

## ДИСЛИПИДЕМИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК, НАХОДЯЩИХСЯ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

Алламова Г.Г., Дыгун О.Д., Волкова А.Р., Карунная А.В., Есаян А.М., Лукичев Б.Г., Галкина О.В., Левыкина Е.Н.

*ФГБОУ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург, e-mail: gulbahara1991@mail.ru*

**Цель исследования:** изучить показатели липидного обмена у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек на программном гемодиализе с учетом функционального состояния щитовидной железы. В исследование включено 77 больных с терминальной стадией хронической болезни почек на программном гемодиализе, среди них 25 женщин (32,5%) и 52 мужчины (67,5%). Средний возраст составил  $54,0 \pm 16,0$  лет, медиана стажа гемодиализа составила 50,0 [22,0 – 110,0] мес. Всем больным определяли уровни тиреотропного гормона, свободного трийодтиронина и свободного тироксина, общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой плотности, липопротеинов очень низкой плотности, липопротеинов низкой плотности, коэффициента атерогенности, липопротеина (а), аполипопротеина А1, аполипопротеина В, отношение аполипопротеин В/аполипопротеин А1. В подгруппе мужчин с повышенным уровнем тиреотропного гормона содержание аполипопротеина В было значимо выше по сравнению с подгруппой мужчин с нормальным уровнем тиреотропного гормона ( $0,64 \pm 0,22$  и  $0,50 \pm 0,16$  г/л,  $p = 0,032$ ). Содержание аполипопротеина В в группе женщин с терминальной стадией хронической болезни почек на программном гемодиализе, не получавших статины, было значимо выше у пациенток с синдромом «низкого Т<sub>3</sub>» ( $0,80 \pm 0,27$  и  $0,55 \pm 0,24$ ,  $p = 0,041$ ). Снижение функциональной активности щитовидной железы, характеризующееся повышением уровня тиреотропного гормона и развитием синдрома «низкого Т<sub>3</sub>», играет значительную роль в формировании атерогенной дислипидемии у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек на программном гемодиализе. Этот механизм связан с повышением уровня аполипопротеина В, что указывает на увеличение количества мелких плотных частиц липопротеинов низкой плотности. Эти частицы эффективно не распознаются рецепторами клеток печени, что препятствует их адекватной элиминации и способствует накоплению в сосудистой стенке. Таким образом, несмотря на нормальные уровни липидов в крови у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек на программном гемодиализе, изменения в качественном составе липидных частиц могут ускорять процессы атерогенеза, увеличивая риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: дислипидемия, гемодиализ, терминальная стадия хронической болезни почек.

## DYSLIPIDEMIA IN PATIENTS WITH END-STAGE CHRONIC KIDNEY DISEASE UNDERGOING PROGRAMMED HEMODIALYSIS, CONSIDERING THE FUNCTIONAL STATE OF THE THYROID GLAND

Allamova G.G., Dygun O.D., Volkova A.R., Karunnaya A.V., Yesayan A.M., Lukichev B.G., Galkina O.V., Levykina E.N.

*FGBOU VO «The Pavlov First Saint Petersburg State Medical University», Saint Petersburg, e-mail: gulbahara1991@mail.ru*

**Objective:** To study blood lipid spectrum parameters in patients with end-stage chronic kidney disease on programmed hemodialysis, considering the functional state of the thyroid gland. The study included 77 patients with end-stage chronic kidney disease on programmed hemodialysis, among them 25 women (32.5%) and 52 men (67.5%). The average age was  $54.0 \pm 16.0$  years, and the median length of hemodialysis was 50.0 [22.0 – 110.0] months. All patients were assessed for levels of thyroid-stimulating hormone, free triiodothyronine and free thyroxine, total cholesterol, triglycerides, high density lipoproteins, very low-density lipoproteins, low density lipoproteins, atherogenic coefficient, lipoprotein (a), apolipoprotein A1, apolipoprotein B, apolipoprotein B/apolipoprotein A1 ratio. In the subgroup of men with elevated thyroid-stimulating hormone levels, the content of apolipoprotein B was significantly higher compared with the subgroup of men with normal thyroid-stimulating hormone levels ( $0.64 \pm 0.22$  vs.  $0.50 \pm 0.16$  g/l,  $p = 0.032$ ). The content of apolipoprotein B in the group of women with end-stage chronic kidney disease on programmed hemodialysis who did not receive statins was significantly higher in patients with «low T<sub>3</sub>» syndrome ( $0.80 \pm 0.27$  vs  $0.55 \pm 0.24$ ,  $p = 0.041$ ). A decrease in the functional activity of the thyroid gland, characterized by an increase in thyroid-stimulating hormone levels and the

development of «low T<sub>3</sub>» syndrome, plays a significant role in the formation of atherogenic dyslipidemia in patients with end-stage chronic kidney disease on programmed hemodialysis. This mechanism is associated with an increase in apolipoprotein B levels, which indicates an increase in the number of small dense low density lipoproteins particles. These particles are not effectively recognized by liver cell receptors, which prevents their adequate elimination and promotes accumulation in the vascular wall. Thus, despite normal blood lipid levels in patients with end-stage chronic kidney disease on programmed hemodialysis, changes in the qualitative composition of lipid particles can accelerate the processes of atherogenesis, increasing the risk of developing cardiovascular complications.

---

Keywords: dyslipidemia, hemodialysis, end-stage renal disease.

Хроническая болезнь почек (ХБП) является значимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые остаются основной причиной смертности среди пациентов с ХБП. Одним из критических аспектов управления ХБП является контроль липидного спектра крови, поскольку дислипидемия тесно связана с прогрессированием почечной недостаточности и увеличением риска кардиоваскулярных осложнений [1]. Дислипидемия при ХБП характеризуется рядом специфических изменений в липидном профиле, которые изменяются в зависимости от стадии заболевания. Эти изменения включают нормальные или сниженные уровни общего холестерина (ОХ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), а также повышение уровней триглицеридов (ТГ) и нормальные или пониженные уровни липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [2]. Особенно выражены изменения в липидном спектре у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек (тсХБП), которые находятся на программном гемодиализе (ПГД). У этих пациентов часто наблюдается увеличение количества мелких плотных липопротеинов низкой плотности. Эти частицы считаются особенно атерогенными [3].

Липопротеины различаются между собой различным содержанием аполипопротеинов (Апо). Апо являются интегральными белками на поверхности липидных частиц и осуществляют взаимодействие между липидными частицами и соответствующими рецепторами. В патогенезе атеросклероза АпоВ-содержащие липопротеины являются наиболее атерогенными (за исключением хиломикрон), а АпоА1-содержащие липопротеины обладают антиатерогенными свойствами [4; 5].

У пациентов с тяжелой формой ХБП частицы ЛПНП и ЛПВП часто модифицируются в результате окислительного процесса, что приводит к образованию небольших липопротеинов и повышенному образованию окисленных ЛПНП [5]. Концентрация ЛПНП долгие годы была главным показателем в оценке сердечно-сосудистого риска (ССР) и главной мишенью для лечения [6]. Содержание АпоВ отражает количество мелких плотных частиц у больных тсХБП на ПГД и является прогностическим фактором сердечно-сосудистого риска [7]. Исследование INTERHEART показало, что повышенное отношение АпоВ/АпоА1 указывает на дисбаланс между атерогенными и антиатерогенными липопротеинами, что

делает его более чувствительным индикатором метаболических нарушений, связанных с риском сердечно-сосудистых заболеваний, чем измерения в стандартной липидограмме [8].

Липопротеин (а) (Лп(а)) является одним из важнейших генетически детерминированных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Этот уникальный класс липопротеинов обладает структурными и функциональными особенностями, которые существенно отличают его от других липопротеинов и определяют его роль в атерогенезе. В частности, Лп(а) структурно похож на ЛПНП, но содержит дополнительный белок Лп(а), что придает ему дополнительные атерогенные свойства. У пациентов с ХБП часто встречаются серьезные нарушения метаболизма Лп(а) [9]. Эти нарушения особенно заметны у пациентов, находящихся на ПГД, где повышение уровня липидов часто ассоциируется с так называемым катаболическим блоком. В условиях уремии наблюдается снижение активности ферментов, ответственных за метаболизм липопротеинов. Это приводит к уменьшению способности липидных частиц адекватно взаимодействовать с клеточными рецепторами, что, в свою очередь, замедляет их клиренс из кровотока [10]. Измененные липидные частицы, не узнаваемые соответствующими рецепторами, длительно циркулируют в кровотоке, поглощаются макрофагами и аккумулируются в субэндотелиальном пространстве сосудистой стенки, где способствуют образованию пенных клеток и атеросклеротических бляшек. Гиполипидемическая терапия у больных с тсХБП на ПГД осуществляется по общим правилам. Большинство специалистов склоняются к мнению, что начинать терапию статинами во время гемодиализа не рекомендуется из-за отсутствия достаточных доказательств их эффективности и безопасности в этой популяции [11].

В контексте тсХБП у пациентов, находящихся на программном гемодиализе ПГД, дисфункция щитовидной железы выступает как значимый фактор, влияющий на метаболизм липидов. Тиреоидные гормоны играют ключевую роль в регуляции экспрессии генов, ответственных за синтез и активность ферментов, участвующих в обмене липидов, что делает этот аспект особенно важным для исследования [12]. Тиреоидные гормоны напрямую влияют на функционирование ЛПНП и аполипопротеин В (АпоВ), а также на экспрессию рецепторов ЛПНП. Уровень экспрессии этих рецепторов на клеточных мембранах регулируется тиреоидными гормонами, что в норме способствует адекватной элиминации атерогенных ЛПНП из кровотока [12]. Однако при дисфункции щитовидной железы процесс этот нарушается, что ведет к повышению уровней ОХ и ЛПНП в крови. Интересное наблюдение было сделано в отношении стеролсвязывающего регуляторного белка-2, активность которого также регулируется тиреоидными гормонами [13]. Исследования показали, что активация экспрессии гена рецептора ЛПНП может быть опосредована через стеролсвязывающий

регуляторный белок-2, что, в свою очередь, способствует нормализации уровней холестерина в крови. Это открытие предоставляет потенциальную возможность для разработки новых терапевтических подходов, направленных на корректировку липидного профиля через модуляцию активности стеролсвязывающего регуляторного белка-2 у пациентов с тсХБП на ПГД. Вклад тиреоидной дисфункции в нарушения липидного обмена у данной категории пациентов до сих пор остается мало изученным, и эффективные лечебные стратегии еще не разработаны. В связи с этим изучение взаимосвязи функционального состояния щитовидной железы и липидного спектра у пациентов с тсХБП на ПГД представляется крайне важным для оптимизации терапевтических подходов и улучшения прогноза для этой группы больных.

**Цель исследования:** изучить параметры липидного спектра крови у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек на программном гемодиализе с учетом функционального состояния щитовидной железы.

### **Материалы и методы исследования**

В исследование включены 77 пациентов с тсХБП на ПГД. Женщины составляли 32,5% (n=25), в то время как мужчины - 67,5% (n=52). Возраст участников исследования варьировал от 24 до 92 лет, со средним возрастом в общей группе  $54,0 \pm 16,0$  лет. Средний возраст женщин составил  $55,0 \pm 14,0$  лет, а мужчин -  $54,0 \pm 17,0$  лет. Все включенные в исследование пациенты наблюдались в условиях отделения гемодиализа научно-исследовательского института нефрологии научно-клинического исследовательского центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (НИИ нефрологии НКЦ ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России) в 2023 году. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Университета. Все пациенты ознакомились с информацией и подписали информированное согласие на участие в процедурах, использование их биологического материала, обработку персональных данных до того, как приняли участие в исследовании. В исследование не были включены пациенты, оперированные по поводу патологии щитовидной железы, получавшие/получающие терапию амиодароном, прошедшие радиойодтерапию, а также пациенты с онкологическими и психическими заболеваниями. В рамках одноцентрового одномоментного когортного исследования была проведена оценка показателей тиреоидного статуса и липидного обмена у больных с тсХБП на ПГД. У всех пациентов были оценены параметры тиреоидного статуса (уровень тиреотропного гормона (ТТГ), свободного трийодтиронина (свТ<sub>3</sub>) и свободного тироксина (свТ<sub>4</sub>)), параметры липидного спектра крови (уровни ОХ, ТГ, ЛПВП, липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), ЛПНП, коэффициента атерогенности (КА),

Лп(а), АпоА1, АпоВ, отношение АпоВ/АпоА1). Референтные значения оцениваемых параметров составили: ТТГ - 0,4-3,5 мМЕ/л, свТ<sub>4</sub> - 7,8-14,3 пмоль/л и свТ<sub>3</sub> - 3,5-6,4 пмоль/л, ОХ 3,10-5,20 ммоль/л, ЛПВП >1,55 ммоль/л, ЛПОНП 0,60-1,10 ммоль/л, ЛПНП 1,68-4,53 ммоль/л, ТГ 0,45-1,82 ммоль/л, коэффициент атерогенности <3,0, Лп(а) <300 мг/л, АпоА1 для мужчин 1,1-1,7 г/л, для женщин 1,2-1,9 г/л, АпоВ для мужчин 0,8-1,55 г/л, для женщин 0,75-1,5 г/л, отношение АпоВ/АпоА1 <0,9. В качестве целевых уровней для показателей липидного спектра крови были приняты следующие значения: уровень ОХ должен быть ниже 4,5 ммоль/л, уровень ТГ - ниже 1,7 ммоль/л. Так как пациенты с тсХБП на ПГД относятся к категории пациентов с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, целевой уровень ЛПНП должен быть менее 1,4 ммоль/л. Все приведенные выше целевые значения были установлены на основании рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза по диагностике и лечению дислипидемий (2019).

Статистический анализ проведен с использованием StatTech версии 4.0.7 (разработка ООО «Статтех», Россия). Количественные данные, соответствующие нормальному распределению, описывались средними значениями (М) и стандартными отклонениями (SD), а также 95% доверительными интервалами (95% ДИ). Для данных, не соответствующих нормальному распределению, использовались медианы (Me) и интерквартильные размахи (Q1-Q3). Категориальные данные представлялись в виде абсолютных значений и процентных долей. Сравнение количественных данных между двумя группами с нормальным распределением и неравными дисперсиями проводилось с помощью t-критерия Уэлча. Критерий Манна - Уитни (U-тест) использовали для сравнения количественных признаков двух независимых групп. Процентные доли анализировались через четырехпольные таблицы сопряженности с использованием критерия хи-квадрат Пирсона, если ожидаемые значения превышали 10. Корреляционная связь между двумя количественными показателями оценивалась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена при отклонении распределения от нормального. Критический уровень статистической значимости при проверке статистических гипотез принят равным 0,05.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Статистический анализ, выполненный для определения возрастных различий между мужчинами и женщинами, показал отсутствие статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ). Стаж ГД обследованных больных составил от 1 до 383 месяцев (50,0 [22,0 – 110,0] мес.). Статистически значимых различий в длительности гемодиализа между мужчинами и женщинами не обнаружено ( $p = 0,197$ ). ИМТ участников исследования варьировал в широком диапазоне от 16,38 до 41,8 кг/м<sup>2</sup>. Средний ИМТ среди женщин, принимавших участие в исследовании, был  $25,09 \pm 5,38$  кг/м<sup>2</sup>. Средний ИМТ среди мужской части участников составил

25,00±5,07 кг/м<sup>2</sup>. При анализе ИМТ с учётом пола статистически значимые различия не были обнаружены (p = 0,944). Был проведен сравнительный анализ показателей возраста, пола и стажа ГД в зависимости от проводимой гиполипидемической терапии. Только 26% больных (n=20) получали постоянную гиполипидемическую терапию статинами. Во всех случаях терапия статинами была инициирована на додиализном этапе в связи с выявлением распространенного атеросклероза. Пациенты, получавшие статины, были значимо старше по сравнению с пациентами, не получавшими статины (63±12 против 51±16 лет, p <0,001). Значимой разницы по полу и стажу ГД выявлено не было (p = 0,407 и p = 0,236 соответственно). У пациентов, получающих статины, на додиализном этапе значимо чаще выявляли распространённый атеросклероз (p = 0,007). Были оценены аполипопротеины и ключевые компоненты липидного профиля (n=77), результаты анализа детализированно представлены в таблице 1.

Таблица 1

Сравнительный анализ показателей липидного спектра крови у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек на программном гемодиализе в зависимости от применения или отсутствия терапии статинами

Показатель	Пациенты, получающие статины (n=20)	Пациенты, не получающие статины (n=57)	p
ОХ (3,10-5,20), ммоль/л	4,14 ± 0,97 (3,69 – 4,60)	3,68 ± 1,08 (3,39 – 3,96)	0,092
Триглицериды (0,45-1,82), ммоль/л	1,77 [1,06 – 2,04]	1,59 ± 0,80 (1,38 – 1,80)	0,457
ЛПВП (>1,55), ммоль/л	1,04 [0,91 – 1,18]	0,95 [0,83 – 1,09]	0,057
ЛПОНП (0,60-1,10), ммоль/л	0,81 [0,49 – 0,94]	0,73 ± 0,37 (0,63 – 0,83)	0,454
ЛПНП (1,68-4,53), ммоль/л	2,20 ± 0,88 (1,78 – 2,61)	1,98 ± 1,00 (1,72 – 2,25)	0,399
Коэффициент атерогенности (<3,0)	2,98 ± 1,21 (2,41 – 3,54)	2,72 [2,09 – 3,77]	0,954

Проведенный анализ не выявил значимых отличий в составе липидного спектра крови между группами пациентов с тсХБП на ПГД, которые либо получали терапию статинами, либо не получали её. Таким образом, применение статинов не приводит к существенным

изменениям в липидном спектре крови у данной категории пациентов. Это позволило для дальнейшего анализа объединить всех больных с тсХБП на ПГД в одну группу.

Представлялось важным определить процент пациентов с тсХБП на ПГД, достигших целевых значений показателей липидного спектра крови (табл. 2).

Таблица 2

Процент больных с терминальной стадией хронической болезнью почек на программном гемодиализе, достигших/не достигших целевых значений показателей липидного спектра крови

Показатель	Достигнуты целевые значения, % (n)	Не достигнуты целевые значения, % (n)
ОбщХС (<4,5), ммоль/л	74,0 (57)	26,0 (20)
Триглицериды (<1,7), ммоль/л	59,7 (46)	40,3 (31)
ЛПВП (>1,55), ммоль/л	3,9 (3)	96,1 (74)
ЛПОНП (0,60-1,10), ммоль/л	85,7 (66)	14,3 (11)
ЛПНП (<1,4), ммоль/л	23,4 (18)	76,6 (59)
Коэффициент атерогенности (<3,0)	58,4 (45)	41,6 (32)
Лп(а) (<300), мг/л	83,1 (64)	16,9 (13)

Содержание ЛПНП отражает высокий атерогенный потенциал у пациентов ССР. У обследованных пациентов с тсХБП на ПГД 76,6% (n = 59) не достигли целевых значений ЛПНП. Содержание общего холестерина было нецелевым у 26,0% больных (n=20), нецелевые уровни ЛПВП были выявлены у 96,1% пациентов (n=74), ТГ вне целевого диапазона были у 40,3% пациентов (n = 31), нецелевые значения Лп(а) выявлены у 16,9% больных (n=13).

Содержание АпоВ, АпоА1 и отношение АпоВ/АпоА1 было оценено в зависимости от пола, так как у мужчин и женщин нормативы этих белков разные. У мужчин содержание АпоВ составило  $0,54 \pm 0,18$  г/л, а у женщин –  $0,66 \pm 0,26$  г/л. Содержание протективных белков АпоА1 у мужчин составило  $0,96 \pm 0,27$  г/л, у женщин –  $1,21 \pm 0,38$  г/л. Отношение АпоВ/Апо А1 у мужчин было  $0,59 \pm 0,21$ , у женщин –  $0,56 \pm 0,20$ . В большинстве случаев у женщин и мужчин содержание АпоВ было в референсном диапазоне, а содержание АпоА1 в большинстве случаев было снижено. Поэтому возникла необходимость оценить долю пациентов с тсХБП на ПГД, которые достигли целевых показателей аполипопротеинов, что подробно представлено в таблице 3.

Таблица 3

Процентная доля пациентов мужского и женского пола с терминальной стадией хронической болезни почек на программном гемодиализе, достигших целевых показателей аполипопротеинов

Категории	Пол		p
	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)	
Нецелевой АпоА1 (для мужчин <1,1, для женщин <1,2)	37 (71,2)	14 (56,0)	0,188
Целевой АпоА1 (для мужчин $\geq 1,1$ , для женщин $\geq 1,2$ )	15 (28,8)	11 (44,0)	
Целевой АпоВ (для мужчин $\leq 1,55$ , для женщин $\leq 1,5$ г/л)	52 (100,0)	25 (100,0)	–
Нецелевое соотношение АпоВ/АпоА1 ( $\geq 0,9$ )	4 (7,7)	1 (4,0)	1,000
Целевое соотношение АпоВ/АпоА1 ( $< 0,9$ )	48 (92,3)	24 (96,0)	

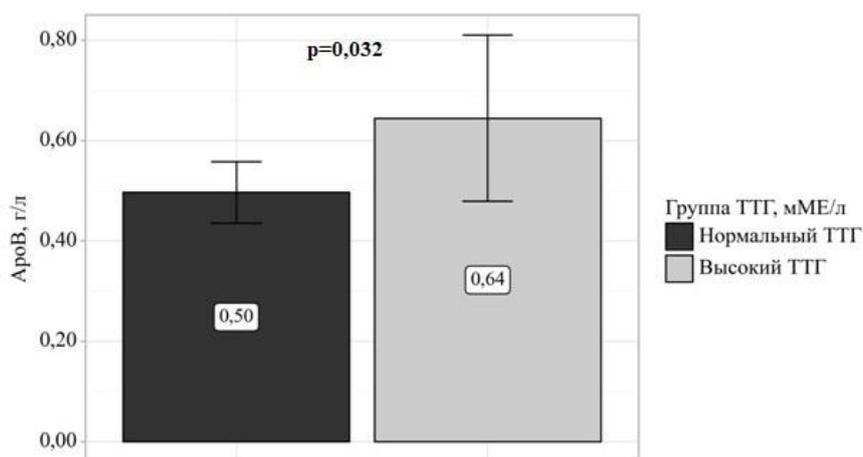
Нецелевой уровень АпоА1 отмечался у 56,0% (n=14) женщин и у 71,2% (n=37) мужчин, АпоВ был целевым у всех пациентов с тсХБП на ПГД, что не противоречит данным зарубежной литературы. Соотношение АпоВ/АпоА1 было нецелевым у 7,7% мужчин (n=4) и у 4,0% женщин (n=1) с тсХБП на ПГД.

На следующем этапе были проанализированы параметры тиреоидного статуса у 77 пациентов. Медиана ТТГ составила 1,68 (1,23–3,23) мМЕ/л, средний уровень свТ<sub>4</sub> был  $9,39 \pm 2,03$  пмоль/л, средний уровень свТ<sub>3</sub> –  $3,66 \pm 0,63$  пмоль/л. Повышение уровня ТТГ было выявлено у 20,8% больных (n=16). Синдром «низкого Т<sub>3</sub>» был выявлен у 40,3% больных с тсХБП на ПГД (n=31). Между уровнем ТТГ и уровнями свТ<sub>3</sub> и свТ<sub>4</sub> корреляционной

зависимости выявлено не было ( $p = 0,245$  и  $p = 0,986$  соответственно). У пациентов с тсХБП на ПГД нарушена физиологическая отрицательная обратная связь между гипофизом и щитовидной железой. Показатели тиреоидной функции у обследованных больных с тсХБП на ПГД не зависели от пола ( $p > 0,05$ ). В проведенном исследовании была выявлена статистически значимая прямая корреляция между возрастом участников и уровнем свТ<sub>4</sub> ( $r_{xy} = 0,372$ ,  $p < 0,001$ ). Это наблюдение подтверждает данные предыдущих исследований, указывающих на возрастные различия в функционировании щитовидной железы.

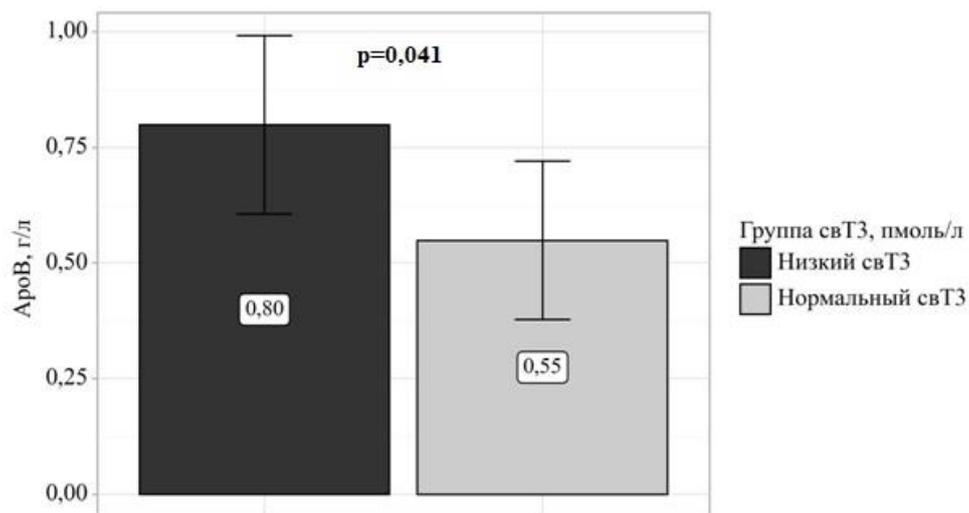
Далее в рамках исследования были проанализированы показатели липидного спектра крови двух групп пациентов: тех, у кого наблюдался повышенный уровень ТТГ (субклинический гипотиреоз), и тех, у кого уровень ТТГ был в пределах нормы. Несмотря на известное влияние тиреоидных гормонов на липидный метаболизм, значимых различий в липидных профилях между этими группами обнаружено не было. Проведенный анализ взаимосвязи между уровнями свТ<sub>3</sub> и свТ<sub>4</sub> с липидным спектром крови также не выявил статистически значимых различий.

Для изучения содержания интегральных белков Апо были отобраны пациенты, не получающие статины. При анализе показателя АпоВ были выявлены значимые различия у мужчин в зависимости от уровня ТТГ. Так, в подгруппе мужчин с повышенным уровнем ТТГ содержание АпоВ было значимо выше по сравнению с подгруппой мужчин с нормальным уровнем ТТГ ( $0,64 \pm 0,22$  и  $0,50 \pm 0,16$  г/л,  $p = 0,032$ ) (рис. 1).



*Рис. 1. Содержание аполиipoproteина В у мужчин, не получающих статины, с нормальным и повышенным уровнем тиреотропного гормона*

У женщин с тсХБП на ПГД, страдающих от синдрома «низкого Т<sub>3</sub>», которые не получали терапию статинами, наблюдалась значительно более высокая концентрация апоВ по сравнению с аналогичной группой на фоне терапии статинами ( $0,80 \pm 0,27$  и  $0,55 \pm 0,24$ ,  $p = 0,041$ ) (рис. 2).



*Рис. 2. Концентрации аполипопротеина В у женщин на программном гемодиализе без терапии статинами при нормальных и пониженных значениях свободного трийодтиронина*

Полученные в исследовании данные согласуются с результатами отечественных и зарубежных исследований. В большинстве случаев у пациентов с тсХБП на ПГД показатели липидного спектра крови в нормальном диапазоне или несколько снижены. Всего 20 пациентов с тсХБП на ПГД (26%) получали постоянную терапию препаратами из группы статинов. Терапия статинами была инициирована до перевода больных на ГД по соответствующим показаниям – у этих больных был доказан распространенный атеросклероз. Однако важно отметить, что результаты анализа липидного профиля крови у пациентов с тсХБП на ПГД, независимо от того, принимали ли они терапию статинами или нет, не продемонстрировали статистически значимые различия. Вопреки ожиданиям терапия статинами у таких пациентов не сопровождается значимым улучшением липидных параметров и, по литературным данным, не приводит к сокращению смертности от сердечно-сосудистых событий [14].

Исследование показывает, что терапия статинами у пациентов с тсХБП на ПГД не оказывает существенного влияния на параметры липидного спектра крови. Целевые значения ЛПВП и ЛПНП у больных с тсХБП на ПГД не достигаются в большинстве случаев: ЛПВП в нецелевом диапазоне у 96,1% больных, ЛПНП – у 76,6% больных. В исследовании Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) National Kidney Foundation у 55,7% пациентов был повышен уровень ЛПНП выше 100 мг/дл [5]. Следует отметить, что результаты исследований по изучению интегральных белков Апо у больных с тсХБП на ПГД не многочисленны. В нашем исследовании содержание АпоВ у большинства пациентов с тсХБП на ПГД были в референсном диапазоне или несколько снижены, что согласуется с данными зарубежной

литературы. Интегральные белки АпоА1, которые опосредуют протективные эффекты в отношении атерогенеза, были снижены у большинства больных: нецелевой АпоА1 у 71,2% мужчин и у 56,0% женщин. Аналогичные результаты были получены в отечественных и зарубежных исследованиях. Проведенное авторами исследование показало существенное значение для глубокого понимания механизмов, лежащих в основе развития атерогенной дислипидемии у пациентов с тсХБП на ПГД. Данная категория пациентов отличается особенно высоким уровнем риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений, что делает понимание факторов, способствующих этому риску, критически важным. Исследование липидного спектра в этой популяции позволяет выявить потенциальные мишени для профилактических и терапевтических вмешательств, направленных на уменьшение частоты и тяжести сердечно-сосудистых событий.

У большинства больных с тсХБП на ПГД была выявлена тиреоидная дисфункция в 61,1% случаев (высокий ТТГ у 20,8% (n=16), низкий свТ<sub>3</sub> 40,3% (n=31)). Больше половины пациентов имеют нарушения тиреоидной функции в условиях уремии. Данные изменения относятся к категории синдрома эутиреоидной патологии. Самостоятельного заболевания щитовидной железы у этих пациентов выявлено не было. Тем не менее дисфункция щитовидной железы (повышение уровня ТТГ и синдром «низкого Т<sub>3</sub>») сопровождается увеличением содержания атерогенных липидных частиц АпоВ. Увеличение АпоВ липидных частиц у этих больных отражает увеличение количества мелких плотных частиц ЛПНП.

### **Заключение**

Результаты исследования подтверждают значительное влияние тиреоидной дисфункции и дислипидемии на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, находящихся на программном гемодиализе. У такой когорты пациентов стоит акцентировать внимание на изменениях в липидном спектре крови, особенно на повышении уровней мелких плотных частиц ЛПНП и аполипопротеина В, которые являются маркерами атерогенности и могут способствовать прогрессированию атеросклероза. Особое значение в настоящем исследовании придается анализу соотношения аполипопротеинов АпоВ/АпоА1, которое явилось более чувствительным показателем риска сердечно-сосудистых заболеваний, чем традиционные измерения в липидограмме. Исследование подтверждает, что даже при отсутствии статистически значимых изменений в стандартной липидограмме анализ аполипопротеинов может выявить скрытые риски. Обращает внимание отсутствие значимого улучшения липидных параметров у пациентов, принимающих статины, что вызывает вопросы касательно эффективности и целесообразности применения терапии статинами у данной категории больных. Несмотря на широкое использование статинов в кардиологической практике, их

влияние на исходы у пациентов с хронической болезнью почек на гемодиализе требует дополнительного изучения. Полученные результаты подчеркивают важность комплексного подхода к оценке риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая мониторинг тиреоидного статуса и детальное изучение липидного профиля. Это имеет большое значение для разработки персонализированных стратегий профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений у этой крайне уязвимой группы пациентов.

### Список литературы

1. Gai Z., Wang T., Visentin M., Kullak-Ublick G., Fu X., Wang Z. Lipid Accumulation and Chronic Kidney Disease // *Nutrients*. 2019. Vol. 11. Is. 4. P. 722. DOI: 10.3390/nu11040722.
2. Theofilis P., Vordoni A., Koukoulaki M., Vlachopoulos G., Kalaitzidis R. Dyslipidemia in Chronic Kidney Disease: Contemporary Concepts and Future Therapeutic Perspectives // *American Journal of Nephrology*. 2021. Vol. 52. Is. 9. P. 693–701. DOI: 10.1159/000518456.
3. Moradi H., Streja E., Vaziri N.D. ESRD-induced dyslipidemia-Should management of lipid disorders differ in dialysis patients? // *Seminars in Dialysis*. 2018. Vol. 31. Is. 4. P. 398–405. DOI: 10.1111/sdi.12706.
4. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Group. K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease // *American Journal of Kidney Diseases*. 2003. Vol. 41. Is. 4 (3). P. II, S22-38. DOI: 10.1016/S0272-6386(03)00120-3.
5. Mikolasevic I., Žutelija M., Mavrinac V., Orlic L. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease: etiology and management // *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*. 2017. Vol. 10. P. 35–45. DOI: 10.2147/IJNRD.S101808.
6. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Ахмеджанов Н.М., Гуревич В.С., Обрезан А.Г. Дислипидемия 2022 – как снизить риск и достичь цели? // *Атеросклероз и Дислипидемии*. 2022. Т. 48. № 3. С. 59–68. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.03.0007.
7. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L., Cooney M., Corrà U., Cosyns B., Deaton C., Graham I., Hall M.S., Hobbs F., Løchen M., Löllgen H., Marques-Vidal P., Perk J., Prescott E., Redon J., Richter D.J., Sattar N., Smulders Y., Tiberi M., van der Worp H., Bart van Dis I., Verschuren W. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37. Is. 29. P. 2315–2381. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106.
8. Yusuf S., Hawken S., Ôunpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F., McQueen M., Budaj A., Pais P., Varigos J., Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial

infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study // *The Lancet*. 2004. Vol. 364. Is. 9438. P. 937–952. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.

9. Lampsas S., Xenou M., Oikonomou E., Pantelidis P., Lysandrou A., Sarantos S., Goliopoulou A., Kalogeras K., Tsigkou V., Kalpis A., Paschou S.A., Theofilis P., Vavuranakis M., Tousoulis D., Siasos G. Lipoprotein(a) in Atherosclerotic Diseases: From Pathophysiology to Diagnosis and Treatment // *Molecules*. 2023. Vol. 28. Is.3. P. 969. DOI: 10.3390/molecules28030969.

10. Kronenberg F. Causes and consequences of lipoprotein(a) abnormalities in kidney disease // *Clinical and Experimental Nephrology*. 2014. Vol. 18. Is. 2. P. 234–237. DOI: 10.1007/s10157-013-0875-8.

11. Qunibi W.Y. Dyslipidemia in Dialysis Patients // *Seminars in Dialysis*. 2015. Vol. 28. Is. 4. P. 345–353. DOI: 10.1111/sdi.12375.

12. Duntas L.H. Thyroid Disease and Lipids // *Thyroid*. 2002. Vol. 12. Is. 4. P. 287–293. DOI: 10.1089/10507250252949405.

13. Duntas L.H., Brenta G.A. Renewed Focus on the Association Between Thyroid Hormones and Lipid Metabolism // *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2018. Vol. 9. P. 511. DOI: 10.3389/fendo.2018.00511.

14. Ebert T., Bárány P. Lifelong statins for long life in dialysis patients? // *Clinical Kidney Journal*. 2023. Vol. 16. Is. 10. P. 1541–1542. DOI: 10.1093/ckj/sfad098.