R.N. Hyperuricemia: Clinical consequences, cardiovascular risk, modern approach to therapy. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny = The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2022; 15(1): 95–106 (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.20969/VSKM>. EDN: QOEZSO.
4. Wang Z., Cui T., Ci X. et al. The effect of polymorphism of uric acid transporters on uric acid transport. *J Nephrol*. 2019; 32(2): 177–87. <https://dx.doi.org/10.1007/s40620-018-0546-7>.
5. Xu X., Hu J., Song N. et al. Hyperuricemia increases the risk of acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2017; 18(1): 27. <https://dx.doi.org/10.1186/s12882-016-0433-1>.
6. Максудова А.Н., Салихов И.Г., Хабиров Р.А., Халфина Т.Н. Подагра. 3-е изд. М.: Медпресс-информ. 2017; 112 с. [Maksudova A.N., Salikhov I.G., Khabirov R.A., Khalфина T.N. Gout. 3rd ed. Moscow: Medpress-inform. 2017; 112 pp. (In Russ.). ISBN: 978-5-00030-444-0.
7. Башкинов Р.А., Батлук Т.И., Мельников Е.С. с соавт. Влияние метаболических нарушений на формирование патологии почек. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2022; 3(2): 7–18. [Bashkinov R.A., Batluk T.I., Melnikov E.S. et al. Influence of metabolic disorders on the development of renal pathology. *Yuzhno-Rossiyskiy zhurnal terapevticheskoy praktiki = South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022; 3(2): 7–18 (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.21886/27128156-2022-3-2-7-18>. EDN: WAMUSP.
8. Kim Y.J., Oh S.H., Ahn J.S. et al. The crucial role of xanthine oxidase in CKD progression associated with hypercholesterolemia. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(20): 7444. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms21207444>.
9. Миронова О.Ю. Гиперурикемия и поражение почек у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Терапевтический архив. 2022; 94(12): 1426–1430. [Mironova O.I. Hyperuricemia and kidney damage in patients with cardiovascular disease: A review. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2022; 94(12): 1426–1430 (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.26442/00403660.2022.12.201999>. EDN: HUQVOX.
10. Richette P., Perez-Ruiz F., Doherty M. et al. Improving cardiovascular and renal outcomes in gout: What should we target? *Nat Rev Rheumatol*. 2014; 10(11): 654–61. <https://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2014.124>.
11. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А. с соавт. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском. Системные гипертензии. 2019; 16(4): 8–21. [Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Kisliak O.A. Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment. *Sistemnyye gipertenzii = Systemic Hypertension*. 2019; 16(4): 8–21 (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.26442/2075082X.2019.4.190686>. EDN: HSKPCZ.
12. Yang L., Wang B., Ma L., Fu P. Traditional Chinese herbs and natural products in hyperuricemia-induced chronic kidney disease. *Front Pharmacol*. 2022; 13: 971032. <https://dx.doi.org/10.3389/fphar.2022.971032>.
13. King C., Lanaspá M.A., Jensen T. et al. Uric acid as a cause of the metabolic syndrome. *Contrib Nephrol*. 2018; 192: 88–102. <https://dx.doi.org/10.1159/000484283>.
14. Желябина О.В., Елисеев М.С. Диета при подагре и гиперурикемии. Научно-практическая ревматология. 2017; 55(4): 436–445. [Zhelyabina O.V., Eliseev M.S. Diet in gout and hyperuricemia. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and Practical Rheumatology*. 2017; 55(4): 436–445 (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-436-445>. EDN: ZHGSTT.
15. Ben Salem C., Slim R., Fathallah N., Hmouda H. Drug-induced hyperuricemia and gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2017; 56(5): 679–88. <https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kew293>.
16. Переверзев А.П., Остроумова О.Д. Лекарственно-индуцированные гиперурикемия/подагра. Часть 2: отдельные лекарственные средства, прием которых ассоциирован с повышенным риском развития этих заболеваний. Терапия. 2021; 7(7): 159–169. [Pereverzev A.P., Ostroumova O.D. Drug-induced hyperuricemia/gout. Part 2: CERTAIN medicines, the use of which is associated with an increased risk of developing of these diseases. *Terapiya = Therapy*. 2021; 7(7): 159–169 (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.7.159-169>. EDN: SOUGAH.
17. Клинические рекомендации. Подагра. Ассоциация ревматологов России. 2018. Доступ: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-podagra-utv-minzdravom-rossii/> [дата обращения – 01.04.2023]. [Clinical guidelines. Gout. Association of Rheumatologists of Russia. 2020. URL: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-podagra-utv-minzdravom-rossii/> (date of access – 01.04.2023) (In Russ.).
18. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых. Общероссийская общественная организация «Российское кардиологическое общество». Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. 2020. ID: 62. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/62_2 [дата обращения – 01.04.2023]. [Clinical guidelines. Arterial hypertension in adults. Russian Society of Cardiology. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Healthcare of Russia. 2020. ID: 62. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/62_2 (date of access – 01.04.2023) (In Russ.).
19. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Российская ассоциация эндокринологов. 2019. Доступ: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/saharnyy_diabet_2_tipa_u_vzroslyh.pdf [дата обращения – 01.04.2023]. [Clinical guidelines. Type 2 diabetes. Russian Association of Endocrinologists. 2019. URL: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/saharnyy_diabet_2_tipa_u_vzroslyh.pdf (date of access – 01.04.2023) (In Russ.).

20. Клинические рекомендации. Мочекаменная болезнь. Общероссийская общественная организация «Российское общество урологов», Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. 2020. ID: 7. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/7_1 (дата обращения – 01.04.2023). [Clinical guidelines. Kidney stone disease. Russian Society of Urology. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Healthcare of Russia. 2020. ID: 7. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/7_1 (date of access – 01.04.2023) (In Russ.)].
21. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек. Ассоциация нефрологов. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. 2021. ID: 469. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/469_2 (дата обращения – 01.04.2023). [Clinical guidelines. Chronic kidney disease. Association of Nephrologists. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Healthcare of Russia. 2021. ID: 469. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/469_2 (date of access – 01.04.2023) (In Russ.)].
22. Zhou M., Huang X., Li R. et al. Association of dietary patterns with blood uric acid concentration and hyperuricemia in Northern Chinese adults. *Nutr J.* 2022; 21(1): 42. <https://dx.doi.org/10.1186/s12937-022-00789-7>.
23. Елисеев М.С. Рекомендации Американской коллегии ревматологов (2020 г.) по ведению больных подагрой: что нового и что спорно. *Научно-практическая ревматология.* 2021; 59(2): 129–133. [Eliseev M.S. ACR management guidelines for the treatment of gout: What's new and what's controversial. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and Practical Rheumatology.* 2021; 59(2): 129–133 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.47360/1995-4484-2021-129-133>. EDN: GPVEFY.
24. Головач И.Ю., Егудина Е.Д. Расширение границ уратснижающей терапии: место фебуксостата в лечении подагры. *Травма.* 2019; 20(2): 20–31. [Golovach I.Yu., Egudina E.D. Expanding the boundaries of urate-reducing therapy: The place of febusostat in the treatment of gout. *Travma = Trauma.* 2019; 20(2): 20–31 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.22141/1608-1706.2.20.2019.168017>. EDN: EYGEEG.

Поступила/Received: 07.12.2022

Принята в печать/Accepted: 07.04.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Аделя Наилевна Максудова, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии ФБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. E-mail: adelyamaksudova@gmail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4237-4695>

Тамила Ниловна Халфина, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии ФБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. E-mail: tamila_khalfina@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4537-5730>

Алсу Ильсуровна Альмухаметова, ординатор кафедры госпитальной терапии ФБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. E-mail: alsu.almukhametova.00@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6644-9739>

ABOUT THE AUTHORS:

Adela N. Maksudova, MD, professor of the Department of hospital therapy, Kazan State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 420012, Kazan, 49 Butlerova Str. E-mail: adelyamaksudova@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4237-4695>

Tamila N. Khalфина, PhD in Medical Sciences, assistant of the Department of hospital therapy, Kazan State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 420012, Kazan, 49 Butlerova Str. E-mail: tamila_khalfina@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4537-5730>

Alsu I. Almukhametova, attending physician of the Department of hospital therapy, Kazan state Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 420012, Kazan, 49 Butlerova Str. E-mail: alsu.almukhametova.00@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6644-9739>

©Е.В. Яковлева, Е.В. Волошинова, М.А. Тяпкина, В.И. Махина, 2023

ЭФФЕКТИВНОСТЬ БАЛЛОННОЙ АНГИОПЛАСТИКИ В ЛЕЧЕНИИ ФИБРОМУСКУЛЯРНОЙ ДИСПЛАЗИИ ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ (10-ЛЕТНЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Е.В. ЯКОВЛЕВА¹, Е.В. ВОЛОШИНОВА¹, М.А. ТЯПКИНА¹, В.И. МАХИНА²¹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России²ГУЗ «Областная клиническая больница», г. Саратов

Аннотация. Среди причин реноваскулярной гипертензии (РВГ) фибромускулярная дисплазия (ФМД) почечных артерий занимает второе место, уступая только атеросклеротическому поражению. Наличие ФМД почечных артерий может быть причиной рефрактерной гипертензии, увеличивает риски неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, приводит к снижению скорости клубочковой фильтрации. С применением интервенционных методов в лечении РВГ появилась возможность существенно повлиять на прогноз больных. У молодых пациентов использование баллонной ангиопластики позволяет достигнуть нормализации артериального давления или медикаментозного контроля артериальной гипертензии. В статье представлено 10-летнее клиническое наблюдение пациентки с ФМД почечных артерий, в лечении которой использована баллонная ангиопластика. Значение представленного наблюдения заключается в демонстрации возможностей эндоваскулярных методов лечения ФМД улучшить течение РВГ.

Ключевые слова: фибромускулярная дисплазия, реноваскулярная гипертензия, баллонная ангиопластика.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Е.В. Яковлева, Е.В. Волошинова, М.А. Тяпкина, В.И. Махина. Эффективность баллонной ангиопластики в лечении фибромускулярной дисплазии почечных артерий (10-летнее наблюдение).

Терапия. 2023; 9(3): 136–140.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.3.136-140>

EFFICACY OF BALLOON ANGIOPLASTY IN TREATMENT OF RENAL ARTERIES FIBROMUSCULAR DYSPLASIA (10-YEAR FOLLOW-UP)

YAKOVLEVA E.V.¹, VOLOSHINOVA E.V.¹, TYAPKINA M.A.¹, MAKHINA V.I.²¹V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia²Regional Clinical Hospital, Saratov

Abstract. Among the causes of renovascular hypertension (RVH), fibromuscular dysplasia (FMD) of the renal arteries takes second place, second only to atherosclerotic lesions. The presence of renal arteries FMD can cause refractory hypertension, increase the risk of adverse cardiovascular events, and lead to a decrease in glomerular filtration rate. With the beginning of the use of interventional methods in RVH treatment, it became possible to significantly modify the patients' prognosis. In young patients, the use of balloon angioplasty lets to achieve normalization of blood pressure or medical control of arterial hypertension. The article presents a 10-year clinical follow-up of a patient with renal artery FMD treated with balloon angioplasty. The significance of the presented observation consists in demonstrating the possibilities of endovascular methods for FMD treatment to improve the RVH course.

Key words: fibromuscular dysplasia, renovascular hypertension, balloon angioplasty.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Yakovleva E.V., Voloshinova E.V., Tyapkina M.A., Makhina V.I. Efficacy of balloon angioplasty in treatment of renal arteries fibromuscular dysplasia (10-year follow-up).

Therapy. 2023; 9(3): 136–140.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.3.136-140>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Фибромускулярная дисплазия (ФМД) представляет собой патологию, характеризующуюся фиброзной или мышечной гиперплазией в одном и более слоях (интима, медиа, адвентиция) стенки артерии с сопутствующими аневризмами или без них [1]. Как причина реноваскулярной гипертензии (РВГ) ФМД почечных артерий (ПА) занимает второе место после атеросклероза, составляя 10 % от общего числа РВГ [2]. На долю ФМД приходится 15% всех случаев рефрактерной артериальной гипертензии (АГ) [3].

Среди пациентов с ФМД преобладают молодые женщины, отмечается высокая семейная частота инсультов и мигрени, в 65% случаев наблюдается сочетанная патология почечных, сонных и позвоночных артерий [4]. С применением интервенционных методов лечения ФМД стала рассматриваться как потенциально излечиваемое заболевание. Новые возможности в лечении связаны с использованием традиционной баллонной ангиопластики, позволяющей добиваться излечения (40–50% случаев) или лучшего контроля АГ [5, 6]. Успех интервенционных методов лечения наблюдается преимущественно у пациентов молодого возраста, а независимым фактором излечения гипертензии при ФМД служит ее непродолжительность [7]. При всем совершенствовании и увеличении доступности визуализирующих методов диагностики, включающих дуплексное сканирование, компьютерную томографическую ангиографию, магниторезонансную ангиографию, своевременность направления пациентов с ФМД на оперативное лечение во многом зависит от активности врача первичного звена в стремлении уточнить генез АГ при первых обращениях больного. В реальной клинической практике случаи поздней диагностики ФМД не являются редкими, что существенно снижает шансы на благоприятный результат терапии. Так, по данным регистра США 2014 г., среднее время между началом симптомов и постановкой диагноза ФМД составляет $3,6 \pm 7,4$ года [8]. Таким образом, повышение информированности терапевтов о современных возможностях лечения ФМД на ранних стадиях заболевания представляется весьма актуальным.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Данные анамнеза: пациентку X. с 19 лет периодически беспокоили головные боли. В 21 год при малых сроках беременности у нее впервые было выявлено повышение артериального давления (АД) до 160/90 мм рт.ст. Была диагностирована АГ I-й стадии, назначены бета-блокаторы и блокаторы кальциевых каналов. После родов пациентка не обследовалась и не лечилась. В 26 лет было установлено стойкое повышение АД до 220/110 мм рт.ст.

Ультразвуковых признаков патологии почек, мочевого синдрома, гипертрофии левого желудочка выявлено не было. Креатинин сыворотки крови составлял 78 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – 91 мл/мин (СКД EPI, 2011 г.).

Пациентке была выполнена компьютерная томография надпочечников: патологии не найдено.

На фоне приема эналаприла 20 мг/сут, нифедипина пролонгированного действия 20 мг/сут АД снизилось до 150/90 мм рт.ст.

В 29 лет пациентка была госпитализирована в кардиологическое отделение с АД 200/120 мм рт.ст. Общий анализ крови и мочи, показатели углеводного и липидного обмена в норме, креатинин крови – 80 мкмоль/л. По данным эхокардиографического исследования индекс массы миокарда левого желудочка равнялся 105 г/м², фракция выброса – 64,8% по Симпсону.

Офтальмологом была диагностирована гипертоническая ангиопатия I стадии. По данным ультразвукового исследования (УЗИ), размеры почек в норме. Пациентке впервые было проведено дуплексное сканирование, установлено наличие стеноза правой (50%) и левой (70%) ПА. Ангиография ПА позволила обнаружить признаки ФМД (дисплазия медиа с характерными «бусами»), был диагностирован гемодинамически значимый стеноз левой ПА (90%) и стеноз правой ПА (60%).

Диагностированный двусторонний стеноз ПА послужил поводом для отмены эналаприла. Известно, что ингибиторы АПФ расширяют в большей степени выносящую артериолу клубочка, что при двустороннем стенозе ПА усугубляет гипоперфузию почечной ткани и становится одним из ведущих факторов ухудшения функции

почек. Эффективными препаратами для лечения АГ с одно- или двусторонним стенозом ПА являются блокаторы кальциевых каналов и бета-блокаторы (класс рекомендаций и уровень доказательности IA). При необходимости также могут назначаться диуретики или препараты центрального действия (класс рекомендаций и уровень доказательности IВ). Важнейшие условия эффективности и безопасности антигипертензивной терапии (АГТ) у пациентов с РВГ – стабильность достигнутых результатов, исключение резких колебаний АД, эпизодов ортостатической и ночной гипотонии, повышения креатинина крови и снижения СКФ, что определяет целесообразность назначения препаратов пролонгированного действия. С учетом этого пациентке были назначены амлодипин 10 мг/сут, метопролол с пролонгированным освобождением 50 мг/сут, а также индапамид 2,5 мг/сут. Основным методом нефропротекции при стенотическом поражении магистральных почечных артерий при ФМД следует считать ликвидацию стеноза и нормализацию АД, что позволяет предотвратить формирование ишемического нефросклероза. От предложенной баллонной ангиопластики ПА пациентка отказалась.

После выписки из стационара на фоне приема 3-компонентной АГТ, включающей диуретик, у пациентки регистрировалось АД 170/100 мм рт.ст., свидетельствующее о рефрактерной АГ.

При повторной госпитализации через 3 мес пациентка подписала информированное согласие на использование хирургических методов лечения. В ходе эндоваскулярного вмешательства за зону стеноза был проведен баллонный катетер Sprinter legend 4,0 × 15 мм, под давлением 12 атмосфер выполнена баллонная ангиопластика левой ПА. При контрольной ангиографии был зафиксирован остаточный стеноз 40%. После реваскуляризации регистрировалось АД

150/90 мм рт.ст., креатинин крови снизился с 98,5 до 76,5 мкмоль/л. Динамика показателя СКФ до и после баллонной ангиопластики представлена на *рисунке 1*. Обращает на себя внимание снижение СКФ за трехлетний период наблюдения с 91 (в 26 лет) до 67 мл/мин (в 29 лет), что при сохраняющемся двустороннем стенозе ПА и приеме эналаприла представляется вполне ожидаемым. Устранение гемодинамически значимого стеноза левой ПА сопровождалось повышением СКФ. С рекомендацией дальнейшего приема 3-компонентной АГТ пациентка переведена на амбулаторный этап лечения.

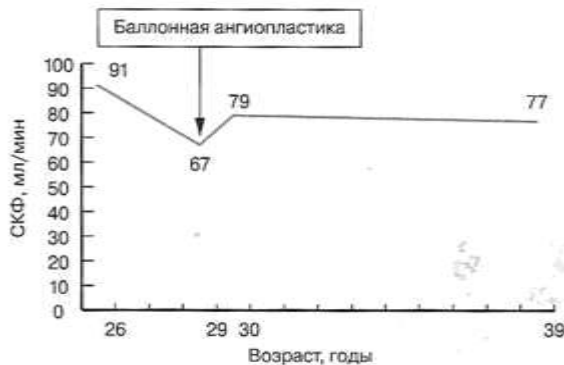
Через год после реваскуляризации было выполнено плановое обследование пациентки. При измерении в лечебном учреждении АД составило 149/95 мм рт.ст. (*рис. 2*).

Результаты суточного мониторинга АД: в дневные часы среднее систолическое АД (САД) – 148 мм рт.ст., среднее диастолическое АД (ДАД) – 97 мм рт.ст.; в ночные часы среднее САД – 138 мм рт.ст., среднее ДАД – 89 мм рт.ст.; суточный индекс – 6,7 (non-dipper).

Креатинин крови – 85,2 мкмоль/л, СКФ – 79 мл/мин. При дуплексном сканировании ПА был выявлен стеноз обеих ПА (55%). По данным эхокардиографии, индекс массы миокарда левого желудочка равнялся 114 г/м².

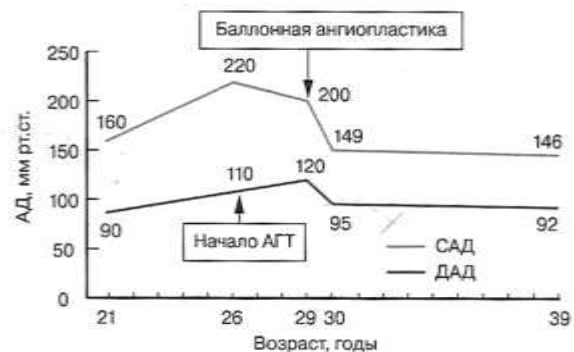
В последующие годы пациентка чувствовала себя относительно удовлетворительно, рекомендации по 3-компонентной АГТ и мерам немедикаментозного лечения выполняла нерегулярно: при хорошем самочувствии принимала 2 препарата из рекомендованных, чередуя их сочетания. Данные домашнего измерения АД показали колебания САД в пределах 136–150 мм рт.ст., ДАД – 85–95 мм рт.ст. Редко, в основном на фоне стресса и при изменении метеоусловий,

Рис. 1. Значения скорости клубочковой фильтрации у пациентки X до и после баллонной ангиопластики



Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Рис. 2. Систолическое и диастолическое артериальное давление у пациентки X. до и после баллонной ангиопластики



Примечание: АД – артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; АГТ – антигипертензивная терапия.

пациентка отмечала ухудшение самочувствия, обусловленное головной болью при кратковременном повышении АД до 180/100 мм рт.ст.

При амбулаторном обследовании через 10 лет после выполнения баллонной ангиопластики (39 лет) проведенное суточное мониторирование АД дало следующие результаты: дневное среднее САД – 145 мм рт.ст., ДАД – 98 мм рт.ст.; ночное среднее САД – 132 мм рт.ст., ДАД – 91 мм рт.ст.; суточный профиль АД соответствовал pop-dipрег (суточный индекс – 8,96). При измерении в лечебном учреждении АД составило 146/92 мм рт.ст. Оценка состояния органов-мишеней показала, что выраженность гипертрофии миокарда левого желудочка не изменилась (индекс массы миокарда левого желудочка – 112 г/м²), гипертоническая ангиопатия соответствовала 1-й стадии. По данным дуплексного сканирования, ПА были проходимы, в устье кровотоков не нарушен, стеноз средней трети правой ПА – 60%, левой – 55%, без признаков дистального дефицита. Креатинин крови – 83 мкмоль/л, СКФ – 77 мл/мин. Результат исследования ренина крови в горизонтальном положении показал превышение нормального значения до 49,0 мкМЕд/мл (норма 2,8–39,9). Вероятно, в данном случае целесообразно выполнение баллонной ангиопластики и правой ПА, но пациентка от предложенного хирургического вмешательства отказывается, ссылаясь на хорошее самочувствие.

ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном наблюдении ФМД ПА была диагностирована через 10 лет после манифестации заболевания, несмотря на наличие таких

признаков настороженности в отношении РВГ, как дебют АГ в возрасте моложе 30 лет и рефрактерность к АГТ. Причиной поздней диагностики ФМД ПА является отсутствие активного врачебного поиска при обращении на уровне амбулаторного звена: при нормальных данных УЗИ почек и отсутствии мочевого синдрома исключается почечный генез АГ. При этом не учитывается то обстоятельство, что исследования, включенные в стандарт обследования пациента с АГ (прежде всего общий анализ мочи, креатинин крови, УЗИ почек), не имеют диагностической значимости при выявлении РВГ на ранних этапах ее развития. Только при прогрессировании стеноза можно ожидать асимметрии размеров почек, появления протенинурии и снижения СКФ.

В данном случае после реваскуляризации не была достигнута нормализация АД, и у пациентки сохраняется потребность в АГТ. С учетом несвоевременной диагностики РВГ такой результат представляется вполне закономерным. В то же время нельзя не отметить, что использование баллонной ангиопластики способствовало лучшему контролю АГ (см. рис. 2). Важно и то, что за период наблюдения после реваскуляризации почек не было обнаружено прогрессирования поражения органов-мишеней, а оценка динамики СКФ после баллонной ангиопластики демонстрирует улучшение и сохранение почечной функции на протяжении 10-летнего периода наблюдения (см. рис. 1). Возможно, что при более высокой приверженности лечению и согласии больной на проведение баллонной ангиопластики правой ПА результаты интервенционного вмешательства оказались бы лучше.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Slovit D.P. Fibromuscular dysplasia. N Engl J Med. 2004; 350(18): 1862–71. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMra032393>.
2. Bumpus S.M., Kuck C., Heidt S.T. et al. Diagnosed and living with fibromuscular dysplasia: A qualitative Inquiry. Vasc Med. 2016; 21(6): 539–46. <https://dx.doi.org/10.1177/1358863X16668419>.
3. Нефрология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.М. Шиловой, А.В. Смирнова, Н.Л. Козловской. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2016; с. 449–460. [Nephrology. Clinical guidelines. Ed. by Shilov E.M., Smirnov A.V., Kozlovskaya N.L. Moscow: GEOTAR-Media. 2016; pp. 449–460 (In Russ.)]. ISBN: 978-5-9704-3714-8.
4. Olin J.W., Froehlich J., Gu X. et al. The United States Registry for fibromuscular dysplasia: Results in the first 447 patients. Circulation. 2012; 125(25): 3182–90. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.091223>.
5. Zeller T. Renal artery stenosis: Epidemiology, clinical manifestation, and percutaneous endovascular therapy. J Interv Cardiol. 2005; 18(6): 497–506. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1540-8183.2005.00092.x>.
6. Степаненко А.Б., Чарчян Э.Р., Генс А.П. с соавт. Хирургическое лечение фиброзно-мышечной дисплазии. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2015; (9): 21–27. [Stepanenko A.B., Charchyan E.R., Gens A.P. et al. Surgical treatment of fibromuscular dysplasia. Khirurgiia. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Surgery. Journal named after N.I. Pirogov. 2015; (9): 21–27 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.17116/hirurgia2015921-27>. EDN: VKHJED.
7. Яицкий Н.А., Семенов Д.В., Игнашов А.М. с соавт. Хирургическое лечение фибромукулярной дисплазии у взрослых. Вестник хирургии имени И.И. Грекова. 2010; 169(4): 44–48. [Yaitskiy N.A., Semenov D.V., Ignashov A.M. et al. Surgical treatment of fibromuscular dysplasia in adults. Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova = Herald of Surgery named after I.I. Grekov. 2010; 169(4): 44–48 (In Russ.)]. EDN: MSUTLJ.
8. Sharma A.M., Kline B. The United States registry for fibromuscular dysplasia: new findings and breaking myths. Tech Vasc Interv Radiol. 2014; 17(4): 258–63. <https://dx.doi.org/10.1053/j.tvir.2014.11.007>.

Поступила/Received: 18.11.2022

Принята в печать/Accepted: 18.04.2023

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

Елена Викторовна Яковлева, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России. Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112. E-mail: elenaviktorova@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6700-8531>

Елена Викторовна Волошинова, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России. Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112. E-mail: Kgt.sgmu1@yandex.ru.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6883-0567>

Мария Александровна Тяпкина, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России. Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112. E-mail: Kgt.sgmu1@yandex.ru.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1860-3171>

Виолетта Игоревна Махина, врач-нефролог отделения нефрологии ГУЗ «Областная клиническая больница», г. Саратов. Адрес: 410053, г. Саратов, микрорайон Смирновское ущелье, д. 1. E-mail: violettamakhina@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8080-7063>

ABOUT THE AUTHORS:

Elena V. Yakovleva, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of hospital therapy, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 410012, Saratov, 112 Bolshaya Kazachya Str. E-mail: elenaviktorova@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6700-8531>

Elena V. Voloshinova, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of hospital therapy, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 410012, Saratov, 112 Bolshaya Kazachya Str. E-mail: Kgt.sgmu1@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6883-0567>

María A. Tyapkina, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of hospital therapy, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 410012, Saratov, 112 Bolshaya Kazachya Str. E-mail: Kgt.sgmu1@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1860-3171>

Violetta I. Makhina, nephrologist at the Department of nephrology, Regional Clinical Hospital (Saratov). Address: 410053, Saratov, 1 Microrayon Smirnovskoe Ushelje Str. E-mail: violettamakhina@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8080-7063>

©И.З. Гайдукова, В.И. Мазуров, О.В. Инамова, А.Ю. Цинзерлинг, Р.А. Башкинов, 2023

УВЕЛИЧЕНИЕ СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ НА ФОНЕ НОРМАЛИЗАЦИИ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ СЫВОРОТКИ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ ВЫСОКОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА – КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

И.З. ГАЙДУКОВА^{1,2}, В.И. МАЗУРОВ^{1,2}, О.В. ИНАМОВА^{1,2}, А.Ю. ЦИНЗЕРЛИНГ^{1,2}, Р.А. БАШКИНОВ^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

²СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25», г. Санкт-Петербург



Аннотация. Повышение уровня мочевой кислоты сыворотки крови служит независимым фактором сердечно-сосудистого риска.

Цель работы – описание случаев увеличения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) 3С стадии с высоким сердечно-сосудистым риском на фоне стойкой нормализации уровня мочевой кислоты сыворотки крови, обусловленной приемом фебуксостата.

Материал и методы. Мы наблюдали пациентов 1958 и 1943 г.р., у которых в течение 5 и 8 лет отмечалось уменьшение СКФ до 37 и 38,9 мл/мин/1,73 м² соответственно.

Результаты. Генез поражения почек у пациентов был комплексный – в обоих случаях имели место артериальная гипертензия, сахарный диабет, распространенный атеросклероз, ожирение, дислипидемия. Уровень мочевой кислоты сыворотки крови у обоих наблюдаемых превышал 500 мкмоль/л в течение не менее 5 лет. Нефриты, другие аутоиммунные и воспалительные заболевания как причина ХБП отсутствовали. Результатами назначения на фоне низкопуриновой и низкокалорийной диеты фебуксостата (80/120 мг/сут) стали нормализация уровня мочевой кислоты, уменьшение массы тела, стабилизация артериального давления со снижением потребности в антигипертензивной терапии, что в комплексе привело к устойчивому увеличению СКФ с 37 и 38,9 до 55 и 64,4 мл/мин/1,73 м² соответственно.

Заключение. Стойкая нормализация уровня мочевой кислоты сыворотки крови может ассоциироваться со снижением выраженности ХБП у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска при условии отсутствия первичного поражения почек, приведшего к гиперурикемии.

Ключевые слова: гиперурикемия, мочевая кислота, подагра, сердечно-сосудистый риск, хроническая болезнь почек, уратснижающая терапия, фебуксостат.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: И.З. Гайдукова, В.И. Мазуров, О.В. Инамова, А.Ю. Цинзерлинг, Р.А. Башкинов. Увеличение скорости клубочковой фильтрации на фоне нормализации мочевой кислоты сыворотки крови у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска – клинические наблюдения. Терапия. 2023; 9(3):141–147.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.3.141-147>

INCREASING OF GLOMERULAR FILTRATION RATE IN THE SETTING OF SERUM URIC ACID NORMALIZATION IN HIGH CARDIOVASCULAR RISK PATIENTS – CLINICAL OBSERVATIONS

GAYDUKOVA I.Z.^{1,2}, MAZUROV V.I.^{1,2}, INAMOVA O.V.^{1,2}, ZINSERLING A.YU.^{1,2}, BASHKINOV R.A.^{1,2}

¹I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg

²Clinical Rheumatological Hospital No. 25, Saint Petersburg

Abstract. An increase in serum uric acid is an independent cardiovascular risk factor.

The aim: to describe cases of glomerular filtration rate (GFR) increasing in patients with chronic kidney disease (CKD) stage 3C with a high cardiovascular risk in the setting of persistent normalization of the level of uric acid in the blood serum due to febuxostat intake.

Material and methods. We observed patients born in 1958 and 1943 who had a decrease in GFR to 37 and 38,9 ml/min/1,73 m² during 5 and 8 years, respectively.

Results. The genesis of kidney damage in patients was complex – in both cases there was arterial hypertension, diabetes mellitus, widespread atherosclerosis, obesity, dyslipidemia. The level of uric acid in the blood serum of both observed persons exceeded 500 μmol/l for at least 5 years. Nephritis, other autoimmune and inflammatory diseases as the cause of CKD were absent. The results of prescribing febuxostat (80/120 mg/day) against the background of a low-purine and low-calorie diet were the normalization of uric acid levels, a decrease in body weight, stabilization of blood pressure with a decrease in the need for antihypertensive therapy, which in combination led to a steady increase in GFR from 37 and 38,9 to 55 and 64.4 ml/min/1,73 m², respectively.

Conclusion. Persistent normalization of serum uric acid levels may be associated with a decrease in the severity of CKD in patients with high cardiovascular risk, in case there is no primary kidney damage leading to hyperuricemia.

Key words: hyperuricemia, uric acid, gout, cardiovascular risk, chronic kidney disease, urate-lowering therapy, febuxostat.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Gaydukova I.Z., Mazurov V.I., Inamova O.V., Zinserling A.Yu., Bashkinov R.A. Increasing of glomerular filtration rate in the setting of serum uric acid normalization in high cardiovascular risk patients – clinical observations.

Therapy. 2023; 9(3): 141–147.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.3.141-147>

ВВЕДЕНИЕ

Повышение уровня мочевой кислоты сыворотки крови служит независимым фактором сердечно-сосудистого риска, способствующим развитию дисфункции эндотелия и быстрому прогрессированию всех составляющих метаболического синдрома [1, 2]. Известно, что повышение уровня мочевой кислоты ассоциировано с хронической болезнью почек [1, 2]. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) связано с нарастанием гиперурикемии, а кристаллизация мочевой кислоты приводит к поражению как клубочкового, так и канальцевого аппарата почки и снижению СКФ, в еще большей степени повышая сердечно-сосудистый риск [3–5]. При этом отсутствие подагрического артрита у пациента с гиперурикемией не исключает увеличения кардиоваскулярного риска и риска поражения почек [2, 3]. Судя по данным литературных источников, критическими фактором поражения сосудов и почек является кристаллизация мочевой кислоты. Она, в свою очередь, зависит от многих условий, ведущим из которых является уровень самой мочевой кислоты [3–5].

В настоящий момент остается неясным, может ли нормализация уровня мочевой кислоты приводить к снижению сердечно-сосудистого риска и может ли на фоне улучшения функции почек снижаться суммарный риск кардиоваскулярных осложнений у этой категории пациентов [6–8]. Отсутствует и четкое понимание того, когда и при

каких условиях необходимо лекарственное вмешательство при наличии бессимптомной гиперурикемии [6–9].

В крупных исследованиях уратснижающего лечения с применением фебуксостата и аллопуринола получены довольно разноречивые результаты [9]; это может быть обусловлено проблемой множественных сравнений в больших выборках, а также с тем, что в этих работах анализировались возможности улучшения функции почек при использовании уратснижающей терапии без контроля ее эффективности с точки зрения достижения целевого уровня мочевой кислоты. Поэтому в большинстве исследований не указано, на фоне какого целевого уровня мочевой кислоты проводился анализ динамики СКФ.

Отдельный фактор, определяющий отсутствие нормализации функции почек на фоне снижения уровня мочевой кислоты, – наличие первичной причины их поражения (например, волчаночного нефрита, АНЦА-васкулитов и др.). Мы понимаем, что в этом случае восстановление утраченной функции невозможно, так как гиперурикемия здесь выступает не причиной, а следствием хронической болезни почек (ХБП).

С учетом указанных выше факторов представляется актуальным отслеживание клинических случаев, в которых наблюдалось увеличение СКФ при нормализации мочевой кислоты сыворотки крови.

Цель представленной работы – описание клинических случаев увеличения СКФ у пациентов с

ХБП 3С стадии с высоким сердечно-сосудистым риском на фоне стойкой нормализации уровня мочевой кислоты сыворотки крови, обусловленной приемом фебуксостата.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

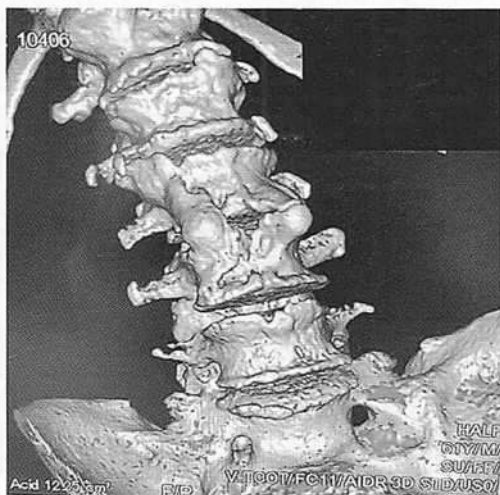
Проведен анализ медицинской документации пациентов с бессимптомной гиперурикемией, наблюдавшейся не менее 5 лет. За бессимптомную гиперурикемию принималось зафиксированное более двух раз с интервалом более чем 1 мес, повышение уровня мочевой кислоты более 360 мкмоль/л. Расчет СКФ и определение стадий ХБП выполнялись в соответствии с рекомендациями KDIGO (2012).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Мы наблюдали двух пациентов с однотипной клинической ситуацией, у которых, по данным медицинской документации, мочевая кислота крови была повышена (>500 мкмоль/л) в течение не менее 5 лет. В этот же период времени у обоих пациентов наблюдалось снижение СКФ до 3С стадии ХБП. Патология почек в рамках системных аутоиммунных и воспалительных заболеваний была исключена.

Также у обоих участников наблюдения клинически и по результатам ультразвукового исследования (УЗИ) первого плюснефалангового сустава была исключена подагра. Пациенту 1958 г.р. была выполнена двуэнергетическая компьютерная томография, подтвердившая отложение кристаллов мочевой кислоты в мягких тканях паравerteбральной области и костей таза (рис.). Клинико-

Рис. Отложение кристаллов мочевой кислоты в паравerteбральных областях и области костей таза по данным двуэнергетической компьютерной томографии (публикуется с разрешения исследованного пациента)



демографические характеристики исследованных пациентов представлены в таблице 1.

В общем анализе мочи у обоих пациентов значимых изменений выявлено не было, наблюдалась протеинурия, не превышающая 0,3 г/л. При УЗИ почек патологических изменений также не обнаружено; результат дуплексного исследования почечных артерий – без патологии.

Пациенты постоянно соблюдали низкоуглеводную диету с учетом наличия у них сахарного диабета 2-го типа и получали антигипертензивную терапию – ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов, бета-блокаторы, мочегонные препараты

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики наблюдавшихся пациентов

Показатель	Пациент 1	Пациент 2
Год рождения	1958	1943
Возраст на момент начала уратснижающего лечения, лет	61	75
Пол	Мужской	Мужской
Курение	В анамнезе	В анамнезе
Индекс массы тела, кг/м ²	38,2	31,8
Артериальная гипертензия	Контролируемая	Контролируемая
ИБС	ИБС 2 ФК	ИБС 2 ФК
Атеросклероз	Да	Да
Дислипидемия	Да	Да
Общий холестерин*, ммоль/л	6,7	7,2
ХС ЛПНП*, ммоль/л	3,85	3,88
ХС ЛПВП*, ммоль/л	1,24	1,1
Триглицериды*, ммоль/л	1,1	0,75
Гликированный гемоглобин*, %	6,9	7,2
Неалкогольная жировая болезнь печени (жировой гепатоз)	Да	Да
Максимальный уровень мочевой кислоты сыворотки крови до лечения, мкмоль/л	628	599
Минимальный уровень мочевой кислоты сыворотки крови до лечения, мкмоль/л	548	534
СКФ до лечения, мл/мин/1,73 м ²	37	38,9

Примечание: * – перед началом лечения уратснижающим препаратом.

ИБС – ишемическая болезнь сердца; ФК – функциональный класс; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; СКФ – скорость клубочковой фильтрации (СКФ-EPI).

(индапамид), статины (аторвастатин), метформин (1000 мг/сут). На момент начала уратснижающей терапии у наблюдавшихся имела место контролируемая артериальная гипертензия.

С учетом высокого риска сердечно-сосудистых осложнений пациентам был назначен фебуксостат (выбор препарата определялся с учетом мнения пациентов, не имевших возможность должным образом титровать дозу аллопуринола). Оба участника исходно получали фебуксостат в дозе 80 мг/сут, которая для достижения целевого уровня на 3 мес была увеличена до 120 мг/сут со снижением до исходной дозировки в последующем. За 6 мес лечения пациенты достигли уровня мочевой кислоты менее 360 мкмоль/л. Однако с учетом наличия у них высокого сердечно-сосудистого риска целевым было решено считать уровень этого биомаркера ≤ 300 мкмоль/л. Указанная концентрация мочевой кислоты была достигнута в течение 12 и 9 мес с момента назначения фебуксостата соответственно (табл. 2).

На фоне комплексного лечения с применением фебуксостата у пациентов наблюдалось снижение массы тела, уменьшение потребности в антигипертензивных препаратах (снижение дозировок ингибиторов АПФ вдвое от исходных), увеличение толерантности к физическим нагрузкам (с 3 до 6 тыс шагов в среднем в сутки, по оценкам с помощью шагомера).

На фоне нормализации мочевой кислоты было установлено и постепенное улучшение функции почек (увеличение СКФ, см. табл. 2).

Оба пациента констатировали улучшение общего состояния своего здоровья по 10-балльной шкале, где 0 – абсолютное здоровье, а 10 – наихудшее состояние болезни. Пациент 1958 г.р. отметил снижение влияния болезни на жизнь с 7 до 3 баллов, пациент 1943 г.р. – с 8 до 5 баллов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные нами сходные клинические ситуации показывают возможность увеличения СКФ за счет коррекции уровня мочевой кислоты и других факторов сердечно-сосудистого риска. Причиной ХБП у обоих пациентов, по-видимому, является комплексное воздействие факторов сердечно-сосудистого риска на клубочковый и канальцевый аппарат почек. Указанное предположение основано на наших знаниях о патогенетических механизмах развития клубочковой и канальцевой дисфункций у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском, среди которых немаловажную роль играет повышение уровня мочевой кислоты крови [4, 5, 10, 11].

Тот факт, что снижение уровня мочевой кислоты на фоне комплексного лечения с применением фебуксостата привело к постепенному увеличению СКФ и уменьшению потребности в антигипертензивных препаратах, косвенно подтверждает данные экспериментальных исследований, демонстрирующих способность мочевой кислоты оказывать прямое повреждающее воздействие на эндотелий клубочкового аппарата почек и канальцевый аппарат [4, 5, 10, 11]. Наше наблюдение показывает, что такие изменения могут быть частично обратимыми.

Полученные результаты противоречат общим результатам плацебо-контролируемого исследования, выполненного Kimura K. et al. (2018), где было продемонстрировано отсутствие статистически достоверной разницы в изменении СКФ у пациентов, получавших фебуксостат [12]. Однако следует отметить, что в указанное исследование включали пациентов с любыми причинами ХБП и гиперурикемии, т.е. не исключено, что часть из них имела первичные причины поражения почек, отличные от гиперурикемии. В такой ситуации ждать улуч-

Таблица 2. Динамика уровня мочевой кислоты сыворотки крови, скорости клубочковой фильтрации и индекса массы тела у наблюдавшихся пациентов на фоне комплексного лечения с применением диеты и фебуксостата

Показатель	До лечения	1 мес лечения	3 мес лечения	6 мес лечения	9 мес лечения	12 мес лечения	24 мес лечения
Пациент 1, 1958 г. р.							
Мочевая кислота, ммоль/л	628	497	421	343	310	280	228
СКФ, мл/мин	37	44	54	55	55	55	58
ИМТ, кг/м ²	38,2	36,9	36	35,1	33,6	31,4	29,9
Пациент 2, 1943 г. р.							
Мочевая кислота, ммоль/л	599	492	447	359	290	312	268
СКФ, мл/мин	42	44	44	48	52	54	57
ИМТ, кг/м ²	31,1	30,6	28,9	28,6	28	28,6	28,9

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ИМТ – индекс массы тела.

шения функции почек не следует, так как снижение их функции поддерживается неметаболической причиной. Подобное заключение делают и сами авторы обсуждаемой работы: так, в группах фебуксостата и плацебо показана разноплановая динамика СКФ (увеличение этого показателя в группе фебуксостата и уменьшение в группе плацебо). Кроме того, в приведенном исследовании в подгруппе пациентов без значимой протеинурии были достигнуты статистически значимые различия в изменении СКФ между фебуксостатом и плацебо, и это опять же подтверждает постулат о том, что увеличения СКФ следует ждать при проведении уратснижающего лечения только тогда, когда нет других (вне метаболического синдрома) факторов повреждения клубочкового или канальцевого аппаратов почек [12].

Результаты других клинических исследований и метаанализов свидетельствуют, что интервенции с применением уратснижающего лечения, включающего фебуксостат, имеют преимущество перед отсутствием вмешательства в отношении улучшения СКФ [13]. К примеру, в метаанализе Gherghina M.E. et al. (2019), охватившем 11 клинических исследований с 1317 участниками, было продемонстрировано, что прием фебуксостата не только значимо снижает уровень мочевой кислоты, но и ассоциируется с более высокой СКФ (средний уровень 2,36 мл/мин/1,73 м²; 95% доверительный интервал: 1,62–6,33) у пациентов с 3 и 4 стадиями ХБП по сравнению с группой плацебо [11].

В свою очередь, в многоцентровом 36-месячном наблюдении Verdoux H. et al. (2019), включившем 1070 пациентов старшей возрастной категории с высоким риском сердечно-сосудистых катастроф и гиперурикемией, в группе пациентов, получавших фебуксостат, прогрессирование микроальбуминурии, протеинурии и повышение креатинина отмечалось значимо реже. Более того, у пациентов, находившихся на уратснижающей терапии этим препаратом, не наблюдалось и прогрессирования ХБП [14]. Hsu Y.O. et al. выявили снижение на фоне приема фебуксостата риска трансформации преддиализной ХБП в диализную у пациентов с 5-й стадией этого заболевания [15].

В 2018 г. было опубликовано исследование CARES, показавшее повышение риска смерти от всех причин в группе фебуксостата по сравнению с аллопуринолом [16]. Однако к представленным данным следует относиться очень осторожно по двум причинам. Во-первых, в CARES имела место необычно высокая частота выбываний участников из исследования (56,6% в режиме исследования и 46% в ходе наблюдения), во-вторых же, не исключено, что врачи назначали фебуксостат преимущественно пациентам, имеющим ограничения к применению аллопуринола, что и определило повышение риска смерти от всех причин.

В этом плане показательны результаты метаанализа 17 исследований, выполненного Zhao L. et al. (2020): в нем было установлено отсутствие различий в сердечно-сосудистой и общей смертности пациентов, получающих фебуксостат и аллопуринол [17].

Возвращаясь к обсуждению полученных нами результатов лечения в сравнении с представленными литературными данными, необходимо остановиться на том, что результативность уратснижающей терапии в плане улучшения функции почек зависит не от самого факта применения препаратов, снижающих мочевую кислоту, а от их эффективности. В представленных нами случаях четко прослеживается взаимосвязь между уровнем мочевой кислоты и СКФ, причем оптимальный эффект был достигнут нами после снижения мочевой кислоты <300 мкмоль/л. Получение такого результата потребовало временного увеличения дозы фебуксостата до 120 мг/сут. В большинстве публикаций, демонстрирующих влияние фебуксостата на СКФ, не указано, какое число пациентов достигло того или иного целевого уровня мочевой кислоты сыворотки крови и насколько стойким был эффект лечения [11, 13–16]. Это обстоятельство может объяснить недостижение улучшения почечной функции пациентами, у которых гиперурикемия не разрешилась или у которых улучшение пуринового обмена носило нестойкий характер.

Добавим, что на результатах ряда исследований могло негативно сказаться отсутствие комплексного воздействия на факторы сердечно-сосудистого риска, т.е. проведение уратснижающей терапии без одновременной коррекции образа жизни, пищевых привычек, дислипидемии и артериальной гипертензии [2, 9, 17, 18]. В представленных же нами наблюдениях указанные комплексные меры были назначены кардиологом и эндокринологом за несколько месяцев до начала уратснижающего лечения. В целом при лечении пациентов высокого сердечно-сосудистого риска эффективность терапии определяется сочетанным влиянием немедикаментозных и медикаментозных мер на коррекцию факторов риска, при этом достижение должного уратснижающего эффекта, как и нормализация СКФ у лиц с высоким уровнем мочевой кислоты, без назначения уратснижающих лекарственных препаратов (в нашем варианте — фебуксостата) невозможно [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные нами наблюдения иллюстрируют возможность улучшения почечной функции на фоне стойкой нормализации уровня мочевой кислоты крови у пациентов с ХБП 3С и высоким сердечно-сосудистым риском при использовании комплексного лечения, включающего фебуксостат.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кобалава Ж.Д., Троицкая Е.А. Бессимптомная гиперурикемия и риск развития сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. *Кардиология*. 2020; 60(10): 113–121. [Kobalava Zh.D., Troitskaya E.A. Asymptomatic hyperuricemia and risk of cardiovascular and renal diseases. *Kardiologiya = Cardiology*. 2020; 60(10): 113–121 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18087/cardio.2020.10.n1153>. EDN: NTGBVB.
2. Мазуров В.И., Башкинов Р.А., Гайдукова И.З., Фонтуренко А.Ю. Влияние бессимптомной гиперурикемии на коморбидные заболевания и возможности ее коррекции. *Русский медицинский журнал*. 2021; 29(7): 24–30. [Mazurov V.I., Bashkinov R.A., Gaydukova I.Z., Fonturenko A.Yu. The effect of asymptomatic hyperuricemia on comorbidities and the possibility of its correction. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2021; 29(7): 24–30 (In Russ.)]. EDN: EZWQOD.
3. Yip K., Cohen R.E., Pillinger M.H. Asymptomatic hyperuricemia: Is it really asymptomatic? *Curr Opin Rheumatol*. 2020; 32(1): 71–79. <https://dx.doi.org/10.1097/BOR.0000000000000679>.
4. Yu W., Cheng J.D. Uric acid and cardiovascular disease: An update from molecular mechanism to clinical perspective. *Front Pharmacol*. 2020; 11: 582680. <https://dx.doi.org/10.3389/fphar.2020.582680>.
5. Sellmayr M., Hernandez Petzsche M.R., Ma Q. Only hyperuricemia with crystalluria, but not asymptomatic hyperuricemia, drives progression of chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2020; 31(12): 2773–92. <https://dx.doi.org/10.1681/ASN.2020040523>.
6. Petreski T., Ekart R., Hojs R., Bevc S. Hyperuricemia, the heart, and the kidneys – to treat or not to treat? *Ren Fail*. 2020; 42(1): 978–86. <https://dx.doi.org/10.1080/0886022X.2020.1822185>.
7. Chales G. How should we manage asymptomatic hyperuricemia? *Joint Bone Spine*. 2019; 86(4): 437–43. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.10.004>.
8. Paul B.J., Anoopkumar K., Krishnan V. Asymptomatic hyperuricemia: Is it time to intervene? *Clin Rheumatol*. 2017; 36(12): 2637–44. <https://dx.doi.org/10.1007/s10067-017-3851-y>.
9. Кобалава Ж.Д., Троицкая Е.А. Бессимптомная гиперурикемия: подходы к лечению в аспекте риска развития сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. *Кардиология*. 2020; 60(12): 104–109. [Kobalava Zh.D., Troitskaya E.A. Asymptomatic hyperuricemia: Treatment approaches according to the risk of cardiovascular and renal events. *Kardiologiya = Cardiology*. 2020; 60(12): 104–109 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18087/cardio.2020.12.n1158>. EDN: SSVIVJ.
10. Waheed Y., Yang F., Sun D. Role of asymptomatic hyperuricemia in the progression of chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Korean J Intern Med*. 2021; 36(6): 1281–93. <https://dx.doi.org/10.3904/kjim.2020.340>.
11. Gherghina M.E., Peride I., Tiglis M. et al. Uric acid and oxidative stress-relationship with cardiovascular, metabolic, and renal impairment. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(6): 3188. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms23063188>.
12. Kimura K., Hosoya T., Uchida S. et al.; FEATHER Study Investigators. Febuxostat therapy for patients with stage 3 CKD and asymptomatic hyperuricemia: A randomized trial. *Am J Kidney Dis*. 2018; 72(6): 798–810. <https://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.06.028>.
13. Lee T.H., Chen J.-J., Wu C.-Y. et al. Hyperuricemia and progression of chronic kidney disease: A review from physiology and pathogenesis to the role of urate-lowering therapy. *Diagnostics (Basel)*. 2021; 11(9): 1674. <https://dx.doi.org/10.3390/diagnostics11091674>.
14. Verdoux H., Pambrun E., Tournier M. et al. Multi-trajectories of antidepressant and antipsychotic use: A 11-year naturalistic study in a community-based sample. *Acta Psychiatr Scand*. 2019; 139(6): 536–47. <https://dx.doi.org/10.1111/acps.13020>.
15. Hsu Y.O., Wu I.W., Chang S.H. et al. Comparative renoprotective effect of febuxostat and allopurinol in predialysis stage 5 chronic kidney disease patients: A Nationwide Database analysis. *Clin Pharmacol Ther*. 2020; 107(5): 1159–69. <https://dx.doi.org/10.1002/cpt.1697>.
16. White W.B., Saag K.G., Becker M.A. et al.; CARES Investigators. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med*. 2018; 378(13): 1200–10. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1710895>.
17. Zhao L., Cao L., Zhao T.Y. et al. Cardiovascular events in hyperuricemia population and a cardiovascular benefit-risk assessment of urate-lowering therapies: A systematic review and meta-analysis. *Chin Med J (Engl)*. 2020; 133(8): 982–93. <https://dx.doi.org/10.1097/CM9.0000000000000682>.
18. Zhang S., Wang Y., Cheng J. et al. Hyperuricemia and cardiovascular disease. *Curr Pharm Des*. 2019; 25(6): 700–9. <https://dx.doi.org/10.2174/1381612825666190408122557>.
19. Kuma A., Mafune K., Uchino B. et al. Alteration of normal level of serum urate may contribute to decrease in estimated glomerular filtration rate decline in healthy Japanese men. *Ren Fail*. 2021; 43(1): 1408–15. <https://dx.doi.org/10.1080/0886022X.2021.1988969>.

Поступила/Received: 06.02.2023

Принята в печать/Accepted: 07.04.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Инна Зурабиевна Гайдукова, д.м.н., зам. директора НИИ ревматологии, профессор кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. Адрес: 191014, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: ubp1976@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3500-7256>. SPIN-код: 3083-7996

Вадим Иванович Мазуров, д.м.н., профессор, академик РАН, главный научный консультант, директор НИИ ревматологии, зав. кафедрой терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, руководитель центра аутоиммунных заболеваний СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25», заслуженный деятель науки РФ. Адрес: 191014, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: maz.nwgtm@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>. SPIN-код: 6823-5482

Оксана Владимировна Инамова, к.м.н., главный врач СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25», зам. директора НИИ ревматологии, ассистент кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. Адрес: 191014, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: b25@zdrav.spb.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9126-3639>

Александра Юрьевна Цинзерлинг, врач-ревматолог СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25», старший лаборант/соискатель кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. Адрес: 191014, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: aleksa.fonturenko@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4860-0518>

Роман Андреевич Башкинов, аспирант кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, врач-ревматолог СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25». Адрес: 191014, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: bashkinov-roman@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9344-1304>

ABOUT THE AUTHORS:

Inna Z. Gaydukova, Dr. med. habil., deputy director of the Research Institute of Rheumatology, professor of the Department of therapy, rheumatology, examination of temporary disability and quality of medical care named after E.E. Eichwald, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 191014, Saint Petersburg, 41 Kirochnaya Str. E-mail: ubp1976@list.ru.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3500-7256>. SPIN-code: 3083-7996

Vadim I. Mazurov, Dr. med. habil., professor, academician of RAS, chief scientific consultant, director of the Research Institute of Rheumatology, head of the Department of therapy, rheumatology, examination of temporary disability and quality of medical care named after E.E. Eichwald, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, head of the center for autoimmune diseases of Clinical Rheumatological Hospital No. 25, Honored Scientist of the Russian Federation. Address: 191014, Saint Petersburg, 41 Kirochnaya Str. E-mail: maz.nwgmud@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>. SPIN-code: 6823-5482

Oksana V. Inamova, PhD in Medicine, chief physician of Clinical Rheumatological Hospital No. 25, deputy director of the Research Institute of Rheumatology, assistant at the Department of therapy, rheumatology, examination of temporary disability and quality of medical care named after E.E. Eichwald, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 191014, Saint Petersburg, 41 Kirochnaya Str. E-mail: b25@zdrav.spb.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9126-3639>

Alexandra Yu. Tsinzerling, rheumatologist at Clinical Rheumatological Hospital No. 25, senior laboratory assistant/competitor at the Department of therapy, rheumatology, examination of temporary disability and quality of medical care named after E.E. Eichwald, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 191014, Saint Petersburg, 41 Kirochnaya Str. E-mail: aleksa.fonturenko@mail.ru.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4860-0518>

Roman A. Bashkinov, postgraduate student of the Department of therapy, rheumatology, examination of temporary disability and quality of medical care named after E.E. Eichwald, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, rheumatologist at Clinical Rheumatological Hospital No. 25. Address: 191014, Saint Petersburg, 41 Kirochnaya Str. E-mail: bashkinov-roman@mail.ru.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9344-1304>

© Коллектив авторов, 2023

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ БИОАКТИВНОГО КОНЦЕНТРАТА МЕЛКИХ МОРСКИХ РЫБ У ПАЦИЕНТОВ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ОСТЕОАРТРИТОМ КОЛЕННОГО СУСТАВА И ВЫСОКОЙ КОМОРБИДНОСТЬЮ

О.С. МАЛЫШЕНКО¹, Е.А. ТАСКИНА², Т.А. РАСКИНА¹, Ю.В. АВЕРКИЕВА¹, Е.В. УСОВА¹, М.В. КОРОЛЕВА¹, М.В. ЛЕТАЕВА¹

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», г. Москва



Аннотация. Остеоартрит (ОА) на сегодняшний день является наиболее распространенным заболеванием и основной причиной боли и инвалидности у пациентов пожилого и старческого возраста. Нерациональная терапия ОА на фоне коморбидности приводит к увеличению числа нежелательных явлений и усугублению течения сопутствующих заболеваний.

Цели исследования: основная – оценить безопасность биоактивного концентрата мелких морских рыб (БКММР) у пациентов старческого возраста с остеоартритом коленного сустава и высокой коморбидностью; дополнительная – оценить эффективность терапии в течение периода наблюдения.

Материал и методы. В исследование было включено 20 пациентов с ОА коленного сустава, средний возраст которых равнялся 77,6 (75,8; 80,5) лет. Больные получали инъекции БКММР ежедневно по 1 мл внутримышечно курсами по 20 дней с 6-месячным интервалом (в сумме 2 курса). Эффективность терапии оценивалась по ВАШ и индексу WOMAC, безопасность препарата – на основании клинических и лабораторных показателей в течение всего периода наблюдения.

Результаты. У пациентов старческого возраста с ОА коленного сустава выявлен высокий уровень коморбидности – 5,4±0,8 заболеваний. К концу первого курса терапии БКММР было установлено статистически значимое снижение суммарного индекса WOMAC и существенное уменьшение боли по ВАШ. Положительная динамика сохранялась на протяжении всего периода наблюдения. Серьезных нежелательных явлений и клинически значимых изменений лабораторных показателей за весь период наблюдения выявлено не было.

Заключение. Результаты исследования демонстрируют эффективность БКММР у больных с ОА коленного сустава и подтверждают безопасность его применения у пациентов старческого возраста с высокой коморбидностью, что позволяет рассматривать его в качестве препарата первой линии в комплексной терапии ОА.

Ключевые слова: остеоартрит, коморбидность, старческий возраст, биоактивный концентрат мелких морских рыб, безопасность терапии.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: О.С. Малышенко, Е.А. Таскина, Т.А. Раскина, Ю.В. Аверкиева, Е.В. Усова, М.В. Королева, М.В. Летаева. Оценка безопасности биоактивного концентрата мелких морских рыб у пациентов старческого возраста с остеоартритом коленного сустава и высокой коморбидностью. Терапия. 2023; 9(3): 148–155.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.3.148-155>

EVALUATION OF SAFETY OF BIOACTIVE CONCENTRATE OF SMALL MARINE FISH IN SENILE PATIENTS WITH KNEE OSTEOARTHRITIS AND HIGH COMORBIDITY RATES

MALYSHENKO O.S.¹, TASKINA E.A.², RASKINA T.A.¹, AVERKIEVA YU.V.¹, USOVA E.V.¹, KOROLEVA M.V.¹, LETAEVA M.V.¹

¹Kemerovo State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia

²V.A. Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology, Moscow

Abstract. Nowadays osteoarthritis (OA) is the most common disease and a major cause of pain and disability in elderly and senile patients. Irrational therapy of OA on the basis of comorbidity leads to increase in the number of adverse events and aggravation of the course of concomitant diseases.

Aims of the research: main is to evaluate the safety of a bioactive concentrate of small marine fish (BCSMF) in senile patients with knee osteoarthritis and high comorbidity; additional one – to evaluate the effectiveness of therapy during the observation period.

Material and methods. 20 patients with OA of the knee joint, whose mean age was 77,6 (75,8; 80,5) years old were involved in the study. They received injections of BCSMF daily, 1 ml intramuscularly, in courses of 20 days with a 6-month interval (2 courses in total). The effectiveness of therapy was assessed by VAS and the WOMAC index, the safety of the drug was assessed based on clinical and laboratory parameters throughout the total observation period.

Results. Elderly patients with OA of knee joint showed a high level of comorbidity – about 5,4±0,8 diseases. By the end of the first course of therapy with BCSMF, a statistically significant decrease in the total WOMAC index and a significant decrease in pain according to VAS were found. Positive dynamics preserved throughout the total observation period. Serious adverse events and clinically significant changes in laboratory parameters were not detected during the total period of observation.

Conclusion. The results of the study demonstrate the effectiveness of BCSMF in patients with knee joint OA and confirm the safety of its use in senile patients with high comorbidity, which allows it to be considered as a first-line drug in the complex treatment of OA.

Key words: osteoarthritis, comorbidity, senile age, bioactive concentrate of small marine fish, safety of therapy.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Malyshenko O.S., Taskina E.A., Raskina T.A., Averkieva Yu.V., Usova E.V., Koroleva M.V., Letaeva M.V. Evaluation of safety of bioactive concentrate of small marine fish in senile patients with knee osteoarthritis and high comorbidity rates.

Therapy. 2023; 9(3): 148–155.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.3.148-155>

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) – одна из наиболее важных медико-социальных мировых проблем в связи с высокой распространенностью и существенными затратами на преодоление его последствий. Это заболевание приводит к значительному ухудшению качества жизни, временной и стойкой утрате трудоспособности, уверенно занимая одну из лидирующих позиций в структуре причин инвалидизации населения. По последним данным, наличие ОА в 1,6 раза увеличивает риск общей смертности [1]. В 2018 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) [2] причислило ОА к серьезным заболеваниям, требующим как можно более ранней диагностики и адекватной терапии [3].

ОА ассоциирован с коморбидностью и полипрагмазией, что ухудшает течение и прогноз заболевания и ограничивает назначение лекарственных средств [4, 5]. Именно структура коморбидности определяет высокий риск смерти в популяции, увеличение числа госпитализаций, нарушение физического и психического здоровья, исход заболевания и более низкие показатели качества жизни. Систематический обзор и метаанализ 42 наблюдательных исследований продемонстрировали, что общая распространенность любого хронического заболевания среди лиц с ОА составила 66%: у 29% пациентов имелось одно сопутствующее заболева-

ние, у 25% – 2, а у 24% – более 3. Наиболее часто регистрировалась патология сердечно-сосудистой (35%), скелетно-мышечной (34%) и нервной системы (30%), а также верхних отделов желудочно-кишечного тракта (19%). Ведущими хроническими заболеваниями были артериальная гипертензия (АГ) (50%), дислипидемия (48%), боли в спине (33%), заболевания щитовидной железы (26%) и депрессия (17%) [4].

У пациентов с ОА и высокой коморбидностью выбор терапии должен основываться на использовании наиболее безопасных препаратов, персонализированном подходе при оценке риска развития побочных эффектов, назначении минимально эффективных доз и локальных форм лекарственных средств в сочетании с нефармакологическими методами терапии [6]. Поиск высокоэффективного лекарственного препарата с благоприятным профилем безопасности, соответствующий современным принципам лечения ОА, остается актуальной задачей [7].

В настоящее время, к сожалению, так и не решена проблема лечения больных пожилого и старческого возраста, которые в связи с высокой коморбидностью вынуждены получать большое количество лекарственных средств. Так, у лиц 60–69 лет полипрагмазия встречается в 7,4–28,6%, в возрасте ≥80 лет – в 18,6–51,8% случаев. Пациентам старших возрастных групп при наличии двух сопутствующих заболеваний в 20,8% случаев одновременно

назначаются от 4 до 9 препаратов и в 1,1% — от 10 и более; пациентам с шестью и более сопутствующими заболеваниями — 47,7 и 41,7% соответственно [7]. При назначении лекарств в гериатрической практике необходимо помнить, что у пожилых людей более высока вероятность возникновения серьезных нежелательных явлений (НЯ) и непрогнозируемых лекарственных взаимодействий из-за полипрагмазии и физиологических изменений организма. Исследования, проведенные в разных странах мира, свидетельствуют, что НЯ при приеме одного лекарственного средства у пожилых возникают в 10%, при приеме более 10 препаратов — практически в 100% случаев, а летальность при этом приближается к 10% [7]. В процессе старения угнетается ферментативная активность печени, уменьшаются клубочковая фильтрация и содержание жидкости и мышечной массы, изменяется чувствительность рецепторов, снижается холинергическая передача, повышается проницаемость гематоэнцефалического барьера. Эти особенности организма приводят к изменению фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств, значительно повышая частоту развития НЯ.

В условиях реальной клинической практики существуют лекарственные препараты, отличающиеся благоприятным профилем безопасности, применение которых позволяет достигать терапевтического эффекта у пациентов с ОА и коморбидными заболеваниями.

Медикаментозная терапия ОА, согласно последним рекомендациям ESCEO [8] и Федеральным клиническим рекомендациям [9], включает в первую очередь применение симптоматических препаратов замедленного действия (Symptomatic Slow Activity Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA), которые считаются препаратами выбора при терапии ОА, в том числе при наличии противопоказаний для назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), поскольку участвуют в подавлении катаболического воспаления, лежащего в основе прогрессирования ОА, и обладают собственным анальгетическим эффектом [10]. В России на протяжении длительного времени в лечении ОА используется оригинальный стандартизированный биоактивный концентрат мелких морских рыб (БКММР), также относящийся к SYSADOA.

Несмотря на длительную историю изучения и большое количество работ, посвященных оценке эффективности и безопасности применения БКММР у пациентов с ОА коленного сустава, безусловный интерес представляет изучение особенностей фармакотерапии пациентов разных возрастных групп.

Цели исследования:

- основная — оценить эффективность и безопасность БКММР у пациентов старческого воз-

раста с ОА коленного сустава и высокой коморбидностью;

- дополнительная — оценить эффективность терапии в течение периода наблюдения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 20 больных с диагнозом ОА коленного сустава, установленным в соответствии с критериями ACR и подтвержденным рентгенологическим исследованием, которые наблюдались врачом-ревматологом в амбулаторных условиях с января 2021 г. по декабрь 2022 г. Средний возраст обследованных равнялся 77,6 (75,8; 80,5) лет.

Длительность исследования составила 12 мес, число визитов — 3: В0 — день 1 (визит включения в исследование и начала терапии); В1 — 21-й день терапии, В2 — через 12 мес от начала лечения.

Критерии включения: подписанное информированное согласие на участие в исследовании, пациенты в возрасте от 75 лет и старше с ОА коленного сустава по критериям ACR (1986 г.), с болью в коленном суставе не менее 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), II или III рентгенологической стадией по Келлгрэну—Лоуренсу, потребностью в приеме НПВП в стабильной дозе не менее 30 дней в предшествующие 3 мес.

Критерии невключения: аллергические реакции на морепродукты, остеонекроз суставных поверхностей, внутрисуставное введение любых препаратов в течение предшествующих 6 нед, прием SYSADOA менее чем за 3 мес до начала исследования, травмы и/или операции на коленном суставе в анамнезе, непереносимость компонентов, входящих в состав БКММР.

Работа была одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России. Исследование выполнялось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта (с изменениями от 2013 г.).

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в *таблице 1*.

У всех пациентов был проведен анализ коморбидной патологии (*табл. 2*). Ведущее место в структуре сопутствующих заболеваний занимали болезни сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия (90,0%), стенокардия напряжения (60,0%) и хроническая сердечная недостаточность (60,0%). Несколько реже встречались хронический пиелонефрит (55,0%), желчнокаменная болезнь (35,0%), хроническая обструктивная болезнь легких (30,0%), ожирение (30,0%), сахарный диабет 2-го типа (25,0%). В среднем у одного больного

было зарегистрировано 5,4+0,8 коморбидных заболеваний.

Влияние коморбидной патологии на отдаленный прогноз оценивалось с помощью индекса коморбидности Charlson. Этот индекс представляет собой балльную оценку (от 0 до 40) наличия сопутствующих заболеваний и используется для прогноза 10-летней летальности, которая в отсутствие коморбидности составляет 12%, при 1–2 баллах – 26%, 3–4 баллах – 52%, ≥5 баллах – 85%.

Лекарственную терапию для лечения коморбидной патологии получали все участники исследования. Установлено, что пациенты принимали 5,2±1,3 различных препаратов, что указывает на наличие у них полипрагмазии. Наиболее часто больным назначались блокаторы ренин-ангиотензиновой системы – 12 (60,0%), диуретики – 8 (40,0%), антитромботические (антикоагулянты и антиагреганты) – 7 (35,0%), бета-адреноблокато-

ры – 6 (65,8%), антагонисты кальция – 6 (30,0%), агонисты имидазолиновых рецепторов – 5 (25,0%), пероральные сахароснижающие препараты (метформин) – 4 (20,0%), ингибиторы протонной помпы совместно с приемом НПВП – 20 (100%).

Все пациенты получали инъекции БКММР ежедневно по 1 мл внутримышечно курсами по 20 дней с 6-месячным интервалом (в сумме 2 курса).

Эффективность терапии оценивалась на всех визитах с помощью индекса WOMAC, позволяющего самому пациенту указать выраженность симптомов ОА (боль, скованность, функциональная активность) с использованием ВАШ. Ответом на проводимую терапию считалось уменьшение боли по ВАШ на ≥20% от исходного уровня.

На каждом визите проводился сбор жалоб и анамнеза, оценивались объективный статус, интенсивность болевого синдрома, потребность в приеме НПВП, переносимость проводимой терапии и

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с остеоартритом, включенных в исследование

Показатель	Значение
Количество больных, n (%)	20 (100%)
Мужчины, n (%)	7 (35,0%)
Женщины, n (%)	13 (65,0%)
Возраст, годы, Me (Q1; Q4)	77,6 (75,8; 80,5)
Окружность талии, см, Me (Q1; Q4)	88,5 (75,4; 92,1)
Окружность бедер, см, Me (Q1; Q4)	108,8 (96,3; 110,4)
ИМТ, кг/м ² , Me (Q1; Q4)	26,8 (22,3; 30,8)
Рентгенологическая стадия по Kellgren–Lawrence, n (%)	II 12 (60,0%) III 8 (40,0%)
Продолжительность ОА, годы, Me (Q1; Q4)	6,1 (4,2; 12; 1)
Синовиты, n (%)	3 (15%)
ФК, n (%)	2 11 (55,0%) 3 9 (45,0%)
ВАШ, мм, Me (Q1; Q4)	59,8 (49,6; 72,8)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ОА – остеоартрит; ФК – функциональный класс; ВАШ – визуальная аналоговая шкала.

Таблица 2. Структура коморбидной патологии у включенных в исследование пациентов с остеоартритом коленного сустава

МКБ-10	Коморбидные заболевания	Количество больных (n=20)	
		Абс.	%
I.10–15	Артериальная гипертензия	18	90,0
I.63.3	Острые нарушения мозгового кровообращения	3	15,0
I.20	Стенокардия напряжения I–III функционального класса	12	60,0
I.49	Нарушения ритма и проводимости	4	20,0
I.50	Хроническая сердечная недостаточность I–III функционального класса (НУНА)	12	60,0
I.21	Инфаркт миокарда	1	5,0
I.83.9	Варикозная болезнь	4	20,0
E.65–68	Ожирение	6	30,0
E.10	Сахарный диабет 2-го типа	5	25,0
J.44	Хроническая обструктивная болезнь легких	6	30,0
K.25	Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	1	5,0
K.81	Хронический холецистит	6	30,0
K.86	Хронический панкреатит	5	25,0
K.80	Желчнокаменная болезнь	7	35,0
N.20	Мочекаменная болезнь	4	20,0
N.10	Хронический пиелонефрит	11	55,0

динамика лабораторных показателей (общий анализ крови, глюкоза, общий холестерин, АСТ, АЛТ, креатинин с расчетом СКФ).

Статистический анализ проводился с помощью программного пакета STATISTICA версии 6.1.478.0 для Windows компании StatSoft, Inc. (США). Полученные результаты были обработаны непараметрическими и параметрическими методами. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Установлено, что на фоне приема БКММР у подавляющего большинства больных отмечалось существенное уменьшение боли по шкале ВАШ. Так, количество пациентов, ответивших на терапию уменьшением боли в коленном суставе по ВАШ на 20% и более, к В1 составило 13 (65,0%), к В2 – 12 (60,0%) человек.

Выявлено статистически значимое снижение суммарного индекса WOMAC на всех визитах по сравнению с показателями, полученными при включении пациента в исследование: В0 – $1125 \pm 135,0$, В1 – $647 \pm 229,0$, В2 – $642 \pm 224,0$ ($p \leq 0,001$).

2

Улучшение самочувствия больных привело к существенному уменьшению потребности в НПВП. Исходно, с учетом выраженного болевого синдрома, все участники исследования были вынуждены использовать эту группу препаратов. К В1 отказались от приема НПВП 6 (30,0%), к В2 – 7 (35,0%) пациентов. Статистически значимое снижение количества дней приема НПВП было достигнуто через 12 мес после начала терапии и составило 5 (0; 10) дней за 1 мес против 14 (7; 15) дней на момент начала исследования ($p=0,005$).

Индекс Charlson составил 1–2 балла у 2 (10,0%) пациентов, 3–4 балла – у 14 (70,0%), ≥ 5 баллов – у 4 (20,0%), что свидетельствует о 26; 52 и 85% вероятности наступления смерти в ближайшие 10 лет соответственно (при отсутствии коморбидности – 12%).

Клинически значимых изменений основных гематологических и биохимических показателей за весь период исследования зарегистрировано не было (табл. 3).

Наблюдалось однократное повышение уровня АЛТ и АСТ у 2 (10,0%) больных на В2. Значения указанных лабораторных показателей не превышали верхнюю границу нормы более чем в 2 раза, что не потребовало отмены или коррекции лечения.

У 2 (10,0%) пациентов с сахарным диабетом 2-го типа была зарегистрирована декомпенсация заболевания, что потребовало консультации эндокринолога и коррекции сахароснижающей терапии. Однако у остальных пациентов, как с этим заболеванием, так и без установленного диагноза, не отмечалось клинически значимого повышения глюкозы. Эти данные подчеркивают безопасность терапии БКММР и указывают на возможность назначения препарата пациентам с сахарным диабетом 2-го типа.

Повышение артериального давления (АД) было выявлено у 4 (20,0%) участников исследования, из них у 1 (5,0%) пациента после первой инъекции имело лишь кратковременное однократное повышение АД не более чем на 10% от исходных цифр, не потребовавшее коррекции антигипертензивной терапии и купировавшееся приемом моксонидина 0,2 мг. У 1 (5,0%) больного произошла декомпенсация артериальной гипертензии, что потребовало коррекции антигипертензивной терапии.

О появлении головокружения на В1 сообщил 1 (5,0%) участник исследования. На В2: наличие головной боли отметили 2 (10,0%) пациента, в одном случае (5,0%) был зафиксирован дискомфорт в эпигастрии и тошнота. Данные явления, по мнению пациентов, не были связаны с приемом исследуемого препарата. Указанные симптомы носили кратковременный характер, разрешились самостоятельно и не потребовали изменения или отмены терапии.

За время наблюдения не наблюдалось случаев аллергических и местных реакций на введение препарата. У одного пациента была выявлена болезненность в месте постановки инъекции.

Серьезных НЯ за весь период наблюдения зарегистрировано не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

В России широко применяется многокомпонентный препарат из группы SYSADOA – ориги-

Таблица 3. Динамика лабораторных показателей у включенных в исследование больных с остеоартритом коленного сустава

Показатель	Номер визита			p В0 vs В1	p В0 vs В2
	В0	В1	В2		
АЛТ, Ед/л, Ме (Q1; Q4)	39,4 [36,7; 40,8]	44,2 [37,1; 45,2]	43,4 [35,8; 44,2]	0,091	0,182
АСТ, Ед/л, Ме (Q1; Q4)	38,2 [37,3; 41,2]	42,4 [37,4; 44,5]	40,8 [35,6; 41,8]	0,082	0,179
Глюкоза крови, ммоль/л, М±SD	5,7±1,2	6,3±1,4	5,6±1,0	0,923	0,873
Общий холестерин, ммоль/л, М±SD	6,08±1,8	6,10±1,3	5,98±1,7	0,941	0,756
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , Ме (Q1; Q4)	63,3 [52,4; 66,3]	60,1 [48,3; 63,8]	67,2 [56,3; 68,8]	0,076	0,068

Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

нальный препарат Алфлутоп®, представляющий собой стандартизированный раствор для инъекций на основе БКММР. Действие его хорошо изучено в доклинических исследованиях *in vivo* на различных животных моделях и *in vitro*.

Согласно результатам исследований, препарат демонстрирует интегрированное влияние на патологические процессы, специфичные для ОА: замедляет деградацию хрящевой ткани (ингибирование экспрессии протеаз и гиалуронидазы); интенсифицирует анаболические процессы (увеличение синтеза аттрекана и гиалуроновой кислоты); обладает противовоспалительным эффектом (угнетение высвобождения интерлейкинов 6 и 8, сосудистого эндотелиального фактора роста, подавление экспрессии циклооксигеназы-2, регуляция экспрессии генов провоспалительных цитокинов); оказывает антиоксидантное действие; влияет на фосфорно-кальциевый обмен (уменьшение резорбции кости и снижение потери ионов кальция) [11].

Эффективность и безопасность препарата Алфлутоп® подтверждена многочисленными доклиническими и рандомизированными клиническими исследованиями. Так, в работах Л.И. Алексеевой с соавт. продемонстрирована высокая безопасность БКММР у пациентов с ОА коленного сустава [11, 12]. За двухлетний период лечения серьезных НЯ на фоне его применения зарегистрировано не было. Отмечались лишь единичные случаи клинически незначимых измене-

ний АЛТ, АСТ, гамма-глутамилтранспептидазы и повышение уровня глюкозы, которые не потребовали отмены препарата.

Относительная безопасность применения БКММР была показана и в исследовании Л.К. Пешехоновой с соавт., в котором наблюдались единичные НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта. НЯ (гастралгия, тошнота, диарея и метеоризм) были легкими и купировались симптоматическими лекарственными средствами [13].

Высокий профиль нефробезопасности препарата Алфлутоп® продемонстрирован в работе Н.В. Ворониной с соавт.: в когорте пациентов с ОА коленного сустава и сопутствующей ХБП I–II стадии нефротоксические эффекты при применении БКММР отсутствовали [14].

Несмотря на то что речь идет об использовании многочисленных инъекций, местные НЯ при введении БКММР развиваются редко (в среднем у 1–13% пациентов). Чаще всего отмечается возникновение боли в месте инъекции, которая не требует назначения анальгетиков и отмены терапии [15].

Результаты настоящего исследования, выполненного на когорте пациентов старческого возраста с высокой коморбидностью, свидетельствуют об отсутствии клинически значимых НЯ при применении БКММР и вполне согласуются с данными ранее выполненных работ.

АЛФЛУТОП

ЗДОРОВЬЕ СУСТАВОВ В НАДЕЖНЫХ РУКАХ







↓ СНИЖАЕТ ЧИСЛО
ОБОСТРЕНИЙ БОЛИ И
ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ОА*

• ЕДИНСТВЕННЫЙ
БИОАКТИВНЫЙ
КОНЦЕНТРАТ
ИЗМЕРЯЕМОЙ
ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ*

• ОБШИРНАЯ
ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ
БАЗА
В 6 КЛ. РАБОТАХ КОНТРОЛЬНЫЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ*

• 90% ПАЦИЕНТОВ
ПРИВЕРЖЕНЫ
К ТЕРАПИИ АЛФЛУТОП®*








БИОТЕННО
ALFLUTOP RU
ЗДОРОВЬЕ СУСТАВОВ В НАДЕЖНЫХ РУКАХ

ТЭБС, Москва,
ул. Шабардина, д. 15, стр. 4,
тел. +7 (495) 64-34-74



* Согласно результатам 600 исследований (в том числе рандомизированный контроль) и 2000 лет опыта применения препарата Алфлутоп® (в том числе в рамках клинических исследований) препарат Алфлутоп® (в том числе в рамках клинических исследований) является единственным биологически активным концентратом из хрящевой ткани, который не только не повреждает, но и способствует восстановлению хрящевой ткани. В соответствии с данными клинических исследований (в том числе рандомизированных) препарат Алфлутоп® способствует снижению боли и прогрессированию ОА, а также улучшает качество жизни пациентов с ОА коленного сустава. Препараты Алфлутоп® (в том числе в рамках клинических исследований) являются единственным биологически активным концентратом из хрящевой ткани, который не только не повреждает, но и способствует восстановлению хрящевой ткани. В соответствии с данными клинических исследований (в том числе рандомизированных) препарат Алфлутоп® способствует снижению боли и прогрессированию ОА, а также улучшает качество жизни пациентов с ОА коленного сустава. Препараты Алфлутоп® (в том числе в рамках клинических исследований) являются единственным биологически активным концентратом из хрящевой ткани, который не только не повреждает, но и способствует восстановлению хрящевой ткани. В соответствии с данными клинических исследований (в том числе рандомизированных) препарат Алфлутоп® способствует снижению боли и прогрессированию ОА, а также улучшает качество жизни пациентов с ОА коленного сустава.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования демонстрируют эффективность БКММР у больных с ОА коленного сустава и подтвержда-

ют безопасность его применения у пациентов старческого возраста с высокой коморбидностью, что позволяет рассматривать его в качестве препарата первой линии в комплексной терапии ОА.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cleveland R.J., Nelson A.E., Callahan L.F. Knee and hip osteoarthritis as predictors of premature death: a review of the evidence. *Clin Exp Rheumatol.* 2019; 37 Suppl 120(5): 24–30.
2. Wilkie R., Parmar S.S., Blagojevic-Bucknall M. et al. Reasons why osteoarthritis predicts mortality: path analysis within a cox proportional hazards model. *RMD.* 2019; 5(2): e001048. <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2019-00104>.
3. Hawker G.A. Osteoarthritis is a serious disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2019; 37 Suppl 120(5): 3–6.
4. Swain S., Sarmanova A., Coupland C. et al. Comorbidities in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res.* 2020; 72(7): 991–1000. <http://dx.doi.org/10.1002/acr.24008>.
5. Betancourt M., Marachi E., Machado E., de Azevedo e Souza Munhoz M. Detection of possible problematic polypharmacy in patients with osteoarthritis and associated factors. *Osteoarthr Cartil.* 2022; 30: 195–96. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2022.02.262>.
6. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. с соавт. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018; 56(S1): 1–29. [Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T. et al. Rational use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018; 56(S1): 1–29 [In Russ.]]. <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-4-23>. EDN: PCPKRP.
7. Walckiers D., Van der Heyden J., Tafforeau J. Factors associated with excessive polypharmacy in older people. *Arch Public Health.* 2015; 73: 50. <https://dx.doi.org/10.1186/s13690-015-0095-7>.
8. Bruyere O., Honvo G., Veronese N. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2019; 49(3): 337–50. <https://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit>.
9. Клинические рекомендации. Остеоартроз. Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России». 2016. Доступ: https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/osteoartrroz_14116/ [дата обращения – 01.04.2023]. [Clinical guidelines. Osteoarthritis. Association of Rheumatologists of Russia [In Russ.]]. URL: https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/osteoartrroz_14116/ [date of access – 01.04.2023] [In Russ.]].
10. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Клименко А.А. с соавт. Остеоартрит и ассоциированная патология – клинико-патогенетические взаимосвязи. *PMЖ. Медицинское обозрение.* 2019; 3(11–2): 44–47. [Shostak N.A., Pravdyuk N.G., Klimentko A.A. et al. Osteoarthritis and associated pathology-clinical and pathogenetic associations. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoye obozreniye = Russian Medical Journal. Medical Review.* 2019; 3(11–2): 44–47 [In Russ.]]. EDN: UEDLQN.
11. Шарапова Е.П., Алексеева Л.И., Таскина Е.А. с соавт. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом. Сообщение 2: оценка безопасности препарата при различных схемах применения. *Современная ревматология.* 2020; 14(1): 67–73. [Sharapova E.P., Alekseeva L.I., Taskina E.A., et al. A multicenter, prospective, randomized trial of the efficacy and safety of Alflutop® in an alternating dosing regimen versus the standard one. Communication 2: Evaluation of the efficacy of the drug in different use regimens. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2020; 14(1): 67–73 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2020-1-67-73>. EDN: DNDPJB.
12. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Лиля А.М. с соавт. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом. Сообщение 1: оценка эффективности препарата при различных схемах применения. *Современная ревматология.* 2019; 13(3): 51–59. [Alekseeva L.I., Taskina E.A., Lila A.M. et al. A multicenter, prospective, randomized trial of the efficacy and safety of Alflutop® in an alternating dosing regimen versus the standard one. Communication 1: Evaluation of the efficacy of the drug in different treatment regimens. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2019; 13(3): 51–59 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2019-3-51-59>. EDN: YXZKNO.
13. Пешехонова Л.К., Красюков П.А., Пешехонов Д.В. Оценка роли Алфлутопа в терапии остеоартроза: показания, клиническая эффективность, переносимость и влияние на качество жизни. *Медицинский совет.* 2016; (11): 100–104. [Peshekhonomova L.K., Krasuykov P.A., Peshekhonomov D.V. Evaluation of the role of Alflutop in the osteoarthritis treatment: Indications, clinical efficacy, tolerability and impact on quality of life. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2016; (11): 100–104 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2016-11-100-104>. EDN: XDGGZB.
14. Воронина Н.В., Слуцкая Н.П., Маркина О.И. с соавт. Особенности лечения остеоартроза коленных суставов у больных оксалатной нефропатией. *Терапевтический архив.* 2015; 87(4): 62–68. [Voronina N.V., Slutskaia N.P., Markina O.I. et al. Treatment for knee osteoarthritis in patients with oxalate nephropathy. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2015; 87(4): 62–68 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.17116/terarkh201587462-68>. EDN: QIPFKP.
15. Каратеев А.Е. Биоактивный концентрат мелкой морской рыбы: оценка эффективности и безопасности препарата на основании анализа 37 клинических исследований. *Современная ревматология.* 2020; 14(4): 111–124. [Karateev A.E. Bioactive concentrate from small sea fish: Evaluation of the efficacy and safety of the drug on the basis of the analysis of 37 clinical trials. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2020; 14(4): 111–124 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2020-4-111-124>. EDN: JEPKAS.

Поступила/Received: 17.10.2022

Принята в печать/Accepted: 17.04.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ольга Степановна Малышенко, к.м.н., доцент ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а. E-mail: malyshenko.mos@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8272-3736>

Елена Александровна Таскина, к.м.н., старший научный сотрудник отдела метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой». Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. E-mail: braell@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8218-3223>

Татьяна Алексеевна Раскина, д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а. E-mail: rassib@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5804-4298>

Юлия Валерьевна Аверкиева, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а. E-mail: doctor-averkieva@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8020-4545>

Екатерина Владимировна Усова, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а. E-mail: usova.ekaterina.93@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-002-2988-1652>

Марина Валерьевна Королева, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а. E-mail: 576078@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0184-7997>

Марина Васильевна Летаева, к.м.н., доцент ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а. E-mail: letaeva@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3907-7120>

ABOUT THE AUTHORS:

Olga S. Malyshenko, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of propaedeutics of internal diseases, Kemerovo State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 650056, Kemerovo, 22a Voroshilova Str. E-mail: malyshenko.mos@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8272-3736>

Elena A. Taskina, PhD in Medical Sciences, senior researcher of the Department of metabolic diseases of bones and joints, V.A. Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology. Address: 115522, Moscow, 34A Kashirskoe shosse Str. E-mail: braell@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8218-3223>

Tatyana A. Raskina, MD, professor, head of the Department of propaedeutics of internal diseases, Kemerovo State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 650056, Kemerovo, 22a Voroshilova Str. E-mail: rassib@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5804-4298>

Yulia V. Averkieva, PhD in Medical Sciences, assistant at the Department of propaedeutics of internal diseases, Kemerovo State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 650056, Kemerovo, 22a Voroshilova Str. E-mail: doctor-averkieva@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8020-4545>

Ekaterina V. Usova, postgraduate student of the Department of propaedeutics of internal diseases, Kemerovo State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 650056, Kemerovo, 22a Voroshilova Str. E-mail: usova.ekaterina.93@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-002-2988-1652>

Marina V. Koroleva, PhD in Medical Sciences, assistant at the Department of propaedeutics of internal diseases, Kemerovo State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 650056, Kemerovo, 22a Voroshilova Str. E-mail: 576078@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0184-7997>

Marina V. Letaeva, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of propaedeutics of internal diseases, Kemerovo State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 650056, Kemerovo, 22a Voroshilova Str. E-mail: letaeva@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3907-7120>

©О.А. Кисляк, А.А. Микаелян, А.В. Стародубова, С.Д. Косюра, 2023

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ РИСКИ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

О.А. КИСЛЯК¹, А.А. МИКАЕЛЯН¹, А.В. СТАРОДУБОВА^{1,2}, С.Д. КОСЮРА¹¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва²ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи» Минздрава России, г. Москва

Аннотация. В статье обсуждается роль неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у пациентов с ожирением и другими метаболическими нарушениями в формировании рисков развития сахарного диабета 2-го типа (СД 2) и сердечно-сосудистой патологии. Приводятся современные данные о распространенности НАЖБП в России и других странах. Особое внимание уделено оценке этиологических факторов, приводящих к развитию НАЖБП и ее прогрессированию от жирового гепатоза и неалкогольного стеатогепатита до фиброза и цирроза печени. Анализируются результаты клинических исследований последних лет, свидетельствующие о высоком риске развития СД 2 и сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при наличии метаболического синдрома в сочетании с НАЖБП. Представлены подходы к диагностике и лечению пациентов с НАЖБП в соответствии с актуальными рекомендательными и консенсусными документами. Обсуждаются возможности использования урсодезоксихолевой кислоты в комплексной терапии пациентов с метаболическим синдромом, дислипидемией и НАЖБП.

Ключевые слова: ожирение, метаболический синдром, неалкогольная жировая болезнь печени, сердечно-сосудистый риск, урсодезоксихолевая кислота.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: О.А. Кисляк, А.А. Микаелян, А.В. Стародубова, С.Д. Косюра. Сердечно-сосудистые и метаболические риски у пациентов с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени.

Терапия. 2023; 9(3): 156–162.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.3.156-162>

CARDIOVASCULAR AND METABOLIC RISKS IN PATIENTS WITH OBESITY AND NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

KISLYAK O.A.¹, MIKAELIAN A.A.¹, STARODUBOVA A.V.^{1,2}, KOSYURA S.D.¹¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow²Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

Abstract. Article contains the discussion about the role of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients with obesity and other metabolic disorders in the risk of type 2 diabetes mellitus (DM2) and cardiovascular disease development. Modern data on the prevalence of NAFLD in Russia and other countries are presented. Particular attention is paid to the assessment of the etiological factors leading to the development of NAFLD and its progression from fatty hepatitis and non-alcoholic steatohepatitis to fibrosis and cirrhosis of liver. The results of clinical studies from last years, indicating a high risk of DM2 developing and cardiovascular morbidity and mortality in the presence of the metabolic syndrome in combination with NAFLD are analyzed. Approaches to the diagnosis and treatment of NAFLD patients are presented in accordance with current advisory and consensus documents. The possibilities of using ursodeoxycholic acid in the complex therapy of patients with metabolic syndrome, dyslipidemia, and NAFLD are discussed.

Key words: obesity, metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver disease, cardiovascular risk, ursodeoxycholic acid.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Kislyak O.A., Mikaelyan A.A., Starodubova A.V., Kosyura S.D. Cardiovascular and metabolic risks in patients with obesity and non-alcoholic fatty liver disease.

Therapy. 2023; 9(3): 156–162.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.3.156-162>

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение – один из важнейших независимых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). При этом в настоящее время в индустриально развитых странах наблюдается настоящая эпидемия этого заболевания: так, по данным ВОЗ, во многих странах, в том числе в России, избыточная масса тела и ожирение наблюдаются более чем у 50% населения. Значительное увеличение числа людей, страдающих ожирением, является следствием взаимодействия предрасполагающих наследственных и разнообразных социально-экономических, психологических и поведенческих факторов, обусловленных воздействием окружающей среды [1]. Имеется множество доказательств существования тесной связи между ожирением, артериальной гипертензией (АГ), сердечно-сосудистой и общей смертностью [2]. Ожирение ассоциировано с эндотелиальной дисфункцией, дислипидемией, нарушениями углеводного обмена, микроальбуминурией, повышением уровня маркеров воспаления, ремоделированием сосудов, гипертрофией левого желудочка, т.е. практически со всеми факторами риска ССЗ и поражениями органов-мишеней [3].

Особенно неблагоприятной формой ожирения является абдоминальное ожирение (АО), часто сопровождающееся инсулинорезистентностью в варианте метаболического синдрома; диагностические критерии последнего включают наличие АО, АГ, нарушения углеводного обмена, дислипидемию [4]. Хорошо известно, что инсулинорезистентность и АО могут взаимно поддерживать существование друг друга. Например, возникновение инсулинорезистентности и гиперинсулинемии вызывает накопление жира в висцеральной ткани, замедление распада жиров и повышение аппетита. С другой стороны, при развитии АО повышается уровень свободных жирных кислот (СЖК), которые, попадая в печень, снижают чувствительность к инсулину, что и приводит к инсулинорезистентности. Прослеживается отчетливая и тесная связь между АО и активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): в этом случае также наблюдаются взаимопотенцирующие влияния. Так, установлено, что в адипоцитах пациентов с АО и инсулинорезистентностью происходит

интенсивная экспрессия генов рецепторов АТ₁, что ведет ко всем известным неблагоприятным эффектам ангиотензина II на сердечно-сосудистую систему, почки, фибринолиз и др. и лучше всего объясняет повышенный риск ССЗ у пациентов с ожирением. В то же время повышение активности ангиотензина II влечет за собой торможение пролиферации и дифференцировки адипоцитов, что располагает к формированию и/или прогрессированию висцерального ожирения.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

В последние годы большой интерес вызывает еще одно состояние, ассоциированное с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом, – неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Ее распространенность в разных странах мира достаточно высока и при этом имеет тенденцию к возрастанию. В США и Северной Америке встречаемость НАЖБП составляет от 21 до 24%, в странах Азии – от 20 до 27%, в России – от 27 до 37% [5–7].

Современный взгляд на НАЖБП изложен в международных консенсусных документах [8, 9]. НАЖБП связывают с наличием у пациентов метаболических нарушений, прежде всего избыточной массы тела или ожирения и сахарного диабета 2-го типа (СД 2), но также признается возможность возникновения этого заболевания у пациентов без ожирения и диабета, но с наличием как минимум двух метаболических факторов риска независимо от индекса массы тела (ИМТ). К этим факторам относятся АО с окружностью талии $\geq 102/88$ см для мужчин и женщин; предиабет при нарушении гликемии натощак (НГТ) 5,6–6,9 ммоль/л или нарушении толерантности к глюкозе (НТГ) 7,8–11 ммоль/л или уровне гликированного гемоглобина 5,7–6,4%; артериальное давление $\geq 130/85$ мм рт.ст. или контролируемая медикаментозной терапией АГ; гипертриглицеридемия 1,7 ммоль/л; снижение липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,3$ ммоль/л у женщин; НОМА индекс $\geq 2,5$; уровень высокочувствительного С-реактивного белка > 2 мг/л. Фактически речь идет о почти полном совпадении критериев

метаболического синдрома, которые были сформулированы еще в 2005 г., и критериев НАЖБП [4, 10]. Не удивительно, что такое совпадение подходов к метаболическому синдрому и характеристикам пациентов, у которых устанавливается диагноз НАЖБП, способствовало появлению нового термина «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени» (МАЗБП). Можно согласиться с тем, что это понятие в большей степени отражает как те процессы, которые ведут к НАЖБП, так и те ассоциации, которые необходимо учитывать при постановке этого диагноза. Следует, однако, отметить, что соотношение пациентов с ожирением и избыточной массой тела к лицам без увеличения ИМТ может существенно отличаться в популяциях. Так, при оценке более чем 10 млн пациентов в 24 странах 40,8% из них не имели ожирения, и только у 19,2% была нормальная масса тела; это лишний раз подчеркивает определяющее значение именно АО в сочетании с кластером факторов метаболических нарушений для диагностики метаболического синдрома, в том числе с наличием НАЖБП [11]. Патогенетически НАЖБП тесно связана с СД 2 и метаболическим синдромом, поскольку ведущую роль в ее развитии играет инсулинорезистентность, которая у лиц с генетической предрасположенностью вызывает дисбаланс в виде повышения поступления свободных жирных кислот (СЖК) в печень, нарушения процессов бета-окисления и активации липолиза. Определенную роль в развитии этих процессов играет состав кишечной микробиоты, особенности питания и другие факторы. Это в конечном счете приводит к повреждению клеток печени (согласно теории «множественных ударов»), продукции провоспалительных цитокинов, способствующих развитию воспаления. С морфологической точки зрения НАЖБП представлена стеатозом и неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ). Критерием наличия НАЖБП на стадии стеатоза служит содержание более чем в 5% гепатоцитов липидных включений в виде жировой дистрофии. Стеатоз считается относительно благоприятной формой НАЖБП, характеризующейся низкой степенью прогрессирования (только у 4% пациентов развивается цирроз печени). При НАСГ, помимо стеатоза гепатоцитов, имеется воспалительная инфильтрация с фиброзом или без него. Прогноз при этой форме НАЖБП значительно хуже, чем при стеатозе, так как в течение жизни фиброз и цирроз печени у таких больных возникает в 20% случаев, а гепатоцеллюлярная карцинома — у 1–5% [12, 13].

Существуют неинвазивные методики выявления НАЖБП, включающие скрининг на это заболевание в виде серологического теста FLI ≥ 60 (Fatty liver index, рассчитывается на основании ОТ, ИМТ и ТГ), УЗИ печени, компьютерной томографии,

магнитно-резонансной томографии, исследования затухания эховолны при помощи Фиброскана с определением показателя CAP ≥ 250 дБ/м (Controlled attenuation parameter), серологический теста на фиброз. Скрининг на НАЖБП проводится у пациентов с ожирением, метаболическим синдромом и СД 2. Серологический тест на фиброз выполняется посредством шкалы оценки фиброза при НАЖБП (NAFLD Fibrosis Score, NFS), которая рассчитывается с помощью калькулятора online на основании возраста, ИМТ, соотношения аспартатаминотрансферазы (АСТ)/аланинаминотрансферазы (АЛТ), количества тромбоцитов, наличия гипергликемии (СД или нарушение толерантности к глюкозе), количества альбумина [7, 14].

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ И РИСК РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

Хорошо известно, что метаболический синдром и в особенности те его варианты, которые сопровождаются предиабетом, характеризуются высоким риском развития СД 2. Однако, как стало недавно ясно, именно наличие НАЖБП определяет максимально высокий риск развития СД 2 у пациентов с метаболическими нарушениями.

Метаанализ 20 клинических исследований, в которые было включено более 100 000 пациентов, находившихся под наблюдением в течение 5 лет, показал, что у пациентов с НАЖБП риск развития СД 2 был в 2 раза больше, чем у лиц без НАЖБП [15].

Еще более впечатляющие результаты были получены при анализе исследований Tubingen Family study and Tubingen Lifestyle Program (TUEF/TULIP) и исследования Whitehall II study. В них были выявлены 6 субфенотипов (кластеров) предиабета с низким и высоким риском развития СД 2 [16]. К трем кластерам с высоким риском были отнесены пациенты с недостаточностью бета-клеток (№ 3), ожирением, инсулинорезистентностью и НАЖБП (№ 5), а также пациенты с жировой висцеральной нефропатией (№ 6). Было установлено, что в течение 10 лет СД 2 развился у 20% в кластере № 6, у 25% в кластере №3, и у 50% больных с НАЖБП (кластер № 5). В течение 20 лет СД 2 в указанных кластерах развился у 45, 50 и 75% пациентов соответственно. При этом среди кластеров с низким риском развития СД 2 исследователями была выделена группа пациентов с ожирением и АО, но без НАЖБП. У них в течение 10 лет СД2 развился менее чем в 10% случаев, а в течение 20 лет — менее чем в 20%. По сути, эти данные позволили по-иному взглянуть на проблему метаболического синдрома как предиктора развития СД 2, выделив НАЖБП в качестве наиболее значимого паттерна инсулинорезистентности, что,

естественно, требует значительного совершенствования неинвазивной диагностики НАЖБП и распространения ее на всех пациентов с СД и метаболическим синдромом.

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ И КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЙ РИСК

Несмотря на риски, связанные с прогрессированием патологии печени (что прежде всего относится к НАСГ), существует обширная доказательная база, свидетельствующая о том, что НАЖБП ассоциирована в повышенном риском сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Так, 40% смертей пациентов с НАЖБП обусловлены именно кардиоваскулярными причинами, а при наличии фиброза процент сердечно-сосудистых смертей возрастает до 43% при 33-летнем наблюдении [13, 17]. С помощью метаанализа, включившего более 12 000 000 пациентов, было выявлено, что наличие НАЖБП повышает риск как общей, так и кардиоваскулярной смертности [18].

Несмотря на то что повышенные сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность при НАЖБП во многом объясняются их ассоциацией с такими известными факторами риска, как ожирение, нарушения углеводного обмена, дислипидемия и др., в некоторых исследованиях последних лет удалось продемонстрировать, что НАЖБП высту-

пает независимым фактором кардиоваскулярного риска [19]. Кроме того, НАЖБП ассоциирована и с другими факторами сердечно-сосудистого риска (гиперурикемией, низким уровнем витамина D, адипонектина), а также с хронической болезнью почек (ХБП).

В связи с НАЖБП особо следует отметить значение такого фактора риска, как дислипидемия. Как уже говорилось, пациенты с НАЖБП демонстрируют проатерогенный липидный профиль в виде гипертриглицеридемии и снижения ЛПВП. Однако при этом заболевании выявляются и другие липидные маркеры атерогенеза – повышение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и аполипопротеина В (апоВ). Именно при метаболическом синдроме и НАЖБП имеет смысл учитывать такой показатель как липопротеиды невысокой плотности (ЛПнеВП), включающие как общий холестерин, связанный с атерогенным apoB, так и богатые триглицеридами частицы и их ремнанты, которые содержатся в липопротеидах очень низкой плотности (ЛПОНП) [20]. Это нашло отражение в новой модификации системы оценки кардиоваскулярного риска SCORE [21]. Согласно одной из точек зрения, несмотря на то что основной целью гиполипидемической терапии являются ЛПНП, для пациентов с НАЖБП было бы целесообразно ввести и дополнительные цели (ЛПнеВП и apoB) [22].



Помогает:

- ЗАЩИЩАТЬ ПЕЧЕНЬ
- ЗАБОТИТЬСЯ О СОСУДАХ*
- ОБЛЕГЧАТЬ СИМПТОМЫ РЕФЛЮКСА

УРСОСАН® ФОРТЕ

В форме таблеток в дозе 500 мг **БОЛЬШЕ ЧЕМ ГЕПАТОПРОТЕКТОР**

УРСОСАН® – препарат с множественными регуляторными эффектами для патогенетической терапии заболеваний печени, желчевыводящих путей и билиарного рефлюкса.

Способствует комплексному подходу к лечению коморбидных пациентов с НАЖБП на фоне метаболического синдрома.

УРСОСАН® – ЭТАЛОННЫЙ ПРЕПАРАТ УДХК В РОССИИ

- Основные исследования эффективности УДХК в России выполнены именно на препарате Урсосан®.
- Урсосан – лидер врачебных назначений среди препаратов УДХК и гепатопротекторов в России.**

* Мультицентровое исследование РАКУРС, исследование STOP-ЭРБ; Мультицентровое исследование УСПЕХ
** Index «Мониторинг назначений ЛП» 2022

WWW.URSOSAN.RU

PRO.MED.CS
Praha a. s.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

В российской и иностранной медицинской литературе сформулированы основные принципы ведения пациентов с НАЖБП [7, 14, 21, 23]. Прежде всего это методы (диета, прием пробиотиков, физические нагрузки и др.), способствующие нормализации веса, поскольку известно, что снижение массы тела на 5–10% способствует снижению активности патологических процессов при НАЖБП и улучшению таких показателей, как результаты серологического теста FLI (Fatty liver index) и серологического теста NFS. Более того, в ряде случаев на стадии стеатоза такое снижение веса может приводить к исчезновению морфологических критериев НАЖБП.

В качестве диетических мероприятий пациентам с НАЖБП рекомендована средиземноморская диета, характеризующаяся высоким содержанием оливкового масла, овощей, фруктов и орехов, бобовых, цельнозерновых, рыбы и морепродуктов, низкими количествами красного мяса, обработанных пищевых продуктов, сахара и рафинированных углеводов. Также показано увеличение в рационе нерастворимых пищевых волокон с целью уменьшения стеатоза печени и риска ассоциированных метаболических нарушений.

Серологические тесты могут нормализоваться и при использовании лекарств, влияющих на ожирение, например лираглутида, семаглутида, орлистата. В некоторых случаях при значительном ожирении прибегают к бариатрической эндоскопии и хирургии, так как эти методики позволяют добиться существенного снижения массы тела и, как следствие, улучшения состояния печени и показателей серологических тестов на фиброз.

В связи с наличием в структуре метаболического синдрома АГ и дислипидемии, а также ввиду частого сочетания НАЖБП и ССЗ необходимо проводить современное и адекватное лечение этих состояний и заболеваний в соответствии с современными рекомендациями. Речь прежде всего о комбинированной антигипертензивной терапии, применении статинов в максимальной или максимально переносимой дозе. При необходимости, как это рекомендуется для пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска, к лечению добавляются эзетимиб, ингибиторы PCSK9, фибраты.

В комплексную терапию пациентов с НАЖБП рекомендуется включать и препараты, улучшающие функцию печени и печеночный метаболизм, к которым можно отнести витамин Е и урсодезоксихолевую кислоту (УДХК). Токоферол в высоких дозах способен уменьшать выраженность стеатоза и воспаления, однако не оказывает влияния на

фиброз. При этом прием витамина Е сопряжен с высокими рисками геморрагического инсульта и рака простаты у мужчин, что делает его применение нецелесообразным по причинам безопасности.

Наиболее адекватным вариантом лечения пациентов с НАЖБП как на стадии стеатоза, так и НАСГ следует считать назначение УДХК в дозе 10–15 мг/кг/сут с целью нормализации печеночных тестов. УДХК обладает различными плеiotропными эффектами: цитопротективным, антиоксидантным и антифибротическим; кроме того, как показано в эксперименте, она может выводить избыток свободных жирных кислот из гепатоцитов. При длительной терапии УДХК снижаются уровни АЛТ, АСТ, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и билирубина. Так, в метаанализе 12 исследований, в которых УДХК использовалась в рамках монотерапии или в комбинации с другими препаратами в дозе 10–35 мг/кг, она уменьшала уровень АЛТ и выраженность стеатоза [22]. У пациентов с НАЖБП высокого и очень высокого риска независимо от наличия дислипидемии рекомендуется комбинировать терапию статинами с УДХК как для уменьшения возможного гепатотоксического действия статинов, так и усиления их гиполипидемического эффекта. В систематическом обзоре и метаанализе 2018 г. при приеме УДХК от 6 нед до 2 лет был установлен ее эффект в отношении еще одного фактора риска ССЗ — гипергликемии (значимое снижение глюкозы натощак и HbA1c). Таким образом, добавление УДХК рекомендуется и к гипогликемическим препаратам. Важно, что терапия этим лекарственным средством характеризуется хорошей переносимостью и безопасностью.

В российских национальных рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике 2022 г. делается акцент на профилактические возможности УДХК. Особо отмечается польза от применения этого лекарственного средства, продемонстрированная в отечественном исследовании РАКУРС с применением препарата Урсосан и статинов на протяжении 6 мес: на фоне использования этой комбинации наблюдалось уменьшение числа гепатотоксических эффектов статинов и дополнительное снижение уровня атерогенных липидов. Наряду с этим в многоцентровом международном исследовании УСПЕХ при применении УДХК (Урсосан 15 мг/кг/сут) в течение 6 мес было установлено значимое снижение уровня печеночных ферментов, атерогенных липидов и 10-летнего расчетного риска сердечно-сосудистых осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования последних лет свидетельствуют о том, что НАЖБП, занимающая лидирующее

место в структуре заболеваний внутренних органов, представляет собой хроническое заболевание печени метаболического генеза, непосредственно связанное с ожирением, прежде всего абдоминальным, метаболическим синдромом, инсулинорезистентностью и СД 2. НАЖБП и ее варианты в виде стеатоза и НАСГ рассматриваются не только как независимые факторы риска развития и прогрессирования цирроза печени и гепатоцеллюлярной

карциномы, но и как предпосылки развития СД 2 и ССЗ. Своевременная диагностика НАЖБП и комплексное лечение проявлений метаболического синдрома, коррекция дислипидемии, проведение гипотензивной и гипогликемической терапии в сочетании с использованием препаратов УДХК служат необходимыми компонентами превентивной стратегии, цель которой – снижение сердечно-сосудистых и метаболических рисков.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). Adult obesity facts. CDC Published 2020. URL: <https://www.cdc.gov/obesity/data/adult.html> [date of access – 01.04.2023].
2. Flegal K.M., Kit B.K., Orpana H., Graubard B.I. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2013; 309(01): 71–82. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.113905>.
3. Kyle T.K., Dhurandhar E.J., Allison D.B. Regarding obesity as a disease: Evolving policies and their implications. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2016; 45(03): 511–20. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2016.04.004>.
4. Клинические рекомендации. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Минздрав России, Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. 2013. Доступ: https://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav_18042014_Klinicheskie_rekomendacii_Metabolicheskij_sindrom.pdf [дата обращения – 01.04.2023]. [Clinical guidelines. Recommendations for the management of patients with metabolic syndrome. Ministry of Healthcare of Russia, Russian Medical Society for Arterial Hypertension. 2013. URL: https://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav_18042014_Klinicheskie_rekomendacii_Metabolicheskij_sindrom.pdf [date of access – 01.04.2023] [In Russ.]].
5. Kanwal F., Kramer J.R., Duan Z. et al. Trends in the burden of nonalcoholic fatty liver disease in a United States cohort of veterans. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016; 14(02): 301–8.e1–2. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2015.08.010>.
6. Li Z., Xue J., Chen P. et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in mainland of China: A meta-analysis of published studies. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014; 29(1): 42–51. <https://dx.doi.org/10.1111/jgh.12428>.
7. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В. с соавт. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 185(1): 4–52. [Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Turkina S.V. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: Clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021; 185(1): 4–52 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>. EDN: KJLOJV.
8. Eslam M., Sanyal A.J., George J. et al. MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2020; 158(7): 1999–2014.e1. <https://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.312>.
9. Eslam M., Newsome P.N., Sarin S.K. et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020; 73(1): 202–9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039>.
10. Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R. et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute scientific statement. *Circulation*. 2005; 112(17): 2735–52. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404>.
11. Ye Q., Zou B., Yeo Y.H. et al. Global prevalence, incidence, and outcomes of non-obese or lean non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020; 5(8): 739–52. [https://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30077-7](https://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30077-7).
12. Sheka A.C., Adeyi O., Thompson J. et al. Nonalcoholic steatohepatitis: A review. *JAMA*. 2020; 323(12): 1175–83. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.2298>.
13. Maurice J., Manousou P. Non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Med (Lond)*. 2018; 18(3): 245–50. <https://dx.doi.org/10.7861/clinmedicine.18-3-245>.
14. Маевская М.В., Котовская Ю.В., Ивашкин В.Т. с соавт. Национальный консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. Терапевтический архив. 2022; 94(2): 216–253. [Maevskaya M.V., Kotovskaya Yu.V., Ivashkin V.T. et al. The national consensus statement on the management of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease and main comorbidities. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2022; 94(2): 216–253 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.26442/00403660.2022.02.201363>. EDN: CODINB.
15. Ballestri S., Zona S., Targher G. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016; 31(5): 936–44. <https://dx.doi.org/10.1111/jgh.13264>.
16. Wagner R., Heni M., Tabak A.G. et al. Pathophysiology-based subphenotyping of individuals at elevated risk for type 2 diabetes. *Nat Med*. 2021; 27(1): 49–57. <https://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-1116-9>.
17. Ekstedt M., Hagstrom H., Nasr P. et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015; 61(5): 1547–54. <https://dx.doi.org/10.1002/hep.27368>.
18. Quek J., Ng C.H., Tang A.S. et al. Metabolic associated fatty liver disease increases the risk of systemic complications and mortality. A meta-analysis and systematic review of 12620736 individuals. *Endocr Pract*. 2022; 28(7): 667–72. <https://dx.doi.org/10.1016/j.eprac.2022.03.016>.
19. Sinn D.H., Kang D., Chang Y. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and progression of coronary artery calcium score: A retrospective cohort study. *Gut*. 2017; 66(2): 323–29. <https://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2016-311854>.
20. Mach F., Baigent C., Catapano A.L. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020; 41(1): 111–88. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.

21. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. Российское кардиологическое общество, Национальное общество профилактической кардиологии. Доступ: https://scardio.ru/content/Guidelines/Kardiovascular_profilaktika_2022.pdf (дата обращения – 01.04.2023). [Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. Russian Society of Cardiology, National Society of Preventive Cardiology. URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/Kardiovascular_profilaktika_2022.pdf (date of access – 01.04.2023) (In Russ.)].
22. Gorczyca-Glowacka I., Wetnicki M., Mamcarz A. et al. Metabolic associated fatty liver disease and cardiovascular risk: The expert opinion of the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the Polish Cardiac Society. *Kardiol Pol.* 2023; 81(2): 207–14. <https://dx.doi.org/10.33963/KPa2023.0022>.
23. Hashem A., Khalouf A., Acosta A. Management of obesity and nonalcoholic fatty liver disease: A literature review. *Semin Liver Dis* 2021; 41(4): 435–47. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0041-1731704>.

Поступила/Received: 11.11.2022

Принята в печать/Accepted: 11.04.2023

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

Оксана Андреевна Кисляк, д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: kisliakoaf@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2028-8748>

Анжела Артуровна Микаелян, аспирант кафедры факультетской терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: poppysinclair8@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5527-5752>

Антонина Владимировна Стародубова, д.м.н., доцент, зам. директора по научной и лечебной работе, заведующий отделением сердечно-сосудистой патологии и диетотерапии ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи» Минздрава России, профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 109240, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14. E-mail: avs.ion@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9262-9233>

Светлана Дмитриевна Косюра, к.м.н. доцент кафедры факультетской терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: kosyurasd@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2634-8067>

ABOUT THE AUTHORS:

Oksana A. Kislyak, MD, professor, head of the Department of faculty therapy of the faculty of general medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityanova Str. E-mail: kisliakoaf@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2028-8748>

Anzhela A. Mikaelyan, postgraduate student of the Department of faculty therapy of the Faculty of general medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityanova Str. E-mail: poppysinclair8@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5527-5752>

Antonina V. Starodubova, MD, associate professor, deputy director for scientific and medical work, head of the Department of cardiovascular pathology and diet therapy of Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety of the Ministry of Healthcare of Russia, professor of the Department of faculty therapy of the faculty of general medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 109240, Moscow, 2/14 Ustyinsky Drive. E-mail: avs.ion@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9262-9233>

Svetlana D. Kosyura, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of faculty therapy of the Faculty of general medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityanova St. E-mail: kosyurasd@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2634-8067>



ДАЙДЖЕСТ МЕЖРЕГИОНАЛЬНЫХ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ПОД ЭГИДОЙ ИЛИ ПРИ СОУЧАСТИИ РНМОТ (март–апрель 2023 г.)

21 МАРТА, МОСКВА

ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ДНИ ТЕРАПЕВТОВ. ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Во время открытия мероприятия с приветствием к его участникам и гостям обратился главный внештатный специалист-пульмонолог Центрального ФО РФ, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета (МГМСУ) им. А.И. Евдокимова, генеральный секретарь РНМОТ, научный руководитель мероприятия, д.м.н., профессор А.Г. Малявин.

В программе образовательной конференции с докладами выступили доцент кафедры терапии и кардиологии Приволжского исследовательского медицинского университета, к.м.н. Ю.А. Белькин, зав. кафедрой фармакологии с клинической фармакологией Северо-Осетинской государственной медицинской академии (СОГМА), главный внештатный специалист пульмонолог Минздрава РСО–Алания, член президиума РНМОТ, д.м.н., профессор Л.З. Болиева, руководитель отделения профпатологии и врачебно-трудовой экспертизы Московского научно-исследовательского клинического института (МНИКИ) им. М.Ф. Владимирского, д.м.н., профессор С.А. Терпигорев, главный внештатный специалист пульмонолог Центрального ФО РФ, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета

МГМСУ им. А.И. Евдокимова, генеральный секретарь РНМОТ, д.м.н., профессор А.Г. Малявин.

Основными темами докладов были «Пациент с прогрессирующим легочным фиброзом. Что нужно знать терапевту?», «Этиотропная терапия респираторных вирусных инфекций», «Лекарственно-индуцированные заболевания легких», «Интерстициальные заболевания легких. Что нужно знать терапевту?», «Рациональная терапия респираторных вирусных инфекций», «Актуальный подход к терапии симптомов острого ринита», «Лечение непродуктивного кашля».

Сертификаты непрерывного медицинского образования (НМО) с двумя баллами получили 416 практикующих врачей.

30 МАРТА, ВОРОНЕЖ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ РНМОТ «ДИАЛОГИ О ВНУТРЕННЕЙ МЕДИЦИНЕ»

Научно-практическая конференция прошла в гибридном формате, где в качестве соорганизаторов выступили РНМОТ, Европейская феде-



рация внутренней медицины (EFIM), Международное общество внутренней медицины (ISIM), Общество врачей России (ОВР), Департамент здравоохранения Воронежской области и Воронежский государственный медицинский университет (ВГМУ) им. Н.Н. Бурденко.

Мероприятие, проводившееся один день, было аккредитовано в системе НМО и обеспечено шестью кредитами по десяти врачебным специальностям: терапия, лечебное дело, общая врачебная практика (семейная медицина), эндокринология, кардиология, ревматология, неврология, нефрология, пульмонология, клиническая фармакология.

В программе конференции было заявлено девять секций: «Мультиморбидный больной на приеме у терапевта», «Болезни легких в практике терапевта», «Некоторые вопросы о внутренней медицине. Ревматолог – терапевту», «Диалоги о внутренней медицине. Горячие вопросы в практике терапевта», «Актуальные вопросы в лечении заболеваний дыхательных путей», «Диалоги о внутренней медицине. Ревматолог – тера-



певту», «Болезни почек на приеме врача первичного звена», «Кардиологический больной в практике терапевта», «Диалоги о внутренней медицине. Болезни суставов».

В рамках научной программы конференции прошли 9 заседаний в трех залах. На церемонии открытия с приветственным словом выступили проректор по научно-инновационной деятельности ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, зав. кафедрой факультетской терапии, заслуженный изобретатель РФ, член президиума РНМОТ, д.м.н., профессор **А.В. Будневский**, руководитель отдела оказания медицинской помощи взрослому населению, доцент кафедры организации в здравоохранении, к.м.н. **Н.И. Остроушко** (г. Воронеж), главный терапевт департамента здравоохранения Воронежской области, доцент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, к.м.н. **Ю.А. Шарапова**, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, президент РНМОТ, академик РАН, д.м.н., профессор **А.И. Мартынов**.



В конференции приняли участие 1824 слушателя из России, Белоруссии, Кыргызстана и Казахстана. Всего прозвучало 46 докладов лекторов из 8 городов России и Кыргызстана, среди докладчиков 5 членов президиума РНМОТ, 2 члена РАН, 12 профессоров.

31 МАРТА, ЛИПЕЦК

ЦИКЛ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ СЕМИНАРОВ РНМОТ «КОМОРБИДНОСТЬ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ»

На открытии семинара, который проходил в гибридном формате, с приветствием выступили



главный внештатный специалист терапевт Управления здравоохранения Липецкой области, врач высшей категории, к.м.н. **Д.И. Лахин**, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, президент РНМОТ, академик РАН, д.м.н., профессор **А.И. Мартынов**.

В научной программе семинара доклады представили Лахин Дмитрий Иванович, главный внештатный специалист терапевт Управления здравоохранения Липецкой области, врач высшей категории, к.м.н. **Д.И. Лахин**, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, президент РНМОТ, академик РАН, д.м.н., профессор **А.И. Мартынов**, врач-невролог высшей категории, член европейских и российских ассоциаций неврологов **Г.К. Чеснокова**, зав. кафедрой внутренних болезней № 2 Курского государственного медицинско-

го университета, член президиума РНМОТ, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор **В.П. Михин**, зав. кафедрой фармакологии с клинической фармакологией СОГМА, главный внештатный специалист пульмонолог Минздрава РСО—Алания, член Президиума РНМОТ, д.м.н., профессор **Л.З. Болиева**.

Основными темами докладов были «Пациент с болевым синдромом на приеме у терапевта», «Остеоартрит в ежедневной работе врача-терапевта: алгоритм диагностики и выбора терапии в реальной клинической практике», «Основные аспекты терапии остеохондроза позвоночника в рутинной практике врача-терапевта», «Амбулаторный прием пациента с АГ и стенокардией. Какие риски мы можем устранить», «Значимость дефицитов в состоянии пациентов», «Коморбидность аллергического ринита и бронхиальной астмы: возможности эффективной терапии».

Сертификаты НМО с тремя баллами получили 410 практикующих врачей. В фойе мероприятия была развернута выставка фармацевтической компании «Биотехнос», на стенде РНМОТ можно было ознакомиться с официальным изданием общества — журналом «Терапия», выбрав заинтересовавшие номера.

6 АПРЕЛЯ, НИЖНИЙ НОВГОРОД

VII СЪЕЗД ТЕРАПЕВТОВ ПРИВОЛЖСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА

В качестве соорганизаторов съезда, который прошел в гибридном формате, выступили РНМОТ, Европейская феде-

вичного звена, некоторые вопросы», «Коморбидность в клинической практике. Нефролог-терапевту», «На приеме пациент с ИБС: как сохранить жизнь без новых сердечно-сосудистых событий», «Диалоги о внутренней медицине. Гастроэнтеролог-терапевту», «Некоторые вопросы внутренней медицины в практике врача первичного звена»,



рация внутренней медицины (EFIM), Международное общество внутренней медицины (ISIM), Общество врачей России (ОВР).

Научно-образовательное мероприятие проводилось один день, было аккредитовано в системе НМО и обеспечено шестью кредитами по десяти врачевым специальностям: терапия, лечебное дело, общая врачебная практика (семейная медицина), гастроэнтерология, кардиология, клиническая фармакология, ревматология, неврология, нефрология, пульмонология, эндокринология.

В программе съезда было заявлено двенадцать секций: «Некоторые вопросы внутренней медицины на приеме у врача первичного звена», «Мультидисциплинарный больной, вопросы и ответы», «Опасные хроники: многофакторный подход в терапии пациентов с хроническими заболеваниями», «Горячие вопросы на приеме у терапевта», «Кардиологический больной на приеме у врача пер-

вичного звена с заболеваниями дыхательных путей на приеме», «Диалоги о внутренней медицине. Пульмонолог – терапевту», «Пациент с проблемами суставов и болью, что надо знать терапевту?».

На церемонии открытия с приветственным словом выступили заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гериатрии им. К.Г. Никулина, заместитель директора института терапии по учебной работе Приволжского исследовательского медицинского университета (ПИМУ), председатель Нижегородского регионального отделения РНМОТ, д.м.н. **Е.В. Макарова**, зам. начальника отдела медицинской помощи взрослому населению, главный внештатный специалист терапевт Минздрава Нижегородской области **Н.К. Першина**, директор института терапии ПИМУ, д.м.н., профессор **Л.Г. Стронгин**, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова,

президент РНМОТ, академик РАН, д.м.н., профессор **А.И. Мартынов**.

В съезде приняли участие 1418 слушателей. Всего прозвучало 67 докладов лекторов из 12 городов России и Кыргызстана, среди которых 9 членов президиума РНМОТ, 4 члена РАН, 15 профессоров.

12 АПРЕЛЯ, ЕКАТЕРИНБУРГ

ЦИКЛ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ СЕМИНАРОВ РНМОТ «КОМОРБИДНОСТЬ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ»

На открытии с приветствием к участникам и гостям мероприятия обратились председатель Свердловского регионального отделения РНМОТ, д.м.н., доцент **А.А. Попов**, проректор по непрерывному медицинскому образованию и региональному развитию Уральского государственного медицинского университета (УГМУ), профессор **А.У. Сабитов**, главный внештатный специалист пульмонолог Центрального ФО РФ, генеральный секретарь РНМОТ, д.м.н., профессор **А.Г. Малявин**, профес-



сор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, президент РНМОТ, академик РАН, д.м.н., профессор **А.И. Мартынов**.

По программе семинара с докладами выступили главный внештатный специалист



пульмонолог Центрального ФО РФ, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, генеральный секретарь РНМОТ, д.м.н., профессор **А.Г. Малявин**, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, президент РНМОТ, академик РАН, д.м.н., профессор **А.И. Мартынов**, зав. кафедрой госпитальной терапии и скорой медицинской помощи УГМУ, председатель регионально-го отделения РНМОТ, д.м.н., доцент **А.А. Попов**, главный невролог Свердловской области, зав. отделением неврологии Центральной городской больницы № 7 **А.Д. Смолкин**, зав. лабораторией костно-мышечных заболеваний Российского геронтологического научно-клинического центра, профессор кафедры болезней старения Российского национального исследовательского медицинского университета (РНИМУ) им. Пирогова, д.м.н., профессор **А.В. Наумов**, зав. кафедрой нервных болезней, нейрохирургии медицинской генетики УГМУ, главный внештатный специалист невролог Уральского ФО, д.м.н. **Л.И. Волкова**, заведующая кафедрой фармакологии и клинической фармакологии УГМУ, главный внештатный специалист клинический фармаколог Уральского ФО, д.м.н., доцент **Н.В. Изможерова**, профессор кафедры клинической

иммунологии и аллергологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета (МГМУ) им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор **О.В. Калужин**, зав. кафедрой нервных болезней и нейрореабилитации Академии постдипломного образования Федерального научно-клинического центра ФМБА России, невролог клиники головной боли и вегетативной патологии им. А. Вейна и ГУТА-клиник, д.м.н., профессор **Е.В. Екушева**, зав. неврологическим отделением Центральной городской клинической больницы № 23, врач высшей квалификационной категории, к.м.н. **В.В. Гусев**.

В научной программе семинара прозвучали следующие доклады: «Современный взгляд на лечение дефицита железа и фолиевой кислоты», «Острые респираторные вирусные инфекции в практике врача первичного звена: надо ли лечить противовирусными препаратами?», «Актуальные методы терапии болевого синдрома у коморбидного пациента», «ОА – реальная клиническая практика в рамках клинических рекомендаций», «Боль в спине: мифы и реальность», «Пожилой пациент на приеме терапевта: назначить или отменить?», «Бессимптомная бактериурия на приеме у терапевта», «Рациональная терапия растительными препаратами: миф или сегодняшняя реаль-

ность», «Антигистаминные препараты: критерии выбора», «Пациент с цереброваскулярной патологией в общетерапевтической практике: основные акценты диагностики и терапии», «Пациент с болевым синдромом на приеме у терапевта», «Эффективность и безопасность лечения боли у коморбидного пациента», «Рассекающий остеохондрит в практике врача первичного звена».

Сертификаты НМО с шестью баллами получил 625 практикующих врачей. В фойе была развернута выставка фармацевтической компании «Биотехнос», «Полисан», «Бионорика», «CSC», а на стенде РНМОТ можно было ознакомиться с номерами официального издания РНМОТ журнала «Терапия» и выбрать интересующие номера.

14 АПРЕЛЯ, ПЕРМЬ

ФОРУМЕ ТЕРАПЕВТОВ ПФО «ДИАЛОГИ О ВНУТРЕННЕЙ МЕДИЦИНЕ»

Соорганизаторами форума выступили РНМОТ, Европейская федерация внутренней медицины (EFIM), Международное общество внутренней медицины (ISIM), Общество врачей России (ОВР), Министерство здравоохранения Пермского края, Пермский государственный медицинский университет (ПГМУ) им. академика Е.А. Вагнера.

Научно-образовательное мероприятие проводилось один день, было аккредитовано в системе НМО и обеспечено шестью кредитами по десяти врачебным специальностям: терапия, лечебное дело, общая врачебная практика (семейная медицина), ревматология, неврология, нефрология, инфекционные болезни, гастроэнтерология, клиническая фармакология, кардиология.

В программе конференции было заявлено пять секций: «Диалоги о внутренней медици-



не. Профилактический континуум Пермского края», «Поражения печени в практике терапевта», «Горячие вопросы терапии», «Некоторые вопросы внутренней медицины на приеме у врача первичного звена. Ревматолог – терапевту», «Диалоги о внутренней медицине».

Научная программа конференции – 5 заседаний в двух залах. На церемонии открытия с приветственным словом выступили профессор кафедры поликлинической терапии ПГМУ, вице-президент Ассоциации врачей терапевтического профиля Пермского края, председатель пермского регионального отделения РНМОТ, главный внештатный терапевт Минздрава Пермского края, д.м.н. **Н.А. Корягина**, и.о. ректора ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера **А.С. Благонравова**, зам. министра здравоохранения Пермского края **О.Б. Мелехова**, зав. кафедрой госпитальной терапии и кардиологии ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера, президент Ассоциации врачей терапевтического профиля Пермского края, член-корр. РАН, д.м.н., профессор **О.В. Хлынова**, почетный президент Ассоциации врачей терапевтического профиля Пермского края, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера **А.В. Туев**, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, президент

РНМОТ, академик РАН, д.м.н., профессор **А.И. Мартынов**.

В конференции приняли участие 1043 слушателя из России, Белоруссии, Кыргызстана и Казахстана. Прозвучало 27 докладов лекторов из 10 городов России: Владикавказа, Ижевска, Кирова, Курска, Москвы, Перми, Ростова-Дону, Санкт-Петербурга, Ульяновска, Чебоксар. Среди докладчиков 6 членов президиума РНМОТ, 4 члена РАН, 10 профессоров.

20 АПРЕЛЯ, ХАБАРОВСК

95-Я МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ РНМОТ

Соорганизаторами конференции выступили РНМОТ, Минздрав Хабаровского края, Дальневосточный государственный медицинский университет (ДВГМУ), Европейская феде-



рация внутренней медицины (EFIM), Международное общество внутренней медицины (ISIM), Общество врачей России (ОВР).

Научно-образовательное мероприятие проводилось один день, было аккредитовано в системе НМО и обеспечено

шестью кредитами по одиннадцати врачебным специальностям: терапия, лечебное дело, общая врачебная практика (семейная медицина), ревматология, неврология, нефрология, гастроэнтерология, клиническая фармакология, кардиология, эндокринология, пульмонология.

В программе конференции было заявлено шесть секций: «Мультидисциплинарный больной на приеме у терапевта», «Горячие вопросы терапии», «Пациент с болью. Диагностика и лечение», «Коморбидный пациент – мультидисципли-



нарный подход», «Некоторые вопросы внутренней медицины. Заболевания дыхательных путей», «Коморбидный пациент на приеме у врача первичного звена. Ревматолог – терапевту».

Научная программа конференции включала 6 заседаний в трех залах. На церемонии открытия с приветственным сло-

вом выступили ректор ДВГМУ, член-корр. РАН, председатель хабаровского регионального отделения РНМОТ, д.м.н. **К.В. Жмеренецкий**, министр здравоохранения Хабаровского края, к.м.н. **Ю.Я. Бойченко**, главный внештатный специалист-пульмонолог Центрального

ФО РФ, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, генеральный секретарь РНМОТ, д.м.н., профессор **А.Г. Малявин**, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, президент РНМОТ, академик РАН, д.м.н., профессор **А.И. Мартынов**.

В конференции приняли участие 604 слушателя. Всего прозвучал 41 доклад лекторов из 8 городов России. В конференции приняло участие 8 членов Президиума РНМОТ, 5 членов РАН, 14 профессоров.

22 АПРЕЛЯ, ВЛАДИВОСТОК

ЦИКЛ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ СЕМИНАРОВ РНМОТ «КОМОРБИДНОСТЬ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ»

На открытии семинара с приветствием выступили доцент института терапии и инструментальной диагностики Тюменского государственного медицинского университета (ТГМУ), к.м.н. **Н.М. Кондрашова**, главный внештатный специалист пульмонолог Центрального ФО РФ, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, генеральный секретарь РНМОТ, д.м.н., профессор **А.Г. Малявин**, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, президент РНМОТ, академик РАН, д.м.н., профессор **А.И. Мартынов**.

По программе семинара с докладами выступили директор Института терапии и инструментальной диагностики ТГМУ, член президиума РНМОТ, полномочный представитель РНМОТ в Дальневосточном ФО,



д.м.н., профессор **В.А. Невзорова**, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, президент РНМОТ, академик РАН, д.м.н., профессор **А.И. Мартынов**, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета, заместитель начальника управления науки МГМСУ им. А.И. Евдокимова, генеральный директор Центра респираторной медицины, главный внештатный специалист пульмонолог Центрального ФО РФ, д.м.н. **А.Г. Малявин**, доцент института терапии и инструментальной диагностики ТГМУ, к.м.н. **Н.М. Кондрашова**, доцент института терапии и инструментальной диагностики ТГМУ, к.м.н. **М.В. Мокшина**, заведующий кафедрой внутренних болезней № 2 Курского государственного медицинского университета, член президиума РНМОТ, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор **В.П. Михин**, главный врач медицинского центра «Клиника ревматологии профессора А.И. Дубикова», председатель Приморской ассоциации ревматологов, врач высшей категории, к.м.н. **Л.А. Левашева**, научный сотрудник отдела метаболических заболеваний костей и суставов НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, врач-ревматолог, к.м.н. **Е.А. Стребкова**, старший научный сотрудник МОНИКИ, д.м.н. **Е.Л. Савлевич**.

Участникам семинара были представлены следующие доклады: «Приоритеты и возможно-

сти в улучшении прогноза при болезнях системы кровообращения», «Анемия у коморбидного пациента: основные акценты», «Профилактика онкопатологии верхних отделов ЖКТ», «Как сохранить жизнеспособность миокарда при хронической ИБС. Современные принципы вторичной профилактики фатальных и нефатальных осложнений», «Фармакотерапия остеоартрита», «На приеме у терапевта: пациент с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, все ли мы учитываем», «Междисциплинарный подход к ведению пациентов с ОА», «Коморбидный пациент с болевым синдромом на приеме у терапевта», «Комплексный подход к выбору терапии у коморбидного пациента с остеоартритом различной локализации», «Бессимптомная бактериурия в практике терапевта», «Антипневмококковая вакцинация. Состояние и перспективы», «Актуальные подходы к лечению очаговых воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей», «Новые возможности в лечении и профилактике респираторных инфекций».

Сертификаты НМО с шестью баллами получили 389 практикующих врачей. В фойе была развернута выставка фармацевтических компаний «Бионорика», «Петровакс», «Си Эс Си ЛТД» и «Биотехнос», а на стенде РНМОТ всем участникам семинара была предоставлена возможность познакомиться с официальным изданием РНМОТ журналом «Терапия» и выбрать интересные номера.

КРУПНЕЙШЕЕ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЕ МЕДИЦИНСКОЕ МЕРОПРИЯТИЕ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



ВТОРОЙ ВСЕРОССИЙСКИЙ
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ
КОНГРЕСС ПО НЕПРЕРЫВНОМУ
ПРОФЕССИОНАЛЬНОМУ
ОБРАЗОВАНИЮ РАБОТНИКОВ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



МВЦ КРОКУС-ЭКСПО. 12–15 ДЕКАБРЯ 2023.

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

ПРИГЛАШАЕМ К УЧАСТИЮ:

- ▷ врачей терапевтических специальностей
- ▷ педиатров
- ▷ хирургов
- ▷ специалистов лабораторной и инструментальной диагностики
- ▷ онкологов
- ▷ специалистов в сфере организации здравоохранения и общественного здоровья
- ▷ сотрудников кафедр медицинских факультетов

В РАМКАХ НАУЧНОЙ ПРОГРАММЫ:

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ КЛАСТЕР | ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ КЛАСТЕР | ХИРУРГИЧЕСКИЙ КЛАСТЕР | ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КЛАСТЕР | КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ КЛАСТЕР | ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

В дни Конгресса состоится Конференция молодых ученых.

Подача заявок на выступление с докладом, для публикации в сборнике Конгресса до 1 июля 2023 года.

Конгресс-оператор:



Телефон: +7 (495) 419-08-68
Электронная почта: info@kstgroup.ru

congress.rmapo.ru



РЕКЛАМА

Аденурик®

фебуксостат

< 360
мкмоль/л

Сывороточную концентрацию мочевой кислоты следует поддерживать на уровне ниже 6 мг/дл (360 мкмоль/л) на протяжении всей жизни¹

1. Richette, P., et al. Ann Rheum Dis 2016;0:1–14 [Epub ahead of print].

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Аденурик® ЛП-003746-020421.



Особые указания

Сердечно-сосудистые заболевания: следует избегать применения фебуксостата у пациентов с серьезным сердечно-сосудистым заболеванием в анамнезе (например, инфаркт миокарда, инсульт или нестабильная стенокардия), за исключением случаев, когда нет никаких иных терапевтических средств²

Сокращенная информация по применению препарата Аденурик®. В результате селективного ингибирования фебуксостатом ксантиноксидазы (окисленной и восстановленной форм) происходит снижение концентрации мочевой кислоты в плазме крови. Показания к применению. Лечение хронической гиперурикемии при состояниях, сопровождающихся отложением кристаллов уратов (при наличии тофусов и/или подагрического артрита, в т.ч. в анамнезе). Профилактика и лечение гиперурикемии у взрослых пациентов при проведении цитотоксической химиотерапии гемобластозов с риском развития синдрома распада опухоли от умеренного до высокого (только для дозировки 120 мг). Противопоказания. Повышенная чувствительность к фебуксостату и/или любому из вспомогательных веществ; печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести класс С по шкале Чайл-Пью (10-15 баллов); почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина < 30 мл/мин); детский возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы. С осторожностью. Печеночная недостаточность средней степени тяжести класс В по шкале Чайлд-Пью (7-9 баллов); серьезные аллергические реакции в анамнезе; серьезное сердечно-сосудистое заболевание в анамнезе (например, инфаркт миокарда, инсульт или нестабильная стенокардия); заболевания щитовидной железы; одновременное применение с меркаптопурином/азатиоприном; состояния после трансплантации органов; синдром Леша-Нихана. Дозы. Рекомендованная начальная доза препарата Аденурик® составляет 80 мг один раз в сутки внутрь независимо от приема пищи. В случае, если концентрация мочевой кислоты в плазме крови превышает 6 мг/дл (357 мкмоль/л) через 2-4 недели, доза препарата может быть увеличена до 120 мг 1 раз в сутки. Побочное действие. Наиболее частыми нежелательными реакциями у пациентов с подагрой при применении являлись: приступ подагры, нарушение функции печени, диарея, тошнота, головная боль, кожная сыпь и отеки. **Особые указания.** Следует избегать применения фебуксостата у пациентов с серьезным сердечно-сосудистым заболеванием в анамнезе (например, инфаркт миокарда, инсульт или нестабильная стенокардия), за исключением случаев, когда нет никаких иных терапевтических средств. Пациенты, получающие химиотерапию по поводу гемобластозов с риском развития синдрома распада опухоли от умеренного до выраженного и принимающие препарат Аденурик®, должны находиться под наблюдением кардиолога при наличии клинических показаний. Применение препарата Аденурик® следует начинать только после купирования острого приступа подагры. Начало применения препарата Аденурик® может спровоцировать развитие острого приступа подагры за счет высвобождения уратов из тканевых депо и последующего повышения концентрации мочевой кислоты в плазме крови. Отпускается по рецепту. Информация для специалистов здравоохранения. Подробная Информация содержится в инструкции по применению препарата Аденурик® ЛП-003746-020421. RU-ADE-03-2021-V01_press. Одобрено декабрь 2021.

Реклама

Аденурик® является зарегистрированной торговой маркой Тейджин Лимитед, Токио, Япония.
ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини». 123112, г. Москва, Пресненская набережная, дом 10,
БЦ «Башня на Набережной», Блок Б. Тел. (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>

М **БЕРЛИН-ХЕМИ**
МЕНАРИНИ