

**З.Д. Михайлова<sup>1</sup>, П.Ф. Климкин\*<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>— Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница № 38», Нижний Новгород, Россия

<sup>2</sup>— Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница № 5», Нижний Новгород, Россия

# СИНДРОМ ХОЛЕСТЕРИНОВОЙ АТЕРОЭМБОЛИИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

**Z.D. Mikhailova<sup>1</sup>, P.F. Klimkin\*<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>— Municipal Clinical hospital № 38, N. Novgorod, Russia

<sup>2</sup>— Municipal Clinical hospital № 5, N. Novgorod, Russia

## Cholesterol Atheroembolism Syndrome: Current State of the Problem

**Резюме**

Синдром холестериновой атероэмболии — это системный патологический процесс, обусловленный эмболизацией мелких артерий кристаллами холестерина, который может развиваться спонтанно, являться результатом внутрисосудистых оперативных вмешательств и/или применения антикоагулянтов. Эмболизация кристаллами холестерина приводит к ишемическому и воспалительному повреждению органа. Клиническая картина вариабельна, мишенями могут быть различные органы, но преимущественно поражается кожа и почки. Специфические клинические и лабораторные признаки отсутствуют. Золотым стандартом диагностики синдрома холестериновой атероэмболии является биопсия тканей. Лечение основано на коррекции классических сердечно-сосудистых факторов риска, применении статинов. Отказ от антикоагулянтов и тромболитиков следует рассматривать с точки зрения баланса пользы и риска. Данные по использованию кортикостероидов, цитостатиков и колхицина носят противоречивый характер. Перспективным направлением является использование моноклональных антител антагонистов интерлейкина — 1β.

**Ключевые слова:** холестериновая атероэмболия, атеросклероз, кардиохирургия, острое повреждение почек, биопсия, статины

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

**Источники финансирования**

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 18.05.2020 г.

Принята к публикации 06.07.2020 г.

**Для цитирования:** Михайлова З.Д., Климкин П.Ф. СИНДРОМ ХОЛЕСТЕРИНОВОЙ АТЕРОЭМБОЛИИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(4): 272-280. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-4-272-280

**Abstract**

Cholesterol atheroembolism syndrome is a systemic pathological process caused by the embolization of small arteries with cholesterol crystals, which can develop spontaneously, and it is the result of intravascular surgery and / or the use of anticoagulants. Embolization cholesterol crystals leads to ischemic and inflammatory organ damage. The clinical picture is variable, various organs can be targets, but skin and kidneys are mainly affected. Specific clinical and laboratory signs aren't. Tissue biopsy is the gold standard for diagnosis cholesterol atheroembolism syndrome. The treatment is based on the correction of classical cardiovascular risk factors, the use of statins. In terms of benefit and risk failure from anticoagulants and thrombolytics should be considered. Studies on the use of corticosteroids, cytostatic, and colchicine have conflicting results. The use of monoclonal antibodies of IL-1 antagonists is a perspective direction.

**Key words:** cholesterol-embolization, atherosclerosis, cardiac surgery, acute kidney injury, biopsies, statins

\*Контакты: Павел Федорович Климкин, e-mail: climckin2009@yandex.ru

\*Contacts: Pavel F. Klimkin, e-mail: climckin2009@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0926-6038>

## Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

## Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 18.05.2020

Accepted for publication on 06.07.2020

**For citation:** Mikhailova Z.D., Klimkin P.F. Cholesterol Atheroembolism Syndrome: Current State of the Problem. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(4): 272-280. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-4-272-280

АБП — атероэмболическая болезнь почек, ГКС — глюкокортикостероиды, КХ — кристаллы холестерина, ОПП — острое повреждение почек, СХАЭ — синдром холестериновой атероэмболии, СРБ — С-реактивный белок, ИЛ-1В — интерлейкин — 1В

Синдром холестериновой атероэмболии (СХАЭ) — это системный патологический процесс, обусловленный эмболизацией мелких артериальных сосудов кожи, почек, сетчатки глаза, желудочно-кишечного тракта и головного мозга микрокристаллами холестерина атеросклеротических бляшек аорты и других магистральных артерий, приводящий к ишемическому и воспалительному повреждению соответствующих органов [1-3].

Ранее СХАЭ выявлялся, в основном, патологоанатомами на основании данных аутопсии, и его частота варьировала от 0,31 до 8,2% [4]. При этом частота СХАЭ была значительно выше (12 — 77%) в аутопсийных исследованиях пожилых пациентов, умерших после операций на аорте или проведении аортографии [2]. Частота клинически выраженного СХАЭ составляет 0,09 — 2,9%, что связано с широким распространением внутрисосудистых оперативных вмешательств, применением антикоагулянтов и тромболитических средств. Однако в большинстве случаев СХАЭ легко упускается из виду, и точная частота, вероятно, намного выше [2].

## Факторы риска

Атеросклероз является наиболее важным фактором риска развития СХАЭ. К факторам, способствующим возникновению СХАЭ, относят причины, которые вызывают нестабильность атеросклеротической бляшки: воспаление, гемодинамический стресс, курение, дислипидемия, пожилой возраст, отсутствие терапии статинами, а также обсуждается влияние антикоагулянтов и тромболитиков. По данным Agrawal A. et al. (2018), проанализировавших 24 исследования, около 78% пациентов с СХАЭ имели артериальную гипертензию, 18% — сахарный диабет, 31% — гиперлипидемию, 60% — ишемическую болезнь сердца, 58% — были курильщиками, 79,8% — были мужчинами [5]. Риск развития СХАЭ увеличивается при наличии изъязвления в атеросклеротической бляшке, подвижности тромба и толщине бляшки  $\geq 4$  мм [3].

Более чем в 70% случаев СХАЭ возникает после интервенционных процедур (коронарографии и аор-

тографии) или сердечно-сосудистых операций, около 20% — возникают спонтанно [6, 7].

Не менее важным фактором риска развития СХАЭ является воспаление. Уровень С-реактивного белка (СРБ) в плазме крови у пациентов с СХАЭ был достоверно выше, чем у пациентов без него (2,4 и 0,7 мг/дл соответственно;  $p=0,01$ ). При многофакторном анализе повышенный уровень СРБ был независимым предиктором СХАЭ (ОР 4,6,  $p=0,01$ ) [8].

Ранее указывалось на участие антикоагулянтов и фибринолитиков в развитии СХАЭ. Считается, что эти лекарственные средства приводят к разрыву атеросклеротических бляшек, вызывая внутреннее кровоизлияние и нарушение фиброзных капсул [9]. Однако, самостоятельно в отсутствие внутрисосудистых вмешательств или операций, эти препараты редко приводят к развитию СХАЭ [10, 11].

По данным Agrawal A., et al. (2018), в общей сложности в 9 из 23 исследований указывалось об использовании варфарина, гепарина, урокиназы или других фибринолитических препаратов, которые могли быть связаны с развитием СХАЭ [5].

У пациентов с фибрилляцией предсердий и документированной атеросклеротической бляшкой на фоне терапии варфарином СХАЭ определялся с частотой 0,7-1,0% в год [10]. Сохраняются случаи холестериновой атероэмболии как при неадекватном режиме применения антикоагулянтов (варфарина, кумадина) [12], так и при адекватной антикоагуляции [11, 13]. При этом есть исследования, свидетельствующие об отсутствии влияния оральной антикоагулянтной терапии на риск развития СХАЭ [14].

Таким образом, в настоящее время недостаточно данных, указывающих на достоверную причинно-следственную связь между антикоагулянтами, фибринолитиками и СХАЭ, а имеющиеся результаты носят достаточно противоречивый характер.

Ведущее место в структуре причин СХАЭ занимают диагностические (катетеризация левых отделов сердца) или лечебные вмешательства на аорте и ее крупных ветвях (коронарное шунтирование, каротидная эндартерэктомия, протезирование митрального клапана, аорто-подвздошное и аорто-бедренное шунтирование) [5, 12, 15, 16], то есть, большинство холестериновых атероэмболий являются ятрогенными.

Ранее считалось, что при проведении ангиографии бедренный доступ связан с более высоким риском развития СХАЭ, чем лучевой. В дальнейшем не было выявлено достоверной разницы в частоте развития СХАЭ в зависимости от сосудистого доступа. Однако риск развития острого повреждения почек (ОПП), острой болезни почек (первые 90 дней после ОПП) и хронической болезни почек, как проявления СХАЭ, все же был значительно ниже при использовании лучевого доступа по сравнению с бедренным [17-19]. По мере повышения квалификации персонала, выполняющего диагностические и лечебные вмешательства на аорте и ее ветвях, отмечалось снижение риска разрыва атеросклеротической бляшки с высвобождением холестерина эмболов. В то же время, в связи с увеличением числа диагностических и лечебных вмешательств на сердце и сосудах, прогнозируется рост частоты СХАЭ [12]. Также есть данные о возможности развития СХАЭ при повреждении фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки при тупой травме живота, падении [12].

## Патогенез

В результате спонтанного разрыва бляшки, чему могут способствовать антикоагулянты и/или тромболитики или её прямая травма наконечником зонда (катетера) во время внутрисосудистого опера-

тивного вмешательства, содержимое ядра бляшки (кристаллы холестерина (КХ)) попадает в кровоток и далее переносится в дистальные сосуды (мелкие артерии, артериолы и капилляры). При повреждении бляшек в восходящем отделе аорты эмболизации подвергаются сетчатка глаза и головной мозг, при расположении бляшек в нисходящем и брюшном отделах — эмболизируются сосуды желудочно-кишечного тракта, почек, кожи, нижних конечностей [1-3].

Первоначально эмболизация КХ вызывает ишемическое повреждение, а последующая воспалительная реакция усугубляет процесс. Активация комплемента, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, оксидативный стресс, агрегация лейкоцитов и высвобождение лейкоцитарных ферментов приводят к повреждению эндотелия. Активируется инфлам-масома NLRP3, в результате чего продуцируется интерлейкин — 1β (IL-1β) [20], а также индуцируется секреция других провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли, макрофагальный воспалительный белок) [21]. Воспаление, как правило, приводит к внутрисосудистому тромбообразованию с последующей эндотелиальной пролиферацией и формированием фиброза. Конечным результатом эмболизации КХ является частичная или полная окклюзия «целевых» артерий, приводящая к ишемии тканей. Некоторые эпизоды микроэмболий могут не иметь каких-либо значимых последствий, но массивная эмболия приводит к системному пора-



**Рисунок 1.** Патофизиологические механизмы развития СХАЭ (Адаптировано из А. Ozkok, 2019) [2]

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, IL-1β — интерлейкин — 1β

**Figure 1.** Pathophysiological mechanisms of cholesterol embolization syndrome. (Adapted from A. Ozkok, 2019) [2]

Note: AH — arterial hypertension; RAAS — renin-angiotensin-aldosterone system. IL-1β — interleukin — 1β

жению, проявляющемуся вовлечением внутренних органов и кожи [1, 2].

Патофизиологические механизмы развития СХАЭ представлены на рисунке 1 [2].

## Клиника

СХАЭ характеризуется относительно длительным продромальным периодом между провоцирующим событием и появлением симптомов. Так при анализе случаев СХАЭ кожные находки выявлялись более чем через месяц после провоцирующего события. Однако, если фибриновый тромб может подвергаться реканализации (с частичным восстановлением проходимости сосуда), то отложения холестерина не претерпевают обратного развития (холестерин нерастворим в биологических жидкостях, а его кристаллы не подвергаются фагоцитозу макрофагами) [1, 2].

Клинические проявления СХАЭ разнообразны, отражают системный характер патологического процесса и представляют собой сочетание системного воспалительного ответа и симптомов, характерных для поражения «конечных» органов. Воспалительная реакция часто проявляется клинически в виде лихорадки, анорексии, снижения веса, усталости и миалгий, а также рядом лабораторных изменений. Наиболее частыми проявлениями СХАЭ являются кожные и почечные [14, 16, 22].

По данным отдельных авторов кожа и большой палец стопы поражаются в 75–96% случаев. Вовлечение кожи характеризуется возникновением ретикулярной асфиксии (*livedo reticularis*) в виде сетчатого красновато-синюшного рисунка, располагающегося на нижних конечностях (голена, бедра) и иногда на туловище (боковые поверхности живота) [16, 23, 24]. Более редким вариантом поражения кожи является образование узелков бурого цвета, возвышающихся над поверхностью кожи — пальпируемой пурпуры. Наличие пальпируемой пурпуры свидетельствует о развитии лейкоцитокластического васкулита мелких сосудов как ответной реакции организма на отложение в них микрокристаллов холестерина. Одновременно с поражением кожи может быть выявлен характерный для СХАЭ симптом — цианотичный и холодный на ощупь большой палец стопы, при этом характерно присутствие пульсации на тыльной артерии стопы (*a. dorsalis pedis*). В дальнейшем могут образовываться участки некроза мягких тканей большого пальца стопы, а в ряде случаев — его гангрена, требующая ампутации [11, 25, 26].

Частота поражения почек при СХАЭ достигает 92,2% [5, 26], и определяется как атероэмболическая болезнь почек (АБП), которая может развиваться в виде острого, подострого или хронического вариантов [27, 28].

Массивная эмболизация КХ может вызвать острую АБП в течение первой недели после инициирующе-

го события. Течение ОПП прогрессирующее, и, как правило, проявляется резким уменьшением количества мочи вплоть до анурии; могут наблюдаться боли в пояснице, напоминающие почечную колику. В период, предшествующий анурии, моча может приобретать вид «мясных помоев», кроме того, в ней могут быть обнаружены сгустки крови. Характерен резкий и труднокупируемый подъем артериального давления (АД), иногда сопровождающийся выраженной гипертензивной энцефалопатией и острой левожелудочковой недостаточностью [12].

АБП чаще имеет подострое течение с прогрессирующей дисфункцией почек в течение нескольких недель [14, 16]. При хронической форме АБП происходит медленное и прогрессирующее снижение фильтрационной функции почек. Хроническую форму трудно диагностировать, её часто недооценивают ввиду отсутствия клиники (заметного снижения диуреза) и экстраренальных проявлений. Изменения в осадке мочи при хронической форме минимальные: гематурия определяется редко; цилиндрурия, как правило, отсутствует [27].

Преимущественное поражение почечного тубулоинтерстиция может сопровождаться никтурией с постепенным снижением относительной плотности мочи, подтверждаемым результатами пробы Зимницкого. При АБП обычно наблюдается легкая или умеренная протеинурия. Реже, в случае индуцированного очагового сегментарного гломерулосклероза, определяется протеинурия нефротического уровня [4, 5].

В последнее время все чаще появляются публикации, указывающие на развитие СХАЭ после трансплантации почек. СХАЭ донорского происхождения обычно возникает в ранние сроки после трансплантации и чаще приводит к отторжению аллотрансплантата. СХАЭ из артерий реципиента проявляется спустя годы после трансплантации, вызывая хроническую дисфункцию аллотрансплантата, и характеризуется лучшей выживаемостью органа. Ожидается, что распространенность СХАЭ у этой категории пациентов будет расти в связи с увеличением возраста доноров и реципиентов и расширением критериев донорства [29, 30].

Почечные исходы АБП различны. Диализ необходим 28-61% больным (перитонеальный диализ может иметь преимущество, так как при нем не используют антикоагулянты), причем у 20-30% пациентов частично восстанавливается функция почек после нескольких сеансов [1, 5, 7, 11, 25].

Желудочно-кишечные симптомы (у 20-45% пациентов) включают боль в животе, диарею, кровотечение. В случае холестериновой эмболии висцеральных ветвей брюшной аорты возникает ишемия и фатальные инфаркты кишечника. Также описаны случаи некротизирующего панкреатита, очагового некроза клеток печени, бескаменного некротизирующего холецистита. В ряде случаев необходимыми оказываются хирургические вмешательства [31, 32].

Поражение центральной нервной системы может проявляться спутанностью сознания, головной болью, головокружением, парепарезами, мононевропатией. Эмболия церебральных артерий может протекать с развитием транзиторной ишемической атаки, инсульта, инфаркта спинного мозга. При этом СХАЭ обычно приводит к диффузному повреждению головного мозга, клинически представленному спутанностью сознания и потерей памяти, а не очаговыми неврологическими признаками и симптомами. В свою очередь для тромбоэмболии характерна острая очаговая неврологическая симптоматика [1, 33].

Патогномоничным признаком СХАЭ является наличие изменений на глазном дне в виде появления на сетчатке специфических бляшек (пятен) Холленхорста (Hollenhorst), которые связаны с отложениями КХ. Эмболия артерий сетчатки (обычно обнаруживаются в бифуркациях сосудов сетчатки) приводит к внезапному выпадению полей зрения (анопсия) с возможной, в последующем, полной слепотой. Офтальмоскопически бляшки Холленхорста выглядят в виде блестящих и оранжевых пятен, с неровными контурами, нередко с очагами кровоизлияний (рис. 2). Наиболее распространенным источником этих бляшек является сонная артерия. Данный симптом регистрируется почти у 25% больных. Однако наличие бляшек Холленхорста не обязательно подтверждает, что острота клиники обусловлена СХАЭ, поскольку эти бляшки могут сохраняться более года и представлять собой предшествующий приступ СХАЭ [34-36].

Также при СХАЭ были описаны инфаркт миокарда и/или селезеночные инфаркты, надпочечниковая недостаточность, некроз полового члена, некроз язы-

ка, миозит [37]. Поражение легких в течение СХАЭ встречается редко [33].

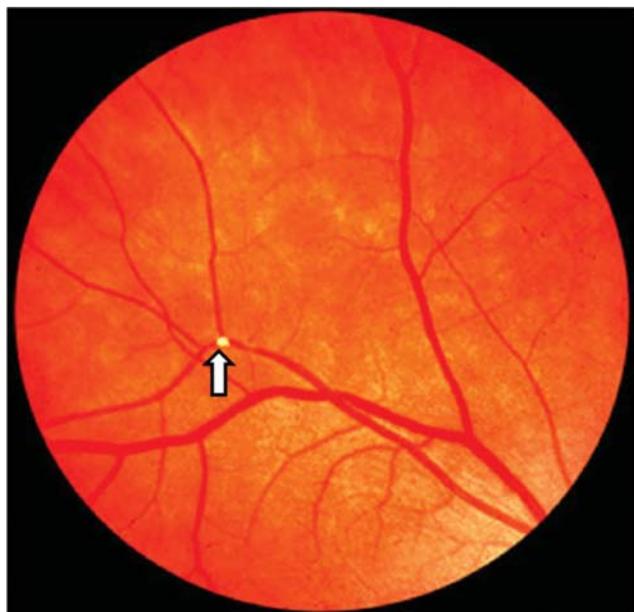
Одновременно с поражением кожи и симптомами общей воспалительной реакции может регистрироваться эозинофилия и/или гипокомплементемия, отражающие иммунную реакцию организма в ответ на депозицию КХ в тканях. Эозинофилия в крови отмечается более чем у 60-80% пациентов, но часто наблюдается только в течение первых нескольких дней [16, 22, 33]; частота эозинофилии в тканях при СХАЭ неизвестна. Продолжительность пребывания эозинофилов в крови около 15 ч, в тканях (кожа, желудочно-кишечный тракт, соединительная ткань) они находятся в 2-3 раза дольше, при этом эозинофилы способны переходить обратно в кровеносное русло. Эозинофилы купируют, а не индуцируют аллергические реакции и воспаление (удаляют фибрин, возникший в ходе воспалительных процессов). Выраженность эозинофилии не всегда соответствует тяжести заболевания [38]. Менее специфичными лабораторными изменениями являются: лейкоцитоз, анемия, тромбоцитопения, повышение скорости оседания эритроцитов, СРБ, фибриногена [22].

## Диагностика

Золотым стандартом диагностики СХАЭ является биопсия тканей, которая может быть получена из кожи, мышц, почек, костного мозга, слизистой оболочки желудка и/или толстой кишки. В одном биоптате могут наблюдаться различные стадии СХАЭ, поскольку эмболизация КХ может происходить в разные временные интервалы. Биопсия кожи является относительно неинвазивной, особенно при получении материала из стоп и голеней; чувствительность метода составляет до 92% [16].

Гистологическим патогномоничным признаком СХАЭ является наличие двояковыпуклых и игольчатых КХ или «холестериновых щелей» внутри артериол, которые обусловлены растворением КХ при фиксации биопсийного образца [12, 16].

При биопсии почек СХАЭ диагностируется более чем в 75% случаев. Нефробиопсия помогает установить диагноз более чем в 80% случаев ОПП, но выполнение ее у тяжелых пациентов весьма проблематично [26]. Поскольку в месте отбора проб наблюдается слабое заживление, биопсию при СХАЭ следует проводить с осторожностью. Все же на практике диагноз СХАЭ может быть установлен при наличии сочетания факторов риска (провоцирующих факторов) и характерных клинических симптомов. Например, клинический диагноз СХАЭ может быть установлен после проведения ангиографии, при наличии отсроченного начала ОПП в сочетании с кожными проявлениями (livedo reticularis, поражение большого пальца стопы). Биопсия ткани может не потребоваться, если КХ обнаружены в сосудах сетчатки (бляшки Холленхорста) [1, 34, 35].



**Рисунок 2.** Бляшка Холленхорста при осмотре глазного дна (Адаптировано из А.В. Dunlap, 2007) [36]  
**Figure 2.** Hollenhorst plaque when examining the fundus (Adapted from A.V. Dunlap, 2007) [36]

## Дифференциальная диагностика

Поскольку клинические проявления СХАЭ разнообразны, с неспецифическими особенностями, перечень дифференциальных диагнозов достаточно длинный, что позволяет считать СХАЭ одним из «больших имитаторов»:

- артериальная тромбоэмболия;
- контраст-индуцированная нефропатия;
- ишемический и/или лекарственный тубулоинтерстициальный нефрит;
- эндокардит;
- расслоение аорты (острый аортальный синдром);
- миксома левого предсердия;
- туберкулез;
- феохромоцитомы;
- феномен Рейно;
- системные заболевания соединительной ткани (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, дерматомиозит), васкулиты (узелковый полиартериит), облитерирующий тромбангиит;
- криоглобулинемия;
- антифосфолипидный синдром;
- истинная полицитемия;
- тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и др. [2]

Прежде всего, СХАЭ следует дифференцировать от артериальной тромбоэмболии, которая обычно вызывает острую ишемию и инфаркт «дистального» органа. Хотя у этих двух состояний есть общий фактор риска, которым является прогрессирующий атеросклероз, дифференциальная диагностика имеет важное значение, поскольку прогноз и методы лечения этих состояний различны. Тромбоэмболия, как правило, резко начинается и обычно вызывает острую дисфункцию органа из-за ишемии и инфаркта. При СХАЭ клинические проявления обычно бывают подострыми или хроническими, а дисфункция органов-мишеней протекает замедленно. Лечение тромбоэмболии следует начинать своевременно с антикоагуляции, тромболитиков или интервенционных процедур. Если оптимальное лечение начато раньше, то можно ожидать хорошего эффекта. Терапия СХАЭ является более сложной, прогноз обычно хуже, а антикоагуляция, тромболитики и инвазивные процедуры могут быть скорее вредными, чем полезными [1, 2].

При дифференциальной диагностике необходимо учитывать возможность развития контраст-индуцированной нефропатии (наличие в анамнезе ангиографической процедуры), при которой ОПП обычно возникает в течение 48-72 часов после процедуры, а функция почек улучшается в течение 4-7 дней. Напротив, дисфункция почек вследствие АБП обычно имеет подострое течение с постепенным повышением уровня сывороточного креатинина в течение 1-2 месяцев. Системные проявления СХАЭ, включающие симптомы поражения кожи, желудочно-

кишечного тракта, центральной нервной системы, могут быть полезны в дифференциальной диагностике [26].

Трудной может оказаться дифференциальная диагностика с острым лекарственным тубулоинтерстициальным нефритом, особенно если имеется эозинофилия. Причиной эозинофилии в данном случае считают аллергические реакции («зарезо аллергического пожара») [38]. Также следует дифференцировать от острого и быстро прогрессирующего нефритического синдромов.

Достаточно разнообразна дифференциальная диагностика *livedo reticularis*, включающая широкий перечень заболеваний соединительной ткани [22, 33].

## Профилактика

СХАЭ является проявлением прогрессирующего атеросклероза, поэтому вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний имеет первостепенное значение у этих пациентов. Мероприятия вторичной профилактики подробно освещены в соответствующих отечественных и зарубежных рекомендациях [39].

У пациентов с СХАЭ следует по возможности избегать инвазивных интервенционных исследований. Важная мера профилактики — более строгий и обоснованный отбор пациентов для выполнения внутрисосудистых оперативных вмешательств. Лучевой доступ по некоторым позициям может быть более предпочтительным. В группах больных повышенного риска с диагностической целью следует использовать непрямые методы ангиографии (магнитно-резонансная томография с контрастированием, компьютерная коронароангиография и др.). При выполнении самой процедуры внутрисосудистого вмешательства многое зависит от оператора. Рекомендуется методика *no-touch* при продвижении проводников и катетеров по сосудам, более тщательное внутриоперационное удаление атероматозного содержимого с помощью специальных устройств. Хотя не было доказано связи между антикоагулянтами, тромболитиками и СХАЭ, все же их не следует использовать, только если эти препараты не имеют каких-либо других показаний (фибрилляция предсердий, протезирование клапана и др.) [1, 2].

## Лечение

Общепринятые протоколы лечения СХАЭ отсутствуют. Антитромбоцитарные препараты назначают для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний несмотря на то, что для этого нет доказательств в качестве лечения СХАЭ [15]. Статьи могут оказывать три основных положительных эффекта в рамках лечения СХАЭ: снижать уровень

липопротеидов низкой плотности, стабилизировать атеросклеротические бляшки, и иметь плейотропные противовоспалительные эффекты (способность непосредственно уменьшать интенсивность воспаления за счет блокады экспрессии провоспалительного фактора транскрипции (NF- $\kappa$ B) и связанных с ним хемокинов). При применении статинов у больных СХАЭ отмечено улучшение функции почек и снижение кожных проявлений [15, 40].

Воспаление является одним из основных патофизиологических механизмов при СХАЭ, и ожидалось, что противовоспалительные средства будут ведущими (основными) в патогенетической терапии [40]. Так, в клиническом исследовании, включавшем 51 пациента с установленным диагнозом холестериновой эмболии внутривенных артерий, оценивалось влияние глюкокортикостероидов (ГКС) на ближайший и отдаленный почечные исходы. Пациенты одной подгруппы ( $n=32$ ) получали ГКС в начальной дозировке 10–20 мг/сут. Величину скорости клубочковой фильтрации оценивали исходно, спустя 4 недели и на последнем этапе наблюдения (через год). Через 4 недели у больных, принимавших ГКС, прирост скорости клубочковой фильтрации составил 24% по сравнению с исходной величиной, а у лиц, не получавших эти препараты — только 5% ( $p=0,03$ ). Однако, лечение не оказало благоприятного влияния на функциональное состояние почек в отдаленном периоде [41]. Функция почек значительно улучшилась (снижение уровня сывороточного креатинина с 7,5 до 1,6 мг/дл) при назначении преднизолона внутрь и в более высокой дозе (1 мг/кг) [42]. Ранее были получены данные об уменьшении выраженности почечной недостаточности и кожных признаков холестериновой эмболии при сочетании ГКС с циклофосфамидом [43]. Большинство исследований говорит о целесообразности использования ГКС при СХАЭ [6, 42], однако в ряде случаев ГКС не обладали доказанной эффективностью и могли иметь негативный эффект [7].

В последнее время выявлена способность колхицина блокировать аутовоспалительные пути (включая NLRP3 и IL-1 $\beta$ ) [44], а также снижать риск сердечно-сосудистых событий [45]. Приводились клинические случаи успешного применения колхицина с ГКС у больных СХАЭ с симптомами поражения кожи [46].

Перспективным направлением с достаточно многообещающими результатами является использование моноклональных антител антагонистов IL-1 $\beta$  (канакинумаб) при атеросклеротических заболеваниях [47], что, несомненно, может быть рассмотрено и у пациентов с СХАЭ.

Выявлено, что аферез липопротеидов низкой плотности уменьшал потребность в диализе в течение 6 месяцев [48], а также улучшал симптоматику у пациентов с СХАЭ [3].

В литературе описан случай улучшения симптомов поражения кожи (синдром «синего пальца») и пре-

дотвращение ампутации пальца стопы после проведения поясничной симпатэктомии [49].

Терапевтические возможности при СХАЭ ограничены, что, в том числе, связано с отсутствием рандомизированных контролируемых исследований, оценивающих вышеуказанные методы лечения СХАЭ.

В целом, прогноз при СХАЭ неблагоприятный, а летальность колеблется от 15 до 30% в течение первого года жизни [7].

Таким образом, СХАЭ — это мультисистемное состояние, которое часто недооценивается. Первоначально эмболизация КХ может иметь бессимптомное течение без видимых проявлений, что значительно затрудняет диагностику. Кроме того, в связи с достаточно вариабельной клинической картиной, с СХАЭ может столкнуться практикующий врач любой специальности: кардиолог, нефролог, дерматолог, гастроэнтеролог, невролог, офтальмолог, ревматолог, хирург. В клинической практике врачам для постановки правильного диагноза и определения оптимальной тактики ведения требуется постоянная клиническая настороженность, которая основывается на знаниях о факторах риска, патофизиологических механизмах и клинике данной патологии. СХАЭ по-прежнему остается одной из наименее изученных проблем в кардионефрологии, поэтому необходимо проведение дальнейших исследований в этом направлении для определения оптимальных терапевтических стратегий.

#### Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

**Михайлова З.Д.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0926-6038>): разработка концепции и дизайна обзора, написание и редактирование текста

**Климкин П.Ф.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0231-5909>): сбор и анализ материалов рукописи, написание и редактирование текста

#### Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication.

**Mikhailova Z.D.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0926-6038>): development of the concept and design of the review, writing and editing text

**Klimkin P.F.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-0002-0231-5909>): collection and analysis of manuscript materials, writing and editing text

#### Список литературы/ References:

1. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш. и др. Острое повреждение почек. М., ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство». 2015; 488 с. ISBN 978-5-9986-0228-3. Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Rumjancev A.Sh. et al. Acute kidney injury. М., ООО «Izdatel'stvo «Medicinskoe informacionnoe agentstvo». 2015; 488 s. ISBN 978-5-9986-0228-3 [In Russian].
2. Ozkok A. Cholesterol-embolization syndrome: current perspectives. Vasc Health Risk Manag. 2019; 15: 209-20. doi: 10.2147.

3. Denis Le Seve J., Gourraud Vercel C., Connault J. et al. Update on cholesterol crystal embolism. *Rev Med Interne*. 2020;41(4):250-7. doi: 10.1016/j.revmed.
4. Hickey T.B., Honig A., Ostry A.J. et al. Iatrogenic embolization following cardiac intervention: postmortem analysis of 110 cases. *Cardiovasc. Pathol*. 2019; 40: 12-8. doi: 10.1016/j.carpath.2019.01.003.
5. Agrawal A., Ziccardi M.R., Witzke C. et al. Cholesterol embolization syndrome: An under-recognized entity in cardiovascular interventions. *J Interv Cardiol*. 2018; 31(3): 407-15. doi: 10.1111/joic.12483.
6. Higo S., Hiramata A., Ueda K. et al. A patient with idiopathic cholesterol crystal embolization: effectiveness of early detection and treatment. *J Nippon Med Sch*. 2011; 78(4): 252-6. doi: 10.1272 / jnms.78.252.
7. Frank R.D. Cholesterol embolism syndrome: a rare, but severe complication in patients with atherosclerosis. *Dtsch Med Wochenschr*. 2012; 137(21): 1130-4. doi: 10.1055/s-0032-1305005.
8. Fukumoto Y, Tsutsui H, Tsuchihashi M. et al. The incidence and risk factors of cholesterol embolization syndrome, a complication of cardiac catheterization: a prospective study. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42:211. doi:10.1016/S0735-1097(03)00579-5.
9. Konstantinou D.M., Chatzizisis Y.S., Farmakis G. et al. Cholesterol embolization syndrome following thrombolysis during acute myocardial infarction. *Herz*. 2012; 37(2): 231-3. doi: 10.1007/s00059-011-3442-7.
10. Scolari F., Ravani P. Atheroembolic renal disease. *Lancet*. 2010; 375(9726): 1650. doi:10.1016/S0140-6736(09)62073-0.
11. Fujikawa S., Iguchi R., Noguchi T. et al. Cholesterol crystal embolization following urinary diversion: a case report. *Hinyokika Kyo*. 2015; 61(3): 99-102.
12. Редакция журнала «Клиническая нефрология». Холестериновая эмболия внутривисочечных артерий — реальная причина острого повреждения почек. *Клиническая нефрология*. 2011; (3): 4-10. ISSN: 2075-3594.  
Editorial of the journal «Clinical Nephrology». Cholesterol atheroembolic disease — emerging variant of acute kidney injury. *Klinicheskaja nefrologija*. 2011; (3): 4-10. ISSN: 2075-3594 [In Russian].
13. Igarashi Y., Akimoto T., Kobayashi T. et al. Performing Anticoagulation: A Puzzling Case of Cholesterol Embolization Syndrome. *Clin Med Insights Case Rep*. 2017; 10: 1179547616684649. doi: 10.1177/1179547616684649.
14. Kim H., Zhen D.B., Lieske J.C. et al. Treatment of Cholesterol Embolization Syndrome in the Setting of an Acute Indication for Anticoagulation Therapy. *J Med Cases*. 2014; 5(6): 376-9. doi: 10.14740/jmc1804w.
15. Piorkowski M., Kläffling C., Botsios S. et al. Postinterventional microembolism signals detected by transcranial Doppler ultrasound after carotid artery stenting. *Vasa*. 2015; 44(1): 49-57. doi: 10.1024/0301-1526/a000406.
16. Imai N., Zamami R., Kimura K. Cutaneous cholesterol embolization syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2015; 81(4): 388. doi: 10.4103/0378-6323.158664.
17. Vuurmans T., Byrne J., Fretz E. et al. Chronic kidney injury in patients after cardiac catheterisation or percutaneous coronary intervention: a comparison of radial and femoral approaches (from the British Columbia Cardiac and Renal Registries). *Heart*. 2010; 96(19): 1538–1542. doi:10.1136/hrt.2009.192294.
18. Kooiman J., Seth M., Dixon S. et al. Risk of acute kidney injury after percutaneous Coronary interventions using radial versus femoral access. insights from the blue cross blue shield of Michigan cardiovascular consortium. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014; 7: 190–8. doi:10.1161/circinterventions.113.000778.
19. Ando G., Cortese B., Russo F. et al. Acute kidney injury after radial or femoral access for invasive acute Coronary syndrome management, AKI-MATRIX. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69: 2592–603. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.026.
20. Ghanem F., Vodnala D., K Kalavakunta J. et al. Cholesterol crystal embolization following plaque rupture: a systemic disease with unusual features. *J Biomed Res*. 2017; 31(2): 82-94. doi: 10.7555/JBR.31.20160100.
21. Grebe A., Latz E. Cholesterol crystals and inflammation. *Curr Rheumatol Rep*. 2013; 15(3): 313. doi: 10.1007/s11926-012-0313-z.
22. Saric M., Kronzon I. Cholesterol embolization syndrome. *Curr Opin Cardiol*. 2011; 26(6): 472-9. doi: 10.1097/HCO.0b013e32834b7fdd.
23. Kumakura S., Nakamichi T., Suzuki N. et al. A Catastrophic Case of Idiopathic Cholesterol Crystal Embolism with Multiple Lethal Complications: A Labyrinth Underneath the Diagnosis of Skin Ulcers in Chronic Kidney Disease Patients. *Intern Med*. 2019; 58(12): 1753-8. doi: 10.2169/internalmedicine.2378-18.
24. Zaveri S., Price L.Z., Tupper H. et al. Atheroembolism to the Breast. *Ann Vasc Surg*. 2020; 64: 411.e17-411.e20. doi: 10.1016/j.avsg.2019.10.052.
25. Patro N., George R., Singh P. et al. Cutaneous cholesterol embolization syndrome: A case report. *Dermatol Online J*. 2012; 18(7): 10. PMID: 22863632.
26. Dizman N., Aydin Bahat K., Özkant S. et al. Cholesterol embolization syndrome: A report of two cases. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2016; 44(3): 251-5. doi: 10.5543/tkda.2015.94587.
27. Li X., Bayliss G., Zhuang S. Cholesterol Crystal Embolism and Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(6). pii: E1120. doi: 10.3390/ijms18061120.
28. Jansi Prema K.S., Kurien A.A. Atheroembolic Renal Disease: A Case Series. *Indian J Nephrol*. 2019; 29(6): 427-30. doi: 10.4103/ijn. IJN\_265\_18.
29. González A.P., Juega J., Vazquez C. et al. Late Onset of Cholesterol Embolism Leading to Graft Failure After Renal Transplantation: Report of Two Cases. *Transplant Proc*. 2015; 47(8): 2361-3. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.09.005.
30. Corradetti V., Comai G., Ravaioli M. et al. Iloprost in Acute Post-kidney Transplant Atheroembolism: A Case Report of Two Successful Treatments. 2020; 7: 41. doi: 10.3389/fmed.2020.00041.
31. Hajimagsoudi M., Zeinali F., Mansouri M. et al. Acute necrotizing pancreatitis following coronary artery angiography: A case report. *ARYA Atheroscler*. 2017; 13(3): 156-8. PMID: PMC5677330.
32. Matsui K., Mochida Y., Ishioka K. et al. A case of enteric peritonitis in a patient with stage 5 kidney disease due to cholesterol crystal embolization. *Perit Dial Int*. 2020; 40(2): 220-1. doi: 10.1177/0896860819887293.
33. Moriya M., Naba I., Nakano M. et al. A case of cholesterol embolization syndrome with cognitive impairment and pulmonary hemorrhage. *Rinsho Shinkeigaku*. 2015; 55(11): 823-7. doi: 10.5692/clinicalneuro.000723.
34. Ильина С.Н., Кринец Ж.М., Солодовникова И.Г. Изменения органа зрения при общих заболеваниях. *Гродно, ГрГМУ*. 2016; 171 с. Il'ina S.N., Krinets Zh.M., Solodovnikova I.G. Changes in the visual organ in General diseases. *Grodno, GrGMU*. 2016; 171 p. [In Russian].
35. Калинин П.Е., Сучков И.А., Абросинов В.Н. Ишемические болезни в практике семейного врача. М., ГЭОТАР-Медиа. 2016; 208 с. ISBN 978-5-9704-3660-8.

- Kalinin R.E., Suchkov I.A., Abrosinov V.N. Ischemic diseases in the practice of a family doctor. M., GJeOTAR-Media. 2016; 208 p. ISBN 978-5-9704-3660-8 [In Russian].
36. Dunlap AB, Kosmorsky GS, Kashyap VS. The fate of patients with retinal artery occlusion and Hollenhorst plaque. *J Vasc Surg.* 2007; 46(6):1125-1129. doi:10.1016/j.jvs.2007.07.054.
37. Kitamura N., Sasabe E., Kitaoka H. et al. Unilateral necrosis of the tongue caused by embolisation of cholesterol crystals. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2018; 56(4): 340-2. doi: 10.1016/j.bjoms.2018.03.003.
38. Богданов А.Н., Волошин С.В., Кулибаба Т.Г. и др. Изменения системы крови в клинической практике. СПб, Фолиант. 2017; 172 с. ISBN: 978-5-93929-277-1.  
Bogdanov A.N., Voloshin S.V., Kulibaba T.G. et al. Changes in the blood system in clinical practice SPB, Foliant. 2017; 172 p. ISBN: 978-5-93929-277-1 [In Russian].
39. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018; 23(6): 7-122. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122>.  
Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russ J Cardiol.* 2018; 23(6): 7-122. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122> [In Russian].
40. Kusakari Y., Yamasaki K., Aiba S. Painful macules of hand cholesterol crystal embolization successfully treated with oral corticosteroid, statin, and sarpogrelate. *J Dermatol.* 2014; 41(7): 662-4. doi: 10.1111/1346-8138.12530.
41. Nakayama M., Izumaru K., Nagata M. et al. The effect of low-dose corticosteroids on short- and long-term renal outcome in patients with cholesterol crystal embolism. *Ren. Fail.* 2011; 33(3): 298-306. doi: 10.3109 / 0886022X. 2011.560403.
42. Desai M., Ram R., Prayaga A. et al. Cholesterol crystal embolization (CCE): improvement of renal function with high-dose corticosteroid treatment. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2011; 22: 327-30. PMID: 21422636.
43. Beuy J., Wiwanitkit V. Cholesterol embolization syndrom. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2016; 44(6): 537-8. doi: 10.5543/tkda.2016.65623.
44. Martínez G.J., Celermajer D.S., Patel S. The NLRP3 inflammasome and the emerging role of colchicine to inhibit atherosclerosis-associated inflammation. *Atherosclerosis.* 2018; 269: 262-271. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.027.
45. Nidorf S.M., Eikelboom J.W., Thompson P.L. Targeting cholesterol crystal-induced inflammation for the secondary prevention of cardiovascular disease. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2014; 19(1): 45-52. doi:10.1177/1074248413499972.
46. Verneuil L., Ze Bekolo R., Domp Martin A. et al. Efficiency of colchicine and corticosteroids in a leg ulceration with cholesterol embolism in a woman with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2003; 42(8): 1014-6. doi:10.1093/rheumatology/keg252.
47. Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T. et al. CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med.* 2017; 377(12): 1119-31. doi: 10.1056 / NEJMoa1707914.
48. Ishiyama K., Sato T., Taguma Y. Low-density lipoprotein apheresis ameliorates renal prognosis of cholesterol crystal embolism. *Ther Apheresis Dial.* 2015; 19: 355-60. doi:10.1111/1744-9987.12345.
49. Kim M.G., Kim S.J., Oh J. et al. Blue toe syndrome treated with sympathectomy in a patient with acute renal failure caused by cholesterol embolization. *Kidney Res Clin Pract.* 2013; 32(4): 186-9. doi: 10.1016/j.krccp.2013.08.004.

## Влияние высокого потребления натрия с пищей у пациентов с высоким уровнем триглицеридов в сыворотке крови на развитие гипертонии

Jong Wook Choi, Joon-Sung Park, Chang Hwa Lee

**Введение:** диета с высоким содержанием соли связана с развитием гипертонии, одного из важнейших факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Снижение потребления натрия, по-видимому, влияет на повышение уровня триглицеридов в сыворотке (ТГ). Повышение уровней триглицеридов независимо связано с сердечно-сосудистым риском. Однако существует ограниченное количество доказательств возможного совместного влияния потребления натрия и уровня ТАГ в сыворотке крови на повышение артериального давления (АД).

**Методы:** был проведен общенациональный популяционный анализ для оценки суточной экскреции натрия с мочой (e24hUNaEKawasaki) в качестве возможного показателя потребления натрия с пищей. В исследование были включены все корейцы в возрасте 20 лет и старше без значимых заболеваний.

**Результаты:** в общей сложности 16 936 участников были разделены на квинтили в соответствии с их результатами e24hUNaEKawasaki. Участники самого высокого квинтиля были более подвержены ожирению и гипертонической болезнью и имели более высокое количество лейкоцитов, более низкий гемоглобин и плохие липидные профили по сравнению с теми же параметрами у пациентов в других квинтилях. Линейная регрессия показала, что e24hUNaEKawasaki был связан с систолическим АД, диастолическим АД и ТАГ. Множественная логистическая регрессия, скорректированная с учетом потребления натрия с пищей и различных традиционных факторов риска хронических сосудистых заболеваний, показала, что как e24hUNaEKawasaki, так и ТАГ были значимыми предикторами гипертонии. Анализ показал, что увеличение потребления натрия было связано с более высоким риском гипертонии у пациентов с повышенными уровнями ТАГ, чем у пациентов без (скорректированный RERI = 0,022, 95% ДИ = 0,017-0,027; скорректированный AP = 0,017, 95% ДИ = 0,006-0,028 скорректированный CI = 1,010, 95% CI = 1,007-1,014).

**Заключение:** наши результаты показывают, что взаимодействие между диетой с высоким содержанием соли и повышенными уровнями ТАГ может оказывать синергическое воздействие на риск развития артериальной гипертонии.

PLoS One. 2020 Apr 16;15(4): e0231707.  
doi: 10.1371/journal.pone.0231707. eCollection 2020.