

ISSN 2226-6704 (Print)
ISSN 2411-6564 (Online)

2021 год

Архивъ
• внутренней •
медицины

The Russian Archives
of Internal Medicine

TOM 11

№ 5

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор — **Ильченко Людмила Юрьевна** — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора — **Былова Надежда Александровна** — к.м.н., доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Редакционная коллегия

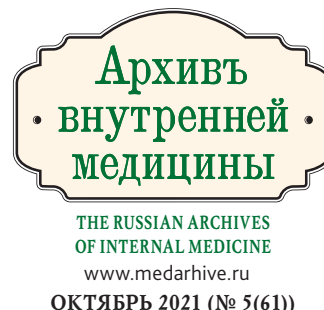
Адашева Татьяна Владимировна — д.м.н., профессор, МГМСУ имени А.И. Евдокимова (Москва, Россия)
Айнабекова Баян Алькеновна — д.м.н., профессор, АО «Медицинский университет Астана» (Казахстан, Астана)
Ватутин Николай Тихонович — д.м.н., профессор, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького (Донецк, Украина)
Виноградский Борис Викторович — д.м.н., Кливлендский медицинский центр (Кливленд, США)
Гендлин Геннадий Ефимович — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Дворецкий Леонид Иванович — д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)
Заугольникова Татьяна Васильевна — к.м.н., доцент, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)
Карабиненко Александр Александрович — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Карпов Игорь Александрович — д.м.н., профессор, Белорусский государственный медицинский университет (Беларусь, Минск)
Малявин Андрей Георгиевич — д.м.н., проф., МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия)
Матвиевский Александр Сергеевич — к.м.н., доцент, Общая больница Тампы, (Тампа, США)
Медведев Владимир Эрнстович — к.м.н., доцент, Российский университет дружбы народов (Москва, Россия)
Михин Вадим Петрович — д.м.н., профессор, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия)
Никитин Игорь Геннадиевич — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Никифоров Виктор Сергеевич — д.м.н., профессор, СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)
Ребров Андрей Петрович — д.м.н., профессор, Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского (Саратов, Россия)
Сайфутдинов Рустам Ильхамович — д.м.н., профессор, Оренбургская государственная медицинская академия (Оренбург, Россия)
Стаценко Михаил Евгеньевич — д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия)
Супонева Наталья Александровна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующая отделением нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)
Ткачева Ольга Николаевна — д.м.н., профессор, Российский геронтологический научно-клинический центр РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Хохлачева Наталья Александровна — д.м.н., профессор, Ижевская государственная медицинская академия (Ижевск, Россия)
Чесникова Анна Ивановна — д.м.н., профессор, РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)
Ягода Александр Валентинович — д.м.н., профессор, Ставропольский государственный медицинский университет (Ставрополь, Россия)
Якушин Сергей Степанович — д.м.н., профессор, Рязанский государственный медицинский университет им. И.И. Павлова (Рязань, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Бойцов Сергей Анатольевич — д.м.н., профессор, академик РАН, РКНПК Минздрава РФ (Москва, Россия)
Васюк Юрий Александрович — д.м.н., профессор, МГМСУ имени А.И. Евдокимова (Москва, Россия)
Игнатенко Григорий Анатольевич — д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького (Донецк, Украина)
Мазуров Вадим Иванович — д.м.н., профессор, академик РАН, СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)
Малеев Виктор Васильевич — д.м.н., профессор, академик РАН, ЦНИИ эпидемиологии Минздрава РФ (Москва, Россия)
Насонов Евгений Львович — д.м.н., профессор, академик РАН, НИИР им. В.А. Насоновой (Москва, Россия)
Никитин Юрий Петрович — д.м.н., профессор, академик РАН, НИИ терапии СО РАН (Новосибирск, Россия)
Скворцова Вероника Игоревна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Министрство здравоохранения РФ (Москва, Россия)
Терентьев Владимир Петрович — д.м.н., профессор, РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)
Трошина Екатерина Анатольевна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия)
Тюрин Владимир Петрович — д.м.н., профессор, Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Хохлов Александр Леонидович — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Ярославский государственный медицинский университет (Ярославль, Россия)
Шляхто Евгений Владимирович — д.м.н., профессор, академик РАН, ФМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Научно-практический журнал для работников здравоохранения

Включён в Перечень ведущих рецензируемых периодических изданий ВАК Минобрнауки РФ



УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

Общество с ограниченной ответственностью «Синапс»
 107076, Москва, ул. Короленко, д.3А, офис 18Б
 Тел.: (495) 777-41-17
 E-mail: info@medarhive.ru

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Чернова Ольга Александровна
 o_chernova@medarhive.ru

АДРЕС РЕДАКЦИИ

107076, Москва, ул. Короленко, д.3А, офис 18Б
 Тел.: (495) 777-41-17

Медицинский редактор

Ефремова Елена Владимировна, к.м.н., доцент кафедры терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (Ульяновск, Россия)

Научный консультант

Федоров Илья Германович, к.м.н., доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)

Верстка

Виталий Котов

Отдел распространения и рекламы

Бабяк Алина
 reklama@medarhive.ru

Тираж 3000 экземпляров.

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Свидетельство о регистрации
 ПИ № ФС77-45961 от 26 июля 2011 г.

ISSN 2226-6704 (Print)
 ISSN 2411-6564 (Online)

Отпечатано в типографии «Onebook.ru»

ООО «Сам Полиграфист»
 г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, корп. 5
 www.onebook.ru

Контент доступен под лицензией
 Creative Commons Attribution 4.0 License.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Статьи журнала представлены в Российской универсальной научной электронной библиотеке www.elibrary.ru

Подписной индекс в каталоге «Почта России» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2021-5

THE EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF — **Lyudmila Yu. Ilchenko** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF — **Nadezhda A. Bylova** — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

The Editorial Board

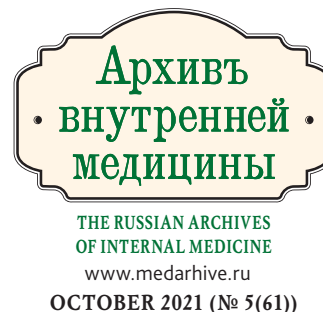
Tatiana V. Adasheva — Dr. Sci. (Med.), prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
Bayan A. Ainabekova — Dr. Sci. (Med.), prof., Medical University of Astana (Kazakhstan, Astana)
Nikolai T. Vatutin — Dr. Sci. (Med.), prof., M. Gorky Donetsk National Medical University (Donetsk, Ukraine)
Boris V. Vinogradsky — Dr. Sci. (Med.), University Hospitals Cleveland Medical Center (Cleveland, USA)
Gennady E. Gendlin — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Leonid I. Dvoretzky — Dr. Sci. (Med.), prof., the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Tatyana V. Zaigonlikova — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Alexander A. Karabinenko — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Igor A. Karpov — Dr. Sci. (Med.), prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Andrey G. Malyavin — Dr. Sci. (Med.), prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
Alexander S. Matveevskii — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, Tampa General Hospital (Tampa, USA)
Vladimir E. Medvedev — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the People's Friendship University of Russian (Moscow, Russia)
Vadim P. Mikhin — Dr. Sci. (Med.), prof., the Kursk state medical university (Kursk, Russia)
Igor G. Nikitin — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Victor S. Nikiforov — Dr. Sci. (Med.), prof., the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)
Andrey P. Rebrov — Dr. Sci. (Med.), prof., the Saratov State Medical University named after I.N. Razumovsky (Saratov, Russia)
Rustam I. Saifutdinov — Dr. Sci. (Med.), prof., the Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)
Mikhail E. Statsenko — Dr. Sci. (Med.), prof., the Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)
Nataliya A. Suponeva — doctor of medical sciences, professor, member correspondent of the Russian Academy of Sciences, head of the department of neurorehabilitation and physiotherapy, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)
Olga N. Tkacheva — Dr. Sci. (Med.), prof., Russian Gerontology Clinical Research Center the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Natalia A. Hohlacheva — Dr. Sci. (Med.), prof., the Izhevsk State Medical Academy (Izhevsk, Russia)
Anna I. Chesnikova — Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)
Alexander V. Yagoda — Dr. Sci. (Med.), prof., the Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia)
Sergey S. Yakushin — Dr. Sci. (Med.), prof., the Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov (Ryazan, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Sergey A. Boitsov — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Russian cardiology research and production complex, Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)
Yury A. Vasyuk — Dr. Sci. (Med.), prof., the Moscow State Medical and Dental University (Moscow, Russia)
Grigory A. Ignatenko — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, Donetsk National Medical University. M. Gorky (Donetsk, Ukraine)
Vadim I. Mazurov — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)
Victor V. Maleev — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Science, professor, the Central Research Institute for Epidemiology (Moscow, Russia)
Evgeny L. Nasonov — Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, the Institute of rheumatology of the Russian Academy of Medical Science (Moscow, Russia)
Yuri P. Nikitin — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, the Siberian Branch of the Russian Academy of Science (Novosibirsk, Russia)
Veronica I. Skvortsova — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the Russian Ministry of Health (Moscow, Russia)
Vladimir P. Terentev — Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)
Ekaterina A. Troshina — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, National medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia)
Vladimir P. Tiurin — Dr. Sci. (Med.), prof., the National medical and surgical center of N.I. Pirogov (Moscow, Russia)
Alexander L. Khokhlov — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the Yaroslavl state medical university (Yaroslavl, Russia)
Evgeny V. Shliakhto — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Science, the Federal Almazov North-West Medical Research Centre (Saint-Petersburg, Russia)

Scientific and practical journal
for health professionals

Included the List of the Russian
reviewed scientific magazines
in which the main scientific
results of theses on competition
of academic degrees
of the doctor and candidate
of science have to be published.



FOUNDER AND PUBLISHER

«SYNAPSE» LLC
107076, Moscow, Korolenko str., 3A, of. 18B
info@medarhive.ru

CHIEF EXECUTIVE OFFICER

Olga A. Chernova
o_chernova@medarhive.ru

JOURNAL EDITORIAL OFFICE

107076, Moscow, Korolenko str., 3A, of. 18B
Phone: +7(495)777-41-17

MEDICAL EDITOR

Elena V. Efremova, Cand. Sci. (Med.), assistant professor, Department of General Medicine and Occupational Diseases, Medical Faculty, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Federal State Budgetary Educational Institution «Ulyanovsk State University» (Ulyanovsk, Russia)

SCIENTIFIC CONSULTANTS

Ilya G. Fedorov — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

PAGE-PROOFS

Kotov Vitaly

ADVERTISING

Babiak Alina
reklama@medarhive.ru

Circulation 3000 exemplars

It is registered by state committee of the Russian Federation on the press

The certificate on registration of mass media ПИ № ФС77-45961,
26 July 2011

ISSN 2226-6704 (Print)
ISSN 2411-6564 (Online)

Printed «Onebook.ru»

«Sam Poligrafist»
Moscow, Volgograd Prospect, 42-5
www.onebook.ru

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

The journal is included in Russia Science Citation Index (RSCI)

Journal data are published on website of Russian General Scientific
Electronic Library www.elibrary.ru

Subscription index in the catalogue «Russian Post» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2021-5

СОДЕРЖАНИЕ

Обзорные статьи

Н.В. Фомина, Е.В. Уткина
Моноклональная гаммапатия ренального
значения: морфологические варианты
поражения 325

Е.Ю. Пономарева, Г.А. Игнатенко,
Г.Г. Тарадин
Инфекционный эндокардит у пациентов
с гипертрофической кардиомиопатией 335

Е.С. Базрова, Г.Д. Каминский,
Л.Ю. Ильченко, А. Матин, И.Г. Никитин
Лекарственная совместимость в лечении
хронических инфекционных болезней 344

Оригинальные статьи

С.С. Попов, Е.И. Ануфриева, Е.Д. Крыльский,
А.Н. Веревкин, К.К. Шульгин
Воздействие комбинированной терапии с мела-
тонином на ферментативное звено глутатионовой
системы и уровень трансформирующего фактора
роста- $\beta 1$ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа
и хронической болезнью почек 359

М.З. Гасанов, М.Н. Коломыйцева,
М.М. Батюшин
Роль уремической интоксикации в развитии
сердечно-сосудистого ремоделирования
у пациентов с хронической болезнью почек
3А-5Д стадий 370

К.Г. Переверзева, С.С. Якушин,
А.А. Никифоров, А.А. Новоселова
Ассоциации полиморфизмов генов и прогноза
у высоко приверженных медикаментозной
терапии пациентов после инфаркта миокарда 380

Е.А. Праскурничий, О.И. Морозова
Анализ клинико-патогенетических
взаимоотношений динамики изменения массы
тела и фибрилляции предсердий у пациентов
с первичным ожирением 389

С 2021 ГОДА СТАТЬИ В ЖУРНАЛ ПРИНИМАЮТСЯ
ТОЛЬКО ЧЕРЕЗ РЕДАКЦИОННУЮ ПЛАТФОРМУ:

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#onlineSubmissions>

НОВЫЕ ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2021):

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

CONTENT

REVIEW ARTICLES

- N.V. Fomina, E.V. Utkina*
Monoclonal Gammopathy of Renal Significance:
Morphological Variants of Lesion 325

- E.Yu. Ponomareva, G.A. Ignatenko,
G.G. Taradin*
Infective Endocarditis in Patients with Hypertrophic
Cardiomyopathy 335

- E.S. Bazrova, G.D. Kaminskiy1,
L.Yu. Ilchenko, A. Matin, I.G. Nikitin*
Drug Compatibility in Treatment of Chronic
Infectious Diseases 344

ORIGINAL ARTICLE

- S.S. Popov, E.I. Anufrieva, E.D. Kryl'skii,
A.N. Verevkin, K.K. Shulgin*
The Effect of Combination Therapy with Melatonin
on the Enzymes of Glutathione System and the
Level of Transforming Growth Factor- β 1 in Patients
with Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney
Disease 359

- M.Z. Gasanov, M.N. Kolomyitseva,
M.M. Batyushin*
The Role of Uremic Intoxication in the Development
of Cardiovascular Remodeling in Patients with
Chronic Kidney Disease Stages 3A-5D 370

- K.G. Pereverzeva, S.S. Yakushin,
A.A. Nikiforov, A.A. Novoselova*
Associations of Gene Polymorphisms and Prognosis
in Highly Adherent to Treatment Patients After
Myocardial Infarction 380

- E.A. Praskurnichii, O.I. Morozova*
Clinical and Pathogenetic Assessment of Relation-
ships Between the Dynamics of Body Weight
Changes and Atrial Fibrillation in Patients with
Primary Obesity 389

SINCE 2021, ARTICLES IN THE JOURNAL HAVE BEEN ACCEPTED
ONLY THROUGH THE EDITORIAL PLATFORM:

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#onlineSubmissions>

NEW GUIDELINES OF PUBLICATION FOR AUTHORS OF ARTICLES (2021):

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

Н.В. Фомина^{1,2}, Е.В. Уткина^{*2}¹ — ГАУЗ Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева, Кемерово, Россия² — Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, Кемерово, Россия

МОНОКЛОНАЛЬНАЯ ГАММАПАТИЯ РЕНАЛЬНОГО ЗНАЧЕНИЯ: МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ПОРАЖЕНИЯ

N.V. Fomina^{1,2}, E.V. Utkina^{*2}¹ — Kemerovo Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia² — Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia

Monoclonal Gammopathy of Renal Significance: Morphological Variants of Lesion

Резюме

В статье рассматривается понятие моноκлональная гаммапатия ренального значения, которое объединяет различные почечные заболевания, вызванные отложением моноκлонального иммуноглобулина и/или их компонентов в клубочках и тубулоинтерстиции. Данная нозологическая группа была выделена из группы моноκлональная гаммапатия неопределенного значения (в 2012 году). Представлены данные по изучению морфологического поражения почек, ассоциированного с моноκлональной гаммапатией ренального значения. Спектр почечных заболеваний при моноκлональной гаммапатии ренального значения разнообразен, и его классификация основана на локализации почечных поражений в клубочках, канальцах, интерстиции сосудов и стромы, а также особенностью отложения иммуноглобулинов (организованные и неорганизованные). Биопсия почки показана в большинстве случаев для определения локализации поражения, оценки его тяжести и прогноза выживаемости для пациента. Диагностика требует интеграции морфологических изменений с помощью световой микроскопии, иммунофлуоресценции, электронной микроскопии, а в некоторых случаях применяют окрашивание моноκлонального белка на изотипы Ig (окраска гематоксилином/эозином, реакция Шиффа (PAS-реакция), серебрение по Джонсу, окраска по конго-рот, трихромальная окраска по Массону). Ранняя диагностика и своевременное назначение гематологом и/или гематоонкологом клон-ориентированной терапии позволяет остановить прогрессирование злокачественного процесса и снижения функции почек. В свою очередь, нефролог, взаимодействуя с гематологом и/или гематоонкологом, ведет наблюдение за пациентом.

Ключевые слова: моноκлональная гаммапатия неопределенного значения, моноκлональная гаммапатия ренального значения, моноκлональный белок, нефробиопсия

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 19.02.2021 г.

Принята к публикации 18.06.2021 г.

Для цитирования: Фомина Н.В., Уткина Е.В. МОНОКЛОНАЛЬНАЯ ГАММАПАТИЯ РЕНАЛЬНОГО ЗНАЧЕНИЯ: МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ПОРАЖЕНИЯ. Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(5): 325-334. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-5-325-334

Abstract

The article discusses the concept of monoclonal renal gammopathy, which combines various renal diseases caused by the deposition of monoclonal immunoglobulin and / or their components in the glomeruli and tubulointerstitium. This nosological group was identified within the group of monoclonal gammopathies of undetermined significance (in 2012). The data on the study of morphological kidney damage associated with

*Контакты: Екатерина Владимировна Уткина, e-mail: goll1997.2011@mail.ru

*Contacts: Ekaterina V. Utkina, e-mail: goll1997.2011@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2000-3562>

monoclonal renal gammopathy are presented. The spectrum of renal diseases in monoclonal renal gammopathy is diverse, and its classification is based on the localization of renal lesions in the glomeruli, tubules, vascular interstitium and stroma, as well as the peculiarity of the deposition of immunoglobulins (organized and unorganized). Kidney biopsy is required in most cases to locate the lesion, assess its severity, and predict patient survival. Diagnostics requires the integration of morphological changes using light microscopy, immunofluorescence, electron microscopy, and in some cases, staining of monoclonal protein for Ig isotypes is used (staining with hematoxylin / eosin, Schiff stain (PAS reaction), Jones stain, Congo Red stain, Masson's trichromal stain). Early diagnosis and timely prescription of clone-oriented therapy by a hematologist and / or a hematologist-oncologist can stop the progression of the malignant process and kidney malfunction. A nephrologist should monitor the patient, interacting with the hematologist.

Key words: *gammopathies of undetermined significance, monoclonal gammopathy of renal significance, monoclonal protein, nephrobiopsy, light microscopy, immunofluorescence microscopy, electron microscopy*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 19.02.2021

Accepted for publication on 18.06.2021

For citation: Fomina N.V., Utkina E.V. Monoclonal Gammopathy of Renal Significance: Morphological Variants of Lesion. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(5): 325-334. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-5-325-334

ЗПТ — заместительная почечная терапия, ММ — множественная миелома, ТМА (thrombotic microangiopathy associated with monoclonal gammopathy) — тромботическая микроангиопатия, ХБП — хроническая болезнь почек, AL — легкие цепи, AH — тяжелые цепи, AHL — легкие и тяжелые цепи, C3GP (C3-glomerulopathy associated with monoclonal gammopathy)-C3 — гломерулопатия, ассоциированная с моноклональной гаммапатией, CSH (crystal storing histiocytosis) — кристаллический гистиоцитоз, GBM — клубочковая базальная мембрана, HCDD (heavy chain deposition on disease) — болезнь отложения тяжелых цепей, Ig — иммуноглобулин, LCDD (light chain deposition on disease) — болезнь отложения легких цепей, LCPT (light-chain proximal tubulopathy) — проксимальная тубулопатия легких цепей, LHCDD (light and heavy chain deposition on disease) — болезни отложения легких и тяжелых цепей, MGRS (monoclonal gammopathy of renal significance) — моноклональная гаммапатия ренального значения, MGUS (monoclonal gammopathies of undetermined significance) — моноклональная гаммапатия неопределенного значения, MIDD — болезнь отложения моноклональных иммуноглобулинов, PGNMID (Proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin Deposits) — пролиферативный гломерулонефрит с отложением моноклональных иммуноглобулинов, TBM — тубулярная базальная мембрана

Введение

Моноклональная гаммапатия неопределенного значения (monoclonal gammopathies of undetermined significance — MGUS) включает в себя ряд заболеваний, в основе появления которых лежит нарушение работы В-лимфоцитов, приводящее к стойким патологическим секрциям одного клона иммуноглобулинов либо же составляющих их цепей [1-7]. Термин «моноклональной гаммапатии неопределенного значения» (monoclonal gammopathies of undetermined significance — MGUS) был впервые введен R. Kyle и его группой в 1978 году. MGUS — это асимптоматическое предзлокачественное клональное плазмоклеточное пролиферативное повреждение. Долгое время это нарушение остается у части больных доброкачественным и является предстадией множественной миеломы (ММ) и других В-лимфоцитарных опухолей. У 40 % пациентов с MGUS долгое время заболевание протекает доброкачественно, у 50 % пациентов в разные сроки наблюдается злокачественная прогрессия, а у 10 % развиваются заболевания неопухолевой природы из-за тканево-токсического воздействия М-протеина. Поэтому, в момент выявления парапротеинемии сложно сказать, произойдет или нет со временем ее трансформация в гемобластоз [1-8]. Среди других терминов, ранее обозначавших понятие MGUS, в практической медицине использовались идиопатическая, немиеломатозная, дискретная, криптогенная и рудиментарная

моноклональная гаммапатия, дисиммуноглобулинемия, идиопатическая парапротеинемия и асимптоматическая параиммуноглобулинемия [6, 7]. До 2012 года этот термин MGUS активно закрепился и использовался в медицинской литературе, пока N. Leung и его соавторы обнаружили, что часть пациентов с MGUS могут иметь клинко-морфологическое поражение почечной паренхимы М-компонентом. В связи с этим открытием Международной группой по изучению поражения почек и моноклональной гаммапатии (International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research group — IKMG) была предложена новая нозологическая группа в современной нефрологии и онкогематологии: «моноклональная гаммапатия ренального значения» (monoclonal gammopathy of renal significance — MGRS). Введение данного термина позволило дифференцировать понятие MGUS и вывести ряд клинических случаев из рамок «неопределенности» [1-8].

MGRS предполагает патологическое состояние, характерными особенностями которого являются пролиферация клона В-клеток или плазматических клеток, продуцирующих нефротоксичный моноклональный иммуноглобулин или его фрагменты (только легкую цепь и/или только тяжелую цепь) [9]. Группу пациентов по диагностическим показателям нельзя относить к пациентам с множественной миеломой, так как для этой группы характерно среднее значение плазменных

клеток костного мозга (КМ) — 2,2%, а уровень М-протеина — 1,1 г/л [2-5]. Клон — популяция клеток, которая возникла из одной клетки-предшественницы и наследует все свойства, в том числе и возможность активно производить моноклональный парапротеин (М-протеина, моноклонального протеина) или часть (только легкую цепь или только тяжелую цепь). Результатом воздействия моноклонального белка на почечную паренхиму является неуклонное прогрессирование дисфункции почек вплоть до утраты функции органа и ухудшение прогноза жизни пациента [1-9]. Заболевания почек, связанные с MGRS, разнообразны, и их список продолжает расти. Поэтому проблема MGRS остается крайне актуальной для врачей любой специальности здравоохранения и отчасти заключается в недостаточности знаний специалистов. Для решения данной проблемы требуется мультидисциплинарный подход, так как чаще всего данная проблема находится на стыке двух специальностей — гематологии и нефрологии [1-5].

Эпидемиология

Доказано, что MGUS выявляется у 4,2% в группе людей старше 50 лет; 5,3% — старше 70 лет и до 8% у мужчин — старше 80 лет. Распространенность MGUS у афроамериканцев в два-три раза выше, чем у белых из этой же популяции [7, 10]. Заболеваемость хронической болезнью почек (ХБП) также увеличивается после 60 лет [7, 11, 12]. В связи с увеличением возраста населения в основе развития ХБП лежат прогрессирующие хронические заболевания с формированием нефросклероза (сахарный диабет, артериальная гипертензия и другие). MGUS постепенно приводит к развитию ХБП. Следовательно, у одного и того же пациента могут быть как проявления MGUS, так и ХБП, которые не связаны патогенетически [7].

Повреждение почек, обусловленное моноклональным парапротеином — нечастая патология в структуре болезней почек. Распространенность патологии почек, связанной с каким-либо вариантом моноклональной гаммапатии, составляет 7,5% среди всех больных, которым была проведена диагностическая нефробиопсия. При этом MGRS была обнаружена только у 4% [2-5, 7].

Принимая во внимание, что данное заболевание можно подтвердить исключительно проведением морфологической верификации диагноза, следовательно, MGRS является орфанным заболеванием (10,2 случая на 100 тыс. взрослого населения в год) [7].

Механизмы и структура поражения почек при моноклональной гаммапатии ренального значения

Патогенетические механизмы влияния парапротеина на почечную паренхиму различны и пока окончательно не изучены. Из-за особенностей структуры и изменения физико-химических свойств самой молекулы парапротеина и действия аномальных моноклональных иммуноглобулинов или его фрагментов (только легкой цепи и/или только тяжелой цепи) происходит патогенез данного процесса (рис. 1) [1, 4-5, 7].

Спектр поражений почек, ассоциированных с моноклональной гаммапатией ренального значения (monoclonal gammopathy of renal significance — MGRS), достаточно широк и включает поражение разных участков нефрона: клубочка, канальцев; интерстиция и сосудов. Поэтому возникает разнообразие клинических проявлений MGRS в виде изолированного синдрома или комбинации (артериальная гипертензия, нефротический и др.) [1-7].



Рисунок 1.
Патогенетические механизмы повреждения почечной паренхимы парапротеином
Figure 1. Pathogenetic mechanisms of damage to the renal parenchyma by paraprotein

Таблица 1. Морфологическая диагностика моноклональной гаммапатии ренального значения (MGRS)
Table 1. Morphological diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS)

Светооптическое исследование/ Light-optical research
Применение следующих окрасок: / Application of the following stains: - Гематоксилин/эозин / Hematoxylin/eosin - Шиффа (PAS-реакция) / Schiff (PAS reaction) - Серебрение по Джонсу / Jones stain - Конго-рот / Congo Red - Трихромальная окраска по Массону / Masson's trichrome stain
Иммунофлюоресцентное исследование / Immunofluorescence study
- Выявление в почечной паренхиме депозитов молекул моноклонального иммуноглобулина (панель антител к IgA, IgM, IgG (типирование IgG), IgD, λ и κ цепей, C3, C1q) / Detection of deposits in the kidney parenchyma monoclonal immunoglobulin molecules (panel of antibodies to IgA, IgM, IgG (typing IgG), IgD, λ и κ chains, C3, C1q). - С целью дифференциальной диагностики фибриллярного гломерулонефрита, депозиты, которые могут обладать конгофильностью, применяют исследование на DNAJB9. DNAJB9 — белок семейства шаперонов, специфичный для этого типа / For the purpose of differential diagnosis of fibrillary glomerulonephritis which deposits may be congophilic, a DNAJB9 study is used. DNAJB9 is a protein of the chaperone family specific for this type.
Микроскопическое исследование (ультраструктурное) / Microscopic examination (ultrastructural)
Позволяет оценить степень повреждения и характер депозитов, образованных моноклональным белком (организованные/неорганизованные) / Allows to assess the degree of damage and the nature of the deposits formed by the monoclonal protein (organized / non-organized).

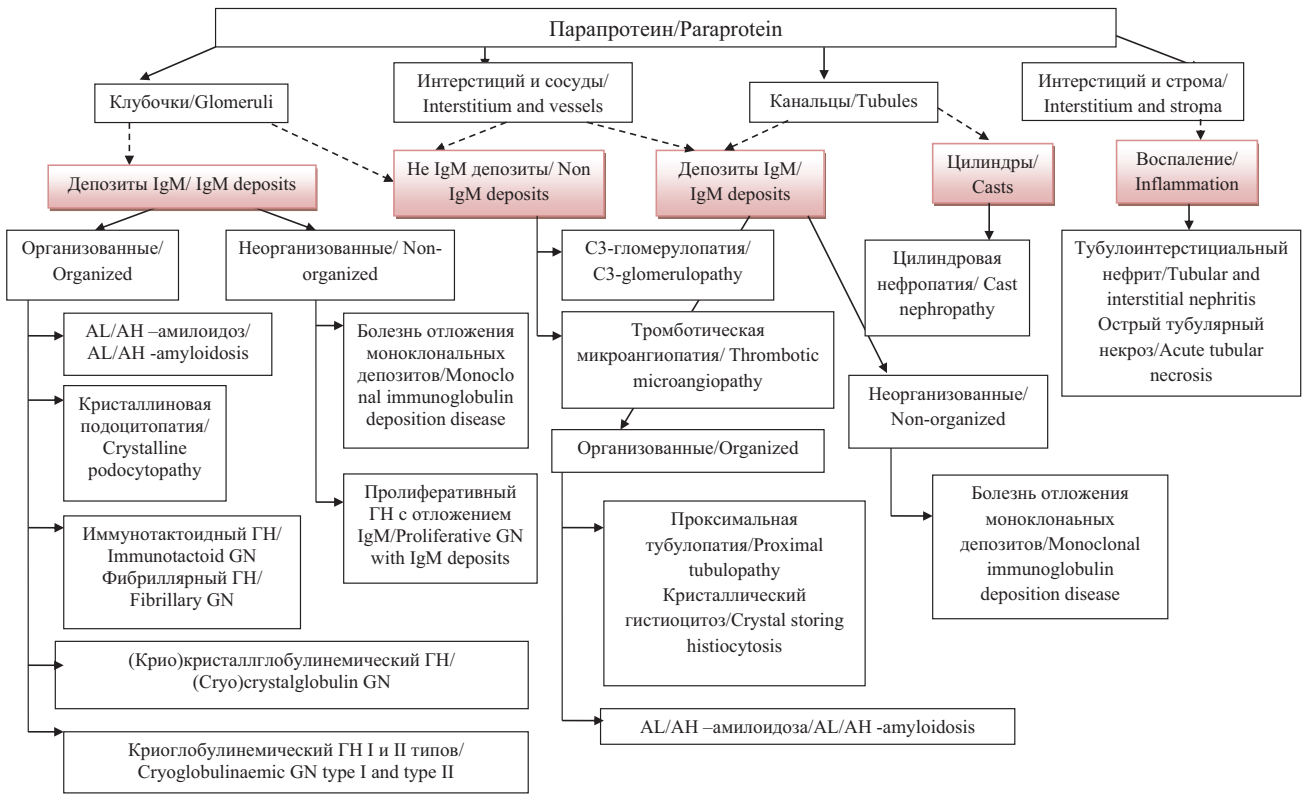


Рисунок 2. Патоморфологические варианты поражения почек, обусловленные парапротеином (адаптировано из Смирнов А.В., Афанасьев Б.В., Поддубная И.В. и др., 2020)
Figure 2. Pathological variants of renal damage due to paraprotein (adapted from Smirnov A.V., Afanasyev B.V., Poddubnaya I.V. et al., 2020)

Клинико-морфологическое поражение при MGRS трудно разграничить от других почечных патологий, не связанных с моноклональной гаммапатией, без использования дополнительных методов обследования. Тип поражения почек определяется врожденными структурными характеристиками и физико-химическими свойствами моноклонального иммуноглобулина, а не особенностями клона, который его продуцирует [1-7].

Диагностика моноклональной гаммапатии ренального значения (MGRS)

Для постановки диагноза MGRS необходимо определить специфичность поражения почек, которая обусловлена действием продуцируемого клоном моноклонального белка. Принимая во внимание существенное разнообразие вариантов поражения почек, при MGRS главным методом диагностики остается морфологическое исследование почечной ткани (табл. 1) [1, 4, 6, 7].

Результат морфологического анализа подчеркивает особенности поражения MGRS в каждом конкретном случае, а также представляет информацию в отношении почечного прогноза [1, 4, 6, 7].

В 2017 году Международная группа по изучению поражения почек и моноклональной гаммапатии (International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group — IKMG) ввела для MGRS-ассоциированных поражений почек новую классификацию, основанную на морфологических результатах исследований (световая микроскопия, иммунофлуоресцентные исследования с полным набором антител и электронная микроскопия). Почечные отложения первоначально подразделялись на следующие категории: на организованные, неорганизованные и неиммуноглобулиновые гаммапатии [4, 6, 7, 13, 14]. В классификацию от 2017 года были внесены две дополнительные подкатегории [13]. В категорию неиммуноглобулиновых гаммапатий были добавлены подкатегория тромботическая микроангиопатия (ТМА) и подкатегория патологических отложений, которые ультраструктурно подобны моноклональным гаммапатиям, но не всегда являются ими (рис. 2) [7, 14].

Поражения с организованными депозитами IgM

Организованные отложения моноклональных иммуноглобулинов разделяются на фибриллярные (при амилоидозе), микротрубочковые (при криоглобулинемическом и иммунотактоидном нефрите), кристаллические и/или инклюзионные формы при проксимальной тубулопатии легких цепей с наличием или без синдрома Фанкони и при кристаллическом гистиоцитозе [4, 6, 7]. Данную патологию выявляют, проводя нефробиопсию, при этом ведущим методом диагностики является световая, иммунофлуоресцентная, электронная микроскопия. Основным методом верификации

структуры и вида организованного отложения служит окрашивание моноклонального иммуноглобулина и/или его фрагментов различными способами: окраска гематоксилин/эозином, постановка реакции Шиффа (PAS-реакция), серебрение по Джонсу, окраска по конго-рот, трихромальная окраска по Массону [4, 6, 7].

Фибриллярные формы отложения моноклональных иммуноглобулинов

Среди фибриллярных форм выделяют амилоидоз (amyloidosis), который включает подтипы с отложением легкой цепи (AL), тяжелой цепи (AH), а также тяжелой и легкой цепей (AHL). Долгое время это состояние в группе фибриллярных отложений оставалось единственным, но в последнее время был выявлен моноклональный фибриллярный гломерулонефрит (monoclonal fibrillary glomerulonephritis) [7, 15-19].

Амилоидные фибриллы чаще поражают клубочки и кровеносные сосуды и интерстиций (у 60 % пациентов). Интратубулярный цитоплазматический амилоидоз встречается редко [20]. В большинстве случаев амилоидоз, связанный с М-белком, происходит из фрагментов моноклональных легких цепей (AL), которые чаще относятся к изотипу λ , чем κ , и редко из фрагментов интактного иммуноглобулина (Ig) или только тяжелых цепей (AH) [6, 7, 20]. При световой микроскопии амилоидные фибриллы выглядят как сплошные, неразветвленные и беспорядочно расположенные отложения диаметром 7-12 нм. При окраске гематоксилином/эозином выявляются бледные эозинофильные включения; при окрашивании реактивом Шиффа (PAS-реакция) — отрицательная или слабоположительная реакция; при взаимодействии с трихромом (окраска по Массону) — синяя или серебристая окраска (отрицательная). Незаменимым золотым стандартом для обнаружения амилоида на протяжении уже более 50 лет остается окрашивание конго-красным (с характерным ярко-зеленым лучепреломлением в поляризованном свете). При иммунофлуоресцентной микроскопии — монотипическое окрашивание амилоидных отложений. При электронной микроскопии отложения амилоида в почках выглядят как неразветвленные фибриллы, которые расположены беспорядочно и видны в мезангиуме, клубочках или канальцах, интерстиции и сосудах [6, 7].

Амилоидоз — системное заболевание, и у большинства пациентов наблюдается вовлечение в патологический процесс не только почечной ткани, но и других органов (подкожно-жировая клетчатка, желудочно-кишечный тракт, костный мозг) [6, 7, 20]. Небольшая группа пациентов (7-17 %) с фибриллярным гломерулонефритом (monoclonal fibrillary glomerulonephritis), которая клинически соответствует критериям моноклональной гаммапатии. У 3-15 % из этой группы пациентов обнаруживается формирование «фибриллярных» депозитов (отложения IgG, ограниченные легкой цепью) [6, 7, 15, 16, 18, 21, 22].

При фибриллярном гломерулонефрите фибриллы располагаются в случайном порядке, в среднем в два раза толще (10-30 нм) чем те, которые наблюдаются при амилоидозе и обычно не окрашиваются конго-красным. При световой микроскопии подтвердить фибриллярный гломерулонефрит можно при окрашивании клубочков на гомолог DnaJ белка теплового шока члена В подсемейства 9 (DNAJB9 — DnaJ Heat Shock Protein Family (Hsp40) Member B9), который является надежным маркером заболевания. Иммунофлуоресцентное исследование не специфично (окрашивание IgG: в основном IgG4, реже IgG1 и C3 компонента комплемента) [6, 7, 18, 21].

Эти различия могут быть использованы, чтобы отличить моноклональный гломерулонефрит от подтипов амилоидоза с отложением тяжелой цепи (АН), а также тяжелой и легкой цепей (АНЛ) [6, 7, 23, 24].

Микротрубочковые формы отложения моноклональных иммуноглобулинов

Иммунотактоидный гломерулонефрит (immunotactoid glomerulonephritis) и криоглобулинемический гломерулонефрит (cryoglobulinaemic glomerulonephritis) — два заболевания, которые характеризуются отложениями иммуноглобулина в виде микротрубочек. Микротрубочки можно отличить от фибрилл по их полному центру и большому диаметру (17-90 нм) [6, 7, 21, 22]. Криоглобулинемия состоит из трех типов. Тип I (простые криоглобулины) включает моноклональные иммуноглобулины одного класса (А, G или М), реже — моноклональные легкие цепи иммуноглобулинов. Тип II (смешанные криоглобулины) состоит из одного моноклонального иммуноглобулина в роли антитела (обычно IgM, реже IgA или G), соединенного с поликлональным IgG. Тип III (смешанные криоглобулины) состоит из нескольких классов поликлональных иммуноглобулинов, а иногда из неиммуноглобулиновых молекул (фибрoneктин, липопротеины, C3-компонент комплемента) [1, 4, 6, 7, 21, 25].

Поэтому к моноклональным гаммапатиям ренального значения (MGRS) относят криоглобулинемию I и II типа, поскольку криоглобулинемия III типа связана исключительно с поликлональными иммуноглобулинами [1, 4, 7, 21].

Криоглобулинемия I типа характеризуется выпадением М-белка при температуре ниже 37°C и растворением при нагревании сыворотки. Это и может вызвать гломерулонефрит, связанный с криоглобулинемией (20-30%), и системные проявления (васкулитные высыпания, периферическая невропатия — синдром Рейно и артралгия). Наиболее частой причиной криоглобулинемии II типа — инфекция гепатита С. Только около 10-30% случаев имеет связь с лимфопролиферацией В-клеток [1, 4, 7, 21]. При световой микроскопии характерным признаком криоглобулинемии является мембранопролиферативный гломерулонефрит с эндокапиллярной пролиферацией. Также обнаруживаются

многочисленные лейкоциты с интракапиллярной инфильтрацией и при действии реактива Шиффа (PAS-реакция) — огромные PAS-положительные внутрипросветные иммунные отложения (белковые гиалиновые тромбы). При иммунофлуоресцентной микроскопии видны внутрисосудистый Ig и отложения C3, C4, C1q компонентов комплемента. При электронной микроскопии — субструктуры микротрубочек, фибрилл и отложений в виде «отпечатков пальцев» [1, 4, 6, 7, 21]. Иммунотактоидный гломерулонефрит часто имеет моноклональную природу, в отличие от фибриллярного гломерулонефрита. Чаще является почечно-ограниченным заболеванием и в отличие от криоглобулинемии не проявляет типичных признаков криоглобулинемического гломерулонефрита (образование тромбов гломерулярного белка, васкулитов артерий и/или артериол) [1, 6, 7, 21].

Гломерулярные отложения при иммунотактоидном гломерулонефрите однородно состоят из микротрубочек (с ограниченными изотипами λ или κ) и чаще располагаются параллельными рядами с преимущественно субэпителиальной и субэндотелиальной локализацией [6, 7, 21, 26, 25, 27]. При окрашивании конго-красным обнаруживается отрицательный результат (не обнаруживается дихроизм: красноватое и зелено-желтое свечение).

При иммунофлуоресцентной микроскопии видны отчетливые полые центры и окрашивание C3 компонента комплемента. При электронной микроскопии определяются фокусно расположенные параллельные массивы 30-90 нм в диаметре [6, 7, 21].

Кристаллические и/или инклюзионные формы отложения моноклональных иммуноглобулинов

Проксимальная тубулопатия легких цепей (light-chain proximal tubulopathy — LCPT), кристаллический гистиоцитоз (crystal storing histiocytosis — CSH) и (крио) кристаллоглобулинемический гломерулонефрит ((cryo)crystalglobulin glomerulonephritis) — заболевания, которые характеризуются отложениями иммуноглобулина в виде кристаллов и/или включений. Проксимальная тубулопатия представлена кристаллическим и некристаллическим вариантами. В кристаллическом варианте LCPT многочисленные кристаллы легких цепей различной формы обнаруживаются внутри клеток проксимальных канальцев, внутри лизосом или свободно располагаются в цитоплазме. Этот вариант в основном связан с отложением κ-легкой цепи и клинически проявляется полным или частичным синдромом Фанкони, который встречается у молодых пациентов [6, 7, 28-32]. При световой микроскопии κ-легкие цепи имеют стержневую или ромбовидную форму, они гиперэозинофильны и при действии реактива Шиффа (PAS-реакция) не окрашиваются. Для визуализации кристаллического включения при иммунофлуоресцентной микроскопии клетки проксимальных

канальцев используют проназу (биохимический препарат, представляющий собой смесь протеиназ, выделяемых из внеклеточной жидкости стрептомицета *Streptomyces griseus*). При электронной микроскопии визуализируются электроплотные внутрицитоплазматические включения [6, 7, 28–30].

При некристаллическом варианте LCPT клетки проксимальных канальцев растягиваются и повреждаются из-за накопления многочисленных некристаллических включений легких цепей в лизосомах. Этот вариант, как правило, связан с отложением λ легкой цепи, синдром Фанкони проявляется редко, вариант является благоприятным по сравнению с кристаллическим вариантом повреждения почек. Иногда некристаллический вариант LCPT может имитировать острый тубулярный некроз или острый интерстициальный нефрит [6, 7, 28, 30, 33].

У пациентов с кристаллическим гистиоцитозом (CSH) кристаллы легких цепей преимущественно κ цепи часто обнаруживаются в гистиоцитах почек, а также в клетках проксимальных канальцев и могут иметь широкое внепочечное распространение, в том числе в костном мозге, лимфатических узлах, легких, щитовидной железе, околоушной железе, роговице, синовиальной оболочке, коже, подкожно-жировой клетчатке, желудке, печени и мозге [6, 7, 34–37].

Инфильтрация гистиоцитами и отложение кристаллов легких цепей (чаще κ) приводят к развитию интерстициального фиброза и тубулярной атрофии. Диагностика гистиоцитоза с накоплением кристаллов (CSH) может быть сложной задачей, поскольку при иммунофлуоресцентной микроскопии кристаллические включения не могут всегда идентифицироваться, поэтому может потребоваться использование проназы или иммунопероксидазного метода [6, 7].

Гистиоцитоз с накоплением кристаллов (CSH) может протекать одновременно с проксимальной тубулопатией легких цепей. В таком случае организованные цитоплазматические включения игольчатой или овальной формы кристаллы в проксимальных трубчатых клетках видны с помощью электронной микроскопии [6, 7, 34, 35]. (Крио)кристаллоглобулинемический гломерулонефрит ((cryo)crystalglobulin glomerulonephritis) является редкой моноклональной гаммапатией, характеризующейся тромбами иммуноглобулина в артериолах и капиллярах клубочков [6, 7, 39].

Эти тромбы имеют кристаллическую структуру, у некоторых пациентов процесс кристаллизации ускоряется при воздействии холода — это и есть криокристаллоглобулинемия [6, 7, 32, 39, 40].

В образцах биопсии почек у пациентов с криокристаллоглобулинемией видны крупные внеклеточные кристаллы в капиллярах и артериолах клубочков, которые часто связаны с тромбами фибрина и воспалительным процессом. При микроскопии мезангиальная и эндокапиллярная гиперклеточность часто отсутствует. Как и при криоглобулинемии, внутрисосудистое отложение кристаллов приводит к окклюзии мелких сосудов, тромбозу и/или воспалительному васкулиту [6, 7].

Поражения с неорганизованными депозитами IgM

Неорганизованные отложения моноклональных иммуноглобулинов наблюдаются у пациентов с болезнью отложения моноклональных депозитов (MIDD) и пациентов с пролиферативным гломерулонефритом с отложением моноклональных иммуноглобулинов (Proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin Deposits — PGNMID) [4, 6, 7].

Болезнь отложения моноклональных иммуноглобулинов (MIDD) включает три подтипа, характеризующихся отложением легких цепей (light chain deposition on disease), тяжелых цепей (heavy chain deposition on disease) или обеих легких и тяжелых цепей (light and heavy chain deposition on disease) [6, 7, 21, 22].

Болезнь отложений легких цепей (LCDD) является наиболее распространенным подтипом (изотип κ). Почти всегда поражаются почки, внепочечные поражение часто встречается в сердце, печени и легких. При световой микроскопии виден узловой гломерулосклероз и узловое мезангиальное расширение вместе с утолщением клубочковой и трубчатой базальных мембран (GBM и TBM). Неспецифические проявления следующие: различная степень атрофии канальцев, интерстициальный фиброз и воспаление. При иммунофлуоресцентной микроскопии видны монотипные, линейные и аморфные легкие цепи, которые откладываются в мезангиуме и по ходу клубочковой и трубчатой базальных мембран (GBM и TBM) [6, 7, 21, 22]. При болезни отложения легких и тяжелых цепей (LHCDD) и болезни отложения тяжелых цепей (HCDD) при световой микроскопии наблюдаются линейные отложения, видны монотипные γ , α или μ легкие цепи вдоль клубочковой и трубчатой базальных мембран (GBM и TBM). При электронной микроскопии — зернистые отложения выглядят нефибриллярными, электронно-плотными и расположены в клубочках субэндотелиально, мезангиуме и на внешней стороне трубчатой базальной мембраны [6, 7, 21, 22].

Напротив, при пролиферативном гломерулонефрите с отложением моноклональных иммуноглобулинов (PGNMID) происходят отложения в клубочках интактных моноклональных IgG редко IgA или IgM [6, 7, 22, 41]. При световой микроскопии — преимущественно эндокапиллярная пролиферация и/или мембранопротрофирующий гломерулонефрит (МПГН) или без морфологических изменений. По данным иммунофлуоресцентной микроскопии, отложения IgG ограничены клубочками и состоят из одного изотипа легкой цепи и одного изотипа тяжелой цепи, чаще всего IgG3 κ [6, 7, 22, 41, 42]. Положительное окрашивание на C3 и C1q указывает на активацию системы комплемента. При электронной микроскопии — зернистые и неорганизованные отложения ограничены клубочками, где они располагаются в мезангиуме и субэндотелиальном пространстве, реже в суэпителиальном пространстве [6, 7].

Неиммуноглобулиновые гаммапатии

Не все поражения почек, связанные с моноклональной гаммапатией ренального значения (MGRS), включают отложения моноклональных иммуноглобулинов. Частой формой связанного с MGRS расстройства, лишённого таких отложений, является С3-гломерулопатия, ассоциированная с моноклональной гаммапатией (С3-glomerulopathy associated with monoclonal gammopathy — С3GP), которая регистрируется примерно у 30% пациентов [6, 7, 43]. С3-гломерулопатия, ассоциированная с моноклональной гаммапатией приводит к дисфункции почек по косвенному механизму. Данный механизм представляет процесс, при котором М-белок действует как аутоантитело к С3-конвертазе или как аутоантитело к другим регулирующим к белкам комплемента, что приводит к нарушению регуляции альтернативного пути комплемента [6, 7, 43-45]. При световой микроскопии наблюдается мезангиальный пролиферативный, мембранопротеративный или эндотелитеративный пролиферативный гломерулонефрит. Это выглядит как большие субэпителиальные отложения — в форме «горба». Для С3GP характерно отложение в клубочках фрагмента С3 компонента системы комплемента, по крайней мере в два раза интенсивнее, чем любая комбинация IgG, IgM, IgA и C1q [6, 7, 31, 44, 46]. Примерно у 5-10% пациентов при иммунофлуоресцентной микроскопии обнаруживается мембранопротеративный гломерулонефрит с замаскированными моноклональными отложениями. Эти пациенты требуют дополнительных иммунофлуоресцентных исследований: использование протеаз для идентификации моноклонального иммуноглобулина в отложениях [6, 7, 31, 46]. При электронной микроскопии определяются электронно-плотные мезангиальные, субэпителиальные и субэндотелитеральные отложения [6, 7]. В группу неиммуноглобулиновых гаммапатий входит тромботическая микроангиопатия (thrombotic microangiopathy associated with monoclonal gammopathy — TMA), характеризующаяся у части пациентов микроангиопатической гемолитической анемией. TMA может возникать одновременно у пациентов с моноклональными гаммапатиями, включая MM и макроглобулинемию Вальденстрема (WM) [6, 7, 47]. Данное заболевание является относительно редким и новым, в литературе описано несколько случаев. Ravindarn et al. установили связь между гаммапатией, TMA и высоким уровнем моноклональных иммуноглобулинов у 21% пациентов в возрасте 50 лет и старше [6, 7, 48]. Патопизиология этих нарушений не всегда понятна, но может быть связана с моноклональным иммуноглобулином, действующим как аутоантитело против регуляторного белка комплемента.

Повреждение почек при TMA характеризуется образованием тромбов в капиллярах клубочков, набуханием эндотелия, мезангиолизом с микроаневризмами и формированием двойного контура стенок капилляров клубочков. Таким образом, в основе процесса лежит острое повреждение канальцев с различной степенью формирования тубулоинтерстициального рубцевания [6, 7, 49, 50].

Новые подходы в диагностике и введении моноклональной гаммапатии ренального значения

До настоящего времени диагностика моноклональных гаммапатий осуществлялась с помощью количественного определения циркулирующего аномального белка: электрофорез белков сыворотки крови с определением уровня М-градиента, иммунофиксация белков с определением их типа, электрофорез и иммунофиксация белков в суточной моче. В начале 2000 годов появился новый метод определения свободных легких цепей в сыворотке крови — «Freelite», принцип которого основан на взаимодействии легких цепей типа λ и κ с высокоспецифичными антисыворотками. Маркером пролиферации является нарушение соотношения κ/λ (в норме 0,26-1,65).

В центре внимания гематолога и/или гематоонколога должна быть идентификация клона, так как любой выявленный вариант поражения при MGRS требует своевременного начала клон-ориентированной терапии, позволяющей сохранить функции почек и предупредить неконтролируемое прогрессирование злокачественного процесса за счет снижения ускоренной секреции аномального иммуноглобулина и/или его цепей. В диагностике и лечении данного заболевания большую роль играет нефролог, который сотрудничает с гематологом и/или гематоонкологом. В первую очередь нефролог должен проводить коррекцию назначенной клон-ориентированной терапии с учетом нефротоксичности химиотерапевтических препаратов и осуществлять оценку почечного ответа на проводимое гематологическое лечение с учетом скорости клубочковой фильтрации. При прогрессировании патологического процесса и ухудшения почечной функции нефролог решает вопрос о назначении методов заместительной почечной терапии (ЗПТ), так как эти методы позволяют выводить аномальные иммуноглобулины и/или его цепи из организма, таким образом, снижая их токсическое действие на паренхиму почки. При развитии терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП С5) и постоянно требующийся ЗПТ нефролог включает пациента в лист ожидания и готовит его к аллотрансплантации почки [1-8].

Заключение

MGRS — новая группа заболеваний, в основе которых лежит гиперпродукция нефротоксического моноклонального иммуноглобулина (М-протеина, парпротеина) и/или MGRS составляющих их цепей. Открытие патогенетических механизмов повреждения почечной ткани (патологическая активация системы комплемента, токсическое влияние клона клеток, взаимодействие антител с гломерулярными антигенами клеток нефрона). Именно это открытие позволило выделить MGRS в отдельную нозологическую единицу. Поражения почечной ткани, связанные с MGRS, имеют

специфическую морфологическую картину, связанную с отложением моноклональных иммуноглобулинов. Выявленный в сыворотке и/или моче моноклональный иммуноглобулин должен быть идентичен с обнаруженным иммуноглобулином при нефробиопсии.

Своевременное начало клон-ориентированной терапии, позволяет сохранить функции почек и предупредить неконтролируемое прогрессирование злокачественного процесса за счет снижения секреции аномального иммуноглобулина и/или его цепей.

Вклад авторов:

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

Фомина Н.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2139-5446>): концепция исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка черновика рукописи

Уткина Е.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2000-3562>): сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка черновика рукописи

Author Contribution:

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

Fomina N.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2139-5446>): the concept of the research, data mining, analysis and interpretation, preparation of a draft of the manuscript

Utkina E.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2000-3562>): data mining, analysis and interpretation, preparation of a draft of the manuscript

Список литературы / References:

1. Козловская Л.В., Рамеев В.В., Когарко И.Н. и др. Поражения почек, ассоциированные с моноклональной гаммапатией неопределенного значения: клинические формы, механизмы развития, подходы к лечению. Клиническая медицина. 2016; 94 (12): 892-901. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-12-892-901> Kozlovskaya L.V., Rameev V.V., Kogarko I.N., et al. Renal lesions associated with monoclonal gammopathies of undetermined significance: clinical forms, mechanisms of development, approaches to treatment. Klin. med. 2016; 94(12): 892-901. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-12-892-901> [In Russian]
2. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Храброва М.С. и др. Междисциплинарный подход в практике врача-терапевта: фокус на моноклональную гаммапатию ренального значения (сокращенная версия Консенсуса гематологов и нефрологов России по введению нозологии, диагностике и обоснованности клон-ориентированной терапии). Терапия. 2020; 2(36): 22-33. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.2.22-33> Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Khrabrova M.S. et al. An interdisciplinary approach in the practice of general physician: a focus on monoclonal gammopathy of renal significance (shot version of the Consensus of hematologists and nephrologists of Russia on the establishment of nosology, diagnostic approach and rationale for clone specific treatment). Therapy. 2020; 2(36): 22-33. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.2.22-33> [In Russian]
3. Смирнов А.В., Афанасьев Б.В., Поддубная И.В. и др. Моноклональная гаммапатия ренального значения: консенсус гематологов и нефрологов России по введению нозологии, диагностике и обоснованности клон-ориентированной терапии. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(2): 102-118. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-102-118
4. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Храброва М.С. и др. Поражение почек при моноклональной гаммапатии: мультидисциплинарный подход в онкогематологии и нефрологии. Онкогематология. 2020; 15(2): 49–60. doi: 10.17650/1818-8346-2020-15-2-49-60 Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Khrabrova M.S. et al. Kidney involvement in monoclonal gammopathies: multidisciplinary approach in oncohematology and nephrology. Onkogematologiya. 2020; 15(2): 49–60. doi: 10.17650/1818-8346-2020-15-2-49-60 [In Russian]
5. Храброва М.С., Добронравов В.А., Смирнов А.В. Поражения почек, ассоциированные с моноклональными гаммапатиями: одноцентровое исследование. Нефрология. 2018; 22(6): 38–46. DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-6-38-46 Khrabrova M.S., Dobronravov V.A., Smirnov A.V. Kidney disease associated with monoclonal gammopathies: single-center study. Nephrology (Saint-Petersburg). 2018; 22(6): 38–46. DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-6-38-46 [In Russian]
6. Amaador K, Peeters H, Minnema MC, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) histopathologic classification, diagnostic workup, and therapeutic options. Neth J Med. 2019; 77(7): 243-254.
7. Leung N, Bridoux F, Batuman V., et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group [published correction appears in Nat Rev Nephrol. 2019 Feb; 15(2): 121]. Nat Rev Nephrol. 2019; 15(1):45-59. DOI:10.1038/s41581-018-0077-4
8. Femand JP, Bridoux F, Dispenzieri A., et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. Blood. 2018; 132(14): 1478–1485. DOI: 10.1182/blood-2018-04-839480
9. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA., et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. Blood. 2012; 120(22): 4292–4295. DOI: 10.1182/blood-2012-07-445304
10. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV., et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med. 2006; 354(13): 1362-1369. DOI:10.1056/NEJMoa054494
11. Delanaye P, Glasscock RJ, Pottel H., et al. An Age-Calibrated Definition of Chronic Kidney Disease: Rationale and Benefits. Clin Biochem Rev. 2016; 37(1): 17-26.
12. Swaminathan S, Leung N, Lager DJ., et al. Changing incidence of glomerular disease in Olmsted County, Minnesota: a 30-year renal biopsy study. Clin J Am Soc Nephrol. 2006; 1(3): 483-487. DOI:10.2215/CJN.00710805
13. Bridoux F, Leung N, Hutchison CA., et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. Kidney Int. 2015; 87(4): 698–711. DOI: 10.1038/ki.2014.408
14. Femand JP, Bridoux F, Kyle RA., et al. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). Blood. 2013; 122(22):3583-3590. DOI:10.1182/blood-2013-05-495929
15. Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD., et al. Fibrillary glomerulonephritis: a report of 66 cases from a single institution. Clin J Am Soc Nephrol. 2011; 6(4): 775-784. DOI:10.2215/CJN.08300910
16. Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD., et al. Fibrillary glomerulonephritis: a report of 66 cases from a single institution. Clin J Am Soc Nephrol. 2011; 6(4): 775-784. DOI:10.2215/CJN.08300910

17. Nasr SH, Markowitz GS, Stokes MB., et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits: a distinct entity mimicking immune-complex glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2004; 65(1): 85-96. DOI:10.1111/j.1523-1755.2004.00365.x
18. Nasr SH, Vrana JA, Dasari S., et al. DNAJB9 Is a Specific Immunohistochemical Marker for Fibrillary Glomerulonephritis. *Kidney Int Rep* 2017; 3(1): 56-64. DOI: 10.1016/j.ekir.2017.07.017
19. Said SM, Sethi S, Valeri AM., et al. Renal amyloidosis: origin and clinicopathologic correlations of 474 recent cases. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8(9): 1515-1523. DOI:10.2215/CJN.10491012
20. Gibier JB, Gnemmi V, Glowacki F., et al. Intratubular amyloid in light chain cast nephropathy is a risk factor for systemic light chain amyloidosis. *Mod Pathol.* 2018; 31(3): 452-462. DOI:10.1038/modpathol.2017.124
21. Bridoux F, Jvaugue V, Bender S., et al. Unravelling the immunopathological mechanisms of heavy chain deposition disease with implications for clinical management. *Kidney Int.* 2017; 91(2): 423-434. DOI:10.1016/j.kint.2016.09.004
22. Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD., et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: a report of 64 patients from a single institution. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7(2): 231-239. DOI:10.2215/CJN.08640811
23. Alexander MP, Dasari S, Vrana JA., et al. Congophilic Fibrillary Glomerulonephritis: A Case Series. *Am J Kidney Dis.* 2018; 72(3): 325-336. DOI:10.1053/j.ajkd.2018.03.017
24. Dasari S, Alexander MP, Vrana JA., et al. DnaJ Heat Shock Protein Family B Member 9 Is a Novel Biomarker for Fibrillary GN. *J Am Soc Nephrol.* 2018; 29(1): 51-56. DOI:10.1681/ASN.2017030306
25. Ojemakinde K, Turbat-Herrera EA, Zeng X., et al. The many faces of cryoglobulinemic nephropathy: a clinico-pathologic study of 47 cases with emphasis on the value of electron microscopy. *Ultrastruct Pathol.* 2014; 38(6): 367-376. DOI:10.3109/01913123.2014.952803
26. Heher EC, Rennke HG, Laubach JP., et al. Kidney disease and multiple myeloma. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8(11): 2007-2017. DOI:10.2215/CJN.12231212
27. Karras A, Noël LH, Droz D., et al. Renal involvement in monoclonal (type I) cryoglobulinemia: two cases associated with IgG3 kappa cryoglobulin. *Am J Kidney Dis.* 2002; 40(5): 1091-1096. DOI:10.1053/ajkd.2002.36350
28. Kapur U, Barton K, Fresco R., et al. Expanding the pathologic spectrum of immunoglobulin light chain proximal tubulopathy [published correction appears in *Arch Pathol Lab Med.* 2008 Jan; 132(1): 13. Leehy, David J [corrected to Leehy, David JJ]. *Arch Pathol Lab Med.* 2007; 131(9): 1368-1372. DOI:10.1043/1543-2165(2007)131[1368:ETPSOI]2.0.CO;2
29. Stokes MB, Valeri AM, Herlitz L., et al. Light Chain Proximal Tubulopathy: Clinical and Pathologic Characteristics in the Modern Treatment Era. *J Am Soc Nephrol.* 2016; 27(5): 1555-1565. DOI:10.1681/ASN.2015020185
30. Herrera GA. Proximal tubulopathies associated with monoclonal light chains: the spectrum of clinicopathologic manifestations and molecular pathogenesis. *Arch Pathol Lab Med.* 2014; 138(10): 1365-1380. DOI:10.5858/arpa.2013-0493-OA
31. Larsen CP, Messias NC, Walker PD., et al. Membranoproliferative glomerulonephritis with masked monotypic immunoglobulin deposits. *Kidney Int.* 2015; 88(4): 867-873. DOI:10.1038/ki.2015.195
32. Leung N, Buadi FK, Song KW., et al. A case of bilateral renal arterial thrombosis associated with cryocryoglobulinaemia. *NDT Plus.* 2010; 3(1): 74-77. DOI:10.1093/ndtplus/sfp140
33. Larsen CP, Bell JM, Harris AA., et al. The morphologic spectrum and clinical significance of light chain proximal tubulopathy with and without crystal formation. *Mod Pathol.* 2011; 24(11): 1462-1469. DOI:10.1038/modpathol.2011.104
34. de Alba Campomanes AG, Rutar T, Crawford JB., et al. Crystal-storing histiocytosis and crystalline keratopathy caused by monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Cornea.* 2009; 28(9): 1081-1084. DOI:10.1097/ICO.0b013e318199f73b
35. Dogan S, Barnes L, Cruz-Vetrano WP. Crystal-storing histiocytosis: report of a case, review of the literature (80 cases) and a proposed classification. *Head Neck Pathol.* 2012; 6(1): 111-120. doi:10.1007/s12105-011-0326-3
36. El Hamel C, Thierry A, Trouillas P., et al. Crystal-storing histiocytosis with renal Fanconi syndrome: pathological and molecular characteristics compared with classical myeloma-associated Fanconi syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25(9): 2982-2990. DOI:10.1093/ndt/gfq129
37. Kanagal-Shamanna R, Xu-Monette ZY, Miranda RN., et al. Crystal-storing histiocytosis: a clinicopathological study of 13 cases. *Histopathology.* 2016; 68(4): 482-491. DOI:10.1111/his.12768
38. Koo H, Oh DH, Chun YS., et al. A case of crystalline keratopathy in monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *Korean J Ophthalmol.* 2011; 25(3): 202-205. DOI:10.3341/kjo.2011.25.3.202
39. Gupta V, El Ters M, Kashani K., et al. Crystalglobulin-induced nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2015; 26(3): 525-529. DOI:10.1681/ASN.2014050509
40. Leung N, Barnidge DR, Hutchison CA. Laboratory testing in monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Clin Chem Lab Med.* 2016 Jun 1; 54(6): 929-37. DOI: 10.1515/cclm-2015-0994.
41. Bhutani G, Nasr SH, Said SM., et al. Hematologic characteristics of proliferative glomerulonephritides with nonorganized monoclonal immunoglobulin deposits. *Mayo Clin Proc.* 2015; 90(5): 587-596. DOI:10.1016/j.mayocp.2015.01.024
42. Vignon M, Cohen C, Faguer S., et al. The clinicopathologic characteristics of kidney diseases related to monotypic IgA deposits. *Kidney Int.* 2017; 91(3): 720-728. DOI:10.1016/j.kint.2016.10.026
43. Sethi S, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy-associated proliferative glomerulonephritis. *Mayo Clin Proc.* 2013; 88(11): 1284-1293. DOI:10.1016/j.mayocp.2013.08.002
44. Czarnecki PG, Lager DJ, Leung N., et al. Long-term outcome of kidney transplantation in patients with fibrillary glomerulonephritis or monoclonal gammopathy with fibrillary deposits. *Kidney Int.* 2009; 75(4): 420-427. DOI:10.1038/ki.2008.577
45. Zand L, Kattah A, Fervenza FC., et al. C3 glomerulonephritis associated with monoclonal gammopathy: a case series. *Am J Kidney Dis.* 2013; 62(3): 506-514. DOI:10.1053/j.ajkd.2013.02.370
46. Lloyd IE, Khalighi MA. Glomerulonephritis with Masked Monotypic Immunoglobulin Deposits and Concurrent Lymphomatous Infiltration. *Am J Kidney Dis.* 2016; 68(4): 640-644. DOI:10.1053/j.ajkd.2016.05.012
47. Vos JM, Gustine J, Rennke HG., et al. Renal disease related to Waldenström macroglobulinaemia: incidence, pathology and clinical outcomes. *Br J Haematol.* 2016; 175(4): 623-630. doi:10.1111/bjh.14279
48. Ravindran A, Go RS, Fervenza FC., et al. Thrombotic microangiopathy associated with monoclonal gammopathy. *Kidney Int.* 2017; 91(3): 691-698. DOI:10.1016/j.kint.2016.09.045
49. Blanc C, Togarsimalemath SK, Chauvet S., et al. Anti-factor H autoantibodies in C3 glomerulopathies and in atypical hemolytic uremic syndrome: one target, two diseases. *J Immunol.* 2015; 194(11): 5129-5138. DOI:10.4049/jimmunol.1402770
50. Mahmood U, Isbel N, Mollee P., et al. Monoclonal gammopathy of renal significance triggering atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nephrology (Carlton).* 2017; 22 Suppl 1: 15-17. DOI:10.1111/nep.12934

Е.Ю. Пономарева¹, Г.А. Игнатенко², Г.Г. Тарадин^{*2,3}

¹ — ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра госпитальной терапии лечебного факультета, Саратов, Россия

² — ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк, Украина

³ — ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака», отдел неотложной и восстановительной кардиохирургии, Донецк, Украина

ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

E.Yu. Ponomareva¹, G.A. Ignatenko², G.G. Taradin^{*2,3}

¹ — Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky», Saratov, Russia

² — State Educational Organization of Higher Professional Education «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk, Ukraine

³ — State Institution «V.K. Gusak Institute of Urgent and Recovery Surgery», Donetsk, Ukraine

Infective Endocarditis in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy

Резюме

Представлен обзор литературы, отражающий частоту возникновения, особенности этиологии, гемодинамики, локализации, клинических проявлений, исходов и лечения инфекционного эндокардита (ИЭ) у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП). Несмотря на относительную редкость возникновения ИЭ у больных ГКМП, сочетание этих патологий характеризуется взаимным отягощением и неблагоприятным прогнозом. У больных с обструктивными формами ГКМП присоединение ИЭ усугубляет расстройства кровообращения и повышает вероятность неконтролируемого сепсиса и эмболий, увеличивая тем самым риск летального исхода. Консервативное лечение ИЭ у больных с ГКМП не отличается от такового без ГКМП. Необходимо междисциплинарное взаимодействие при ведении пациентов с ИЭ на фоне ГКМП в определении показаний к кардиохирургическому лечению и выборе оптимального метода. Антибактериальная профилактика ИЭ перед инвазивными медицинскими манипуляциями у пациентов с ГКМП не рекомендуется действующими согласительными документами, однако решение для каждого больного должно приниматься индивидуально с обязательной оценкой риска возникновения ИЭ, тяжести гемодинамических нарушений и прогноза.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, гипертрофическая кардиомиопатия

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 30.06.2021 г.

Принята к публикации 03.08.2021 г.

Для цитирования: Пономарева Е.Ю., Игнатенко Г.А., Тарадин Г.Г. ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ. Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(5): 335-343. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-5-335-343

Abstract

A literature review is presented, reflecting the incidence, etiology, hemodynamics, localization, clinical manifestations, outcomes and treatment of infective endocarditis (IE) in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM). Despite the relative rarity of IE in patients with HCM,

*Контакты: Геннадий Геннадьевич Тарадин, e-mail: taradin@inbox.ru

*Contacts: Gennadiy G. Taradin, e-mail: taradin@inbox.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3984-8482>

the combination of these pathologies is characterized by mutual aggravation and poor prognosis. The addition of IE increases the risk of death in patients with obstructive HCM, deteriorating circulatory disorders, increasing the likelihood of uncontrolled sepsis and embolism. Conservative treatment of IE in patients with HCM does not differ from that without HCM. Interdisciplinary interaction is needed in the management of patients with IE against the background of HCM in determining the indications for cardiac surgery and choosing the optimal method. Antibacterial prophylaxis of IE before invasive medical manipulations in patients with HCM is not recommended by the current consensus documents, however, the decision for each patient should be made individually, with a mandatory assessment of the risk of IE, the severity of hemodynamic disorders and prognosis.

Key words: *infective endocarditis, hypertrophic cardiomyopathy*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 30.06.2021

Accepted for publication on 03.08.2021

For citation: Ponomareva E.Yu., Ignatenko G.A., Taradin G.G. Infective Endocarditis in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(5): 335-343. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-5-335-343

АГ — артериальная гипертония, АК — аортальный клапан, ВСС — внезапная сердечная смерть, ВТЛЖ — выносящий тракт левого желудочка, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ИЭ — инфекционный эндокардит, ДИ — доверительный интервал, КТ — компьютерная томография ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, МК — митральный клапан, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОШ — отношение шансов, СН — сердечная недостаточность, ТТЭ — трансторакальная эхокардиография, ФП — фибрилляция предсердий

Введение

Инфекционный эндокардит (ИЭ), несмотря на существенный прогресс в диагностике и лечении, не обнаруживает снижения заболеваемости как минимум в течение последних 30 лет [1, 2] и характеризуется серьёзным прогнозом и высокой смертностью [1, 3]. Диагностика ИЭ нередко осуществляется несвоевременно [4], этому в немалой степени способствует значительное разнообразие дебютов и течения заболевания, приводящее к диагностическим ошибкам [1, 5]. Особенности течения ИЭ могут быть обусловлены этиологическим фактором, условиями возникновения, предшествующим поражением сердца, а также экстракардиальными проявлениями [3, 6]. Исходное поражение сердца, на фоне которого развивается ИЭ, чаще обусловлено врожденными или приобретенными клапанными пороками [6]. Гораздо реже таким неблагоприятным внутрисердечным фоном для развития ИЭ служит гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП), которая также представляет собой актуальную проблему современной кардиологии [7, 8]. Несмотря на относительную редкость возникновения ИЭ у больных ГКМП [7, 9], сочетание этих патологий характеризуется взаимным отягощением и неблагоприятным прогнозом [9].

Редкость развития ИЭ у пациентов с ГКМП — причина того, что в литературе сочетание этих заболеваний представлено преимущественно описанием отдельных случаев [10-13] и небольшими серийными наблюдениями [14]. Крупных ретроспективных и проспективных исследований по данной проблеме недостаточно [9, 15]. Анализ данных литературы по указанной проблеме опубликован одним из соавторов настоящей работы в 2013г [16]. За это время изданы и внедрены в практику новые версии

согласительных документов как по ИЭ [1, 17, 18], так и по ГКМП [7, 19, 20]. Представляют интерес изменения в изучении проблемы сочетания этих патологий за последнее десятилетие, в частности, в подходах к лечению, включая кардиохирургические методы, а также к профилактике ИЭ у пациентов с ГКМП.

При подготовке настоящего обзора проанализированы литературные источники по базам Pubmed, MEDLINE, Embase, Cochrane, Scopus, Web of Science, содержащие согласительные документы, описания серий случаев и отдельных наблюдений, руководства и монографии, изданные за последние 10 лет. Включены также отдельные основополагающие источники по данной проблеме, написанные в более ранний период времени. Ключевыми словами поиска явились «инфекционный эндокардит» и «гипертрофическая кардиомиопатия» в заголовке или аннотации.

Краткая характеристика гипертрофической кардиомиопатии: определение, клиника, методы диагностики, осложнения, лечение

ГКМП — генетически обусловленное (как правило, аутосомно-доминантное, реже вследствие мутаций *de novo* и в некоторых случаях — аутосомно-рецессивное) заболевание, характеризующееся массивной (>15 мм) гипертрофией миокарда преимущественно левого желудочка (ЛЖ), чаще асимметрического характера за счет утолщения межжелудочковой перегородки (МЖП), иногда с развитием обструкции (систолического градиента давления)

выносящего тракта ЛЖ (ВТЛЖ) при отсутствии причин, способных вызвать такую выраженность гипертрофии [7, 19-22].

Среди причин ГКМП — мутации генов, кодирующих регуляторные, сократительные и структурные белки кардиальных саркомеров [19, 23]. В настоящее время ГКМП выявляется примерно у 1 среди 200-500 человек [24]. Заболевание характеризуется выраженной гипертрофией различных отделов ЛЖ, чаще всего МЖП, которая совместно с систолическим смещением передней створки митрального клапана (МК) создает препятствие выбросу крови из ЛЖ (обструктивная форма ГКМП) [7, 19].

Клинические проявления ГКМП преимущественно сопровождаются обструктивными формами заболевания [19, 25]. У больных ГКМП возникают боли в грудной клетке ишемического генеза вследствие снижения коронарного кровотока (гемодинамическая стенокардия) [7, 19]. При обструкции ВТЛЖ возможны обмороки, особенно после физической нагрузки. Пре- и синкопальные состояния развиваются в результате обструкции ВТЛЖ, нарушения механизмов сосудистой регуляции, приводящих к эпизодам артериальной гипотензии вследствие неадекватной вазодилатации или диастолической дисфункции, а также различных нарушений ритма и проводимости [19, 24-26]. Постепенно возникает и прогрессирует сердечная недостаточность (СН) (одышка, сердечная астма, ортопноэ), обусловленная прогрессирующей диастолической дисфункцией при сохраненной или повышенной фракции выброса [25]; систолическая дисфункция развивается лишь на поздних стадиях заболевания [7, 19].

Диагностика ГКМП осуществляется с помощью методов визуализации (эхокардиография, магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца), выявляющих максимальную конечную диастолическую толщину стенки ≥ 15 мм в любом месте ЛЖ при отсутствии другой причины, способной вызвать гипертрофию такой степени [20]. Хотя у большинства пациентов ГКМП может ассоциироваться с нормальной продолжительностью жизни без ограничения ее качества и/или необходимости кардиохирургического вмешательства, 30-40 % пациентов могут испытывать серьезные последствия, связанные с заболеванием [7, 20]. Причинами летальных исходов при ГКМП являются: прогрессирующая недостаточность кровообращения, жизнеугрожающие тахикардии, включая фибрилляцию желудочков, внезапная сердечная смерть (ВСС), эмболии большого круга кровообращения, преимущественно мозговых сосудов [27]. Фибрилляция предсердий (ФП) при ГКМП возникает у 14-28 % пациентов, плохо переносится, трудно поддается лечению [28], связана с повышенным риском тромбоэмболических осложнений (появление ФП увеличивает риск ишемического инсульта в 8 (!) раз), СН, ВСС и смерти от всех причин [29, 30]. ГКМП может сочетаться с другой сердечно-сосудистой патологией (ишемической болезнью сердца,

АГ, сахарным диабетом) [31], особенно с увеличением возраста пациентов [32].

Лечение пациентов ГКМП состоит в применении лекарственных препаратов с отрицательным инотропным действием (β -адреноблокаторы и блокаторы кальциевых каналов), коррекции нарушений ритма (диазепам, амиодарон) и СН [7, 19, 25, 28]. Требуется избегать терапии нитратами, диуретиками и ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, поскольку опосредованная ими вазодилатация или уменьшение объема циркулирующей крови приводят к увеличению обструкции в ВТЛЖ [19, 24, 25]. Имплантацию кардиовертера-дефибриллятора проводят при наличии синкопальных состояний, внезапной остановки сердца, подтверждении угрожающих жизни аритмий [19, 28, 33]. С появлением возможности имплантировать кардиовертер-дефибрилляторы для первичной профилактики ВСС (на основе эффективной стратификации риска) в значительной степени связано снижение смертности пациентов с ГКМП до 0,5 % в год [27]. По соответствующим показаниям (симптомы обструкции ВТЛЖ при градиенте давления ≥ 50 мм рт. ст., неэффективность медикаментозной терапии), применяется кардиохирургическое лечение: в основном септальная миэктомия и чрескожная катетерная спиртовая септальная абляция [7, 24, 34].

Частота возникновения, гемодинамические условия и локализация клапанного поражения при инфекционном эндокардите на фоне гипертрофической кардиомиопатии

По результатам наиболее полного, хотя и достаточно давнего исследования (1999г), включавшего 810 пациентов с ГКМП, в том числе 681 больного с длительным (свыше 55 мес.) наблюдением, частота развития ИЭ составила 1,4 на 1000 человеко-лет [35]. У лиц с обструкцией ВТЛЖ частота развития ИЭ увеличивалась до 3,8 на 1000 человеко-лет, а при дилатации левого предсердия (ЛП) свыше 50 мм частота ИЭ достигала 9,2 на 1000 человеко-лет [35]. В недавно опубликованном крупном одноцентровом исследовании с большим охватом пациентов за 12 лет наблюдения доля пациентов с ГКМП с ИЭ составила 0,19 %, с расчетной частотой 0,15/1000 человеко-лет среди пациентов с ГКМП [36]. В другой работе, наблюдавшей 640 пациентов с ГКМП за 10-летний период, лишь у 3 зафиксирован ИЭ (частота ИЭ 0,5 %) [9]. Таким образом, ИЭ является относительно редким заболеванием у больных ГКМП даже при наличии обструкции ВТЛЖ [35, 36]. Большинство исследователей отмечают развитие ИЭ преимущественно у пациентов с обструктивной формой ГКМП [10, 11, 35, 36]; в отдельных источниках указана сходная

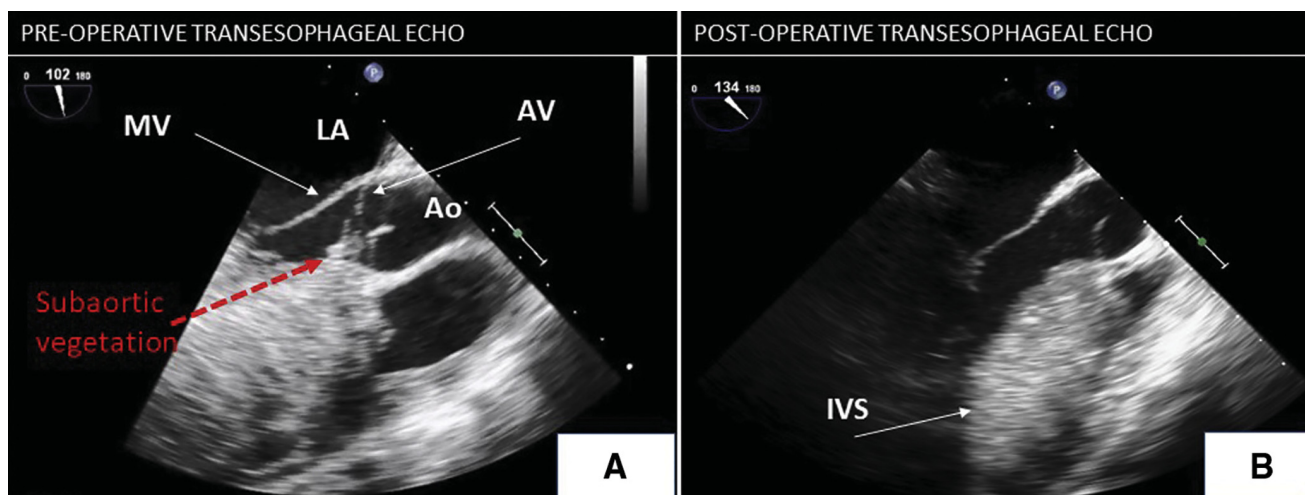


Рисунок. Изображение вегетации при инфекционном эндокардите у больной гипертрофической кардиомиопатией при проведении трансэзофагеальной эхокардиографии.

Описание: А. Предоперационная эхокардиография, демонстрирующая вегетацию, расположенную субаортально (отмечена пунктирной красной линией — subaortic vegetation), и выраженную гипертрофию межжелудочковой перегородки (IVS). В. На постоперационном изображении вегетация удалена, улучшена проходимость выносящего тракта левого желудочка, меньше выраженность гипертрофии IVS после септальной миэтомии. MV — митральный клапан; LA — левое предсердие; AV — аортальный клапан; Ao — аорта. Рисунок любезно предоставлен Madonna Lee (Congenital Cardiac Surgery Department, Seattle Children's Hospital, WA, USA) [13] и разрешён для воспроизводства на условиях лицензии Creative Commons CC-BY-NC-ND

Figure. Image of a vegetation in infective endocarditis in a patient with hypertrophic cardiomyopathy during transesophageal echocardiography

Description: A. Preoperative echocardiography shows a subaortic vegetation (indicated by the dashed red line) and marked septal (IVS) hypertrophy. B. On the postoperative image, the vegetation was removed, the patency of the left ventricle outflow tract was improved, severity of IVS hypertrophy after septal myectomy became less significant. MV — mitral valve; LA — left atrium; AV — aortic valve; Ao — aorta. The picture was kindly provided by Madonna Lee (Congenital Cardiac Surgery Department, Seattle Children's Hospital, WA, USA) [13] and permitted for reproduction on conditions of the licence Creative Commons CC-BY-NC-ND

частота развития ИЭ и при обструктивной, и при необструктивной формах заболевания [15, 37]. Развитию левостороннего ИЭ при ГКМП, в особенности, при обструктивной ее форме, способствуют характерные для данной патологии гемодинамические нарушения. Гипертрофированная МЖП при повторяющемся аномальном систолическом движении передней створки митрального клапана (МК) [7, 19], наличие аортальной регургитации у части больных, центробежный эффект турбулентного кровотока в ВТЛЖ вызывают постоянную микротравматизацию (эрозию) эндокарда [12, 35, 38], что в условиях бактериемии облегчает фиксацию микроорганизмов и формирование микробных вегетаций — неременного морфологического атрибута ИЭ и его «большого» диагностического критерия [1, 3, 4, 6]. Вследствие этого при ГКМП развивается ИЭ преимущественно митральной локализации и пристеночного эндокарда МЖП [11, 16, 39]. Другими гемодинамическими предпосылками к развитию ИЭ при обструктивной ГКМП являются повышенное внутрисердечное давление, удлинение створок МК [15], аномальное прикрепление папиллярных мышц, а также истончение миокарда, дилатация ЛП и ЛЖ (иногда с аневризматическим расширением верхушки сердца), наблюдающаяся в поздней стадии ГКМП [35]. Все эти состояния способствуют постоянному гемодинамическому повреждению створки МК, формированию рыхлых и непрочных вегетаций, и, как следствие, эмболиям и прогрессированию СН [11, 16, 35, 39]. Преимущественная локализация микробных вегетаций у пациентов с ГКМП отмечается на желудочковой стороне

передней створки МК [35] и пристеночном эндокарде МЖП, преимущественно её верхней трети (Рис.) [13]. По данным исследования F. Dominguez et al. [15], охватившего 34 больных ГКМП, осложненной ИЭ, частота поражения аортального и МК составила 71 % и 35 % соответственно, при этом в двух случаях наблюдалось комбинированное поражение двух клапанов. J.R. Sims et al. [37] обнаружили сравнимую частоту поражений аортального и МК среди обследованных 30 пациентов с ГКМП: 47 % и 53 % соответственно, при этом не было отмечено влияния обструкции ВТЛЖ на локализацию эндокардита. Комбинированное поражение ≥ 2 клапанов ИЭ — не редкость [15, 37]. Имеется сообщение [40] о тяжелом течении ИЭ с поражением всех четырёх клапанов у больного ГКМП. Следует отметить, что при выполнении трансторакальной эхокардиографии (ТТЭ) не удалось выявить новую клапанную регургитацию или вегетации ни на одном из клапанов. Трансэзофагеальная эхокардиография продемонстрировала вегетации на 4 клапанах и дефект межпредсердной перегородки.

Этиология, клиника, диагностика инфекционного эндокардита при гипертрофической кардиомиопатии

Анализ данных литературы не позволяет выделить существенных особенностей, отличающих ИЭ при ГКМП от прочих вариантов этого заболевания

в этиологическом аспекте. Так, в качестве возбудителей ИЭ у больных ГКМП чаще выступают грамположительные кокки: стафилококки, стрептококки и энтерококки — этиологические агенты, типичные для ИЭ в целом [1, 41], гораздо реже — другие виды микроорганизмов [16, 37]. Этиологическая роль золотистого стафилококка при ИЭ ассоциируется с неблагоприятным прогнозом [3].

Анализ работ конца XX-го столетия позволял говорить об ИЭ на фоне ГКМП как о заболевании преимущественно молодых людей. Так, средний возраст больных ИЭ с этой патологией в ранее упоминаемом многоцентровом исследовании P. Spirito et al. составил 39 лет [35]. Однако тенденция к увеличению среднего возраста пациентов с ИЭ наблюдается практически среди всех категорий пациентов с этим заболеванием [1, 3, 4]. Это справедливо и в отношении пациентов с ИЭ на фоне ГКМП, т.к. продолжительность жизни лиц с ГКМП, также постепенно увеличивается [7, 32]. Сочетание ГКМП и ИЭ у пациентов молодого и среднего возраста чаще встречается у мужчин [12, 15, 35, 37].

ИЭ на фоне ГКМП демонстрирует все клинические черты, присущие ИЭ нативных клапанов левосторонней локализации [10-12, 25, 35]. Помимо фебрильной волнообразной или постоянной лихорадки с ознобами, интоксикации и синдрома системной воспалительной реакции крови, у пациентов наблюдаются быстрое формирование порока типа недостаточности (митральной или аортальной), левожелудочковая недостаточность кровообращения, эмболии большого круга кровообращения, а при более продолжительном течении ИЭ — висцеральные поражения иммунокомплексного происхождения [1, 3-5]. В приведенных описаниях случаев ИЭ у пациентов с ГКМП нередко упоминаются кардиоэмболические инсульты, что сопряжено с неблагоприятным исходом [11, 12, 25]. Взаимное отягощение этих заболеваний проявляется быстрым темпом развития и прогрессирования СН, аритмиями [15, 16, 39]. К тому же среди последствий ИЭ у пациентов с ГКМП чаще отмечается неконтролируемый сепсис [15], что связывают с устойчивым гемодинамическим повреждением створок МК и рефрактерностью к проводимой антибактериальной терапии.

Основным методом диагностики ИЭ на фоне ГКМП остается ТТЭ, позволяющая обнаружить вегетации на клапанных структурах и пристеночном эндокарде, деструкцию клапанов, околоклапанные изменения, формирование регургитации [1, 4, 6]. При помощи ТТЭ выявляются также структурные и гемодинамические особенности, обусловленные ГКМП: толщина стенок правого и ЛЖ (включая МЖП), особенности МК, градиент давления в середине и ВТЛЖ, диастолическая дисфункция, размер ЛП [7, 19] — признаки, имеющие прогностическое значение при обоих заболеваниях в случае развития ИЭ на фоне ГКМП [35, 37]. С момента внедрения в клиническую практику отмечены высокие

диагностические возможности трансэзофагеальной эхокардиографии благодаря приближенности ультразвукового датчика сердцу и возможности получать высококачественные изображения за счёт применения высокочастотных датчиков. Прочие современные методы визуализации сердца при ИЭ (однофотонная эмиссионная и позитронно-эмиссионная компьютерная томография (КТ), МРТ сердца и т.п.), внедренные в диагностический процесс в последнее время, недостаточно изучены при ИЭ на фоне ГКМП, хотя, несомненно, должны применяться при наличии возможности и соответствующих показаний.

Другим «большим» диагностическим критерием ИЭ, очень существенным для выбора антибактериальной терапии, является выделение возбудителя из крови [1, 3, 41]. Результаты рутинных лабораторных и инструментальных исследований свидетельствуют обычно о системной воспалительной реакции (лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом, увеличение С-реактивного протеина, прокальцитонина и других маркеров воспаления), иммунных сдвигах (ревматоидный фактор, циркулирующие иммунные комплексы), а также о наличии висцеральных поражений, характерных для ИЭ (нефропатия, спленомегалия и т.п.) [1, 4, 5]. Для выявления эмболических событий, прежде всего, мозговых сосудов, в том числе бессимптомных, показано выполнение МРТ или КТ головного мозга. Тромбоэмболии развиваются у 2–9 % больных ГКМП и в отсутствие ИЭ [7], составляя от 2 до 11 % в структуре причин смерти больных с ГКМП [27], а возникновение ФП у пациентов с ГКМП связано со значительным риском кардиоэмболического инсульта [20, 28-31]. При ИЭ на фоне ГКМП такое осложнение может возникнуть при синусовом ритме [11]. Источником тромбоэмболий при ГКМП может служить интракардиальные тромбы, локализующиеся на утолщенном эндокарде МЖП в месте соприкосновения с передней створкой МК, в дилатированном ЛП [7, 27], а при ИЭ — фрагменты микробных вегетаций клапанов левых отделов сердца [1, 12, 25, 35]. Нередко при описании случаев ИЭ на фоне ГКМП сообщается о клинических признаках недостаточности кровообращения [12, 15, 35]. Присоединение левостороннего ИЭ к ГКМП либо вызывает клапанную регургитацию, либо утяжеляет степень уже существующей [16], что приводит к развитию СН у больных с ранее бессимптомными формами заболевания [42].

Лечение инфекционного эндокардита на фоне гипертрофической кардиомиопатии

осуществляется в соответствии с общими принципами, сформулированными в современных рекомендациях по ИЭ [1, 43]. Антибактериальная терапия проводится в зависимости от

установленного или предполагаемого возбудителя [1, 3, 41]. Кардиохирургическое лечение ИЭ применяется при наличии традиционных показаний: прогрессирующей СН, неконтролируемой инфекции (в том числе внутрисердечных абсцессов) и для профилактики эмболий [1, 3, 6]. Особенностью кардиохирургической тактики при ИЭ на фоне ГКМП, является, помимо протезирования МК или АК, возможность одновременного проведения миеэтомии по Морроу [9, 10, 15, 37, 44]. Описана успешная транскатетерная аспирация септического эмбола коронарной артерии с последующей хирургической заменой МК и септальной миеэтомией [45]. Подобные вмешательства требуют определенного опыта и условий его проведения, в противном случае процедура ассоциирована с высоким риском летального исхода [37]. Известны единичные случаи ИЭ, развившегося после алкогольной септальной аблации — одного из современных методов оперативного лечения ГКМП [46]. После успешно проведенного кардиохирургического лечения устраняются не только очаги клапанной инфекции, но и обструкция ВТЛЖ, что проявляется улучшением самочувствия и гемодинамических показателей (исчезновение обмороков, уменьшение одышки и т.д.) [9, 15, 36]. Поэтому кардиохирургическому лечению ИЭ у больных ГКМП некоторые исследователи отдают предпочтение [9, 10, 36, 47]. Преимуществами применения кардиохирургии являются возможность одновременной санации очага клапанной инфекции и коррекции гемодинамического дефекта, снижение частоты тромбоэмболий, СН, сепсиса и уменьшение смертности. Для выбора оптимальной тактики лечения пациентов с ИЭ и ГКМП, особенно при наличии показаний к кардиохирургическому лечению, важно междисциплинарное взаимодействие специалистов [1].

Имплантация внутрисердечных устройств (кардиовертеров-дефибрилляторов) для лечения нарушений ритма у больных ГКМП является дополнительным фактором, увеличивающим риск ИЭ, ассоциированного с внутрисердечными устройствами [47]. По частоте эта разновидность ИЭ лишь незначительно уступает левостороннему ИЭ нативных клапанов у пациентов с ГКМП, встречается при обструктивной форме и в тактике лечения требует обязательного удаления имплантированного внутрисердечного устройства [47] в соответствии с согласительными документами [1]. Согласно данным крупного британского исследования [48], оценивающего риск развития ИЭ у лиц с предрасполагающими кардиальными факторами, риск ИЭ у пациентов с ГКМП был значительным. Среди 4418 больных ГКМП было отмечено 37 госпитализаций, обусловленных ИЭ, отношение шансов (ОШ) 32,8, 95 % доверительный интервал (ДИ) 23,3–44,6, $p < 0,0001$. При этом риск неблагоприятного исхода (смертности) являлся низким: среди 37 случаев ИЭ у пациентов ГКМП зафиксирован один летальный случай (ОШ 4,0, 95 % ДИ 0,2–17,5, $p=0,17$). В то же время, наличие

у больных ГКМП имплантированных кардиостимуляторов-кардиовертеров было сопряжено как со значительным риском ИЭ (ОШ 9,7, 95 % ДИ 9,0–10,6, $p < 0,0001$), так и смерти, связанной с ИЭ (ОШ 10,1, 95 % ДИ 8,6–11,7, $p < 0,001$) [48].

Антибактериальная профилактика инфекционного эндокардита у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией

По вопросу превентивного назначения антибиотиков перед инвазивными процедурами в целях профилактики развития ИЭ существует некоторое противоречие между согласительными документами, принимавшимися в разное время. В прежних рекомендациях по ИЭ при оценке необходимости антибактериальной профилактики данного заболевания пациентов с ГКМП относили к группе промежуточного или умеренного риска развития ИЭ. Однако пересмотр некоторых положений по антибактериальной профилактике ИЭ, сделанный в последних редакциях экспертами Европейского кардиологического общества [1] и Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации сердца [18], предполагает использование антибактериальной профилактики только у пациентов с очень высоким кардиогенным риском развития ИЭ, к которому ГКМП не относится. По мнению исследователей, занимавшихся изучением проблемы в течение многих лет, «смягчение» позиций по превентивной антибактериальной профилактике ИЭ и ее необязательность перед инвазивными процедурами у больных, не входящих в группу высокого риска ИЭ, не должны относиться к пациентам с ГКМП [9, 35, 49]. Несомненно, хорошая гигиена полости рта и регулярный стоматологический осмотр, а также недопущение внутривенного употребления наркотиков, пирсинга, татуировок и т.п. играют главную роль в профилактике эпизодов бактериемии и уменьшении вероятности развития ИЭ у пациентов с кардиогенными факторами риска [1, 48], в том числе у больных ГКМП. Но в некоторых клинических ситуациях (выраженная обструкция ВТЛЖ, симптомы недостаточности кровообращения), когда присоединение ИЭ к обструктивной ГКМП может серьезно ухудшить прогноз пациента, следует все же приравнять пациентов с ГКМП к группе высокого риска [25]. Поэтому для таких больных антибактериальная профилактика ИЭ необходима, а ее потенциальная польза (предотвращение ИЭ) превышает риск развития нежелательных явлений (анафилактический шок, резистентность к антибактериальной терапии и т. п.) [49, 50]. ИЭ является угрожающим жизни состоянием [1, 4, 6], и профилактика его возникновения предпочтительнее последующего лечения.

Исходы и прогноз инфекционного эндокардита у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией

По данным исследований, относящихся к 80-м годам прошлого столетия, ИЭ был причиной летального исхода примерно у 5-7 % больных ГКМП [37, 51]. С улучшением качества диагностики и лечения таких пациентов происходит и снижение смертности от ИЭ на фоне ГКМП, что констатируют современные исследования [37]. ИЭ уступает по частоте возникновения таким причинам летальных исходов у больных ГКМП, как ВСС и эмболии. Однако присоединение ИЭ является несомненным фактором, ухудшающим состояние и прогноз пациентов с ГКМП [15].

Собственные данные о частоте инфекционного эндокардита у больных гипертрофической кардиомиопатией

При анализе наблюдений 340 пациентов с ИЭ, госпитализированных в Саратовскую областную клинику за период с 2006 по 2019 гг., нами зафиксировано 3 случая ИЭ у больных с обструктивной ГКМП (частота ИЭ на фоне ГКМП среди всех пациентов с ИЭ составила 0,8 %). За указанный период времени мы наблюдали 136 больных ГКМП, 61 из которых с обструктивной формой заболевания; таким образом, частота развития ИЭ среди пациентов с ГКМП, по нашим наблюдениям, составила 2,2 %. Два наблюдения описаны ранее [12]. В одном случае ИЭ МК на фоне обструктивной ГКМП течение заболевания осложнилось эмболией сосудов головного мозга с развитием инсульта. ГКМП была диагностирована впервые при госпитализации пациента, одновременно с ИЭ. В результате антибактериальной терапии в стационаре нормализовалась температура тела, уменьшились проявления СН, произошло частичное восстановление неврологических функций. Второе наблюдение: ИЭ митрального и аортального клапанов у 33-летнего больного с обструктивной ГКМП, диагностированной пятью годами ранее, на фоне внутривенной наркомании и ВИЧ-инфекции, стадия IVB (СПИД) с летальным исходом. Третий пациент, мужчина 57 лет с митральным ИЭ и обструктивной формой ГКМП был успешно прооперирован (септальная миектомия и протезирование МК), однако дальнейшая его судьба неизвестна в связи со сменой места проживания.

Среди 278 пациентов с ГКМП, госпитализированных в кардиологические отделения ДоКТМО, ЦГКБ № 1, ГКБ № 2 и ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака» г. Донецка за

период с 2001 по апрель 2021 г., из них 68 (25 %) больных с обструктивной формой в состоянии покоя, достоверно известно о двух пациентах с ИЭ (0,72 %). ИЭ МК развился у одного больного, ИЭ МК и АК — у второго, направленного на кардиохирургическое лечение. При этом, наряду с протезированием АК и МК была выполнена хирургическая миектомия, что позволило снизить градиент ВТЛЖ в 2 раза (с 40 до 20 мм рт. ст.).

Заключение

Таким образом, ИЭ на фоне ГКМП, даже при наличии обструктивных ее форм, является относительно редким заболеванием. В свою очередь, ГКМП не может считаться частым фактором кардиогенного риска развития ИЭ среди прочих. Однако вследствие особенностей гемодинамики присоединение ИЭ существенно увеличивает риск осложнений и летального исхода у больных ГКМП, преимущественно с обструктивной формой, за счет усугубления расстройств кровообращения и повышения вероятности неконтролируемого сепсиса и фатальных эмболий. В связи с этим необходима ранняя диагностика ИЭ у больных ГКМП, междисциплинарное взаимодействие при ведении этих пациентов, своевременное определение показаний к кардиохирургическому лечению и выбор оптимального метода. Решение об антибактериальной профилактике ИЭ перед инвазивными медицинскими манипуляциями у пациентов с ГКМП должно приниматься индивидуально в каждом конкретном случае, с обязательной оценкой риска возникновения ИЭ, тяжести гемодинамических нарушений и прогноза.

Вклад авторов:

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

Пономарева Е.Ю. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6187-7525>): создание идеи рукописи, написание статьи, окончательное редактирование

Игнатенко Г.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3611-1186>): кооперация авторского состава, написание и окончательное редактирование рукописи

Тарадин Г.Г. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3984-8482>): написание и редактирование обзора

Author Contribution:

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

Ponomareva E.Yu. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6187-7525>): creation of the idea of the manuscript, writing an article, final editing

Ignatenko G.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3611-1186>): cooperation of the authors, writing and final editing of the manuscript

Taradin G.G. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3984-8482>): writing and editing the review

Список литературы/ References:

- Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015; 36(44): 3075-128. doi:10.1093/eurheartj/ehv319.
- Duval X, Lepout C. Prophylaxis of infective endocarditis: current tendencies, continuing controversies. *Lancet Infect Dis*. 2008 Apr; 8(4): 225-32. doi: 10.1016/S1473-3099(08)70064-1.
- Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, et al. Challenges in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Jan 24; 69(3): 325-344. doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.066. PMID: 28104075.
- Тюрин В.П. Инфекционные эндокардиты. 2-е издание, дополненное и переработанное. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2013; 368с.
Tyurin V.P. Infective endocarditis. 2nd edition, supplemented and revised. М.: «GEOTAR-Media», 2013; 368 [In Russian].
- Чипигина Н.С., Карпова Н.Ю., Белова М.В., Савилов Н.П. Инфекционный эндокардит: трудности диагностики. *Клиницист*. 2020; 14(1-2): 82-90.
Chipigina N.S., Karpova N.Yu., Belova M.V., Savilov N.P. Infective endocarditis: diagnostic difficulties. *Klinitsist*. 2020; 14(1-2): 82-90 [In Russian].
- Шевченко Ю.Л. Хирургия инфекционного эндокардита (40-летний опыт лечения). *Клиническая медицина*. 2020; 98(8): 600-605. doi: 10.30629/0023-2149-2020-98-8-600-605
Shevchenko Yu.L. Surgery of infectious endocarditis (40 years of treatment experience). *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2020; 98(8): 600-605 [In Russian].
- Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014 Oct 14; 35(39): 2733-79. doi: 10.1093/eurheartj/ehu284.
- Maron BJ. Clinical Course and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018 Aug 16; 379(7): 655-668. doi: 10.1056/NEJMra1710575.
- Wu ZW, Yan H. Infective endocarditis in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a case series and literature review. *Chin Med J (Engl)*. 2020 Dec 14; 134(9): 1125-1126. doi: 10.1097/CM9.0000000000001265.
- Taguchi H, Nakaji S, Tasaki Y, et al. Mitral endocarditis in hypertrophic obstructive cardiomyopathy with leaflet perforation. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2021 Jun; 69(6): 1000-1003. doi: 10.1007/s11748-021-01592-7.
- Bhandari A, Shah B, Mahaseth A, et al. Stroke in young secondary to infective endocarditis complicating hypertrophic cardiomyopathy. A case report. *NJH* 2019; 16(1): 57-9. doi: 10.3126/njh.v16i1.23904.
- Пономарева Е.Ю., Никитина Н.М., Ландфанг С.В. Инфекционный эндокардит на фоне гипертрофической кардиомиопатии: клинические наблюдения. *Клиницист*. 2014; 8(1): 53-57. doi:10.17650/1818-8338-2014-1-53-57.
Ponomareva E.Yu., Nikitina N.M., Landfang S.V. Infective endocarditis in the presence of hypertrophic cardiomyopathy: clinical cases. *The Clinician*. 2014; 8(1): 53-57. [In Russian].
- Lee ME, Kemna M, Schultz AH, et al. A rare pediatric case of left ventricular outflow tract infective endocarditis in hypertrophic cardiomyopathy. *JTCVS Techniques*. 2020; 4: 281-282. doi: 10.1016/j.jtc.2020.09.019.
- Guo HC, Li JH, Jiang TY, et al. Comparison of clinical effects between percutaneous transluminal septal myocardial ablation and modified morrow septal myectomy on patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Chin Med J*. 2018; 131: 527-531. doi: 10.4103/0366-6999.226075.
- Dominguez F, Ramos A, Bouza E, et al. Infective endocarditis in hypertrophic cardiomyopathy: A multicenter, prospective, cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jun; 95(26): e4008. doi: 10.1097/MD.00000000000004008.
- Пономарева Е.Ю. Инфекционный эндокардит на фоне гипертрофической кардиомиопатии. *Клиницист*. 2013; 7 (3-4): 9-13. doi: 10.17650/1818-8338-2013-3-4-9-13.
Ponomareva E.Yu. Infective endocarditis in the presence of hypertrophic cardiomyopathy. *The Clinician*. 2013; 7 (3-4): 9-13 [In Russian].
- Инфекционный эндокардит. Клинические рекомендации МЗ Российской Федерации. 2016: 34.
Infective endocarditis. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2016: 34 [In Russian].
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Jul; 148(1): e1-e132. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.05.014.
- Гипертрофическая кардиомиопатия. Клинические рекомендации МЗ Российской Федерации. Москва. 2020: 151.
Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow. 2020: 151. [In Russian].
- Ommen S.R., Mital S., Burke M.A. et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76(25): e159-e240. doi:10.1016/j.jacc.2020.08.045.
- Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al.; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Association for Thoracic Surgery; American Society of Echocardiography; American Society of Nuclear Cardiology; Heart Failure Society of America; Heart Rhythm Society; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011 Dec 13; 124(24): 2761-96. doi: 10.1161/CIR.0b013e318223e230.
- Sabater-Molina M, Pérez-Sánchez I, Hernández Del Rincón JP, et al. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy: A review of current state. *Clin Genet*. 2018 Jan; 93(1): 3-14. doi: 10.1111/cge.13027.
- Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Марон М.С. Гипертрофическая кардиомиопатия: генетические изменения, патогенез и патофизиология. *Российский кардиологический журнал*. 2014; (5): 35-42. doi: 10.15829/1560-4071-2014-5-35-42.
Vatutin N.T., Taradin G.G., Maron M.S. Hypertrophic cardiomyopathy: genetic alterations, pathogenesis and pathophysiology. *Russian Journal of Cardiology*. 2014; (5): 35-42 [In Russian].

24. Semsarian C, Davis L. The Wait is Over: The 2020 American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) hypertrophic cardiomyopathy guidelines have arrived. *Heart Lung Circ.* 2021 Apr; 30(4): 465-468. doi: 10.1016/j.hlc.2021.02.002.
25. Bazan SGZ, Oliveira GO, Silveira CFDSMPD, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: a review. *Arq Bras Cardiol.* 2020 Nov; 115(5): 927-935. doi: 10.36660/abc.20190802.
26. Williams L, Frenneaux M. Syncope in hypertrophic cardiomyopathy: mechanisms and consequences for treatment. *Europace.* 2007 Sep; 9 (9): 817-22. doi: 10.1093/europace/eum093.
27. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, et al. What do patients with hypertrophic cardiomyopathy die from? *Am J Cardiol.* 2016; 117 (3): 434-5. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.11.013.
28. Miller C.A.S., Maron M.S., Estes N.A. M III. et al. Safety, side effects and relative efficacy of medications for rhythm control of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2019; 123 (11): 1859-1862. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.02.051.
29. Alphonse P., Virk S., Collins J. et al. Prognostic impact of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *Clin Res Cardiol.* 2021 Apr; 110(4): 544-554. doi: 10.1007/s00392-020-01730-w.
30. Игнатенко Г.А., Тарадин Г.Г., Ватутин Н.Т. и др. Фибрилляция предсердий при гипертрофической кардиомиопатии. *Архивъ внутренней медицины.* 2021; 11 (3): 173-185. doi:10.20514/2226-6704-2021-11-3-173-185.
Ignatenko G.A., Taradin G.G., Vatutin N.T., et al. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2021; 11 (3): 173-185 [In Russian].
31. Mizia-Stec K., Caforio A.L. P., Charron P. et al. Atrial fibrillation, anticoagulation management and risk of stroke in the Cardiomyopathy/ Myocarditis registry of the EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. *ESC Heart Fail.* 2020; 7 (6): 3601-9. doi: 10.1002/ehf2.12854.
32. Чумакова О.С. Гипертрофическая кардиомиопатия у пожилых: причины, диагностика, лечение. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (9): 63-69. doi: 10.26442/00403660.2020.09.000558
Chumakova O.S. Hypertrophic cardiomyopathy in the elderly: causes, diagnosis, treatment. *Terapevticheskij arhiv.* 2020; 92 (9): 63-69 [In Russian].
33. Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Марон М.С. и др. Внезапная сердечная смерть у больных гипертрофической кардиомиопатией. *Кардиология.* 2016; 56 (1): 56-65.
Vatutin N.T., Taradin G.G., Maron M.S., et al. Sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Kardiologiya.* 2016 Jan; 56 (1): 56-65. doi: 10.18565/cardio.2016.1.56-65 [In Russian].
34. Collis R, Watkinson O, O'Mahony C, et al. Long-term outcomes for different surgical strategies to treat left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20: 398-405. doi: 10.1002/ehfj.1038.
35. Spirito P., Rapezzi C., Bellone P. et al. Infective endocarditis in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, incidence, and indications for antibiotic prophylaxis. *Circulation.* 1999 Apr 27; 99 (16): 2132-7. doi: 10.1161/01.cir.99.16.2132.
36. Wang P, Song L, Gao XJ, et al. [Clinical analysis of 14 infective endocarditis in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2020 Dec 1; 59 (12): 982-986. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn112138-20200104-00003.
37. Sims JR, Anavekar NS, Bhatia S et al. Clinical, radiographic, and microbiologic features of infective endocarditis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2018; 121: 480-484. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.11.010.
38. Carrel T. Commentary: Endocarditis in hypertrophic cardiomyopathy: A reason to strengthen the guidelines? *JTCVS Techniques* 2020; 4: 286-7. doi: 10.1016/j.xjtc.2020.10.046.
39. Guler A, Aung SM, Cakal B, et al. Infective endocarditis complicating hypertrophic obstructive cardiomyopathy: is antibiotic prophylaxis really unnecessary? *Curr Cardiol Rev.* 2013 Nov; 9 (4): 308-9. doi: 10.2174/1573403x09666131202142312.
40. Kumar M, Anstadt EJ, Lopetegui Lia N, et al. Streptococcus viridans endocarditis affecting all four valves. *Cureus.* 2019 May 10; 11 (5): e4635. doi: 10.7759/cureus.4635.
41. Данилов А.И., Козлов Р.С., Козлов С.Н. и др. Практика ведения пациентов с инфекционным эндокардитом в Российской Федерации. *Антибиотики и химиотерапия* 2017; 62 (1-2): 7-11.
Danilov AI, Kozlov RS, Kozlov SN, Dekhnich AV. Real-life management of patients with infective endocarditis in the Russian Federation. *Antibiotiki i himioterapiya* 2017; 62 (1-2): 7-11 [In Russian].
42. Pachirat O, Klungboonkrong V, Tantisirin C. Infective endocarditis in hypertrophic cardiomyopathy — mural and aortic valve vegetations: a case report. *J Med Assoc Thai.* 2006 Apr; 89 (4): 522-6. PMID: 16696400.
43. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al.; American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Stroke Council. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation.* 2015 Oct 13; 132 (15): 1435-86. doi: 10.1161/CIR.0000000000000296.
44. Jorge VC, Araújo AC, Grilo A, et al. Actinobacillus endocarditis associated with hypertrophic cardiomyopathy. *BMJ Case Rep.* 2012 Aug 13; 2012: bcr0420114140. doi: 10.1136/bcr.04.2011.4140.
45. Bitay M, Varga S, Babik B, et al. Infective endocarditis complicated with coronary artery septic embolization: is it worth to be mentioned? Case presentation and review of the literature. *Rev Cardiovasc Med.* 2019 Mar 30; 20 (1): 35-39. doi: 10.31083/j.rcm.2019.01.4241.
46. Zemanek D, Veselka J, Chmelova R. Infective endocarditis after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Int Heart J.* 2008 May; 49 (3): 371-5. doi: 10.1536/ihj.49.371.
47. Casabé J, Fernández A, Renedo MF, et al. Infective endocarditis in hypertrophic cardiomyopathy. *Rev Argent Cardiol* 2015; 83 (4): 335-338.
48. Thornhill MH, Jones S, Prendergast B, et al. Quantifying infective endocarditis risk in patients with predisposing cardiac conditions. *Eur Heart J.* 2018 Feb 14; 39 (7): 586-595. doi: 10.1093/eurheartj/ehx655.
49. Maron BJ, Lever H. In defense of antimicrobial prophylaxis for prevention of infective endocarditis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Dec 8; 54 (24): 2339-40; author reply 2340. doi: 10.1016/j.jacc.2009.07.050.
50. Noel N, Naheed Z. Hypertrophic cardiomyopathy: role of current recommendations by the american heart association for infective endocarditis. *Pediatr Cardiol.* 2013 Mar; 34 (3): 709-11. doi: 10.1007/s00246-012-0324-6.
51. Hubers SA, DeSimone DC, Gersh BJ, et al. Infective endocarditis: a contemporary review. *Mayo Clin Proc.* 2020 May; 95 (5): 982-997. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.12.008.

Е.С. Базрова*¹, Г.Д. Каминский, Л.Ю. Ильченко^{1,2},
А. Матин³, И.Г. Никитин^{2,3}

¹ — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, Москва, Россия

² — Федеральное государственное автономное учреждение «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва, Россия

³ — Кафедра госпитальной терапии № 2 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

ЛЕКАРСТВЕННАЯ СОВМЕСТИМОСТЬ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

E.S. Bazrova*¹, G.D. Kaminskiy¹, L.Yu. Ilchenko^{1,2},
A. Matin³, I.G. Nikitin^{1,3}

¹ — Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases», Moscow, Russia

² — Federal State Autonomous Institution «Treatment and Rehabilitation Center» Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

³ — Department of Hospital Therapy № 2 of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Drug Compatibility in Treatment of Chronic Infectious Diseases

Резюме

В статье рассматриваются вопросы особенностей фармакотерапии у коморбидных пациентов с хроническими инфекционными заболеваниями и сопутствующей соматической патологией в условиях полипрагмазии, принципы метаболизма лекарственных препаратов, варианты нежелательных явлений и межлекарственного взаимодействия, возможностей эффективного комбинирования лекарственных средств. Цель: обосновать возможность и подчеркнуть актуальность дополнительного поиска и создания наиболее оптимальных комбинаций лекарственных средств в условиях длительной и массивной фармакотерапии, которые смогли бы, за счет выигрышного межлекарственного взаимодействия, оптимизации режима, способа введения препаратов и полиморбидности терапевтического эффекта, уменьшить фармакологическую нагрузку при сохранении эффективности лечения, повысить приверженность пациентов к лекарственной терапии.

Ключевые слова: лекарственная совместимость, межлекарственное взаимодействие, фармакотерапия, полипрагмазия, хронические инфекционные болезни, ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, туберкулез, коморбидность

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 04.06.2021 г.

Принята к публикации 16.09.2021 г.

Для цитирования: Базрова Е.С., Каминский Г.Д., Ильченко Л.Ю. и др. ЛЕКАРСТВЕННАЯ СОВМЕСТИМОСТЬ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ. Архив внутренней медицины. 2021; 11(5): 344-358. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-5-344-358

*Контакты: Елена Сергеевна Базрова, e-mail: telemed@list.ru

*Contacts: Elena S. Bazrova, e-mail: telemed@list.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9626-1456>

Abstract

The article considers the features of pharmacotherapy of patients with chronic infectious diseases and co-morbidities in conditions of polypharmacy, the principles of drug metabolism, variants of adverse effects and drug-drug interactions, the possibilities of effective drug combinations. The purpose is to substantiate the possibility and emphasize the relevance of the additional search of the creation of the most optimal combinations of drugs for long-term and massive pharmacotherapy, that could be due to a beneficial drug-drug interaction, optimization of the regimen, route of drug administration and multitarget of the therapeutic effect, reduce the pharmacological load while maintaining the effectiveness of the treatment, increase patient adherence to drug therapy.

Key words: *drug compatibility, drug-drug interactions, pharmacotherapy, polypharmacy, chronic infectious diseases, HIV infection, anti-retroviral therapy, tuberculosis, comorbidity*

Conflict of interests

The authors declare that this study, its theme, subject and content do not affect competing interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 04.06.2021

Accepted for publication on 16.09.2021

For citation: Bazrova E.S., Kaminskiy G.D., Ilchenko L.Yu. et al. Drug Compatibility in Treatment of Chronic Infectious Diseases. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(5): 344-358. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-5-344-358

АРТ — антиретровирусная терапия, ВИЧ-инфекция — инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека, ЛС — лекарственное средство, НАДФ-Н — восстановленная форма никотинамидадениндинуклеотида фосфата, НЯ — нежелательное явление, НЛР — нежелательная лекарственная реакция, ТИ — терапевтический индекс, ФТ — фармакогенетическое тестирование, ХГВ — хронический гепатит В, ХГД — хронический гепатит D, ХГС — хронический гепатит С, NAT — N-acetyltransferase — N-ацетилтрансфераза

Введение

Со времен Гиппократ в медицине существует принцип: лечить не болезнь, а больного. Это значит, что лечение всегда требует индивидуального и комплексного подхода. В случае хронической патологии, наряду с немедикаментозными методами, режимными мероприятиями и хирургическим лечением, фармакотерапия занимает ведущее место. Очень редко пациенту назначается только один препарат. Как правило, терапия включает от 3 до 5-6 и более препаратов, положительно зарекомендовавших себя в клинической практике, благодаря их воздействию на разные патогенетические механизмы.

Особую значимость приобретает применение эффективных, переносимых и фармакологически совместимых комбинаций лекарственных препаратов.

В ряде случаев требуется оптимизация способов введения лекарственных средств, создающих или пролонгированный эффект препарата или обеспечивающих лучшую доставку к эпицентру патологического процесса. С точки зрения антимикробной резистентности особое значение имеет разработка фиксированных максимально эффективных комбинаций с потенцирующим эффектом. При этом эффективность в отношении инфекционного агента, по возможности, должна сочетаться с минимальным воздействием на макроорганизм.

Нежелательные явления лекарственных средств

При выявлении связи нежелательного явления (НЯ) с приемом лекарственного средства (ЛС), оно рассматривается в качестве нежелательной лекарственной

реакции (НЛР), то есть патологической реакции, возникающей при применении обычных доз препаратов. Достоверность связи НЯ с применением конкретного ЛС оценивается по сумме баллов, рассчитанных по шкале Naranjo [1].

НЛР классифицируются по типу, этиопатогенетическому принципу, тяжести клинического течения, клиническим исходам, частоте возникновения, степени достоверности, механизму возникновения (табл. 1).

Чрезвычайно значимым представляется создание паттернов лекарственных назначений при лечении туберкулеза, ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов и сопутствующей инфекционной и неинфекционной патологии, подразумевающей большую фармакологическую нагрузку. Особенностью хронической инфекционной патологии является длительность приема препаратов. Выгодно выделяется на этом фоне хронический гепатит С (ХГС) со средним сроком лечения 8-12 недель. В то же время, средний период интенсивной фазы лечения туберкулеза составляет 6 месяцев. Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция), лечится пожизненно, элиминирующие схемы пока не изобретены. Лечение хронического гепатита В (ХГВ) в большинстве случаев также пожизненное. Последние исследования препарата булевиртид, применяемого при лечении хронического гепатита D (ХГД) показали, что для подавления вирусного агента также необходим очень длительный, возможно, пожизненный прием препарата, вызывающий проблемы с переносимостью [6].

Идеальное ЛС должно иметь широкий «терапевтический коридор», максимальную эффективность, желательно субъективно ощущаемую пациентом; минимально влиять на образ жизни пациента и иметь

Таблица 1. Классификация нежелательных лекарственных реакций
Table 1. Classification of adverse drug reactions

Классификация/ Classification	Нежелательные лекарственные реакции/ Adverse drug reactions
По типу [2] According to the type	Тип А — предсказуемые Type A — predictable Тип В — непредсказуемые Type B — unpredictable Тип С — при длительном применении (зависимость, синдром отмены) Type C — with long-term use (dependence, withdrawal syndrome) Тип D — отсроченные (канцерогенность, тератогенность и др.) Type D — delayed (carcinogenicity, teratogenicity, etc.)
По этиопатогенетическому принципу [3] According to the etiopathogenetic principle	Токсические реакции Toxic reactions Эффекты, обусловленные фармакологическими свойствами ЛС Effects due to the pharmacological features of drugs Истинные аллергические реакции True allergic reactions Псевдоаллергическая реакция Pseudoallergic reaction Идиосинкразия — генетически обусловленный извращенный фармакологический ответ на первое введение ЛС Idiosyncrasy — genetically determined perverted pharmacological response to the first taking of drugs Психогенные побочные реакции Psychogenic adverse reactions Ятрогенные побочные эффекты Iatrogenic adverse effects
По тяжести клинического течения [4] According to the severity of the clinical course	Легкие Light Средней тяжести Moderate severity Тяжелые (требующие отмены препаратов, дополнительного лечения и увеличения сроков госпитализации) Severe (requiring withdrawal of drugs, additional treatment, and increased hospitalization time)
По клиническим исходам [4] According to clinical outcomes	Серьезные (повлекшие смерть пациента, угрожающие жизни состояния, необходимость экстренной госпитализации или увеличение сроков госпитализации, развитие генетических нарушений, дефектов развития, злокачественных и доброкачественных образований, снижение жизненной активности на срок 3 месяца и более, инвалидизация пациента) Serious (resulting in the death of the patient, life-threatening conditions, the need for emergency hospitalization or the increase of the time of hospitalization, the development of genetic disorders, developmental defects, malignant and benign formations, decrease in vital activity for a period of 3 months or more, disability of the patient) Несерьезные Not serious
По частоте возникновения [5] According to the frequency of occurrence	Очень частые — возникают более чем у 10% пациентов, принимающих ЛС Very frequent — occur in more than 10% of patients taking drugs Частые — развиваются у 1-10% больных Frequent — develop in 1-10% of patients Менее частые — развиваются у 0,1-1% пациентов Less frequent-develop in 0.1-1% of patients Редкие — развиваются в 0,01-0,1% случаев Rare — develop in 0.01-0.1% of cases Очень редкие — развиваются в менее 0,01% случаев Very rare — develop in less than 0,01% of cases
По достоверности (шкала Naranjo) [1] According to the accuracy (Naranjo scale)	>9 — достоверная связь развития НЛР с приемом препарата >9 — definite connection of the development of adverse reaction with drug intake 5-8 — вероятная связь 5-8 — probable connection 1-4 — возможная связь 1-4 — possible connection

комфортный режим приема; не вызывать влияния на основные физиологические функции (аппетит, физическую активность, циркадные ритмы, половую функцию, набор и снижение массы тела, в том числе неравномерное — липодистрофия); иметь хороший профиль лекарственного взаимодействия, управляемый метаболизм, оптимальную скорость элиминации.

Метаболизм лекарственных средств

Метаболизм, вне зависимости от его механизма, имеет своей целью облегчение процесса элиминации ЛС. Основная цель метаболизма — инактивация ЛС, однако, некоторые метаболиты являются фармакологически активными, порой более активными, в ряде случаев более активными, чем исходное соединение. С точки зрения стабильной фармакокинетики выведение лекарства имеет столь же значимое значение, как и всасывание, высвобождение, транспортировка.

Пролекарство — это лекарственное вещество, обладающее слабой собственной фармакологической активностью или не обладающее ею вообще, но имеющее активные метаболиты, способные обеспечить более эффективную доставку активной субстанции.

Метаболизм ЛС может протекать путем окисления, восстановления, гидролиза, гидратации, конъюгации или изомеризации. Ферменты, участвующие в метаболизме, присутствуют во многих тканях, но преимущественно сосредоточены в печени.

Реакции метаболизма делятся на 2 типа, которые, как правило, выстраиваются в 2 последовательные фазы. Реакции фазы I являются несинтетическими и включают образование новых или модификацию имеющихся функциональных групп, либо расщепление молекулы (путем окисления, восстановления, гидролиза). Реакции фазы II включают конъюгацию с эндогенными веществами (например, глюкуроновой кислотой, сульфатом, глицином) и являются синтетическими. Метаболиты, образованные в результате синтетических реакций, имеют большее число ионизированных групп (полярность) и выводятся — почками (с мочой) и печенью (с желчью) — легче, чем метаболиты, образованные путем несинтетических реакций. Некоторые ЛС проходят реакции только одну из фаз (I или II).

Наиболее важной ферментативной системой фазы I метаболизма является система микросомального окисления, включающая цитохром (Cytochrome) P-450 — семейство микросомальных изоферментов, катализирующих окисление большинства ЛС. Источником необходимых для этого электронов служит НАДФ-Н-цитохром P450-редуктаза — флавопротеин, переносящий электроны с НАДФ-Н (восстановленной формой никотинамидадениндинуклеотида фосфата) на цитохром P450.

Изоферменты семейства цитохрома P450 представлены 17 семействами, наиболее распространенными изоформами которых являются CYP1A2, CYP2C9,

CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, могут индуцироваться и ингибироваться многими лекарственными средствами и веществами, пищевыми компонентами, что объясняет механизм многих лекарственных взаимодействий, когда один из препаратов усиливает токсичность или снижает терапевтический эффект другого [7, 8].

Конъюгация делает большинство препаратов более растворимыми, что облегчает их выведение почками. Глюкуронирование — наиболее частая форма конъюгации и единственная синтетическая реакция, происходящая в системе микросомальных ферментов печени, поэтому изменяется с возрастом. Глюкурониды секретируются в желчь, а также выводятся с мочой.

В результате конъюгации с глутамином или глицином образуются продукты, легко выводимые с мочой и только в незначительном количестве секретируемые в желчь. Возможно также конъюгирование посредством ацетилирования и сульфонирования. Сульфатированные эфиры также полярны и легко экскретируются с мочой. Интенсивность этих процессов уже не зависит от возраста.

Чем больше концентрация ЛС, тем более активно его выведение. Однако процесс имеет предел насыщения в виде фиксированного почечного или печеночного клиренса, что может приводить к токсическому воздействию.

Скорость метаболизма ЛС варьирует в зависимости от генетических факторов, наличия сопутствующих заболеваний, возраста, лекарственных взаимодействий. Снижение скорости метаболизма повышает токсичность препаратов, ускорение — снижает их эффективность.

Влияние возраста на функциональную активность печени неоднозначно. Лекарственные вещества, метаболизируемые микросомальной ферментной системой, теряющей свою эффективность, у пожилых пациентов достигают более высоких концентраций и имеют длительный период полувыведения. У новорожденных, система микросомальных ферментов печени еще недоразвита, в результате чего метаболизм многих ЛС у них также затруднен. У новорожденных процесс образования глюкуронида происходит медленнее, что может служить причиной развития серьезных нежелательных эффектов, как, например, в случае применения хлорамфеникола [9].

Метаболизм ЛС может иметь существенные индивидуальные особенности, связанные с полиморфизмом генов, кодирующих ферментные системы, что также должно учитываться при подборе терапии. Точечные мутации — однонуклеотидные полиморфизмы — весьма разнообразны. Они могут сказываться на особенностях фармакокинетики, фармакодинамики, вмешиваться в структуру генов, ответственных за кодировку ферментов как фазы I биотрансформации (изоферменты цитохрома P450, бутирилхолинэстераза, параоксоназа), так и фазы II биотрансформации (N-ацетил-трансфераза, тиопуриметилтрансфераза, эпиксид гидролаза).

Например, некоторые ЛС, как и другие экзогенные вещества, метаболизируются с помощью изоферментов ариламин-N-ацетилтрансфераз: NAT1 и NAT2. Активность каждого из них запрограммирована генетически и определяет скорость ацетилирования того или иного вещества, в зависимости от чего выделяют быстрые и медленные ацетиляторы. Ацетиляторный статус может очень сильно влиять на фармакокинетику препаратов.

Общеизвестно влияние генотипа на развитие НЯ при применении противотуберкулезного препарата изониазид. Так, у лиц с медленным фенотипом ацетилирования даже при использовании средних терапевтических суточных доз наблюдается большое число побочных реакций в виде периферических невритов [10], а у быстрых ацетиляторов, с другой стороны, отмечен низкий ответ на терапию изониазидом. Большинство результатов показали, что лица с медленным фенотипом ацетилирования имеют большую склонность к гепатотоксичности при приеме этого препарата [11].

Фармакогенетическое тестирование

Фармакогенетическое тестирование (ФТ) помогает выявить конкретные генетические особенности индивидуальной эффективности лекарственного средства и в идеале должно предшествовать любому фармакологическому воздействию. Арсенал исследуемых генов постоянно увеличивается. Отмечается высокая потребность в разработке алгоритмов и клинических рекомендаций по данному вопросу [12].

ФТ особенно важно при необходимости проведения терапии оральными антикоагулянтами (варфарином, аценокумаролом, фенилином); при длительном приеме антипсихотических средств, вориконазола, абакавира, гормональных контрацептивов, азатиоприна, иринокана; для исследования гепато- и нейротоксичности противотуберкулезных препаратов (изониазид, пиразинамид, рифампицин) [13]. Неэффективность клопидогрела может стать критической при лечении острой ишемии миокарда, а применение антикоагулянтов почти в 30% случаев становится причиной кровотечения. ФТ показывает, что в достаточно большом проценте случаев чувствительность к варфарину и клопидогрелу сильно отличается от общей популяции: в частности, в исследуемой когорте 22% пациентов резистентны к клопидогрелу и 21% — высокочувствительны к варфарину. Персонализация дозирования варфарина с использованием специального алгоритма на основе ФТ сокращает частоту кровотечений в 4,5 раза [14]. ФТ в отношении препарата клопидогрел имеет особую важность в плане лечения постковидного синдрома.

Важную информацию в рамках поставленных задач можно получить с помощью динамического контроля концентрации препаратов в крови и исследования концентрации в других биологических субстратах. Работы в этом направлении имеют чрезвычайно высокую ценность [15-17]. Исследование концентрации препарата

в крови методом жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии является неотъемлемой частью оценки индивидуальной переносимости ЛС.

Наряду с ФТ перспективными направлениями персонализированной медицины являются фармако-транскриптомные тесты и секвенирование (определение первичной последовательности нуклеотидов) инфекционного агента [18].

Дозы лекарственных средств

Классическая терапевтическая школа предполагает возможность варьирования доз лекарственных средств в зависимости от выраженности клинической картины, локализации процесса (например, при локальной инфекции, сепсисе, менингите), дозировки ЛС могут меняться с учетом функции почек и печени.

При массовых терапевтических воздействиях (программа лечения ВИЧ-инфекции и элиминации гепатита С) решающее значение имеет фиксированные комбинации доз (ФКД). Фиксированные комбинации эффективны и при неинфекционной патологии: комбинированные обезболивающие средства, препараты для лечения артериальной гипертензии, сахарного диабета, бронхиальной астмы, сокращающие количество таблетированных форм в 2-3 раза.

Востребованность таких препаратов обусловлена снижением кратности приема, уменьшением совокупных эффективных дозировок и повышением приверженности. Применение комбинированных препаратов демонстрирует и большую клиническую эффективность по сравнению с раздельным приемом препаратов, что подтверждено результатами клинических исследований [19].

Доза, кратность введения, а также терапевтический индекс (ТИ) определяются на основании зависимости «доза-эффект». ТИ — это отношение максимальной дозы лекарственного средства, не проявляющей токсичности, к дозе, дающей нужный эффект. Он позволяет оценить эффективность и безопасность лекарственного препарата. При наличии потенцирующего эффекта в комбинации ЛС становится возможным использовать препарат в меньших дозировках, что увеличивает их ТИ.

При лечении инфекционных болезней (ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов, других инфекционных заболеваний) препараты не применяются в субтерапевтических концентрациях. Это связано с потенциальной способностью возбудителя к изменчивости, а именно выработкой мутаций устойчивости к ЛС. В этих условиях снижение концентрации ЛС ниже определенного уровня опасно.

Концентрация ЛС в различных средах также представляет интерес. К примеру, проникновение компонентов антиретровирусной терапии (АРТ) в различные среды всегда анализируется по динамике клинических проявлений ВИЧ-инфекции, изучается возможность влияния на резервуары вируса в различных тканях.

Полиморфизм клиники, приоритет поражения тех или иных мишеней (лимфоузлы, центральная нервная система, внутренние органы) также требуют изучения, в том числе, с позиций доступности для лекарственного воздействия. Так, например, есть предположение, что степень выраженности ВИЧ-ассоциированной лимфоаденопатии, ее отклик на противовирусное лечение связаны с вариабельностью проникновения компонентов АРТ в ткани лимфоузлов, что сказывается на общей эффективности лечения.

Генетические особенности фармакокинетики лекарственного метаболизма могут влиять на дозирование препарата. Так, дозировка изониазида подбирается в зависимости от уровня ацетилирования [20].

В связи с возрастными особенностями фармакокинетики также изменяются дозировки некоторых препаратов [21].

Микробная транслокация с развитием системного воспаления [22], синдром избыточного бактериального роста, энтеропатии, нарушения микробиоты, приводящие к воспалительным изменениям стенки кишечника [23], специфическое поражение кишечника МАС-инфекцией могут приводить к значительному снижению концентрации препаратов в крови за счет нарушения процессов диффузии и активного транспорта в кишечнике [24-26]. В то же время лекарственные препараты сами могут влиять на микробиоту кишечника, изменяя всасываемость препаратов и замыкая порочный круг [27].

Если во фтизиатрической практике переход от интенсивного режима к фазе продолжения применяется довольно давно, то в лечении ВИЧ-инфекции фазы лечения — это новое направление. Переход от тройных режимов к двойным, особенно с исключением из схемы препарата тенофовир, обеспечивает полную безопасность при сохранении эффективности (Каминский Г.Д. и др., 2020). Но в то же время ко-инфекция вируса гепатита В не дает возможность использовать схемы лечения без тенофовира.

Межлекарственные взаимодействия

Спектр взаимодействий препаратов весьма широк, определяется как фармакокинетическими, так и фармакодинамическими механизмами, которые могут приводить к синергизму, быть нейтральными или, наоборот, приводить к взаимному подавлению. Нельзя исключить возникновение дополнительных побочных явлений разной степени выраженности вплоть до несовместимых с жизнью. Лекарственной несовместимости уделяется максимальное внимание при изучении препарата перед выходом его в клиническую практику.

Существует немало примеров успешно используемых комбинаций, зарекомендовавших себя как эффективные, в рамках сложившихся лечебных схем: к ним относится АРТ, противотуберкулезная терапия (ПТТ), комбинированная антигипертензивная

терапия, сочетания средств в анестезиологии, которые неоспоримо доказали свое преимущество перед монотерапией.

Возможные положительные стороны сочетания препаратов разнонаправленного воздействия остаются в тени. Так, практически нет информации в литературе, подтвержденной клиническими исследованиями, о взаимной эффективности препаратов АРТ и ПТТ, фармакотерапии оппортунистических инфекций и сопутствующей соматической патологии. Оценка лекарственных сочетаний в обязательном порядке подразумевает лишь оценку несовместимости, для чего используются общедоступные базы, такие как ливерпульские сайты www.hiv-druginteractions.org [28], www.hep-druginteractions.org [29]. Совместимость и потенцирование остается в тени. Данная когорта пациентов подвергается одному из самых массивных и продолжительных фармакологических воздействий, перечень листа назначений которых иногда достигает 10 наименований и более, сочетание которых традиционно не оценивается с положительных позиций.

Вероятность наличия выигрышных комбинаций существует. Одно лекарственное средство может иметь несколько полезных мишеней. Так, например, нуклеотидные и нуклеозидные аналоги (тенофовир) оказывают влияние на репликацию как ВИЧ, так и вируса гепатита В. Дапаглифлозин, применяемый для лечения сахарного диабета, показал свою эффективность в снижении летальности при сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса в отсутствии диабета [30], за счет мочегонного и гипотензивного действий.

Необходимо учесть и сопоставить все доступные анализу фармакокинетические и фармакодинамические факторы: пути метаболизма препаратов, принадлежность к группам с особенностями метаболизма препаратов, специфику транспорта, проницаемости в субстраты и распределение, способ и скорость выведения, в том числе с учетом сопутствующей патологии, изменяющей скорость элиминации, собственно механизм действия.

Сегодня нередко ВИЧ-инфекцию и гепатиты лечат врачи-интернисты, а с учетом универсальной доступности лечения и необходимости всеобщего охвата, завтра врач-интернист станет основным врачом в этой сфере.

В лечении пациентов с ВИЧ-инфекцией уделяется внимание сопутствующим нарушениям, сокращающим продолжительность жизни данной когорты вследствие дислипидемии, инсулинорезистентности, нарушения метаболизма костной ткани, индуцированного вирусом и лекарствами, а также иммунокомплексного поражения почек, тромбоцитопении, энцефалопатии, имеющих смешанный сложный генез.

Благодаря активным мерам по выявлению и лечению ВИЧ-инфекции продолжительность жизни людей, живущих с ВИЧ, прогрессивно увеличивается, а при условии высокой приверженности к терапии приближается к таковой в общей популяции.

Таблица 2. Лекарственные взаимодействия между противотуберкулезными и антиретровирусными препаратами
Table 2. Drug interactions between anti-TB and antiretroviral drugs

	ATV/r	DRV/r	LPV/r	SQV	RTV	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c/ F/TAF	EVG/c/ F/TDF	RAL	ABC	FTC и 3TC	F/TAF	TDF	ZDV
Рифампицин Rifampicin	– ↓72%	– ↓57%	– ↓75%	– ↓	–	– ↓82%	H ↓26%	– ↓	– ↓58%	– ↓80%	C ↓ q	C ↓54% r	– ↓	– ↓	C ↓40%	+ ↔	+ ↔	C ↓ p	+ ↓12%	C ↓47%
Рифапентин Rifapentine	– ↓	– ↓	C ↓	C ↓	C	– ↓	H ↓	– ↓	C ↓	– ↓	C ↓ q	C ↓ s	– ↓	– ↓	C ↓	+ ↔	+ ↔	C ↓ p	+ ↔	+ ↔
Рифабутин Rifabutin	C ↑	C ↑ ↑50%	C ↑	C ↓	C	C ↓50% ¹	C ↓38%	C ↓37%	H ↑17%	C ↓42% ^m	C n	+ ↔	C ↑	C ↑	+ ↑19%	+ ↔	+ ↔	C ↓ p	+ ↔	+ ↔
Изониазид Isoniazid	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+	+	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔
Пиразинамид Pyrazinamid	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+	+	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔
Этамбутол Ethambutol	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+	+	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔
Стрептомицин Streptomycin	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+	+	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	C ↔ a	+ ↔
Амикацин Amikacin	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+	+	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	C ↔ a	+ ↔
Канамицин Kanamycin	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+	+	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	C ↔ a	+ ↔
Капреомицин	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+	+	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	H ↑ c	H ↑ ↑ b	C ↑ a, d	+ ↔	+ ↔	H ↑ ↑ e	H ↑ ↑ b	C ↑ a	+ ↔
Офлоксацин Ofloxacin	C ♥	+	C ♥	– ♥	+	+	+	+	+	H ♥	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Левифлоксацин Levofloxacin	C ♥	+	C ♥	– ♥	+	+	+	+	+	C ♥	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Моксифлоксацин Moxifloxacin	C ↓ ♥	C ↓	C ↓ ♥	– ♥	C	+ ↔	C ↓	C ↓	+ ↔	C ↔ ♥	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔
Бедаквилин Bedaquilin	C ↑ ♥	C ↑	C ↑62% ♥	– ♥	C	+ ↔	C ↓18%	C ↓	+ ↑3%	H ↔ ♥	+ ↔	+ ↔	C ↑	C ↑	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔
Циклосерин Cycloserine	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+	+	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔
Этионамид Etionamid	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+	+	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔
ПАСК PAS	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+	+	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	+ ↔	H ↑	H ↑ ↑ i	H ↑ ↑ j	+ ↔	H ↓	H ↑ ↑ k	H ↑ ↑ i	H ↑ ↑	+ ↔
Линезолид Linezolid	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Меропенем Meropenem	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

	ATV/r	DRV/r	LPV/r	SQV	RTV	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c/ F/TAF	EVG/c/ F/TDF	RAL	ABC	FTC и 3TC	F/TAF	TDF	ZDV
Имипенем + циластатин Imipinem + sulastatin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Амоксициллин + клавулановая кислота Amoxicillin + clavulanic acid	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Условные обозначения:

Сила и значимость межлекарственных взаимодействий:
The power and significance of drug–drug interactions:

+ Клинически значимых взаимодействий не ожидается
No clinically significant interactions are expected

– Комбинация препаратов не рекомендуется
The combination of drugs is not recommended

Н Потенциальное взаимодействие низкой интенсивности: комбинация препаратов возможна, необходим мониторинг, однако коррекция доз, вероятно, не потребуется.
Potential low-intensity interaction: the combination of drugs is possible, monitoring is necessary, but dose correction is probably not required.

С Потенциальное взаимодействие: комбинация препаратов возможна, однако необходима коррекция дозы или постоянный мониторинг эффективности и безопасности
Potential interaction: the combination of drugs is possible; however, the dose correction or constant monitoring of efficiency and safety is necessary

Комментарии:
Comments:

↑ Возможно усиление действия ПТП
The enhancing of the effect of anti-TB drugs is possible

↓ Возможно ослабление действия ПТП
The weakening of the effect of anti-TB drugs is possible

↔ Значимого влияния на действие препарата не ожидается
No significant influence on the drug effect is expected

% Приведенные в таблице цифры выражают повышение или снижение AUC, наблюдавшееся при исследованиях межлекарственных взаимодействий.
The figures shown in the table express the increase or decrease in AUC observed in studies of drug–drug interactions.

а Комбинации препаратов следует избегать в связи с повышенным риском нефротоксичности. Если совместное назначение препаратов неизбежно, необходим тщательный мониторинг функции почек.
Drug combinations should be avoided due to the increased risk of nephrotoxicity. If co-prescription of drugs is unavoidable, careful monitoring of kidney function is necessary.

б Совместное назначение препаратов может повысить концентрацию капреомицина и эмтрицитабина. Интенсивность мониторинга функции почек определяется клинической ситуацией.
Co-prescription of drugs may increase the concentration of capreomycin and emtricitabine. The intensity of monitoring of kidney function is determined by the clinical situation.

- с Риск проявления нефротоксичности аминогликозидов зависит от дозы и длительности приема. Интенсивность мониторинга функции почек и необходимость коррекции дозы антиретровирусных препаратов определяется клинической ситуацией.
The risk of nephrotoxicity of aminoglycosides depends on the dose and duration of administration. The intensity of monitoring of kidney function and the need for dose correction of antiretroviral drugs is determined by the clinical situation.
- е Совместное назначение может привести к повышению концентрации капреомицина и эмтрицитабина или ламивудина. Интенсивность мониторинга функции почек определяется клинической ситуацией.
Co-prescription may increase concentrations of capreomycin, emtricitabine or lamivudine. The intensity of monitoring of kidney function is determined by the clinical situation.
- ж Совместное назначение может привести к повышению концентрации ПАСК, эмтрицитабина и тенофовира в крови.
Co-prescription may increase concentrations of PAS, emtricitabine and tenofovir in the blood.
- з В инструкции к доравирину рекомендуется повышение дозы данного препарата до 100 мг 2/сут при совместном назначении с рифабутином. Следует продолжать прием доравирин в дозе 100 мг 2 р/д в течение, как минимум, 2 недель после отмены рифабутин в связи с продолжающейся индукцией цитохрома P450.
In the instructions for DOR, it is recommended to increase the dose of this drug to 100 mg 2 times a day when it is assigned together with rifabutin. DOR 100 mg twice a day should be continued for at least 2 weeks after discontinuation of rifabutin due to ongoing induction of cytochrome P450.
- и При отсутствии ингибитора протеазы в схеме лечения нет необходимости в коррекции дозы MVC. В комбинации с ингибиторами протеазы (кроме TPV/r, FPV/r) необходимо назначать MVC в дозе 150 мг 2 р/д.
Without protease inhibitors in the treatment regimen, there is no need to correct the dose of MVC. In combination with protease inhibitors (except TPV/r, FPV/r), it is necessary to prescribe MVC at a dose of 150 mg 2 times a day.
- к Необходимо назначить MVC в дозе 600 мг 2 р/д.
It is necessary to prescribe MVC at a dose of 600 mg 2 times a day.
- л Учитывая результаты изучения взаимодействия дolutегавира с рифабутином и рифампицином, необходимо рассмотреть возможность увеличения дозы дolutегавира до 50 мг 2 р/д при совместном назначении с рифапентином.
Taking into account the results of studying the interaction of dolutegravir with rifabutin and rifampicin, it is necessary to consider the possibility of increasing the dose of dolutegravir to 50 mg 2 times a day when it is prescribed with rifampentine.
- д Совместное назначение может привести к повышению концентрации капреомицина и тенофовира. Интенсивность мониторинга функции почек определяется клинической ситуацией.
Co-prescription may increase concentrations of capreomycin, emtricitabine, and tenofovir. The intensity of monitoring of kidney function is determined by the clinical situation.
- е Совместное назначение может привести к повышению концентрации ПАСК и эмтрицитабина в крови.
Co-prescription may increase the concentration of PAS and emtricitabine in the blood.
- ж Совместное назначение может привести к повышению концентрации ПАСК и эмтрицитабина ламивудина в крови.
Co-prescription may increase concentration of PAS and emtricitabine or lamivudine in the blood.
- з Доза рилпивирин должна быть повышена до 50 мг 1 р/д при применении препарата совместно с рифабутином. После отмены рифабутин доза рилпивирин должна быть снижена до 25 мг, но не ранее, чем через 2 недели (в связи с продолжающейся индукцией цитохрома P450).
The dose of rilpivirine should be increased to 50 mg 1 time a day when using the drug in combination with rifabutin. After discontinuation of rifabutin, the dose of rilpivirine should be reduced to 25 mg, but not earlier than 2 weeks later (due to the ongoing induction of cytochrome P450).
- и При совместном назначении ожидается ослабление действия тенофовира алафенамида; значимого влияния на действие эмтрицитабина не ожидается
Co-prescription may decrease the effect of tenofovir alafenamide; no significant influence on emtricitabine effect is expected.
- к Пациентам, не принимавшим ранее ингибиторы интегразы, необходимо назначить дolutегавир в дозе 50 мг 2 р/д. В случаях доказанной или предполагаемой по клиническим данным резистентности к ингибитору интегразы следует, по возможности, искать альтернативу применению рифампицина.
Patients who have not previously taken integrase inhibitors should be prescribed dolutegravir at a dose of 50 mg 2 times a day. In cases of proven or suspected by clinical data resistance to integrase inhibitors, an alternative to the use of rifampicin should be sought, if possible.

Примечания: ATV — атазанавир, DRV — дарунавир, LPV — лопинавир, SQV — саквинавир, RTV, r — ритонавир, MVC — маравирок, DTG — дolutегавир, EVG — элвитегавир, /c — кобиксат, RAL — ралтегавир, ABC — абакавир, F, FTC — эмтрицитабин, 3TC — ламивудин, TAF — тенофовир алафенамид, TDF — тенофовир-DF, ZDV — зидовудин, ПАСК — аминосалициловая кислота, ART — антиретровирусная терапия, ИППИ — противовирусные препараты, AUC — площадь под кривой концентрации препарата в крови, ЭКГ — электрокардиограмма
Note: ATV — atazanavir, DRV — darunavir, LPV — lopinavir, SQV — saquinavir, RTV, r — ritonavir, MVC — maraviroc, DTG — dolutegravir, /c — cobicistat, RAL — raltegravir, ABC — abacavir, F, FTC — emtricitabine, 3TC — lamivudine, TAF — tenofovir alafenamide, TDF — tenofovir, ZDV — zidovudine, PAS — para-aminosalicylic acid, ART — antiretroviral therapy, anti-TB drugs — anti-tuberculosis drugs, AUC — area under the blood concentration curve, ECG — electrocardiogram

Таблица 3. Наиболее часто используемые фармакологические препараты в лечении больных хронической инфекционной патологией
Table 3. The most commonly used drugs in the treatment of patients with chronic infectious diseases

Группа АТХ- классификации ЛС/ ATC-Classification System of Drugs	Подгруппа/ Subgroup	Примеры препаратов/ Examples of drugs
Пищеварительный тракт и обмен веществ/ Digestive tract and metabolism	Ингибиторы протонного насоса/ Proton pump inhibitors	Омепразол, рабепразол/Omeprazole, rabeprazole
	Противорвотные средства/ Antiemetics	Ондансетрон/Ondansetron
	Стимуляторы моторики/ Motility stimulants	Метоклопрамид, тримебутин/ Metoclopramide, trimebutine
	Гастропротекторы/ Gastroprotectors	Препараты висмута (Bismuth preparations)
Кровотворение и кровь/ Hematoresis and blood	Gepatoprotectors	Адеметионин, УДХХ, фосфолипиды, препараты расторопши/ Ademetionine, UDCH, phospholipids, milk thistle preparations
	Нераторпекторы	Панкреатин/Pancreatrin
	Ферменты/Enzymes	Лактулоза, натрия пикосульфат/Lactulose, sodium picosulfate
	Слабительные/Laxatives	Симетикон/Simethicone
Сердечно-сосудистая система/ The cardiovascular system	Ветрогонные/Carminative	Дротаверин, мебеверин/Drotaverine, mebeverin
	Спазмолитики/Antispasmodics	Препараты железа, эритропоэтин/ Iron preparations, erythropoietin
	Стимуляторы гемопоэза/ Stimulants of hematorpoiesis	Эльтромбопаг/Eltrombopag
	Гемостатические препараты/ Hemostatic drugs	Эналаприл, периндоприл, лозартан, амлодипин/ Enalapril, perindopril, losartan, amlodipine
Гормоны для системного применения/ Hormones for systemic use	ACE inhibitor, Angiotensin II receptor blockers	Амлодипин/Amlodipin
	Антагонисты кальция/ Calcium channel blockers	Бисопролол, метопролол/Bisoprolol, metoprolol
	Бета-блокаторы/Beta-blockers	Аторвастатин, фенофибрат/Atorvastatin, fenofibrate
	Гиполипидемические средства/ Hypolipidemic drug/	Фуросемид, торасемид, индапамид/ Furosemide, torasemide, indapamid
Диуретики/ Diuretics	Системные кортикостероиды/ Systemic corticosteroids	Дексаметазон, преднизолон/ Dexamethasone, prednisone
	Пенициллины/ Penicillins	Амоксициллин/клавуланат/ Amoxicillin/clavulanate
	Макролиды/Macrolides	Кларитромицин, азитромицин/Clarithromycin, Azithromycin
	Аминогликозиды/Aminoglycosides	Амикацин/Amikacin
Противомикробные препараты для системного применения/ Antimicrobials for systemic use	Цефалоспорины/Cephalosporins	Цефтриаксон/Ceftriaxone
	Фторхинолоны/Fluoroquinolones	Левифлоксацин, моксифлоксацин/Levofloxacin, Moxifloxacin
	Сульфаниламиды/Sulfonamides	Сульфаметоксазол + Триметоприм/Sulfamethoxazole + Trimethoprim
	Антимикотики/Antimycotics	Флуконазол, вориконазол/Fluconazole, voriconazole
Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы/ Antineoplastic and immunomodulating agents	Противоопухолевые антибиотики/ Antineoplastic antibiotics	Доксорубин/Doxorubicin
	Колонистимулирующие факторы/ Colony-stimulating factors	Филграстим/Filgrastim
	Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС)/ Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs)	Диклофенак, ибупрофен, кетопрофен/ Diclofenac, Ibuprofen, Ketoprofen
	Противоподгратические препараты/ Antigout Agents	Аллопуринол, фебуксостат/Allopurinol, febuxostat
Нервная система/ Nervous system	Анальгетики/Analgesics	Трамадол, парацетамол, ацетилсалициловая кислота/ Tramadol, paracetamol, acetylsalicylic acid
	Противосудорожные препараты/ Anticonvulsants	Карбамазепин, габапентин/Carbamazepine, gabapentin
	Бензодиазепины/Benzodiazepines	Бромидгидрохлорфенбензодиазепин/ Bromodihydrochlorophenylbenzodiazepine
	Антидепрессанты/Antidepressant	Амитриптилин, эсциталопрам, сертралин/ Amitriptiline, escitalopram, sertraline
Дыхательная система/ Respiratory system	Муколитики/Mucolytics	Амброксол, ацетилцистеин/Ambroxol, acetylcysteine
	Противокашлевые средства/ Antitussives	Бутамират/Butamirat
	Антигистаминные/ Antihistamines	Хлоропирамин, цетиризин, Лоратадин/Дезлоратадин/ Chloropyramine, cetirizine, Loratadine / Desloratadine

Примечание: *АТХ-классификация ЛС — анатомо-терапевтическо-химическая классификация лекарственных средств
Note: *ATC-classification of drugs — anatomical-therapeutic-chemical classification of drugs

Таблица 4. Взаимодействие АРТ-препаратов с гипотензивными средствами
Table 4. Interactions between ARVT and hypotensive therapy

АГП/ AHD		иАПФ/ ACE inhibitors	БРА/ Angiotensin II receptor blockers					БКК/ Calcium channel blockers						Диуретики/ Diuretics						β-блокаторы/ β-blockers				Агонисты I ₁ -рецеп- торов/ I ₁ receptor agonists		Другие/ Other		
			Лозартан	Ирбесартан	Темисартан	Валсартан	Азилсартан	Нифедипин	Амлодипин	Дилтиазем	Лерканидин	Верапамил	Фуросемид	Торасемид	Индапамид	Гипрохлортиазид	Хлорталидон	Спиронолактон	Атенолол	Бисопролол	Метопролол	Небиволол	Моксонидин	Рилменидин	Доказозин			
АРТ/ ARVT		Каптоприл Рамиприл Эналаприл Периндоприл	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	↑E	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
			-	-	-	-	-	-	-	-	E	E	E	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
			-	-	-	-	-	-	-	-	E	E	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
НИИОТ NNRTI		NVP EFV ETV RPV DOR	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
			↑	↑	-	-	-	↑	↑	↓E	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	-	-	-	-	-	→	→	→	↑	
			↑	↑	-	-	-	↑	↑	E	↑	E	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
			-	-	-	-	-	↑	↑	E	↑	E	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
ИП PI		ATV LPV/r DRV/r FPV RTV	↓	↓	-	↑	-	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑			
			↓	↓	-	↑	-	↑	↑	↑	□	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑		
			↓	↓	-	↑	-	↑	↑	↑	□	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑		
			-	-	-	↑	-	↑	↑	↑	↑	↑	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	□		
ИИ II		RAL DTG EVG/c BIC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
			↓	↓	-	-	-	↑	↑	↑	□	↑	-	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑		
			-	-	-	-	-	-	-	E	-	E	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
ИРП PRI		MVC	-	-	-	-	-	-	E	-	E	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	E		

Условные обозначения:			
↑	Повышение концентрации АГП	ИП	Ингибиторы протеазы
□	Значительное повышение концентрации АГП, несовместимость	ATV	Атазанавир
↓	Повышение концентрации АГП	LPV/r	Лопинавир/ритонавир
E	Повышение концентрации AP	RTV/r	Ритонавир
↑E, ↓E	Одновременное изменение концентрации АГП и АРТ.	SQV-inv	Саквинавир
АГП	Антигипертензивные препараты	FPV	Фосампренавир
НИОТ	Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы	DRV	Дарунавир
ННИОТ	Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы	ИИ	Ингибиторы интегразы
ИРП	Ингибиторы рецепторов проникновения	RAL	Ралтегравир
NVP	Невирапин	DTG	Долутегравир
EFV	Эфавиренз	EVG/c	Элвитегравир/кобицистат
ETV	Этравирин	BIC	Биктегравир
RPV	Рилпивирин	MVC	Маравирок
		ENF	Энфувиртид
Symbols:			
↑	Increased concentration of AHD (antihypertensive drug)	ИП (PI)	Protease inhibitors
□	Significant increase in concentration AHD, incompatibility	ATV	Atazanavir
↓	Increase in concentration AHD	LPV/r	Lopinavir / ritonavir
E	Increase in concentration ARVT	RTV	Ritonavir
↑E, ↓E	Simultaneous concentration change AHD and ARVT	SQV-inv	Saquinavir
АГП (AHD)	Antihypertensive drug	FPV	Fosamprenavir
НИОТ(NRTI)	Nucleoside reverse transcriptase inhibitors	DRV	Darunavir
ННИОТ (NNRTI)	Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors	II	Integrase inhibitors
ИРП (PRI)	Penetration receptor inhibitors	RAL	Raltegravir
NVP	Nevirapine	DTG	Dolutegravir
EFV	Efavirenz	EVG/c	Elvitegravir/cobicistat
ETV	Etravirine	BIC	Bictegravir
RPV	Rilpivirine	MVC	Maraviroc
		ENF	Enfuvirtide

В связи с этим средний возраст данной когорты увеличивается, и доля пожилых пациентов, получающих АРТ, становится все больше. Соответственно, растет распространенность сопутствующих хронических заболеваний, метаболических нарушений, а также становятся актуальными вопросы лекарственной терапии в геронтологической практике, что усложняет выбор схемы лечения [31, 32]. Особенности фармакокинетики (всасывания, распределения, метаболизма, выведения) у пациентов пожилого и старческого возраста в 2-3 раза увеличивает частоту нежелательных лекарственных реакций и диктует необходимость более тщательного контроля переносимости лечения.

Геронтологическим проблемам, значимости и распространенности метаболических нарушений в когорте ВИЧ-инфицированных, а именно дислипидемии, липодистрофии, нарушениям минерального обмена, инсулинорезистентности, уделяют пристальное внимание [31-33].

Особенности патоморфологии печени полиэтиологического характера у коморбидных больных предъявляет повышенные требования к выбору препаратов [34,35]. Несмотря на то, что своевременная и рациональная АРТ показала свою гепатологическую безопасность и даже некоторый антифибротический эффект на фоне сопутствующих вирусных гепатитов [36], такой коморбидный фон заметно учащает случаи токсических и лекарственных гепатитов и при лечении туберкулеза, особенно генерализованных лекарственных-устойчивых форм.

Количество лекарственных средств, принимаемых постоянно, в совокупности с НЯ, психологически угнетают пациентов, неблагоприятно сказываясь на приверженности. Тот факт, что пациент уже принимает большое количество ЛС, еще больше снижает готовность принимать сопутствующую сахароснижающую, гипотензивную терапию, гипуркемическую, гиполипидемическую терапию.

Пациенты инфекционного и фтизиатрического профилей, заинтересованные в своем здоровье, комплаентны и дисциплинированы в отношении соблюдения режима лечения: вопросу приверженности у таких больных уделяется особое внимание, и значимость ее для прогноза понимают большинство из них.

Очень актуально стоит вопрос субъективной оценки пациентом эффективности препарата, что мотивирует его к лечению и повышает приверженность. При сочетании инфекционной патологии, туберкулеза и соматических хронических заболеваний встает вопрос о минимизации лекарственного воздействия. Количество принимаемых лекарственных форм, помимо их эффективности, стоимости, кратности приема, является одним из важнейших факторов приверженности, что делает очень перспективным и целесообразным создание комбинированных препаратов.

Рациональная комбинация ЛС, должна быть подтверждена клинически.

Такие комбинации могут быть составлены с учетом различных доступных оценке критериев: фармакоки-

нетических факторов — положительного влияния на биодоступность компонентов, взаимного изменение метаболизма, элиминации, позволяющего снизить дозировки компонентов; фармакодинамических выгод — взаимопотенцирования за счет воздействия на разные звенья патологического процесса, терапевтической ценности для лечения сопутствующих заболеваний, взаимного нивелирования побочных эффектов с повышением ТИ компонентов и, наконец, оптимизации режим приема.

Как правило, при выборе схем лечения врачи-инфекционисты ориентируются на сводные таблицы взаимодействия лекарственных препаратов. При тщательном рассмотрении механизма взаимодействия можно выделить разные их варианты. Так, на примере взаимодействия препаратов АРТ и противотуберкулезных ЛС выделены комбинации, при которых возрастает концентрация того или иного препарата, снижается, возникают дополнительные побочные эффекты в виде усиления кардио- или нефротоксичности (Табл. 2). Это необходимо учитывать при подборе лечения.

При лечении больных ВИЧ-инфекцией, осложненной вторичными заболеваниями, туберкулезом, гепатитами, к этиотропной терапии необходимо добавлять широкий спектр соматотропных фармакологических средств (Табл. 3).

Рассмотрим клиническую ситуацию. Пациент принимает для лечения ВИЧ-инфекции схему первого ряда эфавиренз, тенофовир, ламивудин. Одновременно для лечения гипертонической болезни (эссенциальная артериальная гипертензия) получает в виде фиксированной комбинации амлодипин, индапамид и периндоприл. Пациент стал предъявлять жалобы на усталость, снижение настроения, бессонницу, что мешает ему водить автомобиль, который он только что приобрел. С целью исключения возможных нежелательных явлений эфавиренза в отношении ЦНС и «терапии поощрения» после длительного, в течение нескольких лет приема трех таблеток пациенту назначается ФКД элвитегравир/кобицистат/эмтрицитабин /тенфовир алафенамид. По мнению врача, такое назначение исключит долгосрочную остеооренальную токсичность тенофовира (замена на тенофовир алафенамид) и усилит эффективность подавления вируса: индекс подавления репликации вируса у эмтрицитабина больше, чем у ламивудина. Правильно ли поступает врач? Нет. В связи с тем, что амлодипин метаболизируется CYP3A4, назначение препарата с бустером кобицистат увеличит концентрацию амлодипина в 2 раза. Индапамид метаболизируется цитохромом P450, и бустер кобицистат также потенциально увеличивает концентрацию индапамида. Это может привести к критической гипотензии и ухудшению состояния больного. В данной клинической ситуации необходимо рассмотреть либо альтернативный препарат для лечения ВИЧ-инфекции, либо откорректировать терапию артериальной гипертензии с достижением абсолютной фармакологической совместимости. Также возможно изменение обеих лекарственных схем.

Применение этих препаратов продиктовано необходимостью лечения основных заболеваний, их осложнений, потребностью коррекции НЯ этиотропных схем лечения, необходимостью применения симптоматического лечения. Наличие и усугубление сопутствующей соматической патологии требует привлечения специалистов различного профиля: терапевта, кардиолога, гастроэнтеролога, пульмонолога, невролога, офтальмолога, уролога, от которых также требуется знание особенностей взаимодействия профильных препаратов с базовой терапией.

В качестве примера представлено взаимодействие антигипертензивных и антиретровирусных препаратов (табл. 4). Обращает на себя внимание, что только четыре препарата АРТ лишены лекарственного взаимодействия с антигипертензивными препаратами. Остальные комбинации требуют внимания в связи с взаимовлиянием на уровень концентрации. При этом два антигипертензивных препарата — лерканидипин и алискирен — требуют особого внимания, вплоть до избегания этих комбинаций, в связи с очень значимым повышением их концентраций. Остальные же должны контролироваться клиницистом в процессе подбора дозировки с точки зрения выраженности клинического эффекта и НЯ. При этом, если антиретровирусные препараты могут влиять на концентрации антигипертензивных препаратов в обоих направлениях, то наиболее употребимые антигипертензивные препараты оказывают меньшее влияние, в некоторых случаях только повышая концентрацию антиретровирусных.

У клиницистов накопился ценный эмпирический опыт совместного применения препаратов, объективизировав который с помощью информативных исследовательских инструментов, клинических и обсервационных исследований, можно предложить более широкое внедрение.

Таким образом, исследование лекарственных комбинаций с точки зрения благоприятного их сочетания является «ростовой точкой медицины» и важным объектом исследовательского интереса, а имеющиеся инструменты позволяют получить объективную картину, удовлетворяющую концепции доказательной медицины.

Вклад авторов:

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

Базрова Е.С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9626-1456>): создание плана, структуры статьи, написание статьи, систематизация данных обзора, редактирование текста

Каминский Г.Д. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3016-6920>): создание плана, структуры статьи, систематизация данных обзора, редактирование текста

Никитин И.Г. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>): редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи

Матин А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1757-9920>): поиск литературных источников

Ильченко Л.Ю. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6029-1864>): систематизация данных обзора, 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

Bazrova E.S. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9626-1456>): creating the plan, writing the article, systematization of review, editing the paper

Kaminskiy G.D. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3016-6920>): creating the plan, systematization of review editing the paper

Nikitin I.G. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>): editing the paper, design and approval of the final version of the article

Matin A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1757-9920>): searching for literature

Ilchenko L.Yu. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6029-1864>): systematization of review, editing the paper

Список литературы / References:

1. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin.Pharmacol.Ther.* 1981; 30(2): 239-245. doi: 10.1038/clpt.1981.154
2. Rawlins M, Thompson W. Mechanisms of adverse drug reactions. *Textbook of adverse drug reactions*, ed. Davies D.M. New York. Oxford University Press. 1991; 18–45.
3. Edwards I.R, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet.* 2000 Oct 7; 356(9237): 1255-9. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02799-9.
4. Drug and Therapeutics Committee Training Course. Session 4. Assessing and Managing Medicine Safety Trainer's Guide. WHO [Electronic resource]. URL: [https://www.who.int/medicines/technical_briefing/tbs/04-PG_Dug-Safety_final-08.pdf?ua=1#:~:text=Adverse%20drug%20reaction%20\(ADR\)%E2%80%94,the%20modification%20of%20physiological%20function.%E2%80%9D](https://www.who.int/medicines/technical_briefing/tbs/04-PG_Dug-Safety_final-08.pdf?ua=1#:~:text=Adverse%20drug%20reaction%20(ADR)%E2%80%94,the%20modification%20of%20physiological%20function.%E2%80%9D) (date of application: 26.05.2021).
5. Definitions, WHO [Electronic resource]. URL: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/trainingcourses/definitions.pdf (date of application: 26.05.2021).
6. Caviglia G.P, Rizzetto M. Treatment of hepatitis D: an unmet medical need. *Clin.Microbiol Infect.* 2020; 26(7): 824-827. doi: 10.1016/j.cmi.2020.02.031
7. Кирилук А.А., Петрище Т.Л. Особенности влияния пищевых продуктов и их компонентов на фармакологическую активность лекарственных средств. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2017; 1: 51-64. Kiriljuk A.A., Petrishche T.L. Features of the influence of food products and their components on the pharmacological activity of drugs. *Current problems of health care and medical statistics.* 2017; 1: 51-64. [In Russian].
8. Дурнев А.Д. Пище-лекарственные взаимодействия: генотоксикологические аспекты. Фармакокинетика и фармакодинамика. 2016; 2: 4-9. Durnev A.D. Food-drug interactions: genotoxicological aspects. *Farmakokinetika i farmakodinamika.* 2016; 2: 4-9. [In Russian].
9. Lietman PS. Chloramphenicol and the neonate--1979 view. *Clin. Perinatol.* 1979; 6(1): 151-162.
10. Snider, D.E.Jr. Pyridoxine supplementation during isoniazid therapy. *Tubercle.* 1980; 61(4): 191-196. doi:10.1016/0041-3879(80)90038-0

11. Сатырова Т.В. Ацетилированный статус: современный взгляд на проблему. Проблемы здоровья и экологии. 2009. 4(22): 31-36. Satyrova T.V. The acetylated status: present-day point of view on the subject. Health and ecology issues. 2009. 4(22): 31-36. [In Russian].
12. Сычев Д.А., Кукес В.Г., Ташенова А.И. Фармакогенетическое тестирование — новая медицинская технология. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2010; 1(75): 51-58. Sychev D.A., Kukes V.G., Tashenova A.I. Pharmacogenetic Testing: A New Medical Technology. Medical Technologies. Assessment and Choice. 2010; 1(75): 51-58. [In Russian].
13. Sychev D., Antonov I., Ignatev I., et al. Advantages of pharmacogenetic approach (polimorphisms of genes CYP2C9 and VKORC1 study) to warfarin dosing, against the standard method for Russian patients with contestant form atrial fibrillation. J Basic Clin.Pharmacol 2009; 105: 73-74.
14. Сычев Д.А., Антонов И.М., Загребин С.В., и др. Алгоритмы дозирования варфарина, основанные на результатах фармакогенетического тестирования: реальная возможность оптимизации фармакотерапии. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2007; 3(2): 59-66. Sychev D.A., Antonov I.M., Zagrebina S.V., et al. Algorithms for dosing warfarin based on the results of pharmacogenetic testing: a real opportunity of optimizing pharmacotherapy. Rational pharmacother. Card. 2007; 3(2): 59-66. [In Russian].
15. Wu L., Ye Z., Liu H., et al. Rapid and highly sensitive quantification of the anti-tuberculosis agents isoniazid, ethambutol, pyrazinamide, rifampicin and rifabutin in human plasma by UPLC-MS/MS. J Pharm Biomed Anal. 2020; 180: 113076. doi: 10.1016/j.jpba.2019.11307
16. Peloquin CA. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis. Drugs. 2002; 62(15): 2169-2183. doi: 10.2165/00003495-200262150-0000
17. Meloni M., Corti N., Müller D., et al. Cure of tuberculosis despite serum concentrations of antituberculosis drugs below published reference ranges. Swiss Med Wkly. 2015; 145:w14223. doi: 10.4414/smw.2015.14223
18. Parikh UM, McCormick K, van Zyl G, et al. Future technologies for monitoring HIV drug resistance and cure. Curr.Opin HIV AIDS. 2017; 12(2):182-189. doi: 10.1097/COH.0000000000000344
19. Lai J.M.L., Yang S.L., Avoi R. Treating More with Less: Effectiveness and Event Outcomes of Antituberculosis Fixed-dose Combination Drug versus Separate-drug Formulation (Ethambutol, Isoniazid, Rifampicin and Pyrazinamide) for Pulmonary Tuberculosis Patients in Real-world Clinical Practice. J Glob.Infect.Dis. 2019; 11(1): 2-6. doi: 10.4103/jgid.jgid_50_18
20. Mukherjee A., Lodha R., Kabra SK. Pharmacokinetics of First-Line Anti-Tubercular Drugs. Indian J Pediatr. 2019; 86(5): 468-478. doi: 10.1007/s12098-019-02911-w
21. Ших Е.В., Исмагилов А.Д., Сизова Ж.М., и др. Безопасность комбинированной фармакотерапии у пациентов пожилого возраста. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2017; 7(1): 47-54. Shikh E.V., Ismagilov A.D., Sizova Zh.M., et al. Safety of combination pharmacotherapy in elderly patients. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. 2017; 7(1):47-54. [In Russian].
22. Шмагель Н.Г., Шмагель К.В., Королевская Л.Б., и др. Системное воспаление и повреждение кишечного барьера при эффективном лечении ВИЧ-инфекции. Клиническая медицина. 2016; 94(1): 47-51. doi: 10.18821/0023-2149-2016-94-1-47-51 Shmagel' N.G., Shmagel' Konstantin V., Korolevskaya L.B., et al. Systemic inflammation and compromised intestinal barrier during successful treatment of HIV infection. Clinical medicine. 2016; 94(1): 47-51. doi: 10.18821/0023-2149-2016-94-1-47-51 [In Russian].
23. Bandera A., De Benedetto I., Bozzi G, et al. Altered gut microbiome composition in HIV infection: causes, effects and potential intervention. Curr.Opin HIV AIDS. 2018; 13(1): 73-80. doi: 10.1097/COH.0000000000000429
24. Кондратенко С.Н., Стародубцев А.К. Особенности всасывания некоторых лекарственных средств у больных с различными заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Биомедицина. 2006; 5: 29-30. Condratenko S.N., Starodubtsev A.K. Features of the absorption of certain drugs in patients with various diseases of the gastrointestinal tract. Journal Biomed. 2006; 5: 29-30. [In Russian].
25. Хасанова Г.М., Урунова Д.М., Ахмеджанова З.И., и др. Поражение желудочно-кишечного тракта при ВИЧ-инфекции. Тихоокеанский Мед. Журн. 2019; 3(77): 24-28. doi: 10.17238/Pmj1609-1175.2019.3.24-28 Khasanova G.M., Urunova D.M., Akhmedzhanova Z.I., et al. Defeat of the gastrointestinal tract in hiv infection. Pacific Medical Journal. 2019; (3): 24-28. https://doi.org/10.17238/Pmj1609-1175.2019.3.24-28 [In Russian].
26. Iacob S., Iacob D.G. Infectious Threats, the Intestinal Barrier, and Its Trojan Horse: Dysbiosis. Front.Microbiol. 2019; 10: 1676. doi: 10.3389/fmicb.2019.01676
27. Pinto-Cardoso S., Klatt N.R., Reyes-Terán G. Impact of antiretroviral drugs on the microbiome: unknown answers to important questions. Curr.Opin HIV AIDS. 2018 Jan; 13(1): 53-60. doi: 10.1097/COH.0000000000000428
28. The Liverpool HIV-Drug Interactions website by the University of Liverpool. 2021. [Electronic resource]. URL: <https://www.hiv-druginteractions.org/checker> (date of application: 26.05.2021).
29. The Liverpool Drug Interactions website by the University of Liverpool. 2021. [Electronic resource]. URL: <https://www.hep-druginteractions.org/checker> (date of application: 26.05.2021).
30. McMurray J.J.V., Solomon S.D., Inzucchi S.E., et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. NEJM. 2019; 381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303
31. Guaraldi G., Milic J., Mussini C. et al. Aging with HIV. Curr HIV/AIDS Rep. 2019; 16(6):475-481. doi: 10.1007/s11904-019-00464-3
32. McGettrick P., Barco E.A., Mallon P.W.G. Ageing with HIV. Healthcare (Basel). 2018; 6(1):17. doi: 10.3390/healthcare6010017
33. Lundgren J.D., Battegay M., Behrens G., et al. EACS Executive Committee. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines on the prevention and management of metabolic diseases in HIV. HIV Med. 2008; 9(2):72-81. doi: 10.1111/j.1468-1293.2007.00534.x
34. Матиевская Н.В., Прокопчик Н.И., Цыркунов В.М. Патоморфологические особенности поражения печени при коинфекции туберкулез/ВИЧ. Журнал ГрГМУ. 2012; 1(37): 66-69. Matiyevskaya N.V., Prokopchik N.I., Tsyrukunov V.M. Pathomorphological features of liver injury in tuberculosis/HIV coinfection. Journal of the Grodno Stste Medical University. 2012; 1(37): 66-69. [In Russian].
35. Байкова И.Е., Никитин И.Г. Лекарственное поражение печени. РМЖ. 2009; 1:1 Baikova I.E., Nikitin I.G. Drug liver damage. Russian Medical Journal. 2009; 1: 1 [In Russian].
36. Ситдииков И.И., Москалева А.В., Власова Т.И. Гепатотоксические эффекты антиретровирусной терапии — миф или реальность. Вестник СМУС74. 2017; 419:50-55. Sitdikov I.I., Moskaleva A.V., Vlasova T.I. Hepatotoxic effects of antiretroviral therapy — myth or reality. Vestnik SMUS74. 2017; 419: 50-55. [In Russian].

**С.С. Попов¹, Е.И. Ануфриева², Е.Д. Крыльский^{*3},
А.Н. Веревкин³, К.К. Шульгин³**

¹ — ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, кафедра Организации фармацевтического дела, клинической фармации и фармакогнозии, Воронеж, Россия

² — ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, кафедра Организации сестринского дела, Воронеж, Россия

³ — ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» Минобрнауки России, кафедра Медицинской биохимии и микробиологии, Воронеж, Россия

ВОЗДЕЙСТВИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ С МЕЛАТОНИНОМ НА ФЕРМЕНТАТИВНОЕ ЗВЕНО ГЛУТАТИОНОВОЙ СИСТЕМЫ И УРОВЕНЬ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА-β1 У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

**S.S. Popov¹, E.I. Anufrieva², E.D. Kryl'skii^{*3},
A.N. Verevkin³, K.K. Shulgin³**

¹ — Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Department of Organization of Pharmaceutical Business, Clinical Pharmacy and Pharmacognosy, Voronezh, Russia

² — Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Department of Nursing Organization, Voronezh, Russia

³ — Voronezh State University, Department of Medical Biochemistry and Microbiology, Voronezh, Russia

The Effect of Combination Therapy with Melatonin on the Enzymes of Glutathione System and the Level of Transforming Growth Factor- β1 in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease

Резюме

Цель работы. Целью работы являлась оценка воздействия комбинированной терапии с мелатонином на клинко-биохимические показатели развития хронической болезни почек (ХБП) и сахарного диабета (СД) 2 типа, функционирование ферментативного звена глутатионовой антиоксидантной системы и активность ферментов — поставщиков NADPH, а также уровень трансформирующего фактора роста-β1 и липидный профиль пациентов. **Материалы и методы.** В исследовании принимало участие 60 пациентов (19 мужчин и 41 женщина, средний возраст — 65,6±9,3 года) с ХБП и СД 2 типа. Пациенты были разделены на 2 группы. Первая группа пациентов находилась на базисном лечении (n=30, 8 мужчин и 22 женщины, средний возраст — 64,1±7,9 года); вторая группа участников (n=30, 11 мужчин и 19 женщин, средний возраст — 69,0±10,5 года) дополнительно к базисной терапии получала 2 мг мелатонина. Контрольную группу составили 65 практически здоровых лиц (30 мужчин и 35 женщин, средний возраст — 42,3±17,7 года) с нормальными показателями общего и биохимического анализов крови. В ходе работы был осуществлен анализ клинко-биохимических показателей и липидного профиля в сыворотке крови, уровня транс-

*Контакты: Евгений Дмитриевич Крыльский, e-mail: evgenij.krylsky@yandex.ru

*Contacts: Evgeniy D. Kryl'skii, e-mail: evgenij.krylsky@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8855-5515>

формирующего фактора роста- $\beta 1$ методом иммуноферментного анализа, активности ферментов глутатионовой антиоксидантной системы и NADPH-генерирующих ферментов спектрофотометрическим методом. **Результаты.** Применение мелатонина на фоне базисного лечения по сравнению со стандартной терапией способствовало снижению протеинурии ($p=0,01$), гипергликемии ($p=0,019$), концентрации мочевины ($p=0,043$), гликированного гемоглобина ($p=0,045$) и трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ ($p=0,020$) у пациентов с ХБП. Кроме того, использование данного препарата оказывало воздействие на липидный профиль и приводило к возрастанию активности ферментов глутатионовой антиоксидантной системы, ферментов — поставщиков NADPH, что отражает эффективность формирования компенсаторного ответа в условиях активации свободнорадикального окисления на фоне гипергликемии. **Заключение.** Наблюдаемые в ходе исследования различия, очевидно, были вызваны действием мелатонина, для которого характерен нефропротекторный и гипогликемический эффекты, способность нейтрализовывать свободные радикалы и активизировать функционирование компонентов антиоксидантной системы.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, сахарный диабет 2 типа, окислительный стресс, антиоксидантная система, мелатонин, трансформирующий фактор роста — $\beta 1$

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 27.01.2021 г.

Принята к публикации 28.07.2021 г.

Для цитирования: Попов С.С., Ануфриева Е.И., Крыльский Е.Д. и др. ВОЗДЕЙСТВИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ С МЕЛАТОНИНОМ НА ФЕРМЕНТАТИВНОЕ ЗВЕНО ГЛУТАТИОНОВОЙ СИСТЕМЫ И УРОВЕНЬ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА- $\beta 1$ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК. Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(5): 359-369. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-5-359-369

Abstract

Aim. The aim of the work was to assess the effect of combination therapy with melatonin on the clinical and biochemical parameters of chronic kidney disease (CKD) and type 2 diabetes mellitus (DM), the level of transforming growth factor- $\beta 1$, lipid profile, activity of the glutathione antioxidant system enzymes and the activity of NADPH-generating enzymes in patients. **Materials and methods.** The study involved 60 people (19 men and 41 women, average age 65.6 ± 9.3 years) with chronic kidney disease associated with type 2 diabetes. The patients were divided into 2 groups. The first group of patients received basic treatment ($n = 30$, 8 men and 22 women, mean age 64.1 ± 7.9 years); the second group of participants ($n = 30$, 11 men and 19 women, mean age 69.0 ± 10.5 years) received 2 mg of melatonin in addition to the basic therapy. The control group consisted of 65 apparently healthy individuals (30 men and 35 women, average age 42.3 ± 17.7 years) with normal indicators of general and biochemical blood tests. In the course of the work, the analysis of clinical and biochemical indicators and lipid profile in blood serum, the level of transforming growth factor- $\beta 1$ by enzyme immunoassay, the activity of enzymes of the glutathione antioxidant system and NADPH-generating enzymes by the spectrophotometric method were carried out. **Results.** The use of melatonin additionally with basic treatment compared with standard therapy led to a decrease in proteinuria ($p=0.010$), hyperglycemia ($p=0.019$), urea concentration ($p=0.043$), glycated hemoglobin ($p=0.045$) and transforming growth factor- $\beta 1$ levels ($p=0.020$) in patients with CKD. In addition, the use of this drug led to a changing of the lipid profile, and the activity of glutathione antioxidant system enzymes and NADPH-generating enzymes. **Conclusion.** The differences observed during the study were apparently caused by the action of melatonin, which has nephroprotective and hypoglycemic properties, the ability to neutralize reactive oxygen species and activate the antioxidant system functioning.

Key words: chronic kidney disease, type 2 diabetes mellitus, oxidative stress, antioxidant system, melatonin, transforming growth factor- $\beta 1$

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 27.01.2021

Accepted for publication on 28.07.2021

For citation: Popov S.S., Anufrieva E.I., Kryl'skii E.D. et al. The Effect of Combination Therapy with Melatonin on the Enzymes of Glutathione System and the Level of Transforming Growth Factor- $\beta 1$ in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(5): 359-369. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-5-359-369

Г6ФДГ — глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, ГП — глутатионпероксидаза, ГР — глутатионредуктаза, ГТ — глутатионтрансфераза, ИА — индекс атерогенности, ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ОХС — общий холестерин, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек, GSH — восстановленный глутатион, NADP-ИДГ — NADP-зависимая изоцитратдегидрогеназа, TGF- $\beta 1$ — трансформирующий фактор роста- $\beta 1$

Введение

Известно, что к основным этиологическим факторам в развитии хронической болезни почек (ХБП) относят сахарный диабет (СД) и артериальную

гипертензию [1]. Важным предиктором прогрессирующего повреждения почек выступает протеинурия, которая приводит к повреждению тубулоинтерстициальной ткани почек, и, как следствие, снижению скорости

клубочковой фильтрации, ведущей к терминальной стадии почечной недостаточности. Почка является метаболическим органом, в котором активно протекают реакции митохондриального окисления. Согласно исследованиям, повышенное образование активных форм кислорода и снижение антиоксидантной защиты организма негативно влияют на течение ХБП [2].

Окислительный стресс активизирует митоген-активируемые протеинкиназы, различные цитокины и факторы транскрипции, что, в конечном итоге, приводит к фиброзу и терминальной стадии почечной недостаточности. Одним из факторов, активируемых в результате протеинурии и окислительного стресса, является трансформирующий фактор роста- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), который выступает важным медиатором множества процессов, протекающих в клубочках и канальцах почек. Кроме того, высокая концентрация глюкозы повышает уровень мРНК и белка TGF- $\beta 1$ в культивируемых проксимальных канальцевых клетках, эпителиальных и мезангиальных клетках почечных клубочков [3]. Многочисленные исследования показали, что TGF- $\beta 1$ играет центральную роль в развитии фиброза. TGF- $\beta 1$ увеличивает митохондриальную продукцию активных форм кислорода в различных типах клеток, которые опосредуют TGF- β -индуцированный апоптоз, а также многие из TGF- β -индуцированных про- и фибротических эффектов [4].

Патогенному действию свободных радикалов противостоит антиоксидантная система, работа которой направлена на подавление процессов свободнорадикального окисления. Одним из главных звеньев антиоксидантной защиты является глутатионовая система, в состав которой входят ферменты глутатионпероксидаза (ГП), глутатионредуктаза (ГР), глутатионтрансфераза (ГТ) и трипептид глутатион, играющий роль восстановительного кофактора в глутатионпероксидазной реакции. ГП является ключевым ферментом, осуществляющим утилизацию активных форм кислорода и продуктов пероксидного окисления липидов. ГР обеспечивает восстановление глутатиона, окисленного в ходе глутатионпероксидазной реакции, без усиления его синтеза *de novo*. ГТ осуществляет детоксикацию продуктов пероксидного окисления липидов, генерируемых при метаболизме ксенобиотиков в эндоплазматическом ретикулуме. Для функционирования глутатионовой антиоксидантной системы необходим постоянный приток кофермента NADPH. Основными источниками данного соединения являются ферменты глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (Г6ФДГ) и NADP-зависимая изоцитратдегидрогеназа (NADP-ИДГ) [5].

Клинические рекомендации по лечению ХБП включают в себя контроль артериального давления, гликемии, липидного обмена, а также использование нефропротективной терапии [6]. В связи с этим, целесообразным представляется изучение естественных метаболитов организма, обладающих нефропротективным действием и направленных как на подавление окислительного стресса, так и TGF- $\beta 1$. К одному из таких метаболитов относится гормон мелатонин [7].

Известно, что мелатонин связывает свободные радикалы, одновременно индуцируя естественную систему антиоксидантной защиты организма.

Таким образом, целью настоящей работы явилась оценка клинико-биохимических показателей ХБП, липидного профиля, уровня TGF- $\beta 1$, активности глутатионовой антиоксидантной системы и NADPH-генерирующих ферментов у пациентов с ХБП и СД 2 типа, при проведении базисного лечения и комбинированной терапии с мелатонином.

Экспериментальная часть

Настоящее клиническое исследование было рандомизированным открытым контролируемым. На проведение научного исследования было получено одобрение этического комитета ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», выписка из протокола № 4 от 29.09.2016г. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании. Клиническое исследование проводилось в эндокринологических отделениях БУЗ ВО «Воронежский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи» и БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 10». В исследование было включено 60 пациентов (29 мужчин, средний возраст $65,6 \pm 9,3$ лет) с СД 2 типа и ХБП. Длительность ХБП составила $13,2 \pm 6,3$ месяца. 2 стадия ХБП наблюдалась у 6 (10%), 3а стадия — у 42 (70%), 3б стадия — у 12 (20%) пациентов. Диагноз ХБП был установлен согласно клиническим рекомендациям [8]. Из сопутствующих заболеваний (таблица 1) чаще всего регистрировались артериальная гипертензия (100%), диабетическая ретинопатия (100%), ожирение (69%), хроническая сердечная недостаточность (66%). Критериями исключения из исследования являлись: СД 1 типа, вирусные гепатиты, острые инфекционные заболевания, острый инфаркт миокарда, злокачественные новообразования, острое нарушение мозгового кровообращения. После поступления в стационар всем пациентам была проведена корректировка терапии. Первая группа пациентов ($n=30$, 8 мужчин и 22 женщины, средний возраст — $64,1 \pm 7,9$ года) получала базисное лечение. Вторая группа пациентов ($n=30$, 11 мужчин и 19 женщин, средний возраст — $69,0 \pm 10,5$ года) дополнительно к аналогичной базисной терапии получала препарат, содержащий 2 мг мелатонина (таблица 2). У всех пациентов второй группы, находящихся на стационарном лечении, имелись жалобы на нарушение сна. Таким образом, за исключением назначения мелатонина, различия в лечении участников первой и второй группы отсутствовали. Продолжительность базисной терапии и комбинированного лечения с мелатонином, проводимых в стационаре, составляла 2 недели. Клинико-биохимические показатели липидного профиля, уровня TGF- $\beta 1$, активности глутатионовой антиоксидантной системы и NADPH-генерирующих ферментов анализировались при поступлении пациентов в стационар

и перед выпиской. Контрольную группу составили 65 практически здоровых лиц (30 мужчин и 35 женщин, средний возраст — 42,3±17,7 года) с нормальными показателями общего и биохимического анализов крови, проходивших плановый профилактический медицинский осмотр в БУЗ ВО «Воронежская городская поликлиника № 10».

Расчетную скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определяли по формуле СКД-EPI (2011). Определение суточной протеинурии в моче проводили фотокolorиметрическим методом с красителем пирогалловым красным и методом Брандберга-Робертса-Стольникова.

Уровень глюкозы натощак и постпрандиальный уровень глюкозы оценивали гексокиназным ферментативным методом и с помощью глюкометра «Сателлит Плюс» («ЭЛТА», Россия). Для оценки липидного обмена определяли концентрацию общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке при помощи наборов реагентов (Био-Ла-Тест) ферментативным фотокolorиметрическим методом на биохимическом анализаторе Klima 15МС (Испания). Индекс атерогенности (ИА) определяли как отношение разности ОХС и ЛПВП к ЛПВП [ИА = (ОХС — ЛПВП)/ЛПВП], который в норме должен быть ≤3.

Таблица 1. Сопутствующие патологии участников исследования, получавших базовое лечение (1-ая группа, n=30), и пациентов, получавших мелатонин дополнительно к базисной терапии (2-ая группа, n=30)

Table 1. Comorbidities of study participants who received basic treatment (group 1, n=30) and patients who received melatonin in addition to basic therapy (group 2, n=30)

Патология/ Comorbidities, n (%)	1-ая группа/ Group 1, n=30	2-ая группа/ Group 2, n=30
Артериальная гипертензия/ Arterial hypertension	30(100)	30(100)
Диабетическая ретинопатия/ Diabetic retinopathy	30(100)	30(100)
Ожирение/ Obesity	21(70)	20(67)
Хроническая сердечная недостаточность/ Chronic heart failure	22(73)	18(60)
Ишемическая болезнь сердца/ Coronary artery disease	13 (43)	13 (43)
Острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе/ Acute disorders of cerebral circulation	5 (17)	4 (13)
Инфаркт миокарда в анамнезе/ Myocardial infarction	5 (17)	4 (13)
Хроническая обструктивная болезнь легких/ Chronic obstructive pulmonary disease	-	2 (7)
Заболевания периферических артерий/ Peripheral artery disease	6 (20)	8 (27)

Расчет показателей гликированного гемоглобина производили референсным методом с использованием анализатора D 10 фирмы «Bio-Rad» (США). Концентрацию мочевины и креатинина анализировали с помощью диагностических наборов фирмы Ольвекс (Россия).

Содержание мелатонинсульфата в моче пациентов измеряли методом иммуноферментного анализа с помощью набора фирмы Buhlmann (Германия).

Активность исследуемых ферментов определяли на спектрофотометре Hitachi U-1900 (Япония). Измерение активности ГП проводили в среде спектрофотометрирования следующего состава: 50 мМ калий-фосфатный буфер (рН 7,4), содержащий 1,0 мМ ЭДТА, 0,12 мМ NADPH (AppliChem, Германия), 0,85 мМ восстановленного глутатиона (GSH) (AppliChem, Германия), 0,37 мМ Н₂О₂, 1 ед/мл ГР (Sigma Aldrich, США). Контрольная проба не содержала GSH [9]. Активность ГР оценивали в 50 мМ калий-фосфатном буфере (рН 7,4), содержащем 1,0 мМ ЭДТА, 0,16 мМ NADPH и 0,8 мМ GSH [9]. Активность ГТ измеряли в 0,1 М калий-фосфатном буфере (рН 7,4), содержащем 1,0мМ ЭДТА, 1,0 мМ 1-хлор-2,4-динитробензол, 5,0 мМ GSH [10]. Измерение активности Г6ФДГ проводили в 50 мМ трис-НСl-буфере (рН 7,8), содержащем 3,0 мМ глюкозо-6-фосфат (Sigma Aldrich, США), 0,25 мМ NADP (AppliChem, Германия), 1,0 мМ MnCl₂ [11]. Оценку активности NADP-ИДГ осуществляли в 50 мМ трис-НСl-буфере (рН 7,8), содержащем 1,5 мМ изоцитрат (Sigma Aldrich, США), 2,0 мМ MnCl₂, 0,4 мМ NADP [11]. О скорости ферментативной реакции судили по изменению оптической плотности при 340 нм. За единицу ферментативной активности (Е) принимали количество фермента, катализирующее образование 1 мкмоль продукта реакции за 1 мин при 25 °С. Активность ферментов выражали в ферментативных единицах в расчете на мл сыворотки. Концентрацию GSH определяли с помощью реакции с 5,5-дитио-бис-(2-нитробензойной) кислотой (Sigma Aldrich, США) [11]. Концентрацию белка в сыворотке крови оценивали биуретовым методом.

Уровень TGF-β1 в сыворотке крови измеряли иммуноферментным методом с использованием набора фирмы RayBiotech (США).

Статистическую обработку материала проводили с применением программы «SPSS 23.0» и стандартных методов вариационной статистики (расчёт средних значений, стандартной ошибки среднего, стандартного отклонения, медианных значения и интерквартильного размаха). Нормальность распределения в группах оценивалась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, достоверность отличий анализировалась с использованием t-критерия Стьюдента и непараметрического теста Манна-Уитни. Для выявления корреляционных взаимосвязей между изучаемыми показателями использовали коэффициент ранговой корреляции Пирсона или Спирмена, в зависимости от распределения. В настоящей работе приводятся значения средней (0,30-0,69) и сильной (>0,70) степени корреляции. Статистически значимыми считали различия при p <0,05.

Таблица 2. Назначенные лекарственные препараты участникам исследования
Table 2. Prescribed drugs to study participants

Назначенные лекарственные препараты/ Prescribed drugs	1-ая группа/ Group 1	2-ая группа/ Group 2
Гипогликемические пероральные препараты/ Oral hypoglycemic drugs	Бигуаниды (метформин — 500-1500 мг 1 раз вечером) Препараты сульфонилмочевины (Гликлазид — 30-90 мг 1 р/д) Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (Вилдаглиптин — 50-100 мг 1-2 р/д, Алоглиптин — 12,5-25 мг 1 р/д) Biguanides (metformin — 500-1500 mg once in the evening) Sulfonylurea preparations (Gliclazide — 30-90 mg once a day) Inhibitors of dipeptidyl peptidase-4 (Vildagliptin — 50-100 mg 1-2 times a day, Alogliptin — 12.5-25 mg once a day)	Бигуаниды (метформин — 500-1500 мг 1 раз вечером) Препараты сульфонилмочевины (Гликлазид 30-90 мг 1 р/д) Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (Вилдаглиптин — 50-100 мг 1-2 р/д, Алоглиптин — 12,5-25 мг 1 р/д) Biguanides (metformin — 500-1500 mg once in the evening) Sulfonylurea preparations (Gliclazide — 30-90 mg once a day) Inhibitors of dipeptidyl peptidase-4 (Vildagliptin — 50-100 mg 1-2 times a day, Alogliptin — 12.5-25 mg once a day)
Антигипертензивные препараты/ Antihypertensive drugs	АПФ-блокаторы (Эналаприл –5-20 мг 1-2 р/д, Лизиноприл 5-20 мг 1 р/д), В-адреноблокаторы (Бисопролол — 2,5-10 мг 1 р/д, Метопролола сукцинат — 50-100 мг 1 р/д) ACE blockers (Enalapril -5-20 mg 1-2 times a day, Lisinopril 5-20 mg once a day), B-blockers (Bisoprolol — 2.5-10 mg 1 once a day, Metoprolol succinate — 50-100 mg once a day)	АПФ-блокаторы (Эналаприл –5-20 мг 1-2 р/д, Лизиноприл 5-20 мг 1 р/д), В-адреноблокаторы (Бисопролол — 2,5-10 мг 1 р/д, Метопролола сукцинат — 50-100 мг 1 р/д) ACE blockers (Enalapril -5-20 mg 1-2 times a day, Lisinopril 5-20 mg once a day), B-blockers (Bisoprolol — 2.5-10 mg 1 once a day, Metoprolol succinate — 50-100 mg once a day)
Гиполипидемические препараты/ Lipid-lowering drugs	Статины (Аторвастатин — 20-40 мг 1 р/д) Statins (Atorvastatin — 20-40 mg once a day)	Статины (Аторвастатин — 20-40 мг 1 р/д) Statins (Atorvastatin — 20-40 mg once a day)
Диуретики/ Diuretics	Тиазидные диуретики (Индапамид 2,5 мг 1 р/д) Thiazide diuretics (Indapamide 2.5 mg once a day)	Тиазидные диуретики (Индапамид 2,5 мг 1 р/д) Thiazide diuretics (Indapamide 2.5 mg once a day)
Мелатонин/ Melatonin	-	2 мг внутрь, по 1 таблетке 1 р/день, после приема пищи, вечером, за 1-2 ч перед сном 2 mg orally, 1 tablet once a day, after meals, in the evening, 1-2 hours before bedtime

Результаты и обсуждение

Исходная клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в таблице 3.

Биохимические показатели, уровень TGF-β1 и липидный профиль участников исследования представлены в таблице 4.

Уровень суточной протеинурии в первой и второй группах пациентов до проведения терапии составлял 0,540 и 0,781 г/сут, соответственно. После проведенного лечения данный показатель снижался в обеих группах, однако комбинированная терапия с мелатонином достоверно более существенно уменьшала уровень протеинурии (p=0,010). Кроме этого, комбинированное лечение с мелатонином приводило к понижению концентрации глюкозы натощак, постприандиальной гипергликемии (p<0,001) и уровня гликированного гемоглобина (p=0,010) относительно показателей до лечения. Оценка содержания мелатонинсульфата в моче подтвердила, что у пациентов второй группы в ходе терапии происходило повышение уровня данного гормона в ходе проводимого лечения (p=0,010). Как известно, мелатонин оказывает протекторное действие по отношению к органам и тканям при гипергликемии, что обусловлено его антиоксидантным, противовоспалительным и антиапоптотическим эффектами. Данный гормон оказывает позитивное воздействие на углеводный обмен, благодаря способности ингибировать глюконеогенез в печени, повышать секрецию инсулина и чувствительность тканей к нему, а также восстанавливать дисфункцию митохондрий

при сахарном диабете [12]. Кроме того, в эксперименте на животных было показано, что мелатонин обеспечивает нормализацию формы и организации крист митохондрий при метаболической дисфункции почечных канальцев, снижает количество клеток с повышенным индексом апоптоза в проксимальных канальцах [13]. Таким образом, характерные для мелатонина антиоксидантный и антиапоптотический эффекты способствовали, по-видимому, более выраженному изменению показателей гликемии и протеинурии у пациентов, по сравнению со стандартным лечением. Помимо прочего, комбинированное лечение с мелатонином по сравнению со стандартной терапией снижало уровень TGF-β1 (p=0,001). В последнее время TGF-β1 рассматривают как многофункциональный цитокин, участвующий в клеточном росте, дифференцировке и миграции, формировании и деградации компонентов внеклеточного матрикса, хемотаксических процессах и апоптозе, а также в иммунной регуляции. Ключевым медиатором фиброза почек является TGF-β1 [14]. Поддержание физиологического уровня TGF-β необходимо для нормального функционирования большинства тканей и поддержания органов. В то же время, повышенная экспрессия TGF-β1 связана с патологическими изменениями в тканях при различных заболеваниях, таких как фиброз легких, спинальная мышечная атрофия и заболевания почек [15]. Концентрация TGF-β1 повышена в сыворотке крови пациентов при таких патологиях, как диабетическая нефропатия, иммуноглобулин А-нефропатия,

фокально-сегментарный гломерулосклероз, быстро-прогрессирующий гломерулонефрит и волчаночный нефрит. TGF- β 1 также опосредует заболевания почек, индуцируя эпителиально-мезенхимальный переход с участием эпителиальных клеток канальцев, которые, как предполагается, вносят вклад в патогенез канальцевой атрофии [15].

В ходе лечения у пациентов в нашем исследовании происходили позитивные изменения показателей липидного профиля в сыворотке крови. Так, у обеих групп пациентов наблюдалось снижение концентрации холестерина, ЛПНП и индекса атерогенности ($p < 0,05$). Кроме того, у пациентов, получавших дополнительно мелатонин, достоверно уменьшалась концентрация триглицеридов ($p < 0,001$) и возрастал уровень ЛПВП ($p = 0,003$). Как известно из литературных данных, ежедневное введение мелатонина способствует снижению избыточной массы тела. Кроме того, соотношение концентрации мелатонина и инсулина в крови людей отрицательно коррелирует с уровнем ЛПНП и положительно — с концентрацией ЛПВП [16]. Вазорегулирующие эффекты мелатонина достаточно сложные и могут

включать как центральные, так и периферические механизмы. Так, мелатониновые рецепторы MT1 отвечают за вазоконстрикцию, а MT2 — за вазодилатацию, и зависят от циркадного времени, продолжительности и режима воздействия эндогенного или экзогенного мелатонина, а также от функциональной чувствительности рецепторов [17].

Результаты работы также показали, что комбинированное лечение с мелатонином способствовало возрастанию активности антиоксидантных ферментов глутатионного звена в направлении контрольных значений, что имело более выраженную тенденцию по сравнению с соответствующими изменениями на фоне базисной терапии. В частности, применение мелатонина способствовало более значимому увеличению активности ГР ($p = 0,031$, по сравнению с базисным лечением) и ГТ ($p < 0,0001$, по сравнению с базисным лечением), а также возрастанию активности ГП ($p < 0,0001$), в то время как у пациентов первой группы активность данного фермента в ходе лечения снижалась ($p = 0,034$) (рис. 1). Антиокислительная активность мелатонина способствует более существенному увеличению активности

Таблица 3. Исходные клиничко-лабораторные характеристики обследованных пациентов
Table 3. Baseline clinical characteristics of patients

Показатель	Контрольная группа n=65	1-ая группа n=30	2-ая группа n=30
Пол м/ж / Sex, m/f, n (%)	30/35 (46 % мужчин)	8/22 (27 % мужчин)	11/19 (37 % мужчин)
Возраст, лет / Age, years	42,0 (27,5-51,0)	63,0 (59,0-69,0)*	69,0 (59,0-74,5)*
Средняя длительность сахарного диабета, лет/ Average duration of diabetes mellitus, years	-	9,2 (7,8-10,9)	10,1 (8,3-11,7)
ИМТ / BMI	26,0 (23,5-27,4)	31,3 (26,4-34,4)	30,5 (26,0-35,6)
АД систолическое, мм рт.ст./ BP systolic mm Hg	115,0 (109,0-124,0)	160,0 (155,0-165,0)*	160,0 (151,3-170)*
АД диастолическое, мм рт.ст./ BP diastolic mm Hg	71,0 (68,0-73,0)	90,0 (85,0-90,0)*	90,0 (85,0-95,0)*
ЧСС уд/мин / Heart rate beats / min	71,0 (66,0-73,0)	78,0 (75,0-80,0)*	82,0 (76,5-87,5)*
Стадии ХБП / Stages of CKD			
C2 / G2, n/%	-	3 (10 %)	3 (10 %)
C3a / G3a, n/%	-	20 (67 %)	22 (73 %)
C3b / G3b, n/%	-	7 (23 %)	5 (17 %)
СКФ, мл/мин GFR, ml / min	102,0 (95,7-108,3)	53,5 (45,8-58,0)*	54,0 (47,0-57,0)*
Концентрация креатинина, мкМ/ Concentration of creatinine, μ M	87,3 (79,2-90,1)	114,0 (98,3-120,8)*	104,5 (94,5-124,8)*
Концентрация мочевины, мМ/ Concentration of urea, mM	5,2 (4,6-5,5)	6,5 (5,4-8,4)*	7,7 (5,7-10,4)*
Уровень суточной протеинурии, г/сут/ Daily proteinuria level, g / day	0,01 (0,007-0,015)	0,40 (0,24-0,65)*	0,54 (0,31-1,18)*
Уровень гликированного гемоглобина, %/ Glycated hemoglobin level, %	5,0 (4,6-5,5)	8,0 (6,8-9,7)*	8,4 (7,0-9,8)*
Концентрация глюкозы натощак, мМ/ Fasting glucose concentration, mM	4,8 (3,5-5,2)	9,9 (7,9-12,2)*	10,4 (9,7-12,6)*
Постприандиальная концентрация глюкозы, мМ/ Postprandial glucose concentration, mM	5,5 (4,1-6,2)	12,3 (8,9-14,5)*	12,3 (8,9-14,5)*

Примечания: ИМТ — Индекс массы тела, АД — Артериальное давление, ЧСС — Частота сердечных сокращений, ХБП — Хроническая болезнь почек
Данные представлены в виде медианного значения (Q1-Q3); * — отличия от контрольной группы, $p < 0,05$.
Note: BMI — Body mass index, BP — Blood pressure, CKD — Chronic kidney disease
Data are presented as median value (Q1-Q3); * — differences from the control group, $p < 0,05$.

глутатионовой системы, играющей одну из ключевых ролей в реализации компенсаторного ответа на окислительный стресс, индуцированный в условиях гипергликемии [18]. Известно, что дисфункция компонентов антиоксидантной системы представляет собой важный фактор развития осложнений при широком ряде заболеваний, включая СД 2 типа. В частности, было показано, что уровень маркеров окислительного стресса

повышается в почках при диабете, а у мышей с отсутствием основного цитозольного и митохондриального антиоксидантного фермента ГП 1 моделирование диабета приводит к более существенному усилению окислительного стресса и прогрессированию заболевания почек [19]. Изменения удельной активности ферментов глутатионовой антиоксидантной системы носили схожий характер (см. рис. 1).

Таблица 4. Клинические и биохимические показатели и уровень TGF-β1 обследованных пациентов
Table 4. Clinical and biochemical parameters and the level of TGF-β1 of the examined patients

Показатель/ Indicator	Контроль- ная группа/ Control group	1-ая группа/ Group 1, n=30			2-ая группа/ Group 2, n=30			P ₂
		До лечения/ Before treatment	После лечения/ After treatment	P ₁	До лечения/ Before treatment	После лечения/ After treatment	P ₁	
Концентрация глюкозы натощак, мМ/ Fasting glucose concentration, mM	4,8 (3,5-5,2)	9,9 (7,9-12,2)*	7,5 (6,6-8,8)	<0,0001	10,4 (9,7-12,6)*	6,8 (5,3-7,9)	<0,0001	0,019
Постприандиальная концентрация глюкозы, мМ/ Postprandial glucose concentration, mM	5,5 (4,1-6,2)	12,3 (8,9-14,5)*	8,9 (7,2-10,4)	0,002	12,3 (8,9-14,5)*	7,9 (6,5-9,3)	<0,0001	0,939
Уровень гликированного гемоглоби- на, % Glycated hemoglobin level, %	5,0 (4,6-5,5)	8,0 (6,8-9,7)*	6,70 (5,7-7,1)	0,020	8,4 (7,0-9,8)*	6,0 (5,2-6,2)	0,010	0,005
Уровень суточной протеинурии, г/сут Daily proteinuria level, g / day	0,01 (0,007-0,015)	0,40 (0,24-0,65)*	0,14 (0,09-0,29)	<0,0001	0,54 (0,31-1,18)*	0,13 (0,08-0,48)	<0,0001	0,010
Концентрация мочевины, мМ Concentration of urea, mM	5,2 (4,6-5,5)	6,5 (5,4-8,4)**	5,8 (4,8-7,9)	0,052	7,7 (5,7-10,4)*	6,5 (5,1-9,1)	0,043	0,301
Концентрация креатинина, мкМ Concentration of creatinine, μM	87,3 (79,2-90,1)	114,0 (98,3-120,8)*	98,0 (86,5-114,8)	0,021	104,5 (94,5-124,8)*	97,0 (81,5-105,5)	0,024	0,254
СКФ, мл/мин GFR, ml / min	102,0 (95,7-108,3)	53,5 (45,8-58,0)*	60,0 (55,0-63,8)	0,072	54 (47,0-57,0)*	63,0 (55-67,8)	0,159	0,034
ОХ, ммоль/л total cholesterol, mmol/l	4,1 (3,3-4,6)	6,4 (5,1-6,8)*	5,0 (4,4-5,6)	0,008	5,8 (5,1-6,7)*	4,6 (3,9-5,2)	<0,0001	0,321
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/l	1,2 (0,8-1,4)	2,0 (1,4-2,5)*	1,7 (1,2-2,1)	0,29	2,7 (1,4-3,0)*	1,1 (0,9-1,8)	<0,0001	0,005
ЛПНП, ммоль/л LDL, mmol/l	2,2 (1,8-2,4)	2,7 (2,2-3,3)*	1,8 (1,5-2,2)	<0,0001	2,6 (2,1-3,4)*	1,8 (1,5-2,2)	<0,0001	0,633
ЛПВП, ммоль/л HDL, mmol/l	2,4 (2,2-2,7)	1,06 (0,75-1,20)*	1,10 (1,01-1,20)	0,114	1,02 (0,86-1,27)*	1,24 (1,10-1,35)	0,003	0,203
ИА Atherogenic index	0,70 (0,4-1,0)	5,0 (4,1-5,7)*	3,5 (2,8-4,1)	0,001	5,0 (4,2-5,7)*	2,6 (2,1-3,2)	<0,0001	0,408
TGF-β1 нг/мл TGF-β1 ng/ml	21,0 (17,3-24,8)	128,0 (100,1-151,7)*	98,0 (80,1-115,2)	0,010	130,5 (108,2-153,6)*	80,0 (64,3-97,7)	<0,0001	0,001
Концентрация мелатонинсульфата в моче, нг/мл Concentration of melatonin sulfate in urine, ng/ml	9,0 (8,1-9,8)	7,0 (6,0-7,8)*	7,5 (6,7-7,9)	0,326	7,1 (6,3-7,7)*	8,8 (8,0-9,5)	0,010	0,001
АД систолическое мм рт.ст BP systolic mm Hg	115,0 (109,0-124,0)	160,0 (155-165,0)*	130,0 (121,3-130)	<0,0001	160,0 (151,3-170,0)*	125,0 (120-130,0)	<0,0001	0,592
АД диастолическое мм рт.ст. BP diastolic mm Hg	71,0 (68,0-73,0)	90,0 (85,0-90,0)*	80,0 (80,0-80,0)	<0,0001	90,0 (85,0-95,0)*	80,0 (70,0-80,0)	<0,0001	0,309
ЧСС уд/мин Heart rate beats / min	71,0 (66,0-73,0)	78,0 (75,0-80,0)*	70,0 (66,0-70,0)	<0,0001	82,0 (76,5-87,5)*	66,0 (62,5-68,0)	<0,0001	0,611

Примечания: СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ОХ — общий холестерин, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ЛПВП — Липопротеиды высокой плотности, ИА — Индекс атерогенности, TGF-β1 — трансформирующий фактор роста-β1, АД — артериальное давление, ЧСС — Частота сердечных сокращений
Данные представлены в виде медианного значения (Q1-Q3); * — отличия от контрольной группы, p <0,05
Note: GFR — Glomerular filtration rate, LDL — Low density lipoproteins, HDL — High density lipoproteins, TGF-β1 — Трансформирующий фактор роста-β1, Transforming Growth Factor-β1, BP — Blood pressure, ЧСС — Частота сердечных сокращений
Data are presented as median value (Q1-Q3); * — differences from the control group, p <0.05

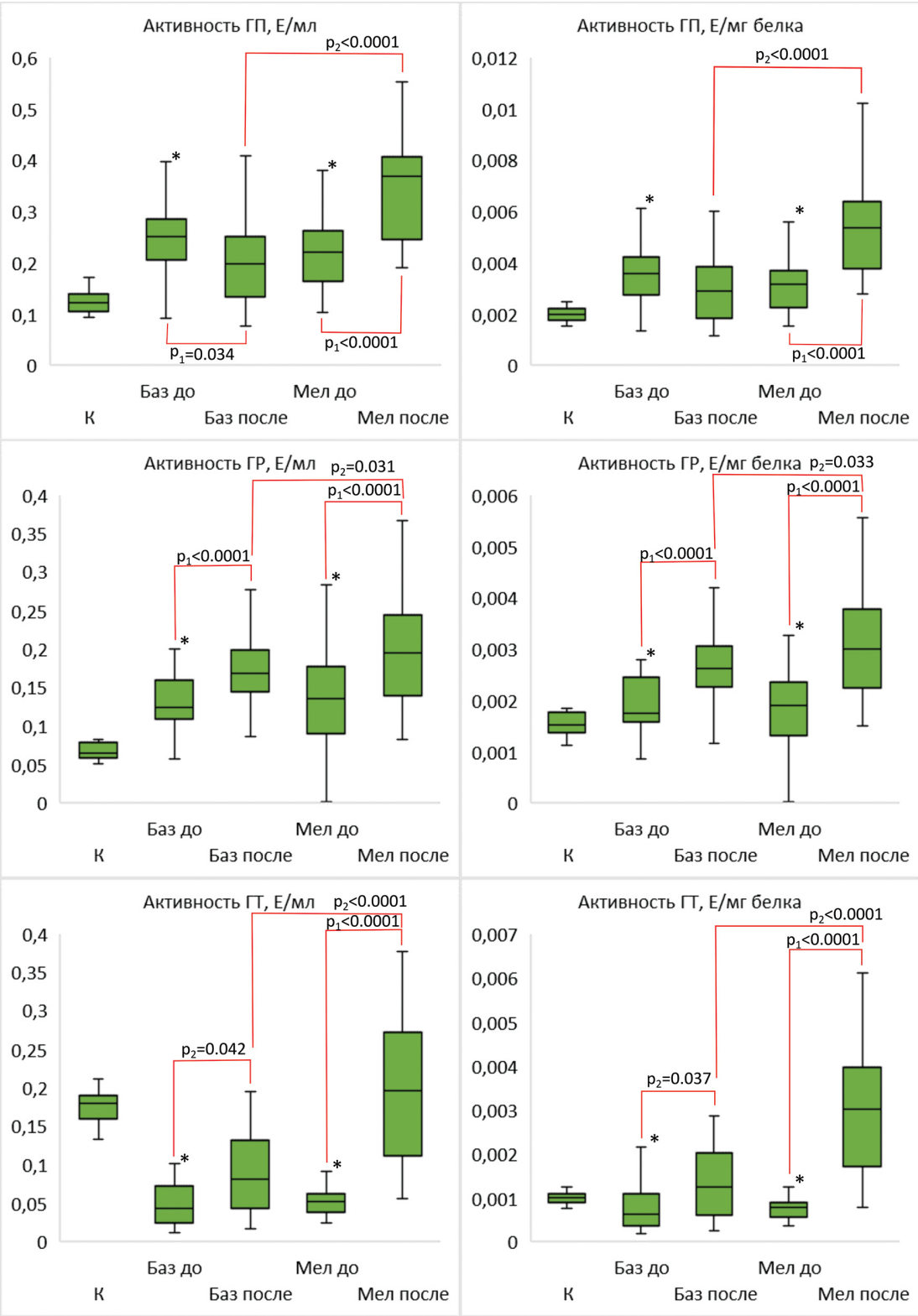


Рисунок 1. Активность глутатионпероксидазы (ГП), глутатионредуктазы (ГР) и глутатионтрансферазы (ГТ) у людей контрольной группы (К), пациентов, получающих базисную терапию (Баз после) на фоне показателей до лечения (Баз до), а также пациентов, получающих комбинированную терапию с мелатонином (Мел после) на фоне показателей до лечения (Мел до)

Примечание: * — отличия от контрольной группы достоверны, $p < 0,05$; p_1 — уровень значимости отличий между показателями до и после лечения в группах; p_2 — уровень значимости отличий между произошедшими в ходе лечения изменениями показателей у второй группы по сравнению с первой группой

Figure 1. Activity of glutathione peroxidase (GP), glutathione reductase (GR) and glutathione transferase (GT) in people of the control group (C), patients receiving basic therapy (Bas after) against the indicators before treatment (Bas before), as well as patients receiving combination therapy with melatonin (Mel after) against the indicators before treatment (Mel before)

Note: * — differences from the control group are significant, $p < 0,05$; p_1 — the level of significance of differences between the indicators before and after treatment in groups; p_2 — the level of significance of the differences between the changes in indicators that occurred during treatment in the second group compared to the first group

На фоне комбинированной терапии с мелатонином наблюдалось также возрастание активности NADP-ИДГ в сыворотке крови, по сравнению с показателями до лечения ($p < 0,0001$), в то время как на фоне базисной терапии достоверных отличий данного показателя выявлено не было (рис. 2). По-видимому, увеличение активности NADP-ИДГ связано с возрастанием потребности в NADPH глутатионовой антиоксидантной системой в условиях активизации её функционирования. Другим поставщиком NADPH выступает пентозо-фосфатный путь, ключевым ферментом которого является глюкозо-6-фосфат дегидрогеназа (Г6ФДГ). Однако, как показали результаты исследования, проведение

как базисного лечения, так и комбинированной терапии с мелатонином, приводило к разнонаправленному изменению активности данного фермента у пациентов. В частности, после применения мелатонина у 10 (33,3 %) пациентов наблюдалось уменьшение активности Г6ФДГ в сыворотке крови, а у 20 (66,7 %) — возрастание, по сравнению с показателями до лечения. Имеются данные, что при окислительном стрессе важным механизмом защиты от действия активных форм кислорода является взаимодействие в ядре гемоксигеназы-1 с транскрипционным фактором Nrf2, что способствует усилению экспрессии ферментов детоксикации второй фазы, к которым относится также Г6ФДГ [20].

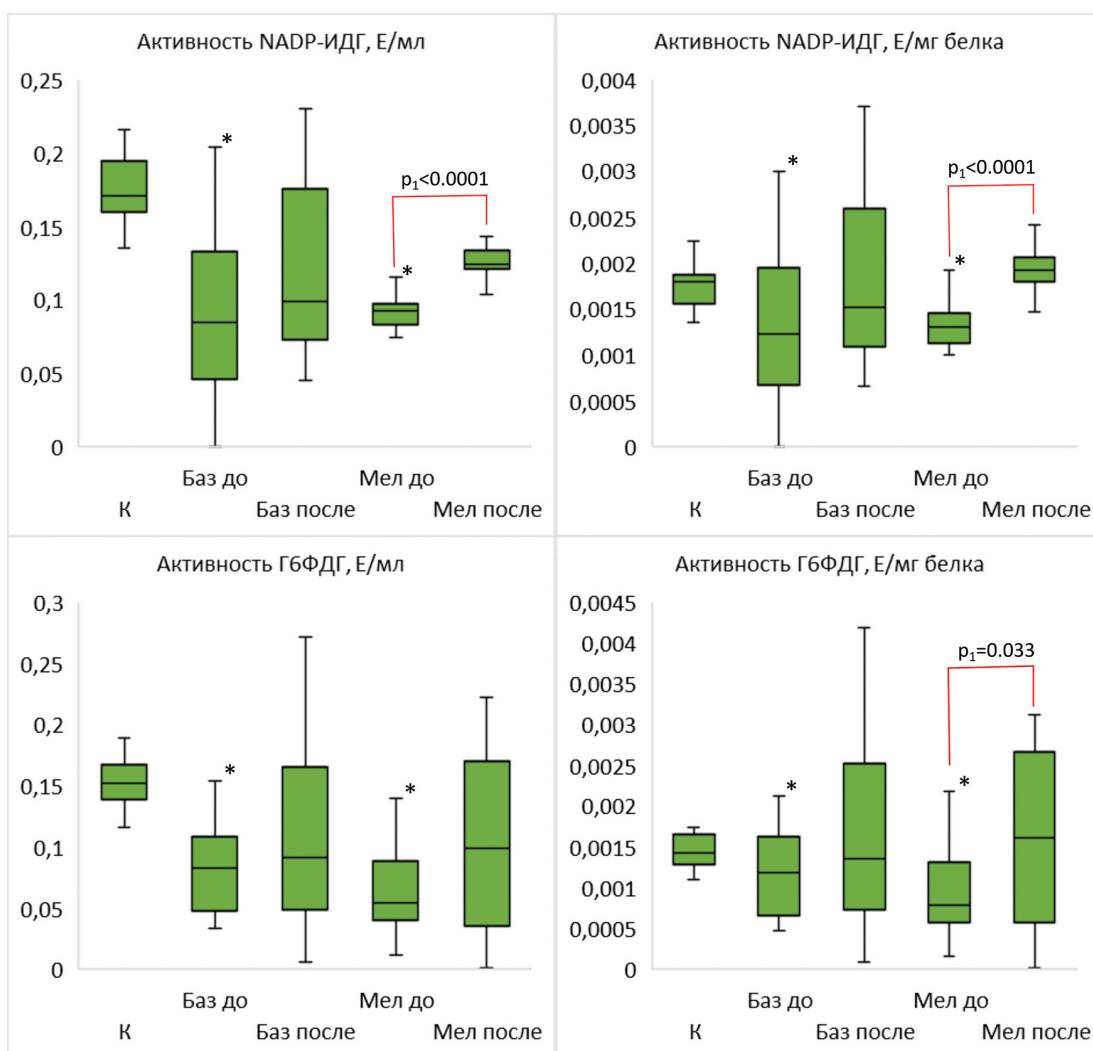


Рисунок 2. Активность NADP-зависимой изоцитратдегидрогеназы (NADP-ИДГ) и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ) у людей контрольной группы (К), пациентов, получающих базисную терапию (Баз после) на фоне показателей до лечения (Баз до), а также пациентов, получающих комбинированную терапию с мелатонином (Мел после) на фоне показателей до лечения (Мел до)

Примечание: * — отличия от контрольной группы достоверны, $p < 0,05$; p_1 — уровень значимости отличий между показателями до и после лечения в группах; p_2 — уровень значимости отличий между произошедшими в ходе лечения изменениями показателей у второй группы по сравнению с первой группой

Figure 2. Activity of NADP-dependent isocitrate dehydrogenase (NADP-IDH) and glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PDH) in people of the control group (C), patients receiving basic therapy (Bas after) against the indicators before treatment (Bas before), and also patients receiving combination therapy with melatonin (Mel after) against the indicators before treatment (Mel before)

Note: * — differences from the control group are significant, $p < 0,05$; p_1 — the level of significance of differences between the indicators before and after treatment in groups; p_2 — the level of significance of the differences between the changes in indicators that occurred during treatment in the second group compared to the first group

По-видимому, приём мелатонина способствовал увеличению содержания в ядерной фракции транскрипционного фактора Nrf2 и увеличивал экспрессию гемоксигеназы-1 у пациентов с ХБП, что, как было показано, может снижать окислительный стресс [21]. У пациентов, для которых было характерно снижение активности Г6ФДГ, вероятно, в высокой степени наблюдалось угнетение функционирования пентозофосфатного пути, и принимаемых доз мелатонина оказалось недостаточно для изменения данного показателя в сторону увеличения. Подавление функционирования данного фермента может происходить в условиях развития СД на фоне угнетения синтеза глюкокиназы и индукции глюкозо-6-фосфатазы в печени, вследствие чего уменьшается доступность глюкозо-6-фосфата для Г6ФДГ [22].

Анализ связей между биомаркерами развития ХБП, СД 2 типа и показателями функционирования компонентов глутатионовой антиокислительной защиты в группах представлены в таблице 5. Результаты показали, что у пациентов первой группы наблюдалась отрицательная корреляция между изменением постпрандиальной концентрации глюкозы и сдвигами активности NADP-ИДГ в ходе лечения. Данная корреляция подтверждает, что степень развития окислительного стресса, вызванного хронической гипергликемией при ХБП, соотносится со степенью истощения пула GSH и угнетения активности одного из важнейших поставщиков NADPH для его восстановления — NADP-ИДГ. Кроме того, для пациентов первой группы была характерна положительная корреляция изменения активности ГП с изменением концентрации мочевины и креатинина, а также отрицательная — с изменением скорости клубочковой фильтрации. Возможно, наблюдаемое негативное явление могло быть обусловлено тенденцией к уменьшению активности ГП в ходе

стандартного лечения. В то же время, для пациентов второй группы не было установлено достоверно значимых взаимосвязей между сдвигами анализируемых показателей. По-видимому, данный факт связан с более выраженным активирующим влиянием комбинированной терапии с мелатонином на активность компонентов глутатионовой антиоксидантной системы, обеспечивающим более эффективный компенсаторный ответ при ХБП.

Уровень TGF-β1 положительно коррелировал с показателями протеинурии ($r=0,800$, $p<0,0001$), концентрацией глюкозы натощак ($r=0,532$, $p<0,0001$) и общего холестерина ($r=0,681$, $p<0,0001$).

Таким образом, позитивные эффекты мелатонина, введенного в схему лечения пациентов с СД 2 типа и ХБП, способствовали улучшению показателей оксидативного статуса в сыворотке крови пациентов, что отражалось на более существенном изменении большинства клиничко-биохимических показателей, уровня TGF-β1 и липидного профиля, по сравнению с участниками, получавшими базисное лечение.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что комбинированная терапия с мелатонином по сравнению с базисным лечением обеспечивает более выраженное антиоксидантное, гипогликемическое и гиполипидемическое действие, с чем, по-видимому, взаимосвязан нефропротекторный эффект данного гормона. Мелатонин способствует активизации компенсаторного ответа на окислительный стресс, выступающий в качестве одного из ключевых факторов патогенеза осложнений при СД 2 типа. Применение мелатонина приводило к более значимому возрастанию активности ферментов глутатионовой антиоксидантной системы, а также активности NADP-ИДГ — одного из основных поставщиков NADPH. Наблюдаемые различия в эффективности анализируемых терапевтических подходов обусловлены гипогликемической активностью и прямым антиоксидантным эффектом мелатонина, а также его способностью поддерживать и индуцировать функциональную активность других антиоксидантов.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией
Попов С.С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4438-9201>): концепция и дизайн исследования, отбор пациентов, интерпретация результатов, написание текста, окончательное утверждение рукописи
Ануфриева Е.И. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8380-4765>): отбор пациентов, сбор и обработка материалов, лабораторные исследования, анализ полученных данных, статистический анализ, подготовка публикации
Крыльский Е.Д. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8855-5515>): анализ полученных данных, подготовка публикации

Таблица 5. Взаимосвязи между изменениями (Δ) исследуемых показателей в ходе лечения в группах участников
Table 5. Correlation between changes (Δ) of the studied parameters during treatment in groups of participants

Участники первой группы/ Members of the first group	
Δ постпрандиальной концентрации глюкозы Δ postprandial glucose concentration	Δ NADP-ИДГ Δ NADP-IDH $r=-0,390$ $p=0,033$
Δ концентрации мочевины Δ urea concentration	Δ ГП Δ GP $r=0,476$ $p=0,029$
Δ концентрации креатинина Δ creatinine concentration	Δ ГП Δ GP $r=0,548$ $p=0,007$
Δ скорости клубочковой фильтрации Δ glomerular filtration rate	Δ ГП Δ GP $r=-0,571$ $p=0,004$

Веревкин А.Н. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7412-9988>): лабораторные исследования, анализ полученных данных
Шульгин К.К. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9234-8124>): лабораторные исследования, анализ полученных данных

Author Contribution:

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

Popov S.S. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4438-9201>): study concept and design, patient selection, interpretation of results, text writing, final approval of the manuscript

Anufrieva E.I. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8380-4765>): selection of patients, collection and processing of materials, laboratory research, analysis of the data obtained, statistical analysis, preparation of a publication

Kryl'skii E.D. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8855-5515>): analysis of the data obtained, preparation of the publication

Verevkin A.N. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7412-9988>): laboratory research, analysis of the data obtained

Shulgin K.K. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9234-8124>): laboratory research, analysis of the data obtained

Список литературы/ References:

- Hwang S.J., Tsai J.C., Chen H.C. Epidemiology, impact and preventive care of chronic kidney disease in Taiwan. *Nephrology (Carlton)*. 2010; 15(S2): 3-9. doi: 10.1111/j.1440-1797.2010.01304.x.
- Chawla L.S., Bellomo R., Bihorac A. et al. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat Rev Nephrol*. 2017; 13(4): 241-257. doi: 10.1038/nrneph.2017.2.
- Chang A.S., Hathaway C.K., Smithies O. et al. Transforming growth factor- β 1 and diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016; 310(8): F689-F696. doi: 10.1152/ajprenal.00502.2015.
- Chung A.C.K., Dong Y., Yang W. et al. Smad7 suppresses renal fibrosis via altering expression of TGF- β /Smad3-regulated microRNAs. *Mol Ther*. 2013; 21(2): 388-398. doi: 10.1038/mt.2012.251.
- Крыльский Е.Д., Попова Т.Н., Кирилова Е.М. Активность глутатионовой антиоксидантной системы и NADPH-генерирующих ферментов при экспериментальном ревматоидном артрите у крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2015; 160(7): 30-33. doi: 10.1007/s10517-015-3089-0.
Kryl'skii E.D., Popova T.N., Kirilova E.M. Activity of Glutathione Antioxidant System and NADPH-Generating Enzymes in Rats with Experimental Rheumatoid Arthritis. *Bull Exp Biol Med*. 2015; 160(1): 24-27. doi: 10.1007/s10517-015-3089-0 [in Russian].
- Ruiz-Ortega M., Rayego-Mateos S., Lamaset S. et al. Targeting the progression of chronic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*. 2020; 16: 269-288. doi: 10.1038/s41581-019-0248-y
- Горбенко М.В., Попова Т.Н., Шульгин К.К., и др. Влияние мелаксена и вальдоксана на активность глутатионовой антиоксидантной системы и НАДФН-генерирующих ферментов в сердце крыс при экспериментальном гипертиреозе. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2013; 76(10): 12-15. doi: 10.30906/0869-2092-2013-76-10-12-15.
Gorbenko M.V., Popova T.N., Shulgin K.K., et al. Effects of melaxen and valdoxan on the activity of glutathione antioxidant system and NADPH-producing enzymes in rat heart under experimental hyperthyroidism conditions. *Eksp Klin Farmakol*. 2013; 76(10): 12-15. doi: 10.30906/0869-2092-2013-76-10-12-15 [in Russian].
- Ассоциация нефрологов. Клинические рекомендации «Хроническая болезнь почек». 2019; 169 с.
Association of Nephrologists. Clinical guidelines «Chronic kidney disease». 2019; 169 p. [In Russian].
- Kryl'skii E.D., Popova T.N., Safonova O.A. et al. Transcriptional Regulation of Antioxidant Enzymes Activity and Modulation of Oxidative Stress by Melatonin in Rats Under Cerebral Ischemia / Reperfusion Conditions. *Neuroscience*. 2019; 406: 653-666. doi: 10.1016/j.neuroscience.2019.01.046.
- Iskusnykh I.Y., Kryl'skii E.D., Brazhnikova D.A. et al. Novel Antioxidant, Deethylated Ethoxyquin, Protects against Carbon Tetrachloride Induced Hepatotoxicity in Rats by Inhibiting NLRP3 Inflammasome Activation and Apoptosis. *Antioxidants*. 2021; 10(1): 122. doi: 10.3390/antiox10010122.
- Popov S.S., Shulgin K.K., Popova T.N. et al. Effects of Melatonin-Aided Therapy on the Glutathione Antioxidant System Activity and Liver Protection. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. 2015; 29(10): 449-457. doi: 10.1002/jbt.21705.
- Meng X., Li Y., Li S. et al. Dietary Sources and Bioactivities of Melatonin. *Nutrients*. 2017; 9(4): E367. doi: 10.3390/nu9040367.
- Stacchiotti A., Favero G., Giugno L. et al. Mitochondrial and Metabolic Dysfunction in Renal Convuluted Tubules of Obese Mice: Protective Role of Melatonin. *PLoS One*. 2014; 9(10): e111141. doi: 10.1371/journal.pone.0111141.
- Xavier S., Vasko R., Matsumoto K. et al. Curtailing Endothelial TGF- β Signaling Is Sufficient to Reduce Endothelial-Mesenchymal Transition and Fibrosis in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2015; 26(4): 817-829. doi: 10.1681/ASN.2013101137.
- Gu Y.Y., Liu X.S., Huang X.R. et al. Diverse Role of TGF- β in Kidney Disease. *Front Cell Dev Biol*. 2020; 8: 123. doi: 10.3389/fcell.2020.00123.
- Obayashi K., Saeki K., Iwamoto J. et al. Exposure to Light at Night, Nocturnal Urinary Melatonin Excretion, and Obesity/Dyslipidemia in the Elderly: A Cross-Sectional Analysis of the HEIJO-KYO Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013; 98(1): 337-344. doi: 10.1210/jc.2012-2874.
- Pandi-Perumal S.R., BaHammam A.S., Ojike N.I. et al. Melatonin and Human Cardiovascular Disease. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2017; 22(2): 122-132. doi: 10.1177/1074248416660622.
- Lindblom R., Higgins G., Coughlan M. et al. Targeting Mitochondria and Reactive Oxygen Species-Driven Pathogenesis in Diabetic Nephropathy. *Rev Diabet Stud*. 2015; 12(1-2): 134-156. doi: 10.1900/RDS.2015.12.134.
- Huang J.Q., Zhou J.C., Wu Y.Y. et al. Role of glutathione peroxidase 1 in glucose and lipid metabolism-related diseases. *Free Radical Biology and Medicine*. 2018; 127: 108-115. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.05.077.
- Biswas C., Shah N., Muthu M. et al. Nuclear heme oxygenase-1 (HO-1) modulates subcellular distribution and activation of Nrf2, impacting metabolic and anti-oxidant defenses. *J Biol Chem*. 2014; 289(39): 26882-26894. doi: 10.1074/jbc.M114.567685.
- Kilic U., Kilic E., Tuzcu Z. et al. Melatonin suppresses cisplatin-induced nephrotoxicity via activation of Nrf-2/HO-1 pathway. *Nutr Metab (Lond)*. 2013; 10(1): 7. doi: 10.1186/1743-7075-10-7.
- Haeusler R.A., Camastra S., Astiarraga B. et al. Decreased expression of hepatic glucokinase in type 2 diabetes. *Molecular Metabolism*. 2015; 4(3): 222-226. doi: 10.1016/j.molmet.2014.12.007.

М.З. Гасанов*, М.Н. Коломыйцева, М.М. Батюшин

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России,
кафедра внутренних болезней № 1, кафедра внутренних болезней № 2, Ростов-на-Дону, Россия

РОЛЬ УРЕМИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК 3А-5Д СТАДИЙ

M.Z. Gasanov*, M.N. Kolomyitseva, M.M. Batyushin

Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Department of the Internal Medicine
№ 1, Department of the Internal Medicine № 2, Rostov-on-Don, Russia

The Role of Uremic Intoxication in the Development of Cardiovascular Remodeling in Patients with Chronic Kidney Disease Stages 3a-5d

Резюме

В последние десятилетия распространенность хронической болезни почек (ХБП) в популяции имеет отчетливую тенденцию к росту. Это связано, прежде всего, с увеличением частоты встречаемости главных факторов, приводящих к ее развитию: сахарного диабета и артериальной гипертензии. Прогрессирование ХБП на фоне действия обозначенных факторов приводит к неуклонной потере почками их фильтрационной способности и развитию осложнений, связанных с этим процессом. К ним относятся, прежде всего, метаболические нарушения, расстройства кислотно-основного равновесия, дизэлектrolитемии, уремическая интоксикация, гипергидратация, белково-энергетическая недостаточность, саркопения. Большинство из них участвует в развитии эндотелиальной дисфункции и формировании сердечно-сосудистого ремоделирования (ССР), как ключевого компонента кардиоренального континуума. При этом наблюдается взаимное негативное влияние патологии сердечно-сосудистой системы на функцию почек и проявлений ХБП на сердечно-сосудистую гемодинамику. Этот «порочный круг» приводит к развитию терминальной почечной недостаточности и повышению сердечно-сосудистого риска и смертности от болезней системы кровообращения пациентов на поздних стадиях ХБП. В связи с чем настоящая работа посвящена изучению роли уремической интоксикации и, в частности, индоксил сульфата, в развитии ССР у пациентов с ХБП на разных стадиях болезни.

Ключевые слова: сердечно-сосудистое ремоделирование, кардиоренальный континуум, хроническая болезнь почек, индоксил сульфат

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 26.03.2021 г.

Принята к публикации 12.08.2021 г.

Для цитирования: Гасанов М.З., Коломыйцева М.Н., Батюшин М.М. РОЛЬ УРЕМИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК 3А-5Д СТАДИЙ. Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(5): 370-379. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-5-370-379

Abstract

In recent decades, the prevalence of chronic kidney disease (CKD) in the population has a clear upward trend. This is due, first of all, to an increase in the frequency of occurrence of the main factors leading to its development: diabetes mellitus and arterial hypertension. The progression of CKD against the background of the action of these factors leads to a steady loss of the kidneys of their filtration capacity and the development of complications associated with this process. These include, first of all, metabolic and acid-base disorders, electrolyte abnormalities, uremic

*Контакты: Митхат Зульфугарович Гасанов, e-mail: mitkhat@mail.ru

*Contacts: Mithat Z. Gasanov, e-mail: mitkhat@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5856-0404>

intoxication, overhydration, protein-energy wasting, sarcopenia and others. Most of them are involved in the development of endothelial dysfunction and the formation of cardiovascular remodeling (CVR), as a key component of the cardiorenal continuum. At the same time, there is a mutual negative influence of pathology of the cardiovascular system on renal function and manifestations of CKD on cardiovascular hemodynamics. This "vicious circle" leads to the development of end-stage renal disease and an increase in cardiovascular risk and mortality from diseases of the circulatory system in patients with advanced stages of CKD. In this connection, this work is devoted to the study of the role of uremic intoxication and, in particular, indoxyl sulfate, in the development of CVR in patients with CKD at different stages of the disease.

Key words: *cardiovascular remodeling, cardiorenal syndrome, chronic kidney disease, Indoxyl sulfate*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 26.03.2021

Accepted for publication on 12.08.2021

For citation: Gasanov M.Z., Kolomyitseva M.N., Batyushin M.M. The Role of Uremic Intoxication in the Development of Cardiovascular Remodeling in Patients with Chronic Kidney Disease Stages 3a–5d. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(5): 370–379. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-5-370-379

ГД — гемодиализ, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИС — индоксил сульфат, ЛСК — линейная скорость кровотока, ОСА — общая сонная артерия, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССР — сердечно-сосудистое ремоделирование, ТПН — терминальная почечная недостаточность, ХБП — хроническая болезнь почек

Введение

В настоящее время отмечается отчетливая тенденция к росту числа пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), имеющей разнородную этиологическую структуру. По мере прогрессирования заболевания у части пациентов развивается терминальная почечная недостаточность (ТПН) [1]. С одной стороны, ХБП усугубляет течение артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, цереброваскулярной патологии, а также микрососудистых нарушений при сахарном диабете (СД), вызывая гемодинамические и метаболические нарушения и значительно повышая сердечно-сосудистый риск и смертность пациентов от болезней системы кровообращения, в том числе, на ранних стадиях заболевания [2]. По данным исследования SPRINT наличие ХБП существенно повышало частоту развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (2,84%/год против 1,55%/год, $p < 0,001$) [3]. С другой стороны, сахарный диабет, артериальная гипертензия и другие сердечно-сосудистые заболевания способствуют ускорению темпов потери функции почек, что замыкает порочный круг и вносит свой вклад в сердечно-сосудистую смертность [4, 5]. В связи с чем, ХБП выходит за рамки только нефрологической сферы и представляется мультидисциплинарной проблемой, что требует значительных усилий для более детального изучения патогенетических механизмов развития кардиоренального синдрома.

В данном аспекте, ключевую роль в развитии сердечно-сосудистой патологии при ХБП играет прогрессирование сердечно-сосудистого ремоделирования (ССР) [6]. ССР связано с широким спектром метаболических и гемодинамических нарушений, наибольший вклад среди которых вносят уремическая интоксикация, электролитные расстройства, системный воспалительный процесс, артериальная гипертензия, сосудистая кальцификация, гиперфосфатемия, протеинурия,

анемия. Перечисленные факторы и их высокая распространенность у пациентов с ХБП составляют основу кардиоренального континуума [7, 8].

Уремические токсины, накапливающиеся в организме в условиях ХБП, проявляют биологическую активность, вызывая токсические эффекты. Согласно классификации Европейской рабочей группы по уремическим токсинам EUTOx (2012), в зависимости от размера и связывающих свойств выделяют свободные водорастворимые низкомолекулярные соединения (0,5 кДа), средние молекулы (0,5–60 кДа) и соединения, связанные с белками [9]. Их содержание у пациентов с ХБП значительно превышает этот показатель в группе здоровых лиц и имеет прямую связь с симптомами уремии. Особый интерес для изучения представляет связанный с альбумином индоксил сульфат (ИС), как ключевой маркер уремической интоксикации в обсуждаемой когорте больных. В условиях нарушения фильтрационной способности почек, его концентрация в крови увеличивается. Вместе с тем ИС играет важную роль в прогрессировании ССР, особенно в группе диализных больных, так как полностью не проникает через диализную мембрану и, накапливаясь в организме, вызывает развитие осложнений [10,11]. Широкий спектр таких биологических эффектов ИС, как потенцирование системного воспаления, активация воспалительного ответа и оксидативного стресса, кальцификация сосудистой стенки, влияние на адипоциты и иммунные клетки, стимуляция пролиферации эндотелиальных клеток, может приводить к эндотелиальной дисфункции и прогрессированию ССР [12–15]. Кроме того, ИС способен реализовывать свой профибротический эффект через влияние на дифференцировку гладкомышечных и эпителиальных клеток проксимальных канальцев почек [16].

Несмотря на достигнутый прогресс в изучении патофизиологических механизмов влияния уремических

токсинов на процессы ССР, работ, посвященных сравнительной оценке уровней ИС и показателей морфометрии сосудистой стенки и скорости кровотока, нами обнаружено не было, что представляет исследовательский интерес. Настоящая работа призвана оценить роль уремической интоксикации в формировании ССР, а также значение ИС в качестве перспективного молекулярного маркера этого патологического процесса.

Целью данного исследования явилось изучение роли уремической интоксикации и, в частности, ИС в развитии ССР у пациентов с ХБП на разных стадиях болезни.

Критериями включения в исследование были: наличие у больного ХБП 3А-5Д стадий, применение программного гемодиализа у пациентов с ХБП 5Д стадии. Критериями исключения из исследования были: наличие острой или обострение хронической инфекции, требующей активного лечения, алкоголизм, наркомания, а также психические расстройства, беременность, грудное вскармливание, иммуносупрессивная терапия в настоящее время или в течение предшествующих 3 месяцев, наследственные заболевания обмена веществ и отсутствие согласия на участие в исследовании.

Нами проведено одномоментное поперечное исследование. На первом этапе у всех пациентов был выполнен сбор клинично-anamnestических и антропометрических данных, выявление сопутствующих заболеваний. Далее проводилось лабораторно-инструментальное обследование: ОАК (анализатор Sysmex XT 2000i, Япония), ОАМ (анализатор мочи Dirui H-1000), биохимический анализ крови (анализатор ARCHITECT CI8200, США), а также УЗИ (бассейны плечевой, сонной и почечных артерий), ЭхоКГ (на аппарате Toshiba Aplio 300, Япония), проба с эндотелийзависимой вазодилатацией, определение в сыворотке крови концентрации индоксил сульфата (ИС) (аппарат Luminex MAGPIX (США), лабораторный набор «Индоксил сульфат» BlueGene Corp, (США)) методом ИФА (диапазон измерения — 1-25 нг/мл, чувствительность метода — 0,1 нг/мл).

На втором этапе был произведен статистический анализ полученных данных для изучения роли ИС в реализации ССР. С целью определения межгрупповых различий мы распределили всех пациентов на две группы: 1-я — пациенты с ХБП 5Д, получающие лечение программным гемодиализом, 2-я — пациенты — с ХБП 3А-5.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программ Statistica 10.0 и IBM SPSS Statistics 25. Характер распределения количественных показателей определялся на основании критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса, а также критерия Шапиро-Уилка при объеме выборки менее 30, с дополнительной оценкой эксцесса, асимметрии. При этом количественные показатели при нормальном распределении выборок были представлены нами средним значением и стандартной ошибкой средней, а при распределении, отличным от нормального — медианой (Me) и 25 и 75 перцентилями. Определение достоверности

различий между качественными показателями проводилась с помощью непараметрического критерия χ^2 , между количественными показателями в группах — с помощью критерия Манна-Уитни. При количестве групп более 2 использовался критерий Краскела-Уоллиса. Корреляционный анализ проводился с помощью критерия Спирмена, при этом сила связи определялась по шкале Чеддока. Критический уровень статистической значимости при проверке нулевых гипотез $p < 0,05$. С целью определения качества разработанных нами диагностических критериев мы использовали ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic curve) с анализом AUC (площади под кривой).

Материалы и методы

Нами было обследовано 70 пациентов с ХБП 3А-5Д стадий. Средний возраст пациентов составил $59,3 \pm 12,5$ лет, при этом достоверной разницы между группами обнаружено не было (1-я группа — $58,72 \pm 12,5$ лет, 2-я группа $59,91 \pm 12,67$ лет, $p_{1-2} = 0,74$). Средний возраст пациентов в зависимости от стадии ХБП составил: 3А стадия — $63,2 \pm 11,78$ лет, 3Б стадия — $59,27 \pm 13,7$ лет, 4 стадия — $55,86 \pm 13,8$ лет, 5 стадия — $62,5 \pm 4,9$ лет, 5Д стадия — $58,72 \pm 12,5$ лет, $p_{3А-5Д} = 0,81$). Выборку составили 30 мужчин (42,3 %) и 40 женщин (57,7 %), также статистической значимой разницы между группами по данному показателю выявлено не было ($p_{1-2} = 0,089$, $p_{3А-5Д} = 0,17$). Этиологическая структура ХБП у пациентов достаточно разнообразна и определялась следующим образом: наиболее часто были диагностированы хронический тубулоинтерстициальный нефрит (22 пациента — 31 %), гипертоническая нефропатия (25 пациентов — 35,2 %), а также диабетическая нефропатия (15 пациентов — 21,1 %) и хронический гломерулонефрит (15 пациентов — 21,1 %). Стоит отметить, что подавляющее большинство пациентов страдали артериальной гипертензией (61 пациент — 85,9 %), при этом III степень имели 46,5 %, II — 42,3 % и I — 1,4 % больных. Из сопутствующей патологии, патогенетически связанной с ХБП, были выявлены: сахарный диабет (СД) — у 19 пациентов — 26,8 %, ожирение (23 пациента — 32,4 %), мочекаменная болезнь (15 пациентов — 21,1 %), ишемическая болезнь сердца (ИБС) — 27 пациентов — 38,0 %. Длительность анамнеза ХБП в среднем составила $9,24 \pm 9,7$ лет [5; 37].

Количество больных с ХБП, находящихся на программном ГД составило 36 человек (50,7 %), не получающих ГД — 34 (47,9 %). Распределение пациентов по стадиям ХБП было следующим: 3А стадия — 10 пациентов (14,3 %), 3Б — 15 (21,4 %), 4 — 7 (10 %), 5 — 2 (2,9 %), 5Д — 36 (51,4 %).

В группе диализных больных было выявлено статистически значимое повышение концентрации традиционных маркеров нарушения фильтрационной способности почек — мочевины и креатинина, а также значимое различие уровней калия, кальция и хлора (таблица 1). Лабораторная характеристика больных по стадиям ХБП представлена в таблице 2.

Таблица 1. Лабораторные показатели сыворотки крови пациентов 1-й и 2-й групп
Table 1. Laboratory serum counts of patients of the 1st and 2nd groups

Показатель/ Indicator	1-я группа/1 st group	2-я группа/2 nd group	p
	Me[Q1;Q3]		
*Креатинин, мкмоль/л *Creatinine, μmol / l	810,35 [671,7;949,1]	146,0 [113,0;174,0]	<0,001
*Мочевина, ммоль/л *Urea, mmol / l	20,25 [16,99;23,61]	9,9 [7,9;12,6]	<0,001
*СКФ, мл/мин/1,73м² *GFR, ml / min / 1.73m²	5,0 [4,0;5,5]	37,5[29,0;45,0]	<0,001
Мочевая кислота, мкмоль/л Uric acid, μmol / l	404,26 [363,55;441,8]	391,5 [308,0;446,0]	0,3
*Натрий, ммоль/л *Sodium, mmol / l	137,6 [135,0; 139,55]	139,45 [138,2;141,2]	0,01
*Калий, ммоль/л *Potassium, mmol / l	5,76 [4,93;6,23]	4,64 [4,34;4,98]	<0,001
*Кальций, ммоль/л *Calcium, mmol / l	1,1 [1,08;1,23]	1,08 [1,01;1,14]	0,008
*Хлор, ммоль/л *Chloride, mmol / l	101,5 [99,0;103,0]	104,0 [102,0;105,0]	0,002

Примечание: * - уровни статистически значимы на основании критерия Манна-Уитни
Note: * — the levels are statistically significant based on the Mann-Whitney U test

Таблица 2. Лабораторные показатели сыворотки крови пациентов, ранжированных по стадиям ХБП
Table 2. Laboratory serum counts in patients ranked by stage of CKD

Показатель/ Indicator	ХБП 3А/ CKD G3a	ХБП 3Б/ CKD G3b	ХБП 4/ CKD G4	ХБП 5/ CKD G5	ХБП 5Д/ CKD G5D	p
	Me[Q1;Q3]	Me[Q1;Q3]	Me[Q1;Q3]	Me[Q1;Q3]	Me[Q1;Q3]	
*Креатинин, мкмоль/л *Creatinine, μmol / l	107,0 [104,0;123,0]	146,0 [129,5;153,0]	177,0 [171,0;200,5]	411,0 [331,0;491,0]	810,4 [671,7;949,1]	<0,001
*Мочевина, ммоль/л *Urea, mmol / l	7,6 [5,7;9,9]	9,5 [8,95;12,4]	12,4 [10,8;15,0]	16,9 [15,6;18,2]	20,25 [16,99;23,61]	<0,001
*СКФ, мл/мин/1,73м ² *GFR, ml / min / 1.73m ²	51,0 [47,0;55,0]	37,0 [34,0;39,5]	28,0 [25,0;28,5]	11,0 [10,0;12,0]	5,0 [4,0;5,5]	<0,001
Мочевая кислота, мкмоль/л Uric acid, μmol / l	400,5 [324,0; 443,0]	420,0 [307,0;479,5]	358,0 [319,0;392,0]	348,0 [250,0;446,0]	404,3 [363,6;441,8]	0,78
Натрий, ммоль/л Sodium, mmol / l	139,9 [138,5;141,4]	139,4 [138,2;141,1]	139,7 [138,4;140,6]	137,3 [136,9;137,7]	137,6 [135,0;139,6]	0,51
*Калий, ммоль/л *Potassium, mmol / l	4,6 [4,3;4,9]	4,6 [4,4;4,9]	5,0 [4,4;5,0]	4,8 [4,8;4,8]	5,8 [4,9;6,2]	0,001
*Кальций, ммоль/л *Calcium, mmol / l	1,0 [1,0;1,1]	1,1 [1,0;1,1]	1,1 [1,1;1,2]	1,1[1,1;1,2]	1,1 [1,1;1,2]	0,02
*Хлор, ммоль/л *Chloride, mmol / l	103,5 [102,0;107,0]	104,0 [103,0;105,0]	105,0 [103,0;106,0]	102,5 [99,0; 106,0]	101,5 [99,0;103,0]	0,03

Примечание: * - уровни статистически значимы на основании критерия Краскела-Уоллиса
Note: * — the levels are statistically significant based on the Mann-Whitney U test

Результаты и обсуждение

При анализе полученных данных было установлено, что медиана концентрации ИС составила 5,65 [4,33; 7,12] нг/мл, при этом наблюдались достоверные различия между группами сравнения — наибольшая концентрация определялась в диализной группе по сравнению с додиализной группой: 6,17 [4,62;8,28] нг/мл и 5,3 [4,2;6,28] нг/мл соответственно (p₁₋₂=0,009). Кроме того, отмечалась тенденция к нарастанию уровня ИС при прогрессировании ХБП (критерий Краскела-Уоллиса, p_{3A-5Д}= 0,05), соответственно по стадиям: 3А — 4,6

[4,1;6,6] нг/мл, 3Б — 5,3 [4,3;5,9] нг/мл, 4 — 5,5 [4,4;6,5] нг/мл, и 5 — 6,1 [6,0;6,3] нг/мл. Нами была обнаружена умеренная отрицательная корреляционная связь между уровнем СКФ и ИС (r=–0,33) (рисунок 1).
Увеличение уровней ИС при снижении СКФ свидетельствует о росте уремической интоксикации при прогрессировании ХБП. При этом, полученные данные подтверждаются приростом таких известных показателей почечной дисфункции, как креатинин и мочевина на фоне увеличения стадии болезни (таблица 1, 2). Стоит отметить, что ИС представляется не только в качестве

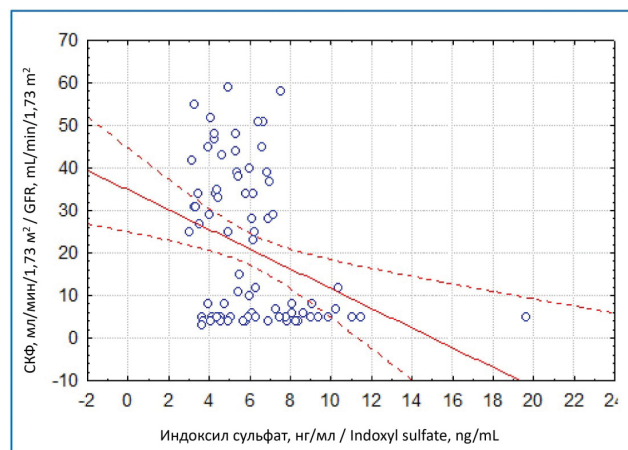


Рисунок 1. Корреляционная зависимость уровня ИС и СКФ в общей когорте пациентов

Figure 1. Correlation between the level of IS and GFR in the general cohort of patients

побочного продукта, он также выступает в роли ключевого регулятора обмена мышечной ткани, эндотелиальной функции, оксидативного стресса и других процессов в обсуждаемой когорте пациентов, что требует дальнейшего изучения.

С целью оценки внутрисердечной гемодинамики и ССР всем пациентам была выполнена эхокардиография, а также УЗИ почечных, сонных и плечевых артерий.

В связи с выраженным воздействием эндогенной уремии на эндокард, нами был проведен анализ состояния клапанов сердца: наибольшие изменения в виде недостаточности определялись на митральном и трикуспидальном клапанах (рисунок 2, 3). Стоит отметить, что недостаточность трикуспидального клапана являлась статистически значимо чаще в группе пациентов, получающих лечение ГД ($p_{1-2}=0,008$). Также на основании критерия Тау-Кендалла было выявлено достоверное различие в частоте указанного показателя в зависимости от стадии ХБП ($T=0,23$, $p_{3A-5D}=0,021$).

Сформировавшаяся у пациентов клапанная дисфункция, косвенно демонстрирует адаптационные

процессы, происходящие в сердечно-сосудистой системе больных с ХБП в ответ на нарушения гомеостаза и изменения гемодинамики, проявляющиеся, в том числе гипергидратацией и увеличением пред- и постнагрузки. Подобные изменения особенно выражены у пациентов, получающих лечение ГД в связи с наличием и особенностями функционирования сосудистого доступа и регулярного проведения процедур ГД.

Нами была выявлена статистически значимая разница в диаметре аорты в зоне синуса Вальсальвы между первой и второй группами ($p_{1-2}=0,005$) (таблица 3). Кроме того, отмечалась тенденция к уменьшению диаметра аорты в синотубулярном соединении пациентов, получающих ГД по сравнению с додиализной группой ($p_{1-2}=0,038$) (таблица 3). Однако, в результате анализа (выполненного с помощью критерия Краскела-Уоллиса) показателей ЭхоКГ в группах пациентов, ранжированных по стадиям ХБП, статистически значимые различия были выявлены только в диаметре аорты в зоне синуса Вальсальвы ($p_{3A-5D}=0,02$). В первой группе наблюдения достоверно чаще встречалась гипертрофия миокарда, в частности, межжелудочковой перегородки ($p_{1-2}=0,007$), а также задней стенки левого желудочка ($p_{1-2}=0,011$) (таблица 3). Обсуждаемые изменения демонстрируют сердечно-сосудистое ремоделирование преимущественно в группе диализных больных, вероятно, обусловленные особенностями перераспределения жидкости в организме, а также эндотелиальной дисфункцией.

Показатель Е/а является компонентом комплексной оценки диастолической функции левого желудочка. Он был ниже 1,0 в обеих группах и достоверно ниже в группе пациентов, получающих лечение программным ГД ($p_{1-2}=0,05$), что соответствовало наличию диастолической дисфункции и свидетельствовало о более выраженных нарушениях внутрисердечной гемодинамики в 1-й группе больных.

При оценке гемодинамики в системе плечевой артерии было обнаружено значительное повышение линейной скорости кровотока в группе пациентов, находящихся на программном ГД, и установлена умеренная

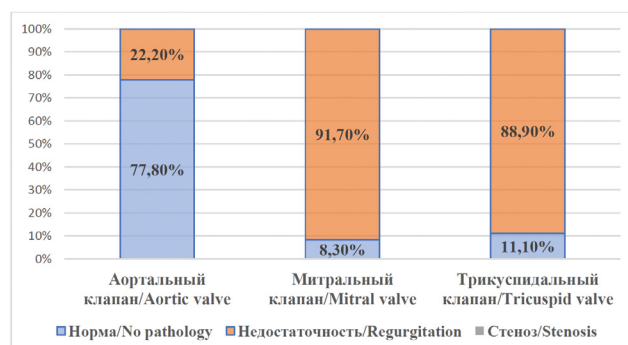


Рисунок 2. Особенности изменений клапанного аппарата сердца у пациентов с ХБП 5Д

Figure 2. Features of changes in the heart valve apparatus in patients with CKD 5D

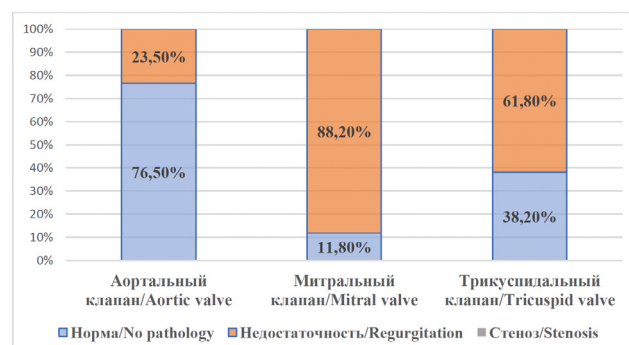


Рисунок 3. Изменение клапанного аппарата сердца у пациентов с ХБП 3А-5 стадий

Figure 3. Changes in the heart valve apparatus in patients with CKD stages 3A-5

Таблица 3. Показатели ЭхоКГ у пациентов 1-й и 2-й групп
Table 3. Echocardiography parameters in patients of the 1st and 2nd groups

Показатель/ Indicator	1-я группа/ 1 st group	2-я группа/ 2 nd group	p
	Me[Q1;Q3])		
*Диаметр аорты (синус Вальсальвы), мм / *Aortic diameter (Valsalva sinus), mm	31,5 [28,0;33,0]	33,0 [32,0;34,0]	0,005
*Диаметр аорты (синотубулярная зона), мм / *Aortic diameter (sinotubular junction), mm	32,0 [30,0;34,0]	33,0 [32,0;34,0]	0,038
ФВ, %/ EF, %	58,5 [53,5;64,0]	60,0[56,0;63,0]	0,4
МОК, л/мин / CO, L/min	5,5 [4,2;6,5]	4,5 [4,1;5,3]	0,07
*МЖП, мм / *IVST, mm	12,5 [12,0;13,4]	12,0 [11,2;12,3]	0,007
*ЗСЛЖ, мм / *LVPWT, mm	12,4 [12,0;13,5]	12,0 [11,2;12,3]	0,011
E/A ratio	0,7 [0,7;0,8]	0,8 [0,7;0,9]	0,05

Примечание: * - уровни статистически значимы на основании критерия Манна-Уитни; ФВ — фракция выброса, МОК — минутный объем кровотока, МЖП — межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, E/A — соотношение скоростей раннего (E) и предсердного диастолического потока (A)
Note: * — the levels are statistically significant based on the Mann-Whitney U test; EF — ejection fraction, CO — cardiac output, IVST — interventricular septum thickness, LVPWT — left ventricular posterior wall thickness, E/A ratio — the ratio of peak velocity blood flow from left ventricular relaxation in early diastole (the E wave) to peak velocity flow in late diastole caused by atrial contraction (the A wave)

Таблица 4. Показатели кровотока в плечевой артерии у пациентов 1-й и 2-й групп
Table 4. Indicators of blood flow in the brachial artery in patients of the 1st and 2nd groups

Показатель/ Indicator	1-я группа/ 1 st group	2-я группа/ 2 nd group	p
	Me[Q1;Q3])		
*V _{сис} т ПЛА, см/с / Blood flow velocity along the brachial artery in systole, cm/s	4,6 [4,1;5,3]	4,1[3,7;4,7]	0,008
*V _{диаст} ПЛА, см/с / Blood flow velocity along the brachial artery in diastole, cm/s	4,2 [3,9;4,9]	3,9[3,5;4,5]	0,011
*V _{сис} т -V _{диаст} ПЛА, см/с / Difference in linear velocities of blood flow along the brachial artery in systole and diastole, cm/s	47,5[35,0;59,0]	56,0 [48,0;69,0]	0,015
*dПЛА _{сис} т, мм / Diameter of the brachial artery in systole, mm	63,0 [47,5;77,0]	76,0 [67,0;83,0]	0,008
dПЛА _{диаст} , мм / Diameter of the brachial artery in diastole, mm	16,5 [11,0;21,5]	18,0 [17,0;20,0]	0,057
RI ПЛА / Resistance index of the brachial artery	0,8 [0,7;0,8]	0,8 [0,7;0,8]	0,6

Примечание: * - уровни статистически значимы на основании критерия Манна-Уитни; V_{сист} ПЛА — скорость кровотока в систолу по плечевой артерии, V_{диаст} ПЛА — скорость кровотока в диастолу по плечевой артерии, dПЛА_{сист} — диаметр плечевой артерии в систолу, dПЛА_{диаст} — диаметр плечевой артерии в диастолу, RI ПЛА — индекс резистентности плечевой артерии
Note: * — the levels are statistically significant based on the Mann-Whitney U test

отрицательная корреляционная связь (r=-042) этого показателя со стадией ХБП (таблица 4). Наибольшие различия в скорости кровотока определялись в систолу (p₁₋₂= 0,008) по сравнению с диастолой (p₁₋₂= 0,011), а также в систолодиастолической разнице (p₁₋₂= 0,015). Кроме того, были обнаружены более низкие значения диаметра плечевой артерии в систолу у пациентов 1-й группы (p₁₋₂= 0,008). По всей видимости, это связано с более выраженной сосудистой жесткостью у пациентов, получающих лечение ГД, на фоне гиперхолестеринемии, генерализованного атеросклероза и сосудистой кальцификации.

В 1-й и 2-й группах пациентов были обнаружены значительные изменения почечного кровотока по мере прогрессирования ХБП. Так, снижение скорости

кровотока было отмечено на всех уровнях архитектоники почечных артерий: в устье, воротах, в сегментарных и междолевых артериях преимущественно в 1-й группе по сравнению со 2-й группой (таблица 5). Максимальные изменения отмечались в области сегментарных и междолевых артерий, как справа, так и слева и значения этих параметров были значительно ниже у диализных больных (таблица 5). Распределение пациентов всей когорты по стадиям ХБП позволило выявить статистически значимые различия в показателях почечного кровотока с помощью критерия Краскела-Уоллиса: (p_{RI}=0,24, p_{V_{макс}устье}=0,035, p_{V_{макс}сег}=0,016, p_{V_{мин}сегм}=0,007, p_{V_{мин}меж}=0,02) и слева (p_{V_{макс}устье}=0,025, p_{V_{мин}устье}=0,011, p_{V_{макс}вор}=0,011, p_{V_{мин}вор}=0,004, p_{V_{макс}сег}=0,015, p_{V_{мин}сег}=0,001, p_{V_{макс}меж}=0,004, p_{V_{мин}меж}=0,001).

Полученные данные демонстрируют картину внутрипочечной гемодинамики у пациентов с ХБП и отражают выраженность нарушений почечного кровотока, особенно в 1-й группе пациентов. Причинами этого могут быть как нефросклероз, развивающийся на фоне неконтролируемой гипергликемии или повышенного артериального давления, так и другие причины, в том числе уремическая интоксикация, потенцирующая эндотелиальную дисфункцию и последующее сосудистое ремоделирование. Обозначенные процессы ускоряют темпы прогрессирования ХБП и ухудшают прогноз заболевания.

С целью оценки гемодинамики в мозговых артериях был изучен кровоток в системах общей, внутренней

и наружной сонных артерий, а также в брахиоцефальном стволе. Наибольшие межгрупповые различия определялись в показателях линейной скорости кровотока в систолу в общей сонной артерии ($p_{1-2}=0,03$) (рисунок 4) и наружной сонной артерии ($p_{1-2}=0,04$) (рисунок 5). Достоверной разницы в показателях линейной скорости кровотока (ЛСК) в системе сонных артерий в зависимости от стадии ХБП обнаружено не было. Обнаружено уменьшение ЛСК по общей и наружной сонным артериям во 1-й группе по сравнению с 2-й, что, вероятно, связано с особенностями сердечного ремоделирования в группе диализных больных (чаще встречается гипертрофия миокарда, диастолическая дисфункция, клапанная патология), увеличением МОК,

Таблица 5. Параметры почечного кровотока у пациентов 1-й и 2-й групп
Table 5. Renal blood flow parameters in patients of the 1st and 2nd groups

Показатель/ Indicator	1-я группа/ 1 st group	2-я группа/ 2 nd group	p
	Me[Q1;Q3]		
V _{max} в устье справа, см/с / V _{max} in the proximal right main renal artery, cm/s	54,0[52,5;57,5]	74,5 [61,0;85,0]	0,002
V _{min} в устье справа, см/с / V _{min} in the proximal right main renal artery, cm/s	21,0 [21,0;23,5]	24,5 [21,0;29,0]	0,4
RI в устье справа / Resistance index in the main proximal renal artery on the right	0,6 [0,6;0,6]	0,6 [0,6;0,7]	0,13
V _{max} в воротах справа, см/с / V _{max} in the distal right main renal artery, cm/s	55,0 [49,5; 57,5]	67,5 [54,0;78,0]	0,07
V _{min} в воротах справа, см/с / V _{min} in the distal right main renal artery, cm/s	22,0 [17,0;23,0]	30,0 [21,0; 32,0]	0,03
V _{max} в сегментарных справа, см/с / V _{max} in the right segmental arteries, cm/s	22,0 [21,0; 32,5]	50,0 [36,0;54,0]	0,001
V _{min} в сегментарных справа, см/с / V _{min} in the right segmental arteries, cm/s	9,0 [9,0;10,5]	19,0 [13,0;20,0]	0,001
V _{max} в междолевых справа, см/с / V _{max} in the right interlobar arteries, cm/s	13,0 [13,0;17,0]	22,0 [20,0;26,0]	0,008
V _{min} в междолевых справа, см/с / V _{min} in the right interlobar arteries, cm/s	6,0 [5,0;6,5]	11,0 [10,0;11,0]	<0,001
V _{max} в устье слева, см/с / V _{max} in the proximal left main renal artery, cm/s	59,0 [50,5;59,0]	75,0 [67,0;89,0]	0,001
V _{min} в устье слева, см/с / V _{min} in the proximal left main renal artery, cm/s	23,0 [21,5;24,0]	32,5 [23,0;33,0]	0,03
RI в устье слева / Resistance index in the main proximal renal artery on the left	0,6 [0,6;0,6]	0,7 [0,6;0,7]	0,021
V _{max} в воротах слева, см/с / V _{max} in the distal left main renal artery, cm/s	51,0[49,0;57,0]	77,0 [57,0;87,0]	0,014
V _{min} в воротах слева, см/с / V _{min} in the distal left main renal artery, cm/s	23,0[16,0;25,0]	31,0[21,0;31,0]	0,021
V _{max} в сегментарных слева, см/с / V _{max} in the left segmental arteries, cm/s	23,0[23,0;28,0]	53,0[40,0;53,0]	0,006
V _{min} в сегментарных слева, см/с / V _{min} in the left segmental arteries, cm/s	8,0[7,5;10,0]	19,0[12,0;19,0]	0,003
V _{max} в междолевых слева, см/с / V _{max} in the left interlobar arteries, cm/s	14,0[14,0;18,0]	23,0[23,0;31,0]	<0,001
V _{min} в междолевых слева, см/с / V _{min} in the left interlobar arteries, cm/s	5,0[4,5;5,0]	11,0[11,0;12,0]	<0,001

Примечание: * - уровни статистически значимы на основании критерия Манна-Уитни; Vmax — максимальная скорость кровотока, Vmin — минимальная скорость кровотока; RI — индекс резистентности
Note: * — the levels are statistically significant based on the Mann-Whitney U test; Vmax — maximum blood flow velocity, Vmin — minimum blood flow velocity; RI — resistance index

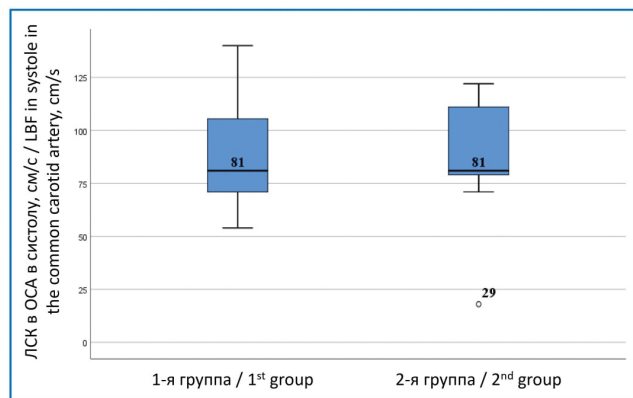


Рисунок 4. ЛСК в систолу в общей сонной артерии ($p_{1-2}=0,03$)

Figure 4. Linear blood flow velocity in systole in the common carotid artery in patients of the 1st and 2nd groups ($p_{1-2} = 0.03$)

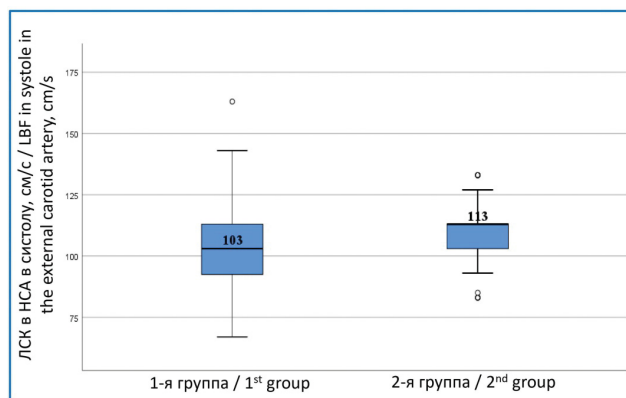


Рисунок 5. ЛСК в систолу в наружной сонной артерии ($p_{1-2}=0,04$)

Figure 5. Linear blood flow velocity into systole in the external carotid artery in patients of the 1st and 2nd groups ($p_{1-2} = 0.04$)

потерей почками фильтрационной способности и другими причинами. По всей видимости, это перевешивает вклад эндотелиальной дисфункции магистральных артерий на фоне уремической интоксикации в нарушение баланса сил сосудистого сопротивления и влияние на центральную гемодинамику. Однако, этот вопрос требует дальнейшего изучения.

При проведении корреляционного анализа факторов, имевших достоверные различия между 1-й и 2-й группами с помощью критерия Спирмена, мы выявили синергичные изменения показателей гемодинамики в сосудах плечевой, сонных и почечных артерий, гипертрофии миокарда, а также уровней метаболического и электролитного дисбаланса. Корреляционный анализ уровня ИС показал наиболее значимую связь согласно шкале Чеддока с уровнем мочевины ($r=0,6$, $p < 0,001$), фосфора ($r=0,4$, $p < 0,001$), толщиной паренхимы почки ($r=0,66$, $p=0,02$), и слабую связь с диаметром аорты в синотубулярной области ($r=0,3$, $p=0,011$) и линейной скоростью кровотока по ОСА в систолу ($r=0,2$, $p=0,04$), что демонстрирует зависимость величины показателя обозначенного уремического молекулярного маркера и выраженности процессов ССР.

Также нами был проведен ROC-анализ с целью более глубокого понимания роли ИС в развитии ССР и возможности использования его в качестве биологического маркера прогрессии данного феномена при ХБП. Так, площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи концентрации ИС и вероятности расширения плечевой артерии менее 10% (как косвенного показателя наличия у пациента эндотелиальной дисфункции) после пробы с эндотелийзависимой вазодилатацией, составила $0,64 \pm 0,07$ (95% ДИ = 0,5-0,8). Полученная модель была статистически значимой ($p=0,04$) [17].

Пороговое значение уровня ИС в точке cut-off равно 5,76 нг/мл. При равном или превышающем данное значение уровне ИС прогнозировался высокий риск ССР. Чувствительность и специфичность метода составили 77,3% и 55,2% соответственно (рисунок 6).

Проба с эндотелийзависимой вазодилатацией является дополнительным и доступным в практическом здравоохранении методом косвенной оценки наличия у пациента эндотелиальной дисфункции. Вместе с тем определение уровня ИС и учет этого показателя совместно с полученными данными об изменениях диаметра и ЛСК плечевой артерии после проведения пробы, позволяют повысить прогностическую значимость метода и представляют собой эффективную модель оценки вероятности развития эндотелиальной дисфункции у пациентов с ХБП на фоне уремической интоксикации.

Площадь под ROC-кривой зависимости увеличения толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) общей

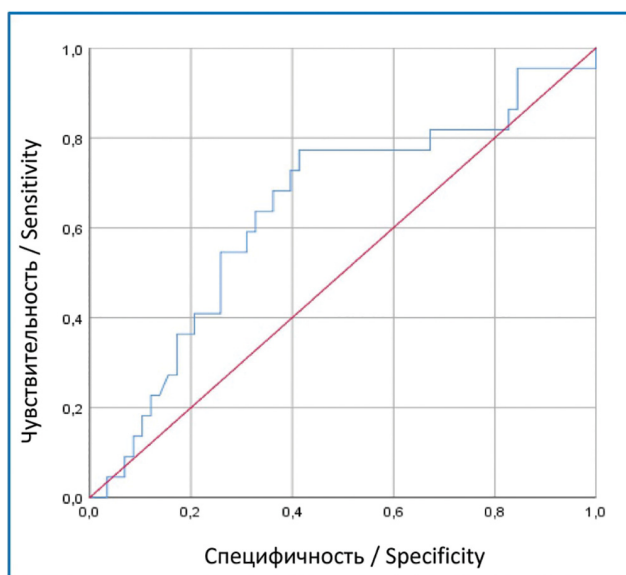


Рисунок 6. ROC-кривая зависимости сужения плечевой артерии от уровня индоксил сульфата

Figure 6. ROC-curve of the dependence of the narrowing of the brachial artery on the level of Indoxyl sulfate

сонной артерии, как одного из предикторов ССР от уровня ИС составила $0,68 \pm 0,066$ (95 % ДИ = 0,6-0,8). Полученная модель была статистически значимой ($p=0,021$). Стоит отметить, что достоверной разницы в значениях ТКИМ между стадиями ХБП выявлено не было ($p > 0,05$).

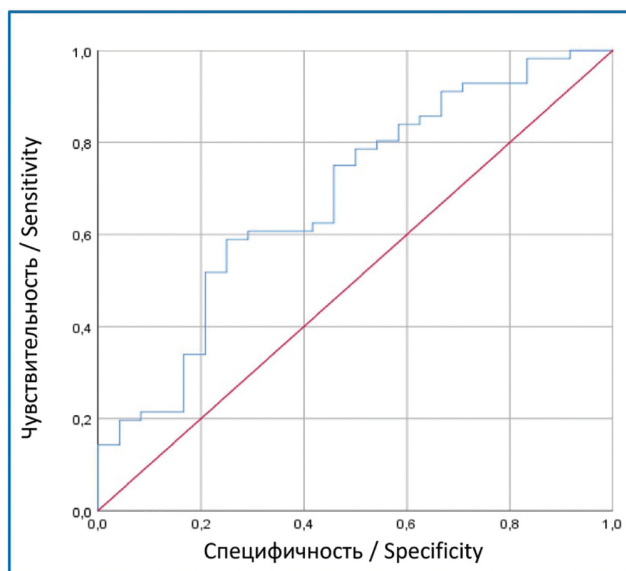


Рисунок 7. ROC-кривая зависимости увеличения ТКИМ общей сонной артерии от уровня индоксил сульфата

Figure 7. ROC-curve of the dependence of the increase in ICIM in the common carotid artery on the level of Indoxyl sulfate

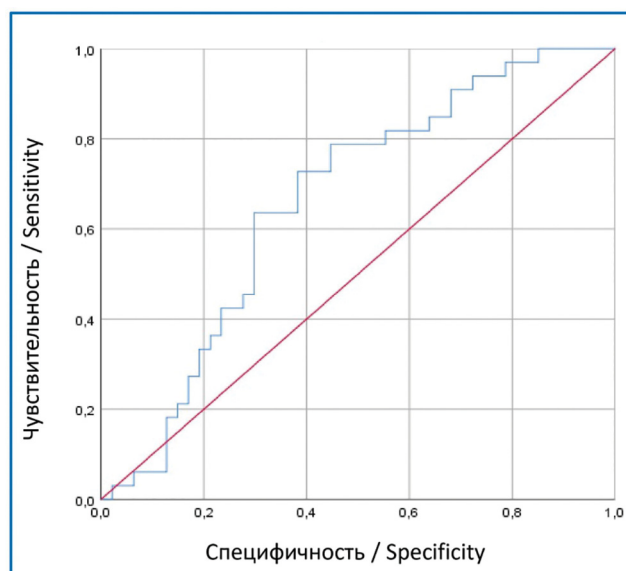


Рисунок 8. ROC-кривая зависимости толщины паренхимы правой почки от уровня индоксил сульфата

Figure 8. ROC-curve of the dependence of the thickness of the parenchyma of the right kidney on the level of Indoxyl sulfate

При пороговом значении уровня ИС в точке cut-off равном или превышающем 4,8 нг/мл прогнозируется высокий риск увеличения ТКИМ общей сонной артерии. Чувствительность и специфичность метода составляют 75,0 % и 54,2 % соответственно (рисунок 7). Увеличение ТКИМ у пациентов с ХБП на фоне уремической интоксикации является потенциальным неблагоприятным предиктором не только ССР, но и сердечно-сосудистых событий.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи толщины паренхимы почки по данным УЗИ и концентрации ИС, составила $0,66 \pm 0,06$ (95 % ДИ = 0,54-0,78). Полученная модель была статистически значимой ($p=0,03$). Точка отсечения уровня ИС была 5,3 нг/мл с чувствительностью и специфичностью 78,8 % и 55,3 % соответственно (рисунок 8).

Очевидно, что прогрессирование ХБП ассоциировано с нефросклерозом, уменьшением размеров почек, в том числе паренхимы по данным УЗИ и нарушением их функций, что ассоциировано с уремической интоксикацией. Обсуждаемая диагностическая модель косвенно демонстрирует возможности прогнозирования темпов прогрессирования ХБП в зависимости от уровня ИС.

Заключение

Таким образом, анализ полученных результатов позволил выявить особенности ремоделирования сердечно-сосудистой системы у пациентов с ХБП на разных стадиях болезни и оценить вклад ИС, как показателя уремической интоксикации в его развитие. Было установлено, что у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом, обозначенные изменения встречались достоверно чаще и сопровождалась повышенным уровнем ИС, что может не только косвенно свидетельствовать о роли последнего в этом патологическом процессе, но и создает возможность использования определения уровня ИС, как дополнительного диагностического маркера для определения тяжести течения и прогноза ХБП.

Вместе с тем требует комплексной оценки вклад других факторов в развитие ССР у пациентов с ХБП и дальнейшего изучения патогенетические механизмы, через которые они реализуют свои эффекты. В то же время повторное определение уровня ИС, а также ультразвуковое исследование сердечно-сосудистой системы в динамике позволят не только построить прогностическую модель оценки вероятности формирования ССР и темпов его прогрессирования в обсуждаемой группе больных, но и своевременно провести фармакологическую коррекцию.

Вклад авторов:

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

Гасанов М.З. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5856-0404>): концепция и дизайн исследования, получение данных, анализ и интерпретация данных, написание статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи

Коломыйцева М.Н. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6905-6115>): концепция и дизайн исследования, получение данных, анализ и интерпретация данных, написание статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи

Батюшин М.М. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2733-4524>): концепция и дизайн исследования, получение данных, анализ и интерпретация данных, утверждение итогового варианта текста рукописи

Author Contribution:

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

Gasanov M.Z. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5856-0404>): research concept and design, obtaining data, analyzing and interpreting data, writing articles, approving the final version of the publication

Kolomyitseva M.N. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6905-6115>): research concept and design, obtaining data, analyzing and interpreting data, writing articles, approving the final version of the publication

Batyushin M.M. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2733-4524>): research concept and design, obtaining data, analyzing and interpreting data, approving the final version of the publication

Список литературы/ References:

1. Арингазина А.М., Нарманова О.Ж., Нускабаева Г.О. и др. Хроническая болезнь почек: распространенность и факторы риска (обзор литературы). Анализ риска здоровью. 2020; 2: 164-174. doi: 10.21668/health.risk/2020.2.18.
Aringazina A.M., Narmanova O.Zh., Nuskabaeva G.O. et al. Chronic kidney disease: prevalence and risk factors (literature review). Health Risk Analysis. 2020; 2: 164–174. doi: 10.21668/health.risk/2020.2.18. [in Russian].
2. Айдаров З.А., Жамилова Г.К., Юсупов А.Ф. и др. Хроническая почечная недостаточность и сердечно-сосудистые заболевания: проблема междисциплинарная. The Scientific Heritage. 2020; 49-2(49): 10-17.
Aidarov Z., Zhamilova G., Yusupov A. et al. Chronic renal insufficiency and cardiovascular diseases: an interdisciplinary problem. The Scientific Heritage. 2020; 49-2(49): 10-17. [in Russian].
3. Rakesh Malhotra, Ronit Katz, Vasantha Jotwani et al. Urine markers of kidney tubule cell injury and kidney function decline in SPRINT trial participants with CKD. Clin J Am Soc Nephrol. 2020; 15(3): 349-358. doi: 10.2215/CJN.02780319.
4. Батюшин М.М. Хроническая болезнь почек: современное состояние проблемы Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020; 16(6): 938-947. doi:10.20996/1819-6446-2020-11-06.
Batyushin M.M. Chronic Kidney Disease: Current State of the Problem. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2020; 16(6): 938-947. doi:10.20996/1819-6446-2020-11-06. [in Russian].
5. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В. и др. Факторы риска развития инсульта у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек: современное состояние проблемы. Казанский медицинский журнал. 2020; 101(6): 825-833.
Murkamilov I.T., Aitbaev K.A., Fomin V.V. et al. Stroke risk factors in patients with end-stage kidney disease: current status of the problem. Kazan Medical Journal. 2020; 101(6): 825–833. doi: 10.17816/KMJ2020-825. [in Russian].
6. Цыганкова О.В., Худякова А.Д., Латынцева Л.Д. и др. Сердечно-сосудистый континуум: от факторов риска до систолической сердечной недостаточности. Атеросклероз. 2017; 13(4): 42-46.
Tsygankova O.V., Khudyakova A.D., Latyntseva L.D. et al. Cardiovascular continuum: from risk factors to the systolic heart failure (the clinical case). Atherosclerosis. 2017; 13(4): 42-46. [in Russian].
7. Faiez Zannad, Patrick Rossignol. Cardiorenal Syndrome Revisited. Circulation. 2018; 138(9): 929-944. doi: 10.1161/circulationaha.117.028814.
8. Левицкая Е.С., Батюшин М.М., Пасечник Д.Г. и др. Ремоделирование почечных артерий — инициатор и мишень кардиоренального континуума. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015; 14(1): 90-96. doi: <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-1-90-96>.
Levitskaya T.S., Batyushin M.M., Pasechnik D.G. et al. Renal arteries remodelling — the initiator and target of cardiorenal continuum. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2015;14(1):90–96. doi: <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-1-90-96>. [in Russian].
9. Flore Duranton, Gerald Cohen, Rita De Smet et al. Normal and pathologic concentrations of uremic toxins. J Am Soc Nephrol. 2012;23(7):1258-70. doi: 10.1681/ASN.2011121175.
10. Xiao TAN, Xuesen CAO, Jianzhou ZOU et al. Indoxyl sulfate, a valuable biomarker in chronic kidney disease and dialysis. Hemodialysis International. 2017; 21: 161–167. doi:10.1111/hdi.12483.
11. Гасанов М.З. Саркопения у пациентов с хронической болезнью почек: распространенность, особенности патогенеза и клиническое значение. Нефрология. 2021; 25(1): 47-58. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2021-25-1-47-58>.
Gasanov M.Z. Sarcopenia in patients with chronic kidney disease: prevalence, pathogenesis and clinical significance. Nephrology (Saint-Petersburg). 2021; 25(1): 47-58. doi: <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2021-25-1-47-58>. [in Russian].
12. Takuya Wakamatsu, Suguru Yamamoto, Toru Ito et al. Indoxyl sulfate promotes macrophage IL-1 production by activating aryl hydrocarbon receptor/NF- κ B/MAPK Cascades, but the NLRP3 inflammasome was not activated. Toxins (Basel). 2018; 10(3): 124. doi: 10.3390/toxins10030124.
13. Emiko Sato, Takefumi Mori, Eikan Mishima et al. Metabolic alterations by indoxyl sulfate in skeletal muscle induce uremic sarcopenia in chronic kidney disease. Sci Rep. 2016; 6: 36618. doi: 10.1038/srep36618.
14. Hideki Fujii, Kentaro Nakai, Masafumi Fukagawa. Role of oxidative stress and indoxyl sulfate in progression of cardiovascular disease in chronic kidney disease. Ther Apher Dial. 2011; 15(2): 125-8. doi: 10.1111/j.1744-9987.2010.00883.x.
15. Yiru Wu, Xue Han, Liyan Wang et al. Indoxyl sulfate promotes vascular smooth muscle cell calcification via the JNK/Pit-1 pathway. Ren Fail. 2016;38(10):1702-1710. doi: 10.3109/0886022X.2016.1155397.
16. Hénaut L, Mary A, Chillon JM et al. The Impact of Uremic Toxins on Vascular Smooth Muscle Cell Function. Toxins (Basel). 2018; 10(6): 218. doi:10.3390/toxins10060218.
17. Самолюк М.О., Григорьева Н.Ю. Оценка эндотелиальной дисфункции и возможности ее коррекции на современном этапе у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кардиология. 2019; 59(3S): 4-9. doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2524>.
Samolyuk M.O., Grigorieva N.Yu. Evaluation of endothelial dysfunction and the possibility of its correction at the present stage in patients with cardiovascular diseases. Cardiology. 2019; 59(3S): 4-9. doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2524>. [in Russian].

**К.Г. Переверзева*, С.С. Якушин, А.А. Никифоров,
А.А. Новоселова**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Рязань, Россия

АССОЦИИИ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ И ПРОГНОЗА У ВЫСОКО ПРИВЕРЖЕННЫХ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА

**K.G. Pereverzeva*, S.S. Yakushin, A.A. Nikiforov,
A.A. Novoselova**

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Associations of Gene Polymorphisms and Prognosis in Highly Adherent to Treatment Patients After Myocardial Infarction

Резюме

Цель. Оценить наличие ассоциаций генетических факторов с риском развития комбинированной конечной точки (ККТ), включающей смертельные исходы, нефатальные инфаркты миокарда (ИМ) и мозговые инсульты в течение однолетнего наблюдения пациентов, перенесших ИМ и высоко приверженных лекарственной терапии. **Материалы и методы.** В исследование включено 250 высоко приверженных медикаментозной терапии пациентов с ИМ (68,8 % мужчин, медиана возраста — 62,8 (54,7; 71,4) года), у которых методом полимеразной цепной реакции определяли полиморфизмы Thr174Met и Met235Thr в гене *AGT*, Arg389Gly и Ser49Gly в гене *ADRB1*, Ser447Ter в гене *LPL* и Leu28Pro в гене *APOE*, Trp212Ter и G681A в гене *CYP2C19*, а в дальнейшем оценивали их связь с неблагоприятным исходом. Высоко приверженными медикаментозной терапии считали пациентов, принимавших все назначенные им при выписке лекарственные препараты в течение 12 месяцев наблюдения. **Результаты.** Значимая связь с риском развития ККТ была отмечена для полиморфизма гена *CYP2C19* (G681A), участвующего в метаболизме клопидогреля. У лиц с зарегистрированными событиями, объединенными в ККТ, генотип GA гена *CYP2C19* (G681A) встречался чаще, чем в группе без событий (ОШ 1,97; ДИ 95 % 1,05 — 3,69, $p=0,03$), а генотип GG — реже (ОШ 0,51; ДИ 95 %, 0,28 — 0,95, $p=0,03$). Генотип AA статистической значимой связи с прогнозом не имел ввиду малой численности группы пациентов с данным генотипом ($n=3$). Для аллеля A гена *CYP2C19* (G681A) показатель ОШ риска развития ККТ составил 1,96 (ДИ 95 %, 1,06 — 3,64, $p=0,03$). **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о необходимости индивидуального подхода при выборе препаратов из группы ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов для двойной антиагрегантной терапии и, в случае выбора клопидогреля, о необходимости решения вопроса о целесообразности проведения фармакогенетического тестирования по *CYP2C19*.

Ключевые слова: инфаркт миокарда; неблагоприятный исход; Thr174Met; Met235Thr; Arg389Gly; Ser49Gly; Ser447Ter; Leu28Pro; Trp212Ter; G681A

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 16.03.2021 г.

Принята к публикации 11.08.2021 г.

*Контакты: Кристина Геннадьевна Переверзева, e-mail: pereverzevakg@gmail.com

*Contacts: Kristina G. Pereverzeva, e-mail: pereverzevakg@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6141-8994>

Для цитирования: Переверзева К.Г., Якушин С.С., Никифоров А.А. и др. АССОЦИИ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ И ПРОГНОЗА У ВЫСОКО ПРИВЕРЖЕННЫХ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА. Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(5): 380-388. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-5-380-388

Abstract

Aim. To evaluate the influence of genetic factors on the risk of developing a combined endpoint, during a one-year supervision of patients, who had myocardial infarction and highly adherent to drug therapy. **Material and methods.** The research included 250 patients with high adherence to treatment with myocardial infarction, using the method of polymerase chain reaction we determined the polymorphisms Thr174Met and Met235Thr in the *AGT* gene, Arg389Gly and Ser49Gly in the *ADRB1* gene, Ser447Ter in the *LPL* gene and Leu28Pro in the *APOE* gene, Trp212Ter and G681A in the *CYP2C19* gene, and then we evaluated their influence on the prognosis. **Results.** A significant influence on the risk of developing combined endpoint was noticed for the polymorphism of *CYP2C19* (*G681A*) gene. For the GA genotype of the *CYP2C19* gene (*G6881A*), the OR of developing an unsuccessful outcome was 1.97 (95 % CI 1.05 — 3.69) ($P = 0.03$). For carrier-state of A allele the OR was 1.46 (95 % CI 1.06 — 3.64) ($P = 0.03$). **Conclusion.** The results received indicate the need for individual approach for the choice of drugs from the group of inhibitors P2Y₁₂-receptors for dual antiplatelet therapy, and if clopidogrel is chosen it is necessary to resolve the issue of pharmacogenetic testing for *CYP2C19*.

Key words: myocardial infarction; prognosis; Thr174Met; Met235Thr; Arg389Gly; Ser49Gly; Ser447Ter; Leu28Pro; Trp212Ter; G681A

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 16.03.2021

Accepted for publication on 11.08.2021

For citation: Pereverzeva K.G., Yakushin S.S., Nikiforov A.A. et al. Associations of Gene Polymorphisms and Prognosis in Highly Adherent to Treatment Patients After Myocardial Infarction. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(5): 380-388. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-5-380-388

ADRB1 — ген адренорецептора бета-1, *AGT* — ген ангиотензиногена, *APOE* — ген аполипопротеина E, *CYP2C19* — ген цитохрома P450 семейства 2 подсемейства C номер 19, *LPL* — ген липопротеин липазы, БАБ — бета-адреноблокаторы, ДААТ — двойная антиагрегантная терапия, ДИ — доверительный интервал, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМ — инфаркт миокарда, ККТ — комбинированная конечная точка, КОП-25 — количественный опросник приверженности, МИ — мозговой инсульт, ОКС — острый коронарный синдром, ОШ — отношение шансов

Введение

Инфаркт миокарда (ИМ) является одной из наиболее тяжелых форм ишемической болезни сердца, сопровождающейся высокими показателями смертности, как в острую фазу болезни, так и в более отдаленные сроки [1]. И, если смертность в остром периоде ИМ в последнее время существенно снизилась преимущественно благодаря широкому внедрению чрескожных коронарных вмешательств [2-4], то показатели смертности в отдаленном периоде ИМ снижаются меньшими темпами, хотя в отношении них также отмечена положительная динамика [5]. Так в исследовании ЛИС-3 за срок наблюдения 14-35 месяцев умерло 12,5 % пациентов [6], а в более позднем регистре ПРОФИЛЬ-ИМ за 1,5 года наблюдения — 10 % пациентов [5]. Похожие данные получены и в Польском регистре острого коронарного синдрома (ОКС) и острого ИМ у пациентов с фракцией выброса левого желудочка $\leq 40\%$ [7]. По мнению авторов, такие результаты по улучшению отдаленной смертности обусловлены исключительно улучшением качества вторичной профилактики [5, 7]. Однако, эффективность, последней в немалой степени может быть связана не только с приверженностью пациентов к лечению, но и с генетически обусловленной лекарственной устойчивостью [8], определяющей

как смертельные исходы, так неблагоприятные сердечно-сосудистые события у конкретного пациента. Данный факт определяет значительный интерес к оценке возможных ассоциаций генетических факторов и прогноза.

В соответствии с клиническими рекомендациями при отсутствии противопоказаний, все пациенты с ИМ должны получать лекарственные препараты, доказано улучшающие прогноз [9] (при условии их применения пациентом). В связи с чем, на наш взгляд, целесообразно определять связь полиморфизмов генов, ответственных за метаболизм данных групп лекарственных препаратов, с прогнозом именно у высоко приверженных лекарственной терапии пациентов, и при формировании выборки пациентов для проведения исследования ориентироваться на высокую потенциальную приверженность лечению, которую можно оценить количественно, используя опросник приверженности КОП-25 [10].

Цель исследования: оценить наличие ассоциаций полиморфизмов генов, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов, улучшающих прогноз при ИМ, на риск развития комбинированной конечной точки (ККТ) у высоко приверженных приему лекарственной терапии пациентов, перенесших ИМ.

Материал и методы

В период с 1 сентября 2018 года по 1 мая 2019 года в проспективное одноцентровое исследование было включено 250 пациентов, госпитализированных в стационар по поводу ИМ.

Критерии включения в исследование:

- подписание информированного согласия;
- установленный диагноз текущего ИМ;
- наличие высокого уровня (более 75 %) потенциальной приверженности лекарственной терапии, определяемой по КОП-25 [10].

Пациенты включались в исследование в первый-третий дни после перевода их в общую палату из палаты реанимации и интенсивной терапии.

Критериями исключения из исследования являлись:

- абсолютные противопоказания к назначению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), бета-адреноблокаторов (БАБ), статинов, антиагрегантов;
- психические заболевания;
- злоупотребление алкоголем и наркотическими средствами.
- низкая и средняя потенциальная приверженность лекарственной терапии по данным опросника КОП-25) [10].

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом и зарегистрировано на ClinicalTrials.gov с идентификационным номером NCT04424368.

Все пациенты получали аторвастатин в дозе 40 мг в сутки, ИАПФ, БАБ, клопидогрел в составе двойной антиагрегантной терапии (ДААТ). Пациентам были даны диетические рекомендации.

Всем включенным в исследование пациентам на момент включения методом полимеразной цепной реакции с электрофоретической схемой детекции результата «SNP-ЭКСПРЕСС» (НПФ «Литех», Россия) определяли полиморфизмы Thr174Met и Met235Thr в гене ангиотензиногена (AGT), Arg389Gly и Ser49Gly в гене адренорецептора бета-1 (ADRB1), Ser447Ter в гене липопроtein липазы (LPL) и Leu28Pro в гене аполипопротеина E (APOE), Trp212Ter (*3) и G681A (*2) в гене цитохрома P450 семейства 2 подсемейства C номер 19 (CYP2C19). В дальнейшем на сроках 3, 6, 12 месяцев с пациентами осуществлялся телефонный контакт с целью оценки их уровня приверженности. Через 12 месяцев наблюдения все включенные пациенты были привержены приему лекарственной терапии. Через 12 месяцев от развития ИМ на каждого пациента собирались сведения о событиях, объединенных в ККТ: смертельных исходах, нефатальных ИМ и мозговых инсультах (МИ), реваскуляризации коронарных артерий в экстренном порядке. После чего был проведен анализ ассоциаций изучаемых полиморфизмов Thr174Met и Met235Thr в гене AGT, Arg389Gly и Ser49Gly в гене ADRB1, Ser447Ter в гене LPL и Leu28Pro в гене APOE, Trp212Ter (*3) и G681A (*2) в гене CYP2C19 с риском развития ККТ.

Выбор генов кандидатов в исследовании определялся известными данными о связи их полиморфизмов

с метаболизмом препаратов, улучшающих прогноз, неоднозначности результатов проведенных ранее исследований на группах пациентов, перенесших ИМ, без отражения факта их приверженности лечению или отсутствия таковых исследований по данным литературы [11-13]. В качестве второго компонента ДААТ, назначаемой пациентам после ИМ, был выбран клопидогрел по причине большей его доступности для пациентов, и, как следствие, большей частоте его назначения и применения в клинической практике [14-16].

При анализе результатов исследования использовались программы Microsoft Excel 2010 и Statsoft-Statistica10.0. Основополагающими были методы описательной и непараметрической статистики. Данные представлены в виде частот (%). Распределение всех количественных признаков отличалось от нормального, данные представлены как медиана и интерквартильный размах Me (Q1; Q3).

Значимости различий в частотах генотипов и аллелей двух несвязанных групп определялись методами непараметрической статистики в зависимости от числа наблюдений (использовались критерий хи-квадрат по Пирсону, хи-квадрат с поправкой Йетса на непрерывность и точный критерий Фишера). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Силу выявленных ассоциаций оценивали отношением шансов (ОШ) и его 95 % доверительным интервалом (95 % ДИ). ДИ, не включающий единицу, т.е. такой, при котором оба значения его границ были выше, или ниже единицы при уровне значимости $p < 0,05$ считался статистически значимым.

Определение сопоставимости распределения генотипов изучаемых полиморфных генов в исследуемой выборке по отношению к популяции проводилось путем оценки соответствия равновесию Харди-Вайнберга с помощью доступного в on-line режиме программного обеспечения <http://ihg2.helmholtzmuenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>.

Распределение генетической информации в изучаемой выборке соответствовало равновесию Харди-Вайнберга для всех генов, за исключением гена AGT (Thr174Met) ($\chi^2=4,0$, $p=0,045$) и ADRB1 (Arg389Gly) ($\chi^2=4,4$, $p=0,037$).

Результаты

Среди 250 включенных пациентов мужчин было 68,8 % (172). У 83,6 % (209) пациентов в анамнезе была гипертоническая болезнь, у 30,8 % (77) — ишемическая болезнь сердца, в том числе у 26,4 % (66) ИМ в анамнезе. Стентирование коронарных артерий в прошлом перенесли 8,8 % (22) пациентов. Хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий страдали 88,8 % (222) и 20,8 % (52) пациентов соответственно. Диагноз «сахарный диабет» или «нарушенная толерантность к глюкозе» были установлены в 26,4 % (66) случаев. У 71,6 % (179) пациентов на момент включения был Q-ИМ. Медиана возраста составила 62,8 (54,7; 71,4) года (таблица 1.)

В течение одного года наблюдения из 250 пациентов от всех причин умерло 11,6 % (29) пациентов, из них от сердечно-сосудистых причин — 86,2 % (25) пациентов. Соответственно однолетняя выживаемость составила 88,4 %. В течение года у 4,8 % (12) пациентов случился ИМ, который в трех случаях был фатальным, у 2,4 % (6) пациентов — МИ, который в одном случае также оказался фатальным. 10,8 % (27) пациентов проводилась незапланированная реваскуляризация коронарного русла. Всего 28,0 % (70) пациентов перенесли ККТ.

При этом между пациентами, с зарегистрированными событиями, объединенными в ККТ и без таковых, наблюдалась статистически значимая разница по частоте встречаемости генотипов гена CYP2C19 (G681A) и аллеля А гена CYP2C19 (G681A).

Данные о распределении генотипов и частоте встречаемости аллелей анализируемых генов среди пациентов с зарегистрированными событиями, объединенными в ККТ и без таковых, представлены в таблице 2.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследования
Table 1. Clinical characteristics of patients included in the studies

Параметр/ Parameter	Пациенты, включенные в исследование/ Patients included in the study (n=250)
Медиана возраста, годы/ Median age, years	62,8 (54,7; 71,4)
Мужчины, % от n/ Men, % of n	68,8 (172)
Ожирение, % от n/ Obesity, % of n	30,0 (75)
СД/НТГ, % от n/ Diabetes mellitus/impaired glucose tolerance, % of n	22,4 (56)
ИБС в анамнезе, % от n/ History of coronary heart disease, % of n	30,8 (77)
Повторный ИМ, % от n/ Repeated MI, % of n	26,4 (66)
ЧКВ в анамнезе, % от n/ History of PCI, % of n	8,8 (22)
АГ, % от n/ AH, % of n	83,6 (209)
ХСН, % от n/ CHF, % of n	88,8 (222)
ФП, % от n/ AF, % of n	20,8 (52)
Q-ИМ, % от n/ Q-positive MI, % of n	71,6 (179)
Не-Q-ИМ, % от n/ Q-negative MI, % of n	28,4 (72)
Заболевания почек, % от n/ Kidney diseases, % of n	26,3 (81)
ХОБЛ, % от n/ COPD, % of n	2,4 (6)
Заболевания желудочно-кишечного тракта, % от n/ Diseases of the gastrointestinal tract, % of n	26,0 (65)
Заболевания щитовидной железы, % от n/ Thyroid diseases, % of n	2,0 (5)

Note: MI — myocardial infarction, PCI — percutaneous coronary intervention, AH — arterial hypertension, CHF — chronic heart failure, AF- atrial fibrillation

Таблица 2. Данные о распределении генотипов, частоте встречаемости аллелей анализируемых генов среди пациентов, с зарегистрированными событиями, объединенными в ККТ и без таковых
Table 2. Data on the distribution of genotypes, the frequency of occurrence of alleles of the analyzed genes in individuals who have reached and have not reached the combined endpoint

Генотип/ Аллель Genotype/ Allele	ККТ +, % от n=70 (абс. знач.)/ Combined endpoint +, % от n=70 (Absolute value)	ККТ –, % от n=180 (абс. знач.)/ Combined endpoint –, % от n=180 (Absolute value)	P
ThrThr	65,7 (46)	63,3 (114)	0,72
ThrMet	34,3 (24)	34,4 (62)	0,98
MetMet	0,0 (0)	2,2 (4)	–
Thr	100 (70)	97,8 (176)	–
Met	34,3 (24)	38,9 (70)	0,50
MetMet	25,7 (18)	22,8 (41)	0,83
MetThr	51,4 (36)	57,2 (103)	0,41
ThrThr	22,9 (16)	20,0 (36)	0,37
Met	77,1 (54)	80,0 (144)	0,62
Thr	74,3 (52)	70,2 (139)	0,62
SerSer	69,8 (44)	67,1 (110)	0,81
SerGly	22,2 (14)	29,9 (49)	0,25
GlyGly	7,9 (5)	3,0 (5)	0,11
Ser	82,9 (58)	88,3 (159)	0,25
Gly	27,1 (19)	30,0 (54)	0,66
ADRB1 (Arg389Gly)			
ArgArg	47,1 (33)	57,2 (103)	0,15
ArgGly	47,1 (33)	40,0 (72)	0,30
GlyGly	5,7 (4)	2,8 (5)	0,22
Arg	94,3 (66)	97,2 (175)	0,22
Gly	52,9 (37)	42,8 (77)	0,15
APOE (Leu28Pro)			
LeuLeu	97,1 (68)	96,7 (174)	0,60
LeuPro	2,9 (2)	3,3 (6)	–
Leu	100 (70)	100 (180)	–
Pro	2,9 (2)	3,3 (6)	0,60
LPL (Ser447Ter)			
SerSer	92,9 (65)	83,3 (150)	0,04
SerTer	7,1 (5)	16,7 (30)	–
Ser	100 (70)	100 (180)	–
Ter	7,1 (5)	16,7 (30)	0,04
CYP2C19 (G681A)			
GG	67,1 (47)	80,0 (144)	0,03
GA	31,4 (22)	18,9 (34)	0,03
AA	1,4 (1)	1,1 (2)	0,63
G	98,6 (69)	98,9 (178)	0,63
A	32,9 (23)	20,0 (36)	0,03
CYP2C19 (Trp212Ter)			
TrpTrp	91,4 (64)	87,2 (157)	0,48
TrpTer	8,6 (6)	12,8 (23)	–
Trp	100,0 (70)	100,0(180)	–
Ter	8,6 (6)	12,8 (23)	0,47

Примечание: для гена ADRB1 (Ser49Gly) n=227; статистически значимые различия выделены жирным шрифтом
Note: for ADRB1 gene (Ser49Gly), n = 227; statistically significant differences are shown in bold

Таблица 3. Сравнительный анализ вероятности наступления неблагоприятного исхода (ККТ) у пациентов с ИМ в течение 1 года в зависимости генотип/аллеля

Table 3. Comparative analysis of the probability of the combined endpoint in patients with MI within 1 year, depending on the genotype/allele

Генотип/ Аллель Genotype/ Allele	ККТ +, % от n=70 (n) Combined endpoint +, % от n=70 (Absolute value)	ККТ –, % от n=180 (n) Combined endpoint –, % от n=180 (Absolute value)	P	ОШ (95 % ДИ) OR (95 % CI)
AGT (Thr174Met)				
ThrThr	65,7 (46)	63,3 (114)	0,72	1,11 (0,62–1,98)
ThrMet	34,3 (24)	34,4 (62)	0,98	0,99 (0,56 — 1,77)
MetMet	0,0 (0)	2,2 (4)	–	–
Thr	100 (70)	97,8 (176)	–	–
Met	34,3 (24)	36,7 (66)	0,72	0,91 (0,51 — 1,61)
AGT (Met235Thr)				
MetMet	25,7 (18)	22,8 (41)	0,83	0,32 (0,62–2,24)
MetThr	51,4 (36)	57,2 (103)	0,41	0,79 (0,46– 1,38)
ThrThr	22,9 (16)	20,0 (36)	0,37	1,19 (0,61 — 2,31)
Met	77,1 (54)	80,0 (144)	0,62	0,84 (0,43 — 1,64)
Thr	74,3 (52)	70,2 (139)	0,62	0,85 (0,45 — 1,62)
ADRB1 (Ser49Gly)				
SerSer	69,8 (44)	67,1 (110)	0,81	0,32 (0,61 — 2,13)
SerGly	22,2 (14)	29,9 (49)	0,25	0,73 (0,37 — 1,45)
GlyGly	7,9 (5)	3,0 (5)	0,11	2,74 (0,76 — 9,82)
Ser	82,9 (58)	88,3 (159)	0,25	0,64 (0,30 — 1,38)
Gly	27,1 (19)	30,0 (54)	0,66	0,87 (0,47 — 1,61)
ADRB1 (Arg389Gly)				
ArgArg	47,1 (33)	57,2 (103)	0,15	0,67 (0,38 — 1,16)
ArgGly	47,1 (33)	40,0 (72)	0,30	1,30 (0,75 — 2,27)
GlyGly	5,7 (4)	2,8 (5)	0,22	2,12 (0,55 — 8,14)
Arg	94,3 (66)	97,2 (175)	0,22	0,47 (0,12 — 1,81)
Gly	52,9 (37)	42,8 (77)	0,15	1,50 (0,86 — 2,61)
APOE (Leu28Pro)				
LeuLeu	97,1 (68)	96,7 (174)	0,60	1,17 (0,23 — 5,95)
LeuPro	2,9 (2)	3,3 (6)	–	–
Leu	100 (70)	100 (180)	–	–
Pro	2,9 (2)	3,3 (6)	0,60	0,85 (0,17 — 4,33)
LPL (Ser447Ter)				
SerSer	92,9 (65)	83,3 (150)	0,04	2,6 (0,97 — 7,00)
SerTer	7,1 (5)	16,7 (30)	–	–
Ser	100 (70)	100 (180)	–	–
Ter	7,1 (5)	16,7 (30)	0,04	0,39 (0,14 — 1,04)
CYP2C19 (G681A)				
GG	67,1 (47)	80,0 (144)	0,03	0,51 (0,28 — 0,95)
GA	31,4 (22)	18,9 (34)	0,03	1,97 (1,05–3,69)
AA	1,4 (1)	1,1 (2)	0,63	1,29 (0,12 — 14,46)
G	98,6 (69)	98,9 (178)	0,63	0,78 (0,07 — 8,70)
A	32,9 (23)	20,0 (36)	0,03	1,96 (1,06 — 3,64)
CYP2C19 (Trp212Ter)				
TrpTrp	91,4 (64)	87,2 (157)	0,48	1,56 (0,61 — 4,02)
TrpTer	8,6 (6)	12,8 (23)	–	–
Trp	100,0 (70)	100,0(180)	–	–
Ter	8,6 (6)	12,8 (23)	0,47	0,64 (0,25 — 1,65)

Примечание: для гена ADRB1 (Ser49Gly) n=227; статистически значимые различия выделены жирным шрифтом

Note: for ADRB1 gene (Ser49Gly), n = 227; statistically significant differences are shown in bold

Значимые ассоциации с течением постинфарктного периода были отмечены для полиморфизма гена *CYP2C19* (G681A) как на уровне генотипов, так и на уровне аллелей (см. таблицу 3). У лиц с зарегистрированными событиями, объединенными в ККТ, генотип GA гена *CYP2C19* (G681A) встречался чаще, чем в группе без событий (ОШ 1,97; ДИ 95 % 1,05 — 3,69, $p=0,03$), а генотип GG — реже (ОШ 0,51; ДИ 95 %, 0,28 — 0,95, $p=0,03$).

Генотип AA статистической значимой связи с прогнозом не имел ввиду малой численности группы пациентов с данным генотипом ($n=3$) (ОШ 1,29; ДИ 95 %, 0,12 — 14,46, $p=0,63$).

Для аллеля A гена *CYP2C19* (G681A) показатель ОШ риска развития ККТ составил 1,96 (ДИ 95 %, 1,06 — 3,64, $p=0,03$). Для аллеля G гена *CYP2C19* (G681A) показатель ОШ риска развития ККТ был статистически незначимым и составил 0,78 (ДИ 95 %, 0,07 — 8,70, $p=0,63$).

Обсуждение

Полученная в нашем исследовании ассоциация минорных аллелей *2 гена *CYP2C19* с повышенным риском развития ККТ во многом согласуется, как с данными первого российского метаанализа по изучению влияния полиморфизма гена *CYP2C19* на риск развития ИМ, тромбоза стента, ишемического инсульта, транзиторной ишемической атаки и сердечно-сосудистой смерти [17], так и с данными последних международных исследований, опубликованных 2018–2019 гг. [18, 19].

Тем не менее, в обширном обзоре, опубликованном в 2019 г., посвященном фармакогенетике клопидогреля, однозначно отмечается, что рутинное клиническое генотипирование больных на нефункционирующие аллели *CYP2C19* не рекомендуется вследствие отсутствия проспективных доказательств эффективности такого подхода [20]. А закончившееся в 2020 г. крупное рандомизированное исследование Tailored Antiplatelet Initiation to Lessen Outcomes due to Decreased Clopidogrel Response After Percutaneous Coronary Intervention не выявило никаких различий во влиянии на первичную конечную точку между рутинной терапией антиагрегантами и индивидуализированной терапией, основанной на данных генотипирования [21].

Но несмотря на это, в случае приема клопидогреля, в российских клинических рекомендациях по ведению пациентов с ИМ и ОКС указано, что «для прогнозирования пониженной лабораторной чувствительности к клопидогрелу возможно проведение фармакогенетического тестирования по *CYP2C19*» [22, 23].

Ввиду того, что значительный процент лиц в нашем исследовании имели генотип GA гена *CYP2C19* (распределении генотипов и аллелей гена *CYP2C19* в нашем исследовании соответствовало равновесию Харди Вайнберга), который был ассоциирован с неблагоприятным исходом, рекомендацию о проведении фармакогенетического тестирования можно считать правомочной

и согласующейся с полученными нами результатами. Данный генотип (GA гена *CYP2C19*) определяет необходимость применения всех возможных мер предотвращения неблагоприятного исхода, в т.ч. тщательный выбор ДААТ у пациентов с ИМ, в которую в настоящее время должны входить ацетилсалициловая кислота и препарат из группы ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов, преимущественно, тикагрелор или прасутрел [22, 23]. Согласно клиническим рекомендациям клопидогрель должен назначаться только в тех случаях, когда его использование более безопасно для пациента [22, 23]. Но данные реальной клинической практики свидетельствуют о другом — о преимущественном назначении именно клопидогреля пациентам с ИМ. В российском регистре «РЕКОРД-3» клопидогрел при выписке был назначен в 67% случаев, а тикагрелор — в 12% [14]; в одном из регистров, проведенных в Соединенных Штатах Америки, клопидогрел получали 72,9% пациентов, прасутрел — 17,6%, тикагрелор — 9,5% [15]; в анализе историй болезни, проведенном Атабегашвили М.Р. с соавторами (2019), из 854 пациентов с ОКС, госпитализированных с января по декабрь 2017 года, клопидогрел был назначен 73% пациентов, а тикагрелор — 27% [16].

В такой ситуации, подразумевающей назначение клопидогреля в отсутствии противопоказаний к приему тикагрелора и прасутрела, показателем безопасности его приема можно считать, в том числе и результаты генетического тестирования [22, 23]. Стоимость последнего (по данным на май 2021 г.) колеблется в диапазоне от 960 до 2600 рублей в зависимости от времени выполнения анализа, региона, лаборатории (данные взяты из открытых источников — прайс-листов лабораторий, предоставляющую услугу) и является экономически оправданным [24, 25]. При выявлении генотипов, ассоциированных с риском неблагоприятно исхода, результаты генотипирования позволят назначить таким пациентам тикагрелор и прасутрел, применить иные медикаментозные и немедикаментозные методы улучшения прогноза, тем самым сократив возможные экономические потери, связанные с госпитализацией, выходом на инвалидность, смертью пациента. При выявлении генотипа, не ассоциированного с риском неблагоприятно исхода, результаты генотипирования позволят с меньшим риском назначить таким пациентам клопидогрел. Стоимость генетического тестирования будет сопоставима с разницей в стоимости лекарственных препаратов и восполнена в течение первых нескольких месяцев лечения.

Статистически значимых данных о связи полиморфизмов других изучаемых нами генов и прогноза, в отличие от ряда других авторов мы не получили: так, в исследовании Солодун М.В. с соавторами (2016) носительство аллеля *Ser* полиморфного гена *ADRB1 Ser49Gly* было ассоциировано с увеличением частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев после ИМ с подъемом сегмента ST [26]; в другом исследовании при гипертрофической

кардиомиопатии, генотип ArgGly гена *ADRB1* (полиморфизм *Arg389Gly*) являлся более благоприятным, так как имел меньший шанс осложниться развитием фибрилляцией предсердий, чем остальные генотипы [27].

При этом отличительной особенностью нашего исследования, начатого в 2018 году, было включение пациентов только с высоким уровнем потенциальной приверженности лекарственной терапии и удаленный мониторинг приверженности терапии через 3, 6 и 12 месяцев. Данная методология проведения исследования позволила включить в исследование высоко приверженных лечению пациентов и оценивать ассоциации полиморфизмов генов и прогноза исключительно у пациентов, принимающих лекарственные препараты, на метаболизм которых влияют изучаемые гены.

Заключение

Полученная в ходе исследования ассоциация неблагоприятного прогноза и генотипа GA гена *CYP2C19*, участвующего в метаболизме клопидогреля, среди высоко приверженных пациентов с ИМ, свидетельствует о необходимости индивидуального подхода к выбору препаратов из группы ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов для ДААТ и, в случае назначения клопидогреля — обсуждению вопроса о целесообразности проведения фармакогенетического тестирования по *CYP2C19*.

Вклад авторов:

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

Переверзева К.Г. (ORCID <http://orcid.org/0000-0001-6141-8994>): разработка концепции и дизайна, сбор, анализ и интерпретации данных, обоснование и написание рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи

Никифоров А.А. (ORCID <http://orcid.org/0000-0001-9742-4528>): сбор, анализ и интерпретации данных, окончательное утверждение для публикации рукописи

Якушин С.С. (ORCID <http://orcid.org/0000-0002-1394-3791>): разработка концепции и дизайна, сбор, анализ и интерпретации данных, обоснование и написание рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи

Новоселова А.А. (ORCID <http://orcid.org/0000-0002-4023-5256>): сбор, анализ и интерпретации данных, окончательное утверждение для публикации рукописи

Author Contribution:

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

Pereverzeva K.G. (ORCID <http://orcid.org/0000-0001-6141-8994>): concept and design development, data collection, analysis and interpretation, justification and writing of the manuscript, verification of critical intellectual content, final approval for publication of the manuscript

Nikiforov A.A. (ORCID <http://orcid.org/0000-0001-9742-4528>): data collection, analysis and interpretation, final approval for the publication of the manuscript

Yakushin S.S. (ORCID <http://orcid.org/0000-0002-1394-3791>): concept and design development, data collection, analysis and interpretation, justification and writing of the manuscript, verification of critical intellectual content, final approval for publication of the manuscript

Novoselova A.A. (ORCID <http://orcid.org/0000-0002-4023-5256>): data collection, analysis and interpretation, final approval for the publication of the manuscript

Список литературы / References:

- Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П., и др. Люберецкое исследование смертности (исследование ЛИС): факторы, влияющие на отдаленный прогноз жизни после перенесенного инфаркта миокарда. Профилактическая Медицина. 2013; 16(2-1): 32-8
Martsevich S.Yu., Ginzburg M.L., Kutishenko N.P., et al. Lyubertsy mortality study (LMS): factors influencing the long-term survival after myocardial infarction. Preventive Medicine. 2013; 16(2-1): 32-8 [In Russian]. ISSN: 2305-4948
- Ibanez B., James S., Agewall S., et al. Acute Myocardial Infarction in Patient Presenting with ST-Segment Elevation (Management of) Guidelines ESC Clinical Practice Guidelines. Eur Heart J. 2018; 39(2): 119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393
- Бочаров А.В. Отдаленные результаты аорто-коронарного шунтирования после стентирования клинко-зависимой артерии голометаллическими стентами у больных с острым коронарным синдромом и многососудистым поражением. Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2019; 27(4): 495-502.
Bocharov A.V. Long-term results of coronary artery bypass graft surgery after stenting of obstructed artery with bare metal stent in patients with acute coronary syndrome and multivessel disease I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2019; 27(4): 495-502 [In Russian]. doi:10.23888/PAVLOVJ2019274495-502
- Якушин С.С., Филиппов Е.В. Анализ смертности от болезней системы кровообращения и сердечно-сосудистой заболеваемости в Рязанской области за период 2012–2016 гг. Наука молодых. (Eruditio Juvenium). 2018; 6(3): 448-461.
Yakushin SS, Filippov EV. Analysis of mortality rate from diseases of circulatory system and cardiovascular diseases in the Ryazan region in the period 2012-2016. Science of the young (Eruditio Juvenium). 2018; 6(3): 448-61. [In Russian]. doi:10.23888/HMJ201863448-461
- Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Сичинава Д.П. и др. Основные сердечно-сосудистые осложнения и показатели смертности в течение первых полутора лет после перенесенного острого инфаркта миокарда: данные проспективного амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ-ИМ. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020; 16(3): 432-43
Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Sichinava D.P. et al. The Main Cardiovascular Complications and Mortality Rates During the First One and a Half Years after Acute Myocardial Infarction: Data from the Prospective Outpatient Registry PROFILE-IM. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020;16(3):432-438. [In Russian]. doi:10.20996/1819-6446-2020-06-11
- Семенова Ю.В., Кутишенко Н.П., Загребельный А.В. и др. Влияние догоспитальной приверженности пациентов к посещению лечебно-профилактических учреждений

- на отдаленные исходы острого коронарного синдрома: исследование ЛИС-3. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017; 13(3): 363-369.
- Semenova Yu.V., Kutishenko N.P., Zagrebelnyy A.V. et al. Influence of patients' prehospital attendance at outpatient clinics on long-term outcomes of acute coronary syndrome: LIS-3 study. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017;13(3):363-369. [In Russian]. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-3-363-369
7. Gasior M., Gierlotka M., Pyka Ł., et al. Temporal trends in secondary prevention in myocardial infarction patients discharged with left ventricular systolic dysfunction in Poland. European Journal of Preventive Cardiology. 2018; 25(9): 960–9. doi:10.1177/2047487318770830
8. Practical recommendations for pharmacogenomics based prescription: 2010 ESF–UB Conference on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. 2010; 12(1): 113–24. doi:10.2217/pgs.10.147
9. Федеральный закон от 25.12.2018 г. № 489–ФЗ О внесении изменений в статью 40 Федерального закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» по вопросам клинических рекомендаций. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?base=LAW&n=314269&req=doc#06434705220241377> (дата обращения: 12.03.2021). [In Russian].
- Federal Law of December 25, 2018 No. 489-FZ On Amendments to Article 40 of the Federal Law "On Compulsory Health Insurance in the Russian Federation" and the Federal Law "On the Fundamentals of Health Protection of Citizens in the Russian Federation" on clinical guidelines. [Electronic resource]. URL: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?base=LAW&n=314269&req=doc#06434705220241377> (date accessed 03/12/2021). [In Russian].
10. Николаев Н.А., Скирденко Ю.П. Российский универсальный опросник количественной оценки приверженности к лечению (КОП–25). Клиническая фармакология и терапия. 2018; 27(1): 74–78.
- Nikolayev N.A., Skirdenko Yu.P. Russian generic questionnaire for evaluation of compliance to drug therapy. Clinical pharmacology and therapy. 2018; 27(1): 74–78. [In Russian]. ISSN: 0869–5490
11. Хохлов А.Л., Яворский А.Н., Поздняков Н.О. и др. Клинико-генетические аспекты терапии пациентов с атеросклерозом. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(1): 45–52. doi:10.20514/2226–6704–2018–8–1–45–52
- Khokhlov A.L., Yavorsky A.N., Pozdnyakov N.O. et al. Pharmacogenetic features of therapy of patients with atherosclerosis. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(1): 45–52. [In Russian]. doi:10.20514/2226–6704–2018–8–1–45–52
12. Замахина О.В., Бунова С.С., Николаева Н.А. и др. Влияние полиморфизмов Arg389Gly и Ser49Gly гена ADRB1 на эффективность лечения бисопрололом у больных стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда. РМЖ. Медицинское обозрение. 2018; 11:30–34.
- Zamahina O.V., Bunova S.S., Nikolaeva N.A. et al. Effect of the Arg389Gly and Ser49Gly polymorphisms of the ADRB1 gene on the effectiveness of bisoprolol treatment in patients with stable angina who have suffered a myocardial infarction. Russian Medical Journal. Medical examination. [In Russian]. ISSN 2587–6821
13. Казаков Р.Е., Чеча О.А., Муслимова О.В. и др. Фармакогенетические подходы к повышению эффективности и безопасности применения статинов на примере аторвастатина. Безопасность и риск фармакотерапии. 2020; 8(1): 43–51. doi:10.30895/2312-7821-2020-8-1-43-51
- Kazakov R.Y., Checha O.A., Mazerkina I.A. et al. Pharmacogenetic Approaches to Enhancing Efficacy and Safety of Statins as Illustrated by the Example of Atorvastatin. Safety and Risk of Pharmacotherapy. 2020;8(1):43-51. [In Russian]. doi:10.30895/2312-7821-2020-8-1-43-51
14. Эрлих А.Д. 12-месячные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом, включённых в российский регистр «РЕКОРД-3». Российский кардиологический журнал. 2018; (3): 23–30. doi:10.15829/1560-4071-2018-3-23-30
- Erlikh A.D. Twelve months outcomes in patients with acute coronary syndrome, by the national registry RECORD-3. Russian Journal of Cardiology. 2018; (3): 23–30. [In Russian]. doi:10.15829/1560-4071-2018-3-23-30
15. Khayata, M., Gabra, J. N., Nasser, M. F. et al. Comparison of Clopidogrel With Prasugrel and Ticagrelor in Patients With Acute Coronary Syndrome: Clinical Outcomes From the National Cardiovascular Database ACTION Registry. Cardiology Research. 2017; 8(3): 105–110. <https://doi.org/10.14740/cr560w>
16. Атабегашвили М.Р., Константинова Е.В., Кузнецова В.А. и др. Выбор блокатора P2Y12-рецепторов для лечения пациента с острым коронарным синдромом: опыт городской клинической больницы № 1 им. Н.И. Пирогова. Медицинский Совет. 2019; (5): 74–79. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-5-74-79>
- Atabegashvili M.R., Konstantinova E.V., Kuznetsova V.A. et al. The choice of the P2Y12 receptors blocker in the treatment of a patient with acute coronary syndrome: practice of N.I. Pirogov city clinical hospital № 1. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2019; (5): 74–79. [In Russian]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-5-74-79>
17. Чернов А.А., Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А. Первый мета-анализ отечественных фармакогенетических исследований клопидогрела. Фармакогенетика и Фармакогеномика. 2015; (2): 19–23.
- Chernov A.A., Mirzaev K.B., Sychev D.A. The first meta-analysis of domestic pharmacogenetic studies of clopidogrel. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. 2015; (2): 19–23. [In Russian]. ISSN: 2588–0527.
18. Zhang Y., Zhou, X., Ji, W. et al. Association between CYP2C19*2/*3 Polymorphisms and Coronary Heart Disease. Current Medical Science. 2019; 39: 44–51. doi:10.1007/s11596–019–1998–2
19. Zhong Z., Hou J., Zhang Q. et al. Effect of cytochrome P450 2C19 polymorphism on adverse cardiovascular events after drug-eluting stent implantation in a large Hakka population with acute coronary syndrome receiving clopidogrel in southern China. Eur J Clin Pharmacol. 2018; 74(4): 423–431. doi:10.1007/s00228–017–2393–1.
20. Pereira, N. L., Rihal, C. S., So et al. (2019). Clopidogrel pharmacogenetics state-of-the-art review and the TAILOR-PCI study. Circulation: Cardiovascular Interventions, 12(4). doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.007811
21. Pereira N.L., Farkouh M.E., So D. et al. Effect of Genotype-Guided Oral P2Y12 Inhibitor Selection vs Conventional Clopidogrel Therapy on Ischemic Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention: The TAILOR-PCI Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020 25;324(8):761-771. doi: 10.1001/jama.2020.12443.
22. Клинические рекомендации. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы.

- Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2020; 1-152. [Электронный ресурс]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/154_3 (дата обращения: 12.03.2021). [In Russian].
- Clinical guidelines. Acute coronary syndrome without ST segment elevation electrocardiogram. Ministry of Health of the Russian Federation. 2020; 1-152. [Electronic resource]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/154_3 (date accessed 03/12/2021). [In Russian].
23. Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4103.
- 2020Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4103. [In Russian]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4103>
24. Лабораторная служба Хеликс. Цитохром P450 2C19. Генотипирование по маркеру CYP2C19 G681A [Электронный ресурс]. URL: <https://helix.ru/Catalog/item/18-084> (дата обращения: 12.03.2021). [In Russian].
- Laboratory service Helix. Cytochrome P450 2C19. Genotyping by marker CYP2C19 G681A [Electronic resource]. URL: <https://helix.ru/Catalog/item/18-084> (date accessed 03/12/2021). [In Russian].
25. Лаборатория Литех. Анализ определение резистентности к клопидогрелу (плавикс) [Электронный ресурс]. URL: <https://analyz24.ru/katalog/opredelenie-rezistentnosti-k-klopidogrelu-plavix-cyp2c19-2-945.html> (дата обращения: 12.03.2021). [In Russian].
- Litech Laboratory. Analysis determination of resistance to clopidogrel (plavix) [Electronic resource]. URL: <https://analyz24.ru/katalog/opredelenie-rezistentnosti-k-klopidogrelu-plavix-cyp2c19-2-945.html> (date accessed 03/12/2021). [In Russian].
26. Солодун М.В., Аксентьев С.Б., Никифоров А.А. и др. Оценка влияния генетических факторов на отдаленный прогноз у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Клиническая фармакология и терапия. 2016; 25(3): 31-36.
- Solodun M.V., Aksent'ev S.B., Nikiforov A.A. et al. Assessment of the influence of genetic factors on the long-term prognosis in patients who have suffered a myocardial infarction. Clinical pharmacology and therapy 2016; 25(3): 31-36. [In Russian]. ISSN: 0869-5490
27. Комиссарова С.М., Ниязова С.С., Чакова Н.Н. и др. Влияние полиморфных вариантов генов, кодирующих симпатoadреналовую систему, на фенотипические проявления у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. Российский кардиологический журнал. 2015;(6):75-80. doi: 10.15829/1560-4071-2015-6-75-80
- Komissarova S.M., Nyazova S.S., Chakova N.N. et al. Polymorphic variants of genes coding sympathoadrenal system influence on phenotype of patients with hypertrophic cardiomyopathy. Russian Journal of Cardiology. 2015;(6):75-80. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2015-6-75-80

J Biol Chem. 2021 Jul;297(1):100850.

doi: 10.1016/j.jbc.2021.100850. Epub 2021 Jun 1.

Потеря регуляторной субъединицы 1α PKA усугубляет некроз кардиомиоцитов и ишемически-реперфузионное повреждение миокарда.

Loss of PKA regulatory subunit 1α aggravates cardiomyocyte necrosis and myocardial ischemia/reperfusion injury

Yuening Liu, Jingrui Chen, Peng Xia, Constantine A Stratakis, Zhaokang Cheng

Проведенное исследование подтверждает, что протеинкиназа А (PKA) играет роль в некрозе клеток сердечной мышцы, основном типе гибели клеток, который обычно происходит после реперфузионной терапии, лечения, используемого для реканализации коронарных артерий и восстановления кровотока после инфаркта миокарда.

Сигнальные пути, которые регулируют некроз кардиомиоцитов, остаются в значительной степени неизвестными. Недавний полногеномный скрининг выявил потенциальный ген супрессора некроза PRKAR1A, который кодирует регуляторную субъединицу 1α PKA (R1α). R1α характеризуется, прежде всего, тем, что регулирует активность PKA за счет секвестрации каталитических субъединиц PKA в отсутствие цАМФ.

Исследователи провели серию экспериментов, чтобы проверить, может ли белок R1α регулировать некроз кардиомиоцитов на модели грызунов. Они обнаружили, что отключение гена PRKAR1A увеличивает гибель клеток, как в культивируемых средах, так и у мышей. У мышей, лишенных этого гена, регистрировались более выраженные повреждения миокарда и ухудшение сердечной функции после инфаркта по сравнению с контрольной группой. В серии экспериментов показано, что потеря R1α вызывает неограниченную активацию PKA и нарушает систему антиоксидантной защиты mTORC1-p62-Keap1-Nrf2, что приводит к усилению окислительного стресса, некрозу и усугублению ишемически-реперфузионного повреждения миокарда.

Данные результаты раскрывают новую роль PKA в окислительном стрессе и некрозе, которая может быть использована для разработки новых кардиозащитных методов лечения. Предполагается, что использование низкомолекулярного соединения, которое избирательно ингибирует активность PKA, может потенциально блокировать гибель некротических клеток и приводить к лучшим результатам лечения инфаркта миокарда.

Е.А. Праскурничий*¹, О.И. Морозова²

¹ — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

² — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федеральное медико-биологическое агентство России, Москва, Россия

АНАЛИЗ КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ ДИНАМИКИ ИЗМЕНЕНИЯ МАССЫ ТЕЛА И ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

Е.А. Praskurnichii*¹, O.I. Morozova²

¹ — Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia, Moscow, Russia

² — A.I. Burnazyan State Scientific Center of the Russian Federation — Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

Clinical and Pathogenetic Assessment of Relationships Between the Dynamics of Body Weight Changes and Atrial Fibrillation in Patients with Primary Obesity

Резюме

Цель исследования. Оценить влияние динамики массы тела на клиническое течение фибрилляции предсердий у пациентов, страдающих ожирением. **Материал и методы.** В исследование был включен 101 пациент с пароксизмальной либо персистирующей фибрилляцией предсердий, страдающий первичным ожирением. Дизайн исследования: ретроспективное, одноцентровое, сравнительное исследование. Ретроспективно в зависимости от динамики массы тела пациенты были разделены на 3 группы: увеличившие на $\geq 3\%$ массу тела (группа 1, $n=40$), сохранившие исходную массу тела $\pm 2,9\%$ (группа 2, $n=29$), снизившие на $\geq 3\%$ исходную массу тела (группа 3, $n=32$). Контрольные осмотры врачом проводились не реже 1 раза в 6 месяцев на протяжении не менее 36 месяцев. Изменение формы фибрилляции предсердий регистрировалось на основании клинической картины заболевания и данных холтеровского мониторирования электрокардиограммы в течение 7 дней. Группы были сопоставимы по полу ($p=0,9267$), возрасту ($p=0,3841$), росту ($p=0,8900$), форме заболевания (пароксизмальная фибрилляция предсердий/ персистирующая фибрилляция предсердий) ($p=0,8826$), выраженности симптомов фибрилляции предсердий по классификации Европейской ассоциации сердечного ритма ($p=0,8687$) и цифрам систолического артериального давления на начало исследования ($p=0,4500$). **Результаты.** При заключительном контрольном осмотре масса тела пациентов 1 группы увеличилась в среднем на 11,4 [9,3; 13,1] кг ($p < 0,001^*$), тогда как пациенты 3 группы продемонстрировали снижение массы тела в среднем на -6,2 [-8,4; -5,3] кг ($p < 0,001^*$). Снижение массы тела пациентов 2 группы было незначительным ($p=0,5377$) и составило -0,1 [-2,0; 1,3] кг. Прогрессирование заболевания от пароксизмальной формы к персистирующей наблюдалось у 15 (37 %) пациентов 1 группы, у 9 (31 %) пациентов 2 группы и у 2 (6 %) пациентов 3 группы ($p=0,0079^*$). Регресс аритмии от персистирующей формы к пароксизмальной в 1 группе не зарегистрирован (0 %), во 2 группе обратное развитие заболевания отмечено у 1 пациента (3 %) и в 3 группе — у 6 пациентов (19 %) ($p=0,0053^*$). Самопроизвольного восстановления синусового ритма у пациентов 1 группы не наблюдалось, во 2 группе оно было отмечено у двух (7 %), а в 3 группе — у 7 (22 %) пациентов ($p=0,0047^*$). Клиническая эффективность катетерной аблации оценивалась после окончания 3-месячного слепого периода. Потребность в проведении интервенционных процедур с целью восстановления синусового ритма и их кратность при сравнении групп существенно не отличалась. Однако при попарном сравнении, статистически значимой была разница между 1 и 3 группами участников ($p=0,0079^*$ и $p=0,0374^*$ соответственно). **Заключение.** Проведенное исследование демонстрирует взаимосвязь между динамикой массы тела и клиническим течением фибрилляции предсердий. Установлено, что прогрессирование ожирения непосредственно ассоциируется с прогрессированием данного типа аритмии. Напротив, снижение массы тела позволяет уменьшить риск усугубления тяжести заболевания,

*Контакты: Евгений Аркадьевич Праскурничий, e-mail: praskurnichy@mail.ru

*Contacts: Evgeniy A. Praskurnichiy, e-mail: praskurnichy@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9523-5966>

улучшить прогноз и течение фибрилляции предсердий вне зависимости от других значимых факторов риска, повысить эффективность терапии антиаритмическими препаратами и результативность интервенционного лечения.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, восстановление синусового ритма, ожирение, контроль массы тела, предсердная кардиомиопатия

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 02.03.2021 г.

Принята к публикации 03.08.2021 г.

Для цитирования: Паскурничий Е.А., Морозова О.И. АНАЛИЗ КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ ДИНАМИКИ ИЗМЕНЕНИЯ МАССЫ ТЕЛА И ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ ОЖИРЕНИЕМ. Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(5): 389-400. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-5-389-400

Abstract

Aims. To evaluate the impact of body weight dynamics on the clinical course of atrial fibrillation in obese patients. **Materials and methods.** The study included 101 primary obese patients with paroxysmal or persistent atrial fibrillation. Study design: a retrospective, single-center, comparative study. Retrospectively according to the body weight dynamics, patients were divided into 3 groups: those who increased their body weight by $\geq 3\%$ (Group 1, $n=40$), maintained their initial body weight by $\pm 2.9\%$ (Group 2, $n=29$), and reduced their initial body weight by $\geq 3\%$ (Group 3, $n=32$). Follow-up examinations by a doctor were carried out at least once every 6 months for minimum 36 months. Change in AF type was determined by disease patterns and 7-day Holter monitoring results. The groups were comparable in gender ($p=0,9267$), age ($p=0,3841$), height ($p=0,8900$), and disease form (Paroxysmal atrial fibrillation / Persistent atrial fibrillation) ($p=0,8826$), the severity of symptoms on the European Heart Rhythm Association score of atrial fibrillations ($p=0,8687$) and systolic blood pressure at the beginning of the study ($p=0,4500$). **Results.** At the final control examination, the body weight of patients in Group 1 increased by an average of 11,4 [9,3; 13,1] kg ($p < 0,001^*$), while weight loss in Group 3 averaged -6,2 [-8,4; -5,3] kg ($p < 0,001^*$). The decrease in body weight of Group 2 patients was insignificant ($p=0,5377$) and amounted to -0,1 [-2,0; 1,3] kg. The progression of the disease from paroxysmal to persistent form was observed among 15 (37%) patients in Group 1, 9 (31%) patients — in Group 2, 2 (6%) patients — in Group 3 ($p=0,0079^*$). The regression of arrhythmia from persistent to paroxysmal form was not registered in group 1 (0%), in group 2, the reverse development of the disease was noted in 1 patient (3%) and in group 3 — in 6 patients (19%) ($p=0,0053^*$). There were no free from AF patients in Group 1 at the final follow-up, while 2 (7%) patients were free from AF in Group 2 and 7 (22%) — in Group 3 ($p=0,0047^*$). In patients undergoing ablation, procedural success was determined after a 3-month blind period. The need for interventional procedures to restore the sinus rhythm and their multiplicity when comparing the groups did not differ significantly. However, in a pairwise comparison, the difference between groups 1 and 3 of participants was statistically significant ($p=0,0079^*$ and $p=0,0374^*$, respectively). **Conclusion.** This study demonstrates the relationships between the dynamics of body weight and the clinical course of atrial fibrillation. The progression of obesity leads to the progression of the disease. Weight-loss management reverses the type and natural progression of AF, improves the prognosis and the course of disease, regardless of other significant risk factors, increases the anti-arrhythmic therapy effect and the effect of interventional treatment.

Key words: atrial fibrillation, sinus rhythm recovery, obesity, weight control, atrial cardiomyopathy

Conflict of interests

The authors declare that this study, its theme, subject and content do not affect competing interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 02.03.2021

Accepted for publication on 03.08.2021

For citation: Praskurnichii E.A., Morozova O.I. Clinical and Pathogenetic Assessment of Relationships Between the Dynamics of Body Weight Changes and Atrial Fibrillation in Patients with Primary Obesity. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(5): 389-400. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-5-389-400

ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, AF — atrial fibrillation, BMI — body mass index, EHRA-score — The European Heart Rhythm Association score of atrial fibrillation

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее распространенная в современной клинической практике наджелудочковая аритмия. Несмотря на непрерывное совершенствование методов диагностики и лечения, ФП вносит значительный вклад в снижение качества жизни, нарастание показателей инвалидизации и смертности населения. ФП — прогрессирующее заболевание,

с течением времени у большинства пациентов развиваются устойчивые формы аритмии, и лишь у 2-3% пациентов пароксизмальная форма ФП сохраняется в течение длительного времени [1]. Данные ряда исследований свидетельствуют о том, что клиническая форма ФП и вероятность прогрессирования заболевания определяются преимущественно наличием сопутствующих факторов риска [2, 3].

Большинство современных исследований, посвященных проблемам ФП, нацелено на изучение инновационных подходов к лечению данного заболевания и его осложнений. Наряду с этим продолжается тщательный анализ факторов риска, способствующих прогрессированию ФП.

Избыточная масса тела и ожирение наблюдаются у 25 % пациентов с ФП [2]. Существует прямая корреляционная связь между толщиной и объемом эпикардиальной жировой ткани и риском развития ФП [4, 5]. В ряде исследований было показано, что снижение веса в краткосрочной перспективе снижает выраженность симптомов у пациентов с ФП [6, 7].

Целью настоящего исследования является изучение влияния динамики массы тела на клиническое течение ФП у пациентов, страдающих ожирением, в долгосрочной перспективе.

Материал и методы исследования

В исследование случайным образом были включены пациенты с индексом массы тела $>30 \text{ кг/м}^2$, проходящие лечение по поводу симптоматической пароксизмальной либо персистирующей ФП на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Диагностический центр № 5 Департамента здравоохранения города Москвы» с октября 2016 г по ноябрь 2019 г. Дизайн исследования: ретроспективное, одноцентровое, сравнительное исследование.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. От каждого участника было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Все пациенты наблюдались врачом-кардиологом амбулаторно не реже 1 раза в 6 месяцев на протяжении не менее 3 лет (36 месяцев). Каждые 6 месяцев на контрольном приеме всем пациентам оценивалась тяжесть симптомов ФП, проводилась электрокардиограмма (ЭКГ) покоя, а также устанавливался аппарат холтеровского мониторирования ЭКГ на 7 суток. Выраженность симптомов ФП оценивалась по классификации EHRA (European heart rhythm association — Европейская ассоциация сердечного ритма) [8]. Тактика лечения (контроль сердечного ритма либо контроль частоты сердечных сокращений) определялась лечащим врачом-кардиологом. Препараты, используемые для контроля ритма, включали антиаритмические препараты класса III по классификации Vaughan-Williams в модификации D. Harrison: амиодарон и сotalол. Решение о направлении на интервенционное лечение (транскатетерная криобаллонная абляция либо радиочастотная абляция) принималось лечащим врачом в случае сохранения симптомов заболевания на фоне приема медикаментозной терапии. «Слепой» период после выполнения абляции составлял 3 месяца. В случае выполнения радиочастотной или криобаллонной абляции холтеровское мониторирование ЭКГ дополнительно

проводилось через 3 месяца после процедуры и каждые 6 месяцев в последующем.

Критериями исключения были: постоянная форма ФП, наличие в анамнезе острого инфаркта миокарда либо кардиохирургических операций за последние 12 месяцев, гемодинамически значимые врожденные и приобретенные пороки клапанов сердца, нарушение функции левого желудочка со снижением фракции выброса $<40 \%$, наличие злокачественных новообразований в активной фазе, наличие аутоиммунных и системных воспалительных заболеваний, тяжелая почечная либо печеночная недостаточность, пациенты с сахарным диабетом на инсулинотерапии.

Со всеми пациентами была проведена беседа о важности контроля массы тела, даны персонализированные рекомендации по здоровому питанию и инструкции о необходимости дозированных физических нагрузок. Группа пациентов с ожирением, снизивших массу тела, использовали немедикаментозную терапию, изменение образа жизни посредством коррекции питания и расширения объема физических нагрузок. Также производился регулярный мониторинг индивидуальных факторов риска (гипертоническая болезнь, сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе, обструктивное апноэ сна, курение и употребление алкоголя), и при необходимости — коррекция терапии, направленной на модификацию факторов риска. В процессе исследования всем участникам были скорректированы такие показатели, как уровень артериального давления, гликемия, дислипидемия, достигнуты целевые значения. Для лечения сахарного диабета 2 типа и нарушения толерантности к глюкозе использовался метформин, при необходимости дополнительно назначались другие пероральные сахароснижающие препараты.

Во время первичного приема врач измерял антропометрические показатели с помощью медицинских весов и ростомера. Взвешивание производилось без обуви и верхней одежды, после чего вычислялся индекс массы тела. В дальнейшем измерение массы тела пациентов осуществлялось на каждом контрольном приеме, а также самостоятельно в домашних условиях с помощью бытовых весов.

Согласно рекомендациям Американской ассоциации сердца (American heart association — АНА) и Американского колледжа кардиологов (American college of cardiology — АСС), значимым считалось изменение массы тела не менее чем на 3 % от исходного [9]. Ретроспективно пациенты включались в одну из трех групп в зависимости от динамики массы тела: набравшие $\geq 3 \%$ от исходной массы тела (группа 1), сохранившие исходную массу тела $\pm 2,9 \%$ (группа 2), потерявшие $\geq 3 \%$ от исходной массы тела (группа 3).

Первичным исходом исследования было изменение формы ФП на момент итогового осмотра (36 месяцев). Форма ФП оценивалась на основании жалоб пациента и данных холтеровского мониторирования ЭКГ в течение 7 суток. Вторичные исходы включали выраженность симптомов ФП по EHRA и потребность в интервенционном лечении.

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов проводилась средствами языка Питон (Python 3.8.). Для расчетов были использованы встроенные функции из модуля Scipy.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро-Уилка.

Проверка на нормальность распределения показала, что данные в исследовании не имеют нормального распределения. Поэтому в дальнейшем расчеты производились методами непараметрической статистики.

Совокупности количественных показателей описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3): Me [Q1; Q3]. При сравнении нескольких выборок количественных данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовался критерий Краскела-Уоллиса. В случае обнаружения статистически значимых различий между группами, дополнительно проводилось парное сравнение совокупностей при помощи U-критерия Манна-Уитни.

Для проверки различий между двумя сравниваемыми парными (связанными «до» и «после») выборками применялся W-критерий Уилкоксона.

Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). Сравнение номинальных данных в независимых группах проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера.

Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$.

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Результаты

Демографические параметры и исходные характеристики включенных в исследование пациентов

Из 246 пациентов с пароксизмальной либо персистирующей ФП, проходивших лечение на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Диагностического центра № 5 Департамента здравоохранения города Москвы» с октября 2016г по ноябрь 2019г, 137 пациентов имели индекс массы тела более 30 кг/м². После оценки критериев исключения в исследование был включен 101 пациент.

Ретроспективно при определении динамики массы тела все пациенты распределялись в одну из трех групп: увеличившие на $\geq 3\%$ массу тела (группа 1, n=40), сохранившие исходную массу тела $\pm 2,9\%$ (группа 2, n=29), снизившие на $\geq 3\%$ исходную массу тела (группа 3, n=32) (рис. 1).

Группы были сопоставимы по полу ($p=0,9267$), возрасту ($p=0,3841$), росту ($p=0,8900$), весу ($p=0,7052$), ИМТ ($p=0,3880$), форме заболевания (пароксизмальная ФП/ персистирующая ФП) ($p=0,8826$), выраженности

симптомов по шкале EHRA ($p=0,8687$) и цифрам систолического артериального давления (САД) на начало исследования ($p=0,4500$), а также по числу курильщиков ($p=0,6171$), уровню потребления алкоголя ($p=0,9682$), наличию артериальной гипертензии ($p=0,7700$), сахарного диабета ($p=0,9289$), нарушенной толерантности к глюкозе ($p=0,8351$) и ишемической болезни сердца ($p=0,8833$). Статистически значимая разница была зафиксирована только по показателю гиперлипидемия ($p=0,0448^*$). Пациентов с этим фактором риска было больше в 1 группе — 23 (58%), чем в 3-й — 9 (28%) ($p=0,0127^*$). Среднее число применяемых антигипертензивных и антиаритмических препаратов было сопоставимо на момент начала исследования ($p > 0,05$).

Клинические характеристики пациентов на момент включения в исследование представлены в таблице 1.

Динамика массы тела

На момент начала исследования масса тела пациентов 1, 2 и 3 групп была сопоставима ($p=0,7052$), при заключительном обследовании она статистически значительно различалась ($p < 0,001^*$), в том числе при попарном сравнении групп ($p < 0,05$).

Масса тела пациентов 1 группы за время исследования увеличилась с 98,4 [88,6; 106,8] кг до 110,5 [97,5; 118,2] кг ($p < 0,001^*$), в 3 группе снизилась с 99,3 [89,3; 105,7] кг до 90,7 [82,4; 98,2] кг ($p < 0,001^*$), тогда как пациенты 2 группы продемонстрировали не значимое снижение массы тела с 102,2 [88,3; 108,6] кг до 99,3 [87,9; 109,6] кг ($p=0,5377$).

Параметр изменения массы тела демонстрировал различие между всеми группами (1 группа — повышение на 11,4 [9,3; 13,1] кг, 2 группа — снижение на -0,1 [-2,0; 1,3] кг, 3 группа — снижение на -6,2 [-8,4; -5,3] кг) ($p < 0,001^*$).

Влияние динамики массы тела на прогрессирование ФП

В таблице 2 показано влияние динамики массы тела на прогрессирование ФП и кратность проведения интервенционного лечения.

На момент включения в исследование группы 1, 2 и 3 были сопоставимы по форме заболевания ($p=0,8826$). Попарное сравнение групп также не показало статистической значимости различий между группами ($p > 0,05$). Исходно в 1 группе было 19 (47%) пациентов с пароксизмальной формой и 21 (53%) пациент с персистирующей формой ФП, во 2 группе (n=29) — 14 (48%) пациентов с пароксизмальной формой и 15 (52%) пациентов с персистирующей формой ФП, в 3 группе (n=32) — 17 (53%) пациентов с пароксизмальной формой и 15 (47%) пациентов с персистирующей формой ФП (рис. 1).

По результатам заключительного контрольного осмотра было выявлено различие по форме заболевания между 1, 2 и 3 группами ($p < 0,001^*$). Попарное сравнение показало различие между 1 и 3 группами ($p < 0,001^*$) и между 2 и 3 группами ($p=0,0132^*$). Различия между группами 1 и 2 было не значимым ($p=0,2018$).

Прогрессирование ФП от пароксизмальной формы к персистирующей различалось между 1 группой (15 (37%) пациентов), 2 группой — 9 (31%) и 3 группой — 2 (6%) ($p=0,0079^*$). При этом значимым различие было между 1 и 3 группами ($p=0,0019^*$) и 2 и 3 группами ($p=0,0119^*$), различие между 1 и 2 группами было незначительным ($p=0,5778$). (рис. 2 и 3).

Регресс аритмии от персистирующей формы к пароксизмальной также продемонстрировал различие между группами ($p=0,0053^*$). В 1 группе обратного развития заболевания не зарегистрировано — 0 (0%), во 2 группе отмечен регресс ФП у 1 пациента (3%), в 3 группе — у 6 пациентов (19%). Однако попарное сравнение групп показало значимое различие лишь при сравнении 1 и 3 групп ($p=0,0058^*$).

Такие показатели, как «Отсутствие динамики по форме ФП» и «Полная свобода от ФП» не показали статистически значимых различий между группами ($p=0,1615$ и $p=0,7655$ соответственно). При этом показатель «Самопроизвольное восстановление синусового ритма» (без проведения аблации) отличался по группам ($p=0,0047^*$): в 1 группе случаев спонтанного восстановления синусового ритма не

зарегистрировано — 0 пациентов (0%), во 2 группе выявлено 2 случая (7%) и в 3 группе — 7 (22%). Однако попарное сравнение групп показало различие только между 1 и 3 группами ($p=0,0023^*$).

Таким образом, исследование продемонстрировало, что пациенты с ожирением, увеличившие массу тела в период наблюдения (группа 1 — 37%) и сохранившие исходную массу тела (группа 2 — 31%), имеют более высокий показатель прогрессирования заболевания с трансформацией пароксизмальной формы ФП в персистирующую, по сравнению с больными, снизившими массу тела, (группа 3) — 6%), несмотря на коррекцию других значимых факторов риска (рис. 2 и 3).

Снижение массы тела было значимым моно- и мультифакторным предиктором регрессии заболевания из персистирующей формы в пароксизмальную (3 группа — 19%, тогда как 1 группа — 0%, 2 группа — 3%). При комплексном анализе пациентов с ожирением, которым удалось добиться снижения массы тела (группа 3), с сопутствующей модификацией других факторов риска, выявлена большая вероятность самопроизвольного восстановления синусового ритма (3 группа — 22%, тогда как 1 группа — 0%, 2 группа — 7%) (рис. 2 и 3).

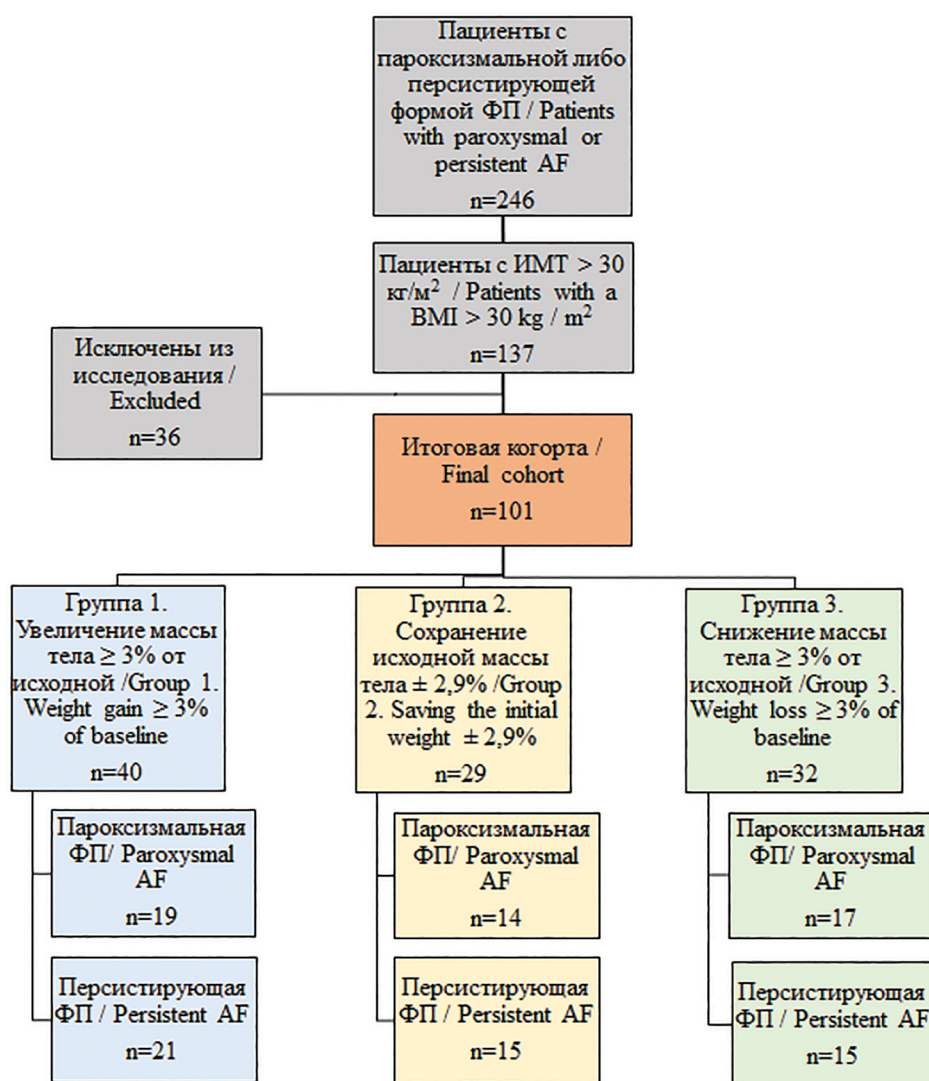


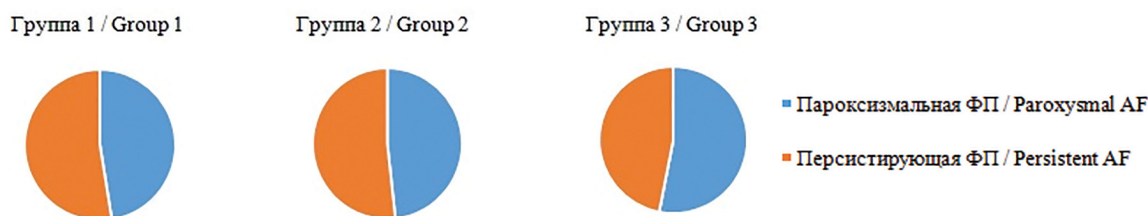
Рисунок 1. Процесс отбора пациентов для исследования. Группы пациентов в зависимости от динамики массы тела. ИМТ — индекс массы тела. ФП — фибрилляция предсердий
Figure 1. The process of selecting patients for the study. Groups of patients depending on the dynamics of body weight. BMI — body mass index. AF — atrial fibrillation

Таблица 1. Характеристики пациентов на момент включения в исследование
Table 1. Characteristics of patients at the time of inclusion in the study

Параметры / Options	Группа 1 / Group 1 (n=40)	Группа 2 / Group 2 (n=29)	Группа 3 / Group 3 (n=32)	Множественное сравнение/Multiple comparison, p	Попарный критерий / Pairwise criterion, p
Возраст / Age	52,0 [45,0; 65,0]	57,0 [47,0; 66,0]	58,5 [51,0; 70,2]	0,3841	1 2 : p=0,2363 1 3 : p=0,0806 2 3 : p=0,3167
Мужской пол / Male, n (%)	31 (78 %)	23 (79 %)	26 (81 %)	0,9267	1 2 : p=0,8572 1 3 : p=0,6970 2 3 : p=0,8491
Рост, см / Height, cm	172,0 [159,8; 177,2]	170,0 [162,0; 178,0]	172,0 [163,0; 178,2]	0,8900	1 2 : p=0,3463 1 3 : p=0,3436 2 3 : p=0,4654
Вес, кг / Weight, kg	98,4 [88,6; 106,8]	102,2 [88,3; 108,6]	99,3 [89,3; 105,7]	0,7052	1 2 : p=0,2042 1 3 : p=0,4977 2 3 : p=0,2721
ИМТ, (кг/м²) / BMI (kg/m²)	33,8 [32,1; 35,8]	34,4 [31,7; 37,2]	32,7 [31,7; 36,1]	0,3880	1 2 : p=0,1761 1 3 : p=0,2572 2 3 : p=0,1017
САД (мм рт.ст.) / SAD (mm Hg st)	142,5 [135,0; 161,2]	139,0 [129,0; 154,0]	144,0 [126,8; 153,0]	0,4500	1 2 : p=0,2075 1 3 : p=0,1082 2 3 : p=0,4086
Форма ФП / AF form					
Пароксизмальная ФП / Paroxysmal AF, n (%)	19 (47 %)	14 (48 %)	17 (53 %)	0,8826	1 2 : p=0,9492
Персистирующая ФП / Persistent AF, n (%)	21 (53 %)	15 (52 %)	15 (47 %)		1 3 : p=0,6353 2 3 : p=0,7052
Факторы риска / Risk factors					
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension, n (%)	31 (78 %)	23 (79 %)	23 (72 %)	0,7700	1 2 : p=0,8572 1 3 : p=0,5839 2 3 : p=0,5007
Сахарный диабет / Diabetes mellitus, n (%)	11 (28 %)	8 (28 %)	10 (31 %)	0,9289	1 2 : p=0,9937 1 3 : p=0,7279 2 3 : p=0,7540
Нарушенная толерантность к глюкозе / Impaired glucose tolerance, n (%)	4 (10 %)	4 (14 %)	3 (9 %)	0,8351	1 2 : p=0,7124 1 3 : p=1,0000 2 3 : p=0,6988
Гиперлипидемия / Hyperlipidemia, n (%)	23 (58 %)	13 (45 %)	9 (28 %)	0,0448*	1 2 : p=0,2983 1 3 : p=0,0127* 2 3 : p=0,1749
Ишемическая болезнь сердца / Coronary heart disease, n (%)	4 (10 %)	4 (14 %)	4 (13 %)	0,8833	1 2 : p=0,7124 1 3 : p=1,0000 2 3 : p=1,0000
Избыточное потребление алкоголя (>140 мл чистого спирта в неделю) / Excessive alcohol consumption (>140 ml of pure alcohol per week), n (%)	9 (23 %)	7 (24 %)	8 (25 %)	0,9682	1 2 : p=0,8736 1 3 : p=0,8040 2 3 : p=0,9378
Курение / Smoking, n (%)	16 (40 %)	15 (52 %)	15 (47 %)	0,6171	1 2 : p=0,3338 1 3 : p=0,5583 2 3 : p=0,7052
Прием медикаментов / Taking medication					
Среднее число применяемых антигипертензивных препаратов / Average number of antihypertensive drugs used	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [0,0; 1,0]	1,0 [0,0; 2,0]	0,7479	1 2 : p=0,2256 1 3 : p=0,3504 2 3 : p=0,3638
Среднее число применяемых антиаритмических препаратов / Average number of antiarrhythmic drugs used	1,0 [1,0; 1,0]	1,0 [0,0; 2,0]	1,0 [0,0; 1,0]	0,7960	1 2 : p=0,2812 1 3 : p=0,2923 2 3 : p=0,4662
EHRA score	2,5 [2,0; 3,0]	2,5 [2,5; 3,0]	2,5 [2,4; 3,0]	0,8687	1 2 : p=0,4665 1 3 : p=0,3219 2 3 : p=0,3299

Примечание: Данные представлены в виде: «Me [Q1; Q3]» и «количество (доля в %)». ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, ФП — фибрилляция предсердий, EHRA score — выраженность симптомов ФП по классификации Европейской ассоциации сердечного ритма (European heart rhythm association) [8]
Note: The data is presented as: “Me [Q1; Q3]” and “quantity (percentage share)”. BMI — body mass index, SAD-systolic blood pressure, AF-atrial fibrillation, EHRA score-severity of AF symptoms according to the classification of the European Heart Rhythm Association [8]

Форма заболевания на момент включения в исследование / Form of the disease at the time of inclusion in the study



Динамика по форме заболевания / Dynamics in the form of the disease

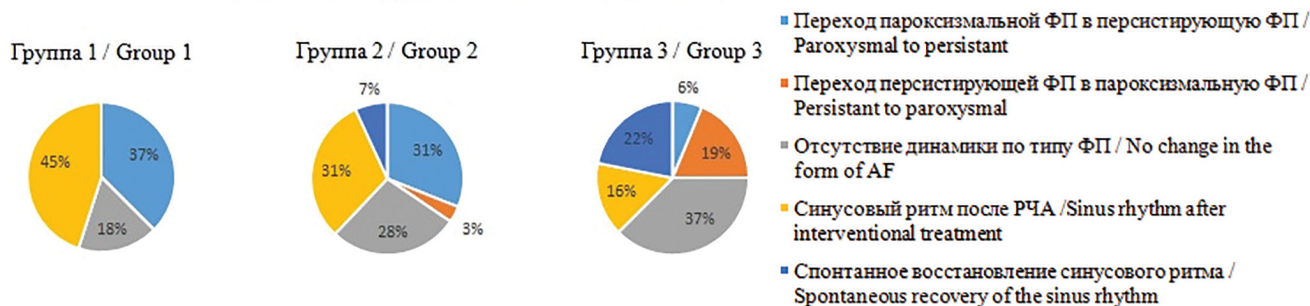


Рисунок 2. Изменение формы заболевания в динамике

Figure 2. Changing the form of the disease in dynamics

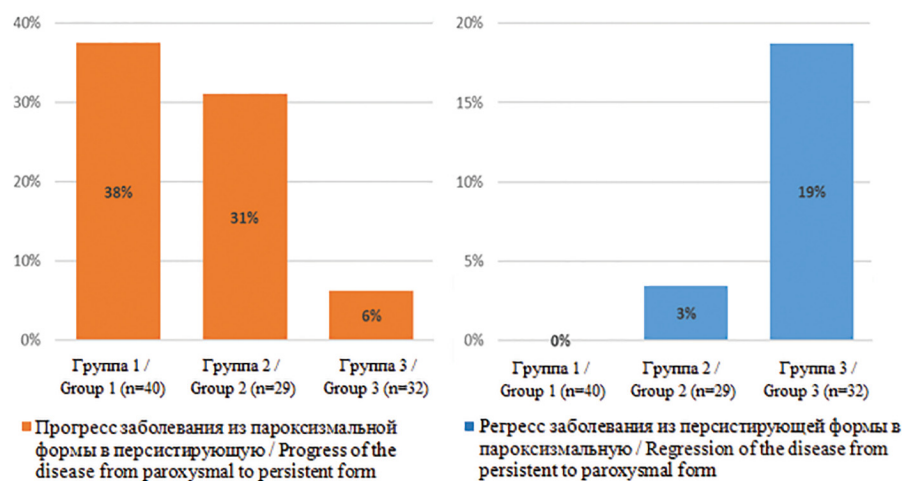


Рисунок 3. Зависимость прогрессирования заболевания от изменения массы тела

Figure 3. Dependence of disease progression on changes in body weight

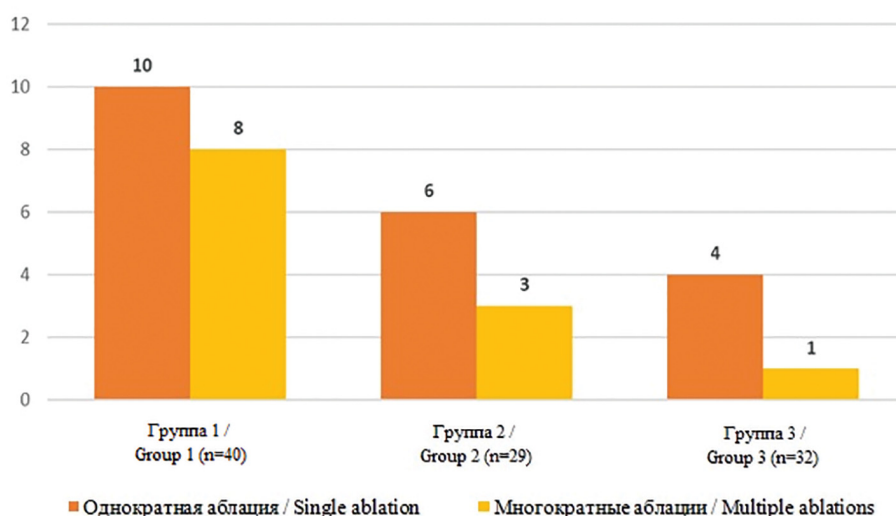
Рисунок 4. Интервенционное лечение с достижением синусового ритма, потребность в повторных вмешательствах (однократная абляция: $p=0,4128$, многократные абляции: $p=0,0851$)Figure 4. Interventional treatment with the achievement of sinus rhythm, the need for repeated interventions (single ablation: $p=0.4128$, multiple ablation: $p=0.0851$)

Таблица 2. Эффект динамики массы тела на изменение формы заболевания и кратность интервенционного лечения
Table 2. The effect of body weight dynamics on the change in the form of the disease and the frequency of interventional treatment

Параметры / Options	Группа 1 / Group 1 (n=40)			Группа 2 / Group 2 (n=29)			Группа 3 / Group 3 (n=32)			Значение / value p	
	Исходное значение / Initial value	Заключительное значение / Final value	Значение / Value p	Исходное значение / Initial value	Заключительное значение / Final value	Значение / Value p	Исходное значение / Initial value	Заключительное значение / Final value	Значение / Value p	Исходное значение / Initial value	Заключительное значение / Final value
ИМТ, (кг/м²)/ BMI (kg/m²)	33,8 [32,1; 35,8]	38,1 [35,5; 39,9]	<0,001*	34,4 [31,7; 37,2]	35,1 [32,2; 36,9]	0,4260	32,7 [31,7; 36,1]	30,3 [28,8; 34,2]	0,0011*	1 2 3: p=0,3880 1 2: p=0,1761 1 3: p=0,2572 2 3: p=0,1017	1 2 3:p<0,001* 1 2: p<0,001* 1 3: p<0,001* 2 3: p<0,001*
	142,5 [135,0; 161,2]	129,0 [120,2; 134,5]	<0,001*	139,0 [129,0; 154,0]	132,0 [120,0; 140,0]	0,0046*	144,0 [126,8; 153,0]	126,0 [115,8; 132,8]	0,0001*	1 2 3: p=0,4500 1 2: p=0,2075 1 3: p=0,1082 2 3: p=0,4086	1 2 3:p=0,2327 1 2: p=0,1548 1 3: p=0,1912 2 3: p=0,0505
Нормальное давление (ниже 140 мм рт. ст.) / Normal pressure (below 140 mm Hg), n (%)	19 (48%)	35 (88%)	0,0001*	15 (52%)	20 (69%)	0,1722	14 (44%)	30 (94%)	<0,001*	1 2 3: p=0,8236 1 2: p=0,7290 1 3: p=0,7510 2 3: p=0,5334	123:p=0,0228* 1 2: p=0,0588 1 3: p=0,2215 2 3: p=0,0119*
	98,4 [88,6; 106,8]	110,5 [97,5; 118,2]	<0,001*	102,2 [88,3; 108,6]	99,3 [87,9; 109,6]	0,5377	99,3 [89,3; 105,7]	90,7 [82,4; 98,2]	<0,001*	1 2 3: p=0,8236 1 2: p=0,3463 1 3: p=0,3436 2 3: p=0,4654	123: p<0,001* 1 2:p=0,0241* 1 3: p<0,001* 2 3: p=0,0106*
Среднее число применяемых антигипертензивных препаратов/ Average number of antihypertensive drugs used	1,0 [1,0; 2,0]	2,0 [1,8; 3,0]	0,0002*	1,0 [0,0; 1,0]	2,0 [2,0; 2,0]	0,0010*	1,0 [0,0; 2,0]	0,5 [0,0; 1,0]	0,0035*	1 2 3: p=0,7479 1 2: p=0,2256 1 3: p=0,3504 2 3: p=0,3638	1 2 3:p=0,4500 1 2:p=0,0060* 1 3: p<0,001* 2 3: p<0,001*
	1,0 [1,0; 1,0]	1,0 [0,0; 1,0]	0,0113*	1,0 [0,0; 2,0]	1,0 [0,0; 1,0]	0,0579	1,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 1,0]	0,0014*	1 2 3: p=0,7960 1 2: p=0,2812 1 3: p=0,2923 2 3: p=0,4662	1 2 3:p=0,0672 1 2: p=0,2083 1 3: p=0,0107* 2 3: p=0,864
EHRA score	2,5 [2,0; 3,0]	2,5 [2,4; 3,0]	0,4917	2,5 [2,5; 3,0]	2,5 [2,0; 3,0]	0,4541	2,5 [2,4; 3,0]	2,0 [1,0; 2,0]	<0,001*	1 2 3: p=0,8687 1 2: p=0,4665 1 3: p=0,3219 2 3: p=0,3299	1 2 3 p<0,001* 1 2:p=0,1680 1 3:p<0,001* 2 3:p<0,001*
	Форма ФП / AF form										
Пароксизмальная ФП / Paroxysmal AF, n (%)	19 (47%)	-	-	14 (48%)	-	-	17 (53%)	-	-	1 2 3: p=0,8826 1 2: p=0,9492 1 3: p=0,6353 2 3: p=0,7052	
Персистирующая ФП/ Persistent AF, n (%)	21 (53%)	-	-	15 (52%)	-	-	15 (47%)	-	-		

Параметры / Options	Группа 1 / Group 1 (n=40)			Группа 2 / Group 2 (n=29)			Группа 3 / Group 3 (n=32)			Значение / value p	
	Исходное значение / Initial value	Заключительное значение / Final value	Значение / Value p	Исходное значение / Initial value	Заключительное значение / Final value	Значение / Value p	Исходное значение / Initial value	Заключительное значение / Final value	Значение / Value p	Исходное значение / Initial value	Заключительное значение / Final value
Переход пароксизмальной ФП в персистирующую ФП / Transition of paroxysmal AF to persistent AF, n (%)	-	15 (38%)	-	-	9 (31%)	-	-	2 (6%)	-	-	-
											123:p=0,0079*
											1 2 : p=0,5778
											1 3 :p=0,0019*
Переход персистирующей ФП в пароксизмальную ФП / Transition of persistent AF to paroxysmal AF, n (%)	-	0 (0%)	-	-	1 (3%)	-	-	6 (19%)	-	-	-
											123:p=0,0053*
											1 2 : p=0,4203
											1 3 :p=0,058*
Отсутствие динамики по форме ФП / Lack of dynamics in the form of AF, n (%)	-	7 (18%)	-	-	8 (28%)	-	-	12 (37%)	-	-	-
											2 3 : p=0,1064
											1 2 3:p=0,1615
											1 2 : p=0,3160
Восстановление синусового ритма: самопроизвольно или в результате интервенционного лечения / Restoration of sinus rhythm: spontaneous or as a result of interventional treatment	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
											1 3 : p=0,0557
											2 3 : p=0,4101
Полная свобода от ФП / Complete freedom from AF, n (%)	-	18 (45%)	-	-	11 (38%)	-	-	12 (37%)	-	-	-
											1 2 3:p=0,7655
											1 2 : p=0,5571
											1 3 : p=0,5212
Катетерная абляция / Catheter ablation, n (%)	-	18 (45%)	-	-	9 (31%)	-	-	5 (16%)	-	-	-
											2 3 : p=0,9723
											123:p=0,0287*
											1 2 : p=0,2407
Без абляции / Without ablation, n (%)	-	0 (0%)	-	-	2 (7%)	-	-	7 (22%)	-	-	-
											1 3 :p=0,0079*
											2 3 : p=0,1529
											123:p=0,0047*
Однократная абляция / Single ablation, n (%)	-	10 (25%)	-	-	6 (21%)	-	-	4 (13%)	-	-	-
											1 2 3:p=0,4128
											1 2 : p=0,6754
											1 3 : p=0,1830
Множократные абляции / Multiple ablations, n (%)	-	8 (20%)	-	-	3 (10%)	-	-	1 (3%)	-	-	-
											2 3 : p=0,4961
											1 2 3:p=0,0851
											1 2 : p=0,3359
											1 3 :p=0,0374*
											2 3 : p=0,3385

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, ФП — фибрилляция предсердий, EHRA score — выраженность симптомов ФП по классификации Европейской ассоциации сердечного ритма (European heart rhythm association) [8]
Note: BMI — body mass index, SAD-systolic blood pressure, AF-atrial fibrillation, EHRA score-severity of AF symptoms according to the classification of the European Heart Rhythm Association [8]

Влияние динамики массы тела на потребность в приеме антиаритмических препаратов

На момент включения в исследование различий по количеству принимаемых антиаритмических средств между группами выявлено не было ($p=0,7960$). Для контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС) пациентами всех групп принимались β -адреноблокаторы или недигидропиридиновые антагонисты кальция, а для контроля синусового ритма — некоторыми пациентами принимались антиаритмические препараты III класса по классификации Vaughan-Williams в модификации D.Harrison. В частности, амиодарон и соталол принимали 9 (23 %) пациентов в 1 группе, 6 (21 %) — во 2 группе и 7 (22 %) — в 3 группе.

За период исследования в 1 ($p=0,0113^*$) и 3 ($p=0,0014^*$) группах выявлено снижение потребности в использовании антиаритмических средств, что, вероятно, было связано с высокой частотой восстановления синусового ритма с помощью интервенционных процедур в 1 группе и самопроизвольным восстановлением синусового ритма в 3 группе. Во 2 группе существенно снижения количества принимаемых антиаритмических средств не продемонстрировано ($p=0,0579$).

На момент окончания исследования значимого различия в использовании пациентами разных групп антиаритмических средств не отмечено ($p=0,0672$). Однако попарное сравнение групп показало статистически значимое различие между 1 и 3 группами ($p=0,0107^*$) (табл. 2).

Влияние динамики массы тела на контроль артериального давления

Во всех группах к окончанию исследования удалось добиться хорошего контроля артериального давления. Число пациентов, достигших целевого уровня систолического и диастолического АД ниже 140 и 90 мм рт. ст. соответственно, составило 34 (85 %) человека — в 1 группе, 25 (86,2 %) человек — во 2 группе и 27 (84,4 %) человек — в 3 группе. Однако было отмечено, что пациентам из 1 и 2 групп для достижения целевых значений артериального давления потребовалось увеличить количество принимаемых антигипертензивных препаратов с 1 до 2 ($p=0,0002^*$ и $p=0,0010^*$, соответственно), тогда как в группе пациентов, добившихся снижения массы тела более чем на 3 % (группа 3), количество принимаемых антигипертензивных препаратов удалось уменьшить по сравнению с исходными показателями ($p=0,0035^*$) (табл. 2).

Влияние динамики массы тела на выраженность симптомов заболевания

Всем участникам на момент включения в исследование определен класс выраженности симптомов ФП по модифицированной шкале EHRA. Медианное значение данного показателя было сопоставимо во всех группах и составило 2,5 [2,0; 3,0] в первой группе пациентов, 2,5 [2,5; 3,0] — во второй группе и 2,5 [2,4; 3,0] — в третьей ($p=0,8687$). При финальном контрольном осмотре (36 месяцев) у всех пациентов был повторно определен

класс EHRA. При этом существенное снижение среднего значения выраженности симптомов заболевания было зафиксировано только в 3 группе пациентов, продемонстрировавших снижение массы тела ≥ 3 % от исходной ($p < 0,001^*$) (табл. 2).

Влияние динамики массы тела на потребность в интервенционном лечении

Частота восстановления синусового ритма с помощью интервенционного лечения отличалась в разных группах ($p=0,0287^*$). Так, в 1 группе пациентов синусовый ритм после проведения катетерной абляции зарегистрирован у 18 (45 %) человек, из них повторные вмешательства выполнены у 8 (20 %) пациентов. Во 2 группе синусовый ритм после катетерной абляции был достигнут у 9 (31 %) пациентов, из них повторные вмешательства потребовались 3 (10 %) пациентам. Наименьшая потребность в интервенционном лечении отмечена в 3 группе участников: синусовый ритм с помощью катетерной абляции был восстановлен у 5 (16 %) пациентов, при этом необходимость во множественной абляции зафиксирована у 1 (3 %) пациента. Однако, попарное сравнение групп показало значимое различие применения интервенционного лечения только между 1 и 3 группами ($p=0,0079^*$).

При увеличении массы тела возрастает потребность в проведении интервенционного лечения, однако существенных различий кратности проведения манипуляции в группах не выявлено (однократная абляция: $p=0,4128$, многократные абляции: $p=0,0851$). При попарном сравнении групп на предмет необходимости проведения множественной абляции статистически значимой была разница между 1 и 3 группами ($p=0,0374^*$) (рис. 4).

Обсуждение

Настоящее исследование рассматривает взаимосвязь динамики массы тела и прогрессирования ФП у пациентов с ожирением. Результаты исследования позволяют предположить, что снижение массы тела не только уменьшает выраженность симптомов ФП, но также способно привести к обратному развитию заболевания: трансформации персистирующей формы ФП в пароксизмальную, либо восстановлению синусового ритма на неопределенно длительный срок.

ФП — заболевание, которое стремится к прогрессированию у большинства пациентов. Так, пароксизмальная форма переходит в персистирующую, а затем и в постоянную [10-12]. Это происходит за счет существующих динамических адаптивных изменений миокарда предсердий, так называемого структурного (электрического) ремоделирования, которое не только снижает вероятность восстановления синусового ритма и поддерживает существующую ФП, но и приводит к возникновению все новых пароксизмов, «ФП поддерживает ФП» [12, 13]. Структурное ремоделирование вызывает электрическую диссоциацию (локальную неоднородность проводимости), депрессию процессов реполяризации

и делает возможным запуск нескольких малых очагов циркуляции возбуждения (микро re-entry), которые стабилизируют аритмию, а также обеспечивают поддержание длинноволновых петель. Выраженность процессов ремоделирования предсердий, в свою очередь, определяет резистентность аритмии к лекарственному и интервенционному лечению [14-16]. Даже у пациентов с единичным срывом ритма были выявлены структурные и функциональные изменения предсердий [17].

Успешное интервенционное лечение само по себе не предотвращает развитие ремоделирования миокарда [18]. Это свидетельствует о первичной роли аритмогенного субстрата в развитии ФП, в формирование которого свой вклад вносят неадекватное лечение и отсутствие коррекции модифицируемых факторов риска [19]. К наиболее значимым факторам риска ФП относятся такие кардиальные факторы, как артериальная гипертензия и сердечная недостаточность, а также некардиальные факторы, среди которых сахарный диабет, ожирение, синдром обструктивного апноэ сна [20, 21].

Ожирение является основным модифицируемым фактором риска ряда хронических заболеваний, включая сахарный диабет 2 типа и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [22]. В дополнение к влиянию ожирения на формирование субстрата аритмии, ассоциированных состояний и в ряде случаев патогенетически обусловленных ожирением заболеваний (артериальная гипертензия, синдром обструктивного апноэ сна, сахарный диабет 2 типа, дислипидемия и другие), была выявлена независимая роль ожирения в аритмогенезе [23, 24]. Неудивительно, что экспоненциальное увеличение случаев ФП совпадает с ростом распространенности ожирения. Установленная взаимосвязь ожирения и ФП в контексте резкого увеличения распространенности данного заболевания определила актуальность идентификации патогенетических механизмов, лежащих в ее основе. Наряду с повышенной жировой инфильтрацией предсердий, ожирение приводит к формированию диастолической дисфункции левого желудочка, повышению симпатической активности и увеличению интенсивности воспаления [8]. На настоящий момент роль ожирения в качестве аритмогенного субстрата остается недооцененной.

Результаты настоящего исследования позволяют предположить, что ожирение негативно влияет на эффективность терапии антиаритмическими препаратами и успешность интервенционного лечения. Значимое снижение массы ($\geq 3\%$ от исходной), наряду с модификацией других факторов риска, благоприятно воздействует на течение заболевания, может приводить к его обратному развитию и восстановлению у некоторых пациентов синусового ритма на неопределенно длительный срок. У пациентов, принимающих антиаритмические препараты, ФП гораздо реже прогрессирует в более стойкие формы по сравнению с пациентами, которым выбрана стратегия контроля частоты сердечных сокращений [25].

В настоящем исследовании было показано, что снижение массы тела было связано со снижением потребности в катетерной аблации и ее кратности, а также в использовании антиаритмических средств.

Признание ФП прогрессирующим заболеванием, в основе которого лежит динамическое ремоделирование миокарда под воздействием факторов риска, требует раннего и агрессивного вмешательства в отношении массы тела и других модифицируемых факторов риска. Своевременная коррекция факторов риска становится крайне актуальной для современной медицины в условиях растущей эпидемии ожирения и ФП. Управление факторами риска снижает темпы прогрессирования заболевания и улучшает долгосрочные перспективы сохранения синусового ритма.

Настоящее исследование вносит свой вклад в доказательную базу необходимости эффективной модификации факторов риска, которая имеет стратегическое значение как в качестве первичной, так и вторичной профилактики ФП.

Ограничением исследования следует признать достаточно небольшой размер выборки.

Заключение

ФП — прогрессирующее заболевание. Устойчивое ожирение и сопутствующее увеличение массы тела ассоциированы с ускоренным прогрессированием заболевания от пароксизмальной формы к персистирующей. Однако результаты настоящего исследования указывают на то, что снижение массы тела играет сдерживающую роль в отношении процессов электрофизиологического ремоделирования миокарда и даже способствует реверсии персистирующей формы ФП в пароксизмальную, с потенциальной возможностью восстановления синусового ритма на неопределенно длительный срок.

В этой связи снижение массы тела выступает, безусловно, в качестве перспективной терапевтической стратегии в комплексном лечении пациентов с ФП. Другим важным аспектом является, на наш взгляд, необходимость учета факта снижения массы тела в качестве вероятного предиктора успешности интервенционного лечения на этапе планирования проведения последнего.

Вклад авторов:

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

Е.А. Праскурничий (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9523-5966>): разработка концепции и дизайна, сбор, анализ и интерпретации данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации, ответственный за все аспекты работы вклад автора в разработку концепции и дизайна

О.И. Морозова (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0366-4764>): сбор, анализ и интерпретации данных, подготовка рукописи, ответственный за все аспекты работы

Author Contribution:

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

Praskurnichiy E.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9523-5966>): concept and design development, collection, analysis and interpretation

tation of data, validation of important intellectual content, final approval of the manuscript for publication, responsible for all aspects of the work
O.I. Morozova (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0366-4764>): collection, analysis and interpretation of data, preparation of the manuscript, responsible for all aspects of the work

Список литературы/References:

- Филатов А.Г., Тарашвили Э.Г. Эпидемиология и социальная значимость фибрилляции предсердий. *Анналы аритмологии*. 2012; 9(2): 5-13.
Filatov A.G., Tarashvili E.G. Epidemiology and social significance of atrial fibrillation. *Annals of Arrhythmology*. 2012; 9(2): 5-13 [in Russian].
- Nabauer M, Gerth A, Limbourg T. et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace*. 2008; 11(4): 423-434. doi: 10.1093/europace/eun369.
- Tsang TS, Barnes ME, Miyasaka Y. et al. Obesity as a risk factor for the progression of paroxysmal to permanent atrial fibrillation: a longitudinal cohort study of 21 years. *Eur Heart J*. 2008; 29(18): 2227-2233. doi: 10.1093/eurheartj/ehn324.
- Wong CX, Sullivan T, Sun MT et al. Obesity and the Risk of Incident, Post Operative, and Post-Ablation Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of 626 603 Individuals in 51 Studies. *JACC Clinical electrophysiology*. 2015; 1(3): 139-152. doi: 10.1016/j.jacep.2015.04.004.
- Голухова Е.З., Громова О.И., Булаева Н.И. и др. Эпикардальный жир и фибрилляция предсердий: роль про-фиброгенных медиаторов. *Кардиология*. 2018; 58(7): 59-65. doi.org/10.18087/cardio.2018.7.10145.
Golukhova E.Z., Gromova O.I., Bulaeva N.I., etc. Epicardial fat and atrial fibrillation: the role of profibrogenic mediators. *Cardiology*. 2018; 58(7): 59-65. doi.org/10.18087/cardio.2018.7.10145 [in Russian].
- Abed HS, Wittert GA, Leong DP, et al. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 310(19): 2050-2060. doi: 10.1001/jama.2013.280521.
- Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64(21): 2222-2231. doi: 10.1016/j.jacc.2014.09.028.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021; 42(5): 373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(25): 2985-3023. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.004.
- de Vos CB, Pisters R, Nieuwlaet R. et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(8): 725-731. doi: 10.1016/j.jacc.2009.11.040.
- Schotten U, Verheule S, Kirchhof P. et al. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev*. 2011; 91(1): 265-325. doi: 10.1152/physrev.00031.2009.
- Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации Мини-стерства здравоохранения Российской Федерации. Москва. 2020; 1-185.
- Arakelyan M.G., Bokeria L.A., Vasilyeva E.Yu. et al. Atrial fibrillation and flutter. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow. 2020; 1-185. [in Russian].
- Nattel S, Harada M. Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(22): 2335-2345. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.555.
- Kannel WB, Abbott RD, Savage DD. et al. Coronary heart disease and atrial fibrillation: The Framingham Study, *AM Heart J*. 1983; 106(2): 389-396. doi: 10.1016/0002-8703(83)90208-9.
- Голицын С.П., Панченко Е.П., Кропачева Е.С. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. *Евразийский кардиологический журнал*. 2019; (4): 4-85.
Golitsyn S.P., Panchenko E.P., Kropacheva E.S., et al. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. *Eurasian Journal of Cardiology*. 2019; (4):4-85 [in Russian].
- Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y.H. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010; 31(19): 2369-2429. doi: 10.1093/eurheartj/ehq278.
- Stiles MK, John B, Wong CX. et al. Paroxysmal lone atrial fibrillation is associated with an abnormal atrial substrate: characterizing the "second factor". *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53(14): 1182-91. doi: 10.1016/j.jacc.2008.11.054.
- Teh AW, Kistler PM, Lee G. et al. Long-term effects of catheter ablation for lone atrial fibrillation: progressive atrial electroanatomic substrate remodeling despite successful ablation. *Heart Rhythm*. 2012;9(4):473-480. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.11.013.
- Li D, Fareh S, Leung TK, Nattel S. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation*. 1999; 100(1): 87-95. doi: 10.1161/01.cir.100.1.87.
- Ревишвили А.Ш., Рзаев Ф.Г., Горев М.В. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Клинические рекомендации. Москва. 2017; 201с.
Revishvili A.Sh., Rzaev F.G., Gorev M.V. et al. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Clinical recommendations. Moscow. 2017; 201p [in Russian].
- Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Глухова Е.З. и др. Фибрилляция предсердий. Клинические рекомендации. Москва. 2017; 65с.
Bokeria L.A., Bokeria O.L., Glukhova E.Z. et al. Atrial fibrillation. Clinical recommendations. Moscow. 2017; 65p [in Russian].
- Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., и др. Ожирение. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Москва. 2020; 43с.
Dedov I.I., Mokrysheva N.G., Melnichenko G.A. et al. Obesity. Clinical recommendations. Moscow. 2020; 43p [in Russian].
- Garvey W.T., Mechanick J.I., Brett E.M. et al. Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocrine Practice*. 2016; 22(3): 1-203.
- Auer J. Fat: an emerging player in the field of atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2016; 38(1): 62-65. doi: 10.1093/eurheartj/ehw013.
- De Vos CB, Breithardt G, Camm AJ. et al. Progression of atrial fibrillation in the REgistry on Cardiac rhythm disORDers assessing the control of Atrial Fibrillation cohort: clinical correlates and the effect of rhythm-control therapy. *Am Heart J*. 2012; 163(5): 887-893. doi: 10.1016/j.ahj.2012.02.015.

