

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-112-119>

# О воздействии терапии хронической сердечной недостаточности на литогенные свойства мочи

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

**Р.В. Рояк<sup>1</sup>, С.К. Яровой<sup>2,3</sup>, Н.В. Гришина<sup>3</sup>, Е.Н. Карева<sup>4</sup>, А.Г. Мартов<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> Филиал №1 ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» МО РФ; 17, Поперечный просек, Москва, 107014, Россия

<sup>2</sup> НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 51, 3-я Парковая ул., Москва, 105425, Россия

<sup>3</sup> ГБУЗ ГKB им. Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения; 32, 11-я Парковая ул., Москва, 105077, Россия

<sup>4</sup> Институт биодизайна и моделирования сложных систем Научно-технологического парка биомедицины ФGAOY BO Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 13 стр. 1, Никитский бульвар, Москва, 119019, Россия.

<sup>5</sup> Кафедра урологии МБУ ИНО ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; д. 46, стр. 8, ул. Живописная, Москва, 123098, Россия

**Контакт:** Рояк Руслан Валерьевич, [royuk@mail.ru](mailto:royuk@mail.ru)

## Аннотация:

**Введение.** В кардиологической практике используется большое число лекарственных средств, обладающими яркими метаболическими эффектами, в том числе и влияющими на процесс камнеобразования.

**Цель.** Изучить эффекты кардиотропных препаратов, способных оказать влияние на вероятность рецидивирования нефролитиаза.

**Материалы и методы.** Исследование ретроспективное, выполнено на 49 пациентах, страдавших рецидивирующим уратным нефролитиазом и медикаментозно компенсированной хронической сердечной недостаточностью, проходивших лечение в филиале №1 ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» МО в 2018-2022 гг. Пациенты разделены на 2 группы, согласно схеме кардиотропной терапии: I группа – лозартан, бисопролол, аторвастатин, клопидогрел, спиронолактон, дапаглифлозин (n=25); II группа – эналаприл, бисопролол, аторвастатин, ацетилсалициловая кислота, спиронолактон (n=24). Длительность наблюдения 3 месяца.

**Результаты.** При применении схемы на основе лозартана и дапаглифлозина (I группа) выявлено достоверное снижение сывороточной концентрации мочевой кислоты и одновременное повышение ее почечной экскреции на фоне повышения диуреза и снижения кислотности мочи по сравнению с пациентами, получавшими схему на основе эналаприла (II группа). По риску декомпенсации хронической сердечной недостаточности, рецидивированию камнеобразования и частоте эпизодов инфекции мочевых путей достоверных различий между группами не получено.

**Заключение.** Кардиотропная терапия оказывает значимое влияние на свойства мочи у больных нефролитиазом. Ни один из изучаемых подходов не продемонстрировал ни подавляющих преимуществ, ни дисквалифицирующих недостатков. Оба они имеют право на существование. Несмотря на урикозурический эффект, применение дапаглифлозина для лечения хронической сердечной недостаточности у пациентов с уратным нефролитиазом не сопровождалось увеличением частоты рецидивов камнеобразования.

**Ключевые слова:** нефролитиаз; хроническая сердечная недостаточность; ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера II типа; метафилактика нефролитиаза.

**Для цитирования:** Рояк Р.В., Яровой С.К., Гришина Н.В., Карева Е.Н., Мартов А.Г. О воздействии терапии хронической сердечной недостаточности на литогенные свойства мочи. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(4):112-119; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-112-119>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-112-119>

# The impact of therapy for chronic heart failure on the lithogenic properties of urine

CLINICAL STUDY

**R. V. Royuk<sup>1</sup>, S. K. Yarovoy<sup>2,3</sup>, N. V. Grishina<sup>3</sup>, E. N. Kareva<sup>4</sup>, A. G. Martov<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> Branch No. 1 of the Federal State Budgetary Institution «Main military clinical hospital named after acad. N.N. Burdenko» of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 17, Transverse clearing, Moscow, 107014, Russia

<sup>2</sup> N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology - branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 51, 3-rd Parkovaya street, Moscow, 105425, Russia

<sup>3</sup> Pletnev's municipal clinical hospital; 32, 11th Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia

<sup>4</sup> Institute of Biodesign and Modeling of Complex Systems of the Scientific and Technological Park of Biomedicine of Sechenov University; 13 building 1, Nikitsky Boulevard, Moscow, 119019, Russia.

<sup>5</sup> Department of Urology of Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan. A.I. Burnazyan FMBA of Russia; 46, building 8, st. Zhivopisnaya, Moscow, 123098, Russia

**Contact:** Ruslan V. Royuk, [royuk@mail.ru](mailto:royuk@mail.ru)

**Summary:**

**Introduction.** In cardiology practice, a considerable number of drugs, having evident metabolic effects, are used, including those that impact on the process of stone formation.

**The Research Aim.** To study the effects of cardiotropic drugs that can affect the likelihood of recurrence of nephrolithiasis.

**Materials and Methods.** The retrospective study was performed on 49 patients suffering from recurrent urate nephrolithiasis and drug-compensated chronic heart failure, who were treated in branch No. N.N. Burdenko" MO in 2018-2022. Two groups of patients were examined, according to the scheme of cardiotropic therapy: group I - losartan, bisoprolol, atorvastatin, clopidogrel, spironolactone, dapagliflozin (n=25); Group II - enalapril, bisoprolol, atorvastatin, acetylsalicylic acid, spironolactone (n=24). Duration of observation is 3 months.

**Results.** When using the scheme based on losartan and dapagliflozin (Group I), a significant decrease in the serum concentration of uric acid and a simultaneous increase in its renal excretion against the background of increased diuresis and a decrease in urine acidity were revealed compared with patients who received the scheme based on enalapril (II group).

There were no significant differences between the groups in terms of the risk of decompensation of chronic heart failure, recurrence of stone formation and the frequency of episodes of urinary tract infection.

**Conclusion.** Cardiotropic therapy has a significant effect on the properties of urine in patients with nephrolithiasis. None of the approaches studied demonstrated either overwhelming advantages or disqualifying disadvantages. Both of them have the right to exist. Despite the uricosuric effect, the use of dapagliflozin for the treatment of chronic heart failure in patients with urate nephrolithiasis was not accompanied by an increase in the frequency of recurrence of stone formation.

**Key words:** nephrolithiasis; chronic heart failure; sodium-glucose cotransporter type II inhibitors; nephrolithiasis metaphylaxis.

**For citation:** Royuk R.V., Yarovoy S.K., Grishina N.V., Kareva E.N., Martov A.G. The impact of therapy for chronic heart failure on the lithogenic properties of urine. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(4):112-119; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-112-119>

**ВВЕДЕНИЕ**

Ключевая проблема оказания помощи любому коморбидному пациенту состоит в потенциальной возможности неблагоприятных лекарственных взаимодействий препаратов, назначенных для лечения двух разных нозологий, а также в необходимости учета фармакологических эффектов с точки зрения не только основного, но и сопутствующего заболевания.

В современной кардиологической практике используется большое число лекарственных средств разных фармакологических групп и механизмов действия, которые обладают яркими метаболическими эффектами, в том числе и влияющими на процесс камнеобразования. Например, хорошо изучен гипокальциурический эффект гидрохлортиазида, который находит клинической применение при метафилактике кальций-оксалатного нефролитиаза и особенно идиопатической гиперкальциурии [1-4]. Однако гидрохлортиазид и близкий к нему по своим фармакологическим свойствам индапамид склонны снижать скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и вызывать гиперурикемию [5-9].

Умеренное и обратимое снижение клубочковой фильтрации на фоне приема тиазидных диуретиков используется для терапии почечного (нефрогенного) несахарного диабета, а склонность этих препаратов увеличивать сывороточную концентрацию мочевой кислоты плохо сочетается с уратным нефролитиазом. Отметим, что у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) по частоте встречаемости доминирует именно уратная форма нефролитиаза. Несколько менее известна способность петлевых диуретиков усиливать почечную экскрецию кальция [10]. Данный эффект востребован при любых гиперкальцемиях (в том числе гиперпаратиреоидного генеза), но возможное негативное влияние на камнеобразование компенсируется высоким диурезом с низкой плотностью мочи.

Ацетилсалициловая кислота в качестве антиагреганта назначается большому проценту пациентов с ИБС. Но многие кислоты, вводимые из вне, могут закислять мочу, что при уратном нефролитиазе нежелательно. Вероятно, более обоснованным окажется применение антиагрегантов некислотной структуры. Данное предположение нуждается в проверке исследованием.

В последние годы в кардиологическую практику стал активно внедряться новый класс препаратов – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера II типа (глифлозины). Первоначально разрабатываемые как пероральные сахароснижающие средства, предназначенные для лечения сахарного II типа, они хорошо зарекомендовали себя в качестве диуретиков с осмотическим механизмом действия. Многочисленные исследования, продемонстрировавшие их позитивное влияние на прогноз пациентов с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы [11-13], легли в основу включения дапаглифлозина в Клинические рекомендации Минздрава России по лечению хронической сердечной недостаточности (ХСН) [14]. В настоящее время считается доказанным, что глифлозины не провоцируют развитие инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы *de novo*, однако остается вопрос, насколько безопасен этот класс препаратов у пациентов с персистирующей инфекцией мочевых путей, связанной с рецидивирующим нефролитиазом.

Сведения по почечным эффектам кардиотропных лекарственных средств в научной литературе многочисленны, но отрывочны и разрозненны. И, самое главное, нет внятных рекомендаций, что предпочтительнее назначить пациенту с сочетанием ИБС и нефролитиаза. Согласно ранее проведенным исследованиям, наибольшее влияние на клиническое течение нефролитиаза оказывает ХСН, а не ИБС [15, 16]. Потому особенно важно обратить внимание на почечные эффекты медикаментозной терапии именно этого состояния. ■

*Цель:* изучить эффекты кардиотропных препаратов, способные оказать влияние на вероятность рецидивирования нефролитиаза.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее ретроспективное исследование выполнено на 49 пациентах, получивших лечение в урологическом, кардиологическом и терапевтическом отделениях филиала №1 ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко» Министерства обороны РФ в 2018-2022 годах. Пациенты относились к приписному контингенту военного госпиталя, что позволило осуществлять мониторинг их состояния на протяжении длительного времени.

Критерии включения:

- ИБС, стабильная стенокардия I ФК, II ФК напряжения;
- ХСН I-IIIa ст;
- уратный нефролитиаз;
- хроническая болезнь почек (ХБП) I-IIIa стадии.

Такие пациенты в целом компенсированы: у них нет потребности в нитратах, они не нуждаются в выполнении коронарографии (по крайней мере, экстренно), нет застоя по большому кругу кровообращения, однако они нуждаются в постоянной многокомпонентной кардиотропной терапии. Все без исключений пациенты с рецидивирующим нефролитиазом соответствуют критериям ХБП – «персистирующее в течение 3 и более мес. поражение органа...» [17]. I стадия ХБП предполагает нормальную скорость клубочковой фильтрации (СКФ), то есть не предполагает наличие хронической почечной недостаточности. Между тем дефицит фильтрационной функции почек является настолько частым спутником ХСН, что это сочетание выделено в отдельный кардиоренальный синдром [18-21].

Критерии исключения:

- симптоматический нефролитиаз (первичный гиперпаратиреоз, канальцевые дисфункции, тяжелые формы псориаза, хроническая гемолитическая анемия и др.);
- декомпенсированный сахарный диабет;
- иммунодефицитные состояния (злокачественные новообразования любой локализации, иммуносупрессивная терапия и др.);
- ХБП IIIb-V ст (СКФ <45 мл/мин), являющаяся относительным противопоказанием для терапии ингибиторами АПФ и сартанами [16];
- печеночная недостаточность любой степени выраженности;
- ХСН IIb-III стадии (наличие признаков декомпенсации ХСН);
- назначение нитратов, сердечных гликозидов, тиазидных и петлевых диуретиков, пероральных антикоагулянтов.

Включенные в исследование пациенты получали два варианта терапии ХСН (табл. 1).

**Таблица 1. Распределение пациентов по вариантам терапии ХСН**

**Table 1. Distribution of patients by option CHF therapy**

1-я группа (n=25) 1st group (n=25)	2-я группа (n=24) 2nd group (n=24)
Лозартан 50 мг 2 раза/сут Losartan 50 mg 2 times/day	Эналаприл 5 мг 2 раза/сут Enalapril 5 mg 2 times/day
Бисопролол 5 мг 1 раз/сут Bisoprolol 5 mg 1 time/day	Бисопролол 5 мг 1 раз/сут Bisoprolol 5 mg 1 time/day
Аторвастатин 20 мг 1 раз/сут Atorvastatin 20 mg 1 time/day	Аторвастатин 20 мг 1 раз/сут Atorvastatin 20 mg 1 time/day
Клопидогрел 75 мг 1 раз/сут Clopidogrel 75 mg 1 time/day	Ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 раз/сут Acetylsalicylic acid 100 mg 1 time / day
Спиронолактон 25 мг 1 раз/сут Spironolactone 25 mg 1 time/day	Спиронолактон 25 мг 1 раз/сут Spironolactone 25 mg 1 time/day
Дапаглифлозин 10 мг 1 раз/сут Dapagliflozin 10 mg 1 time/day	Спиронолактон 25 мг 1 раз/сут Spironolactone 25 mg 1 time/day

Все препараты назначались per os. Длительность наблюдения составляла 3 месяца. Оценка результатов лечения осуществлялась по следующим показателям на момент окончания срока наблюдения:

- диурез;
- относительная плотность мочи;
- реакция мочи;
- комплекс биохимических параметров крови: уровень натрия, калия, общего кальция, неорганического фосфора, хлоридов, магния, сывороточной концентрации мочевой кислоты;
- комплекс биохимических параметров мочи: уровень мочевины, креатинина, натрия, калия, кальция, фосфата, магния, хлоридов, мочевой кислоты;
- частота декомпенсации ХСН за период наблюдения на основании;
- частота обострения инфекции мочевых путей, не связанного с миграцией конкрементов;
- частота рецидива камнеобразования.

Статистическая обработка результатов проводилась с применением персонального компьютера посредством использования прикладных программ обработки баз Microsoft Excel и Statistica 8.0 (StatSoftInc.). Наличие связи между исследуемыми показателями изучали с помощью таблиц сопряженности (точный критерий Фишера). Для анализа повторных изменений (в динамике) использовали критерий Уилкоксона. При значении  $p < 0,05$  различия считали статистически достоверными.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Анализ сопоставимости исследуемых групп

Все пациенты были сопоставимы по основным демографическим критериям (полу, возрасту), а также исходному состоянию почек и сердечно-сосудистой системы, локализации и размеру почечных конкрементов.

тов, так как различия по этим факторам могут принципиально влиять на конечные результаты.

Средний возраст пациентов обеих групп оказался соизмеримым: 65,9±10,1 лет в I группе и 65,3±10,4 – во II группе. Наблюдалось преобладание мужчин (84% и 87,5% в I и II группах соответственно), что является спецификой приписного контингента военного госпиталя, однако без достоверных различий между группами.

Все пациенты в группах имели конкременты в почках, причем односторонний нефролитиаз встречался чаще двустороннего (68 и 70,8% в зависимости от группы vs 24 и 20,8%) (табл. 2). Различия между группами в соотношении одностороннего и двустороннего нефролитиаза оказались статистически незначимыми (метод  $\chi^2$ ).

Средние значения биохимических показателей крови, характеризующих фильтрационную функцию почек, в обеих группах оказались соизмеримыми (табл. 3). Уровень креатинина крови был на верхней границе нормы. Пациенты с выраженной почечной недостаточностью из исследования исключались. Уровень протеинурии колебался от 0,41±0,04 в 1-й группе до 0,47±0,03 ммоль/л во 2-й группе, однако различия не достигали статистической значимости. Определение наиболее важного маркера функционального состояния почек – СКФ – показало, что у большинства пациентов этот показатель был умеренно снижен. Средние его значения в исследуемых группах составляли 60,8±5,4 мл/мин в 1-й группе и 58,7±5,4 мл/мин во 2-й группе, что соответствует II и III стадиям ХБП. Данные функционального состояния сердечно-сосудистой системы свидетельствовали о компен-

сации ХСН – нормальной средней частоты сердечных сокращений (ЧСС) (68±6 с-1 и 72±4 с-1) и артериального давления (АД) (125±5/82±4 мм рт ст и 123±7/81±4 мм рт ст), умеренно сниженной фракции выброса (48±3 и 49±3%). Достоверных различий между группами не отмечено. Таким образом, проведенный анализ продемонстрировал соизмеримость исследуемых групп по основным демографическим и медицинским параметрам.

*Воздействие терапии хронической сердечной недостаточности на камнеобразующие свойства мочи*

В клинической практике ряд функциональных почечных показателей, влияющих на камнеобразование, объединен под термином «литогенные свойства мочи». Уровень почечной экскреции солей, реакция утренней порции мочи, СКФ позволяют с достаточной большой вероятностью предсказывать не только возможное рецидивирование нефролитиаза, но и химический состав конкремента [22]. Оценку литогенных свойств мочи целесообразно проводить одновременно с определением сывороточной концентрации электролитов и ионов, участвующих в камнеобразовании, что значительно повышает ценность исследования и в ряде случаев позволяет рекомендовать метафилактические мероприятия, даже не прибегая к спектральному анализу камня [23].

Анализ основных показателей электролитного состава крови не выявил достоверных различий таких показателей, как концентрации натрия, калия, кальция, фосфора, магния и хлора в крови. Отмечались достоверные различия уровня сывороточной концентрации

**Таблица 2. Распределение пациентов по локализации нефролитиаза**  
Table 2. Distribution of patients by localization of nephrolithiasis

Локализация Localization	1-я группа (n=25) 1st group (n=25)	2-я группа (n=24) 2nd group (n=24)	p
Односторонний Single sided	17 (68%)	17 (70,8%)	0,3
Двусторонний Double sided	6 (24%)	5 (20,8%)	0,5
Коралловидный Staghorn nephrolithiasis	2 (8%)	2 (8,4%)	0,7

**Таблица 3. Исходные показатели функционального состояния почек и сердечно-сосудистой системы у больных исследуемых групп**  
Table 3. Initial indicators of the functional state of the kidneys and the cardiovascular system in patients of the studied groups

Показатель Index	1-я группа (n=25) 1st group (n=25)	2-я группа (n=24) 2nd group (n=24)	p
Креатинин крови, мкмоль/л Blood creatinine, $\mu$ mol/l	113,8±7,6	117,1±8,4	0,25
Мочевина крови, ммоль/л blood urea, mmol/l	6,2±1,2	6,7±1,4	0,37
СКФ по номограмме СКД-EPI, мл/мин GFR according to CKD-EPI nomogram, ml/min	60,8±5,4	58,7±5,4	0,35
Общий белок мочи Total urine protein	0,47±0,03	0,41±0,04	0,43
Средняя ЧСС, с-1 Average heart rate, s-1	68±6	72±4	0,47
Среднее АД, мм рт ст Mean blood pressure, mm Hg	125±5/82±4	123±7/81±4	0,54
Фракция выброса, % Ejection fraction, %	48±3	49±3	0,62

мочевой кислоты –  $0,380 \pm 0,025$  ммоль/л в I группе пациентов, vs  $0,465 \pm 0,038$  ммоль/л во II группе больных ( $p < 0,05$ ) (табл. 4).

Средний диурез в I группе пациентов оказался достоверно выше, чем у пациентов II группы (соответственно  $1830 \pm 90$  мл vs  $1450 \pm 80$  мл,  $p < 0,0001$ ) (табл. 5). Значения pH утренней порции мочи в обеих группах свидетельствовали о ее кислой реакции. Однако во II группе наблюдалась статистически достоверная тенденция к более кислой реакции мочи по сравнению с I группой ( $5,10 \pm 0,03$  vs  $5,62 \pm 0,07$ ,  $p < 0,0001$ ). Почечная экскреция электролитов оказалась в пределах нормы и соизмеримой в обеих исследуемых группах. Тенденция к повышенной экскреции натрия в группе больных, по-

лучавших схему на основе лозартана и дапаглифлозина, не достигла выбранного уровня достоверности ( $p > 0,05$ ). Между тем экскреция мочевой кислоты в I группе была на 18% выше, чем во II группе ( $4,37 \pm 1,5$  vs  $3,58 \pm 1,1$ ,  $p < 0,0001$ ).

Цель терапии ХСН – снизить скорость ее прогрессирования и риск декомпенсации. За трехмесячный период наблюдения у 3 (12%) пациентов I группы и у 4 (16,6%) II группы наблюдались признаки декомпенсации ХСН (переход из IIa во IIb стадию), что потребовало коррекции медикаментозной терапии и повлекло за собой выход этих больных из исследования (табл. 6). Различия по частоте декомпенсации ХСН (12% vs 16,6%) не достигли выбранного уровня достоверности ( $p = 0,64$ ).

**Таблица 4. Биохимические показатели крови больных исследуемых групп (ммоль/л)**

**Table 4. Biochemical parameters of blood of patients of the studied groups (mmol/l)**

Показатель Index	1-я группа (n=25) 1st group	2-я группа (n=24) 2nd group	p
Натрий крови, ммоль/л Blood sodium, mmol/l	$138 \pm 0,3$	$140 \pm 0,2$	0,23
Калий крови, ммоль/л Blood potassium, mmol/l	$4,33 \pm 0,1$	$4,45 \pm 0,03$	0,37
Общий кальций, ммоль/л Total calcium, mmol/l	$2,29 \pm 0,02$	$2,3 \pm 0,01$	0,32
Неорганический фосфор, ммоль/л Inorganic phosphorus, mmol/l	$1,21 \pm 0,02$	$1,19 \pm 0,02$	0,43
Магний крови, ммоль/л Blood magnesium, mmol/l	$0,75 \pm 0,03$	$0,73 \pm 0,03$	0,33
Хлориды крови, ммоль/л Blood chlorides, mmol/l	$99,7 \pm 0,8$	$102,0 \pm 0,4$	0,25
Мочевая кислота крови, ммоль/л Uric acid in the blood, mmol/l	<b><math>0,380 \pm 0,025^*</math></b>	<b><math>0,465 \pm 0,038</math></b>	<b>0,0001</b>

**Таблица 5. Диурез (мл), pH мочи и почечная экскреция метаболитов (ммоль/сутки) у больных исследуемых групп**

**Table 5. Diuresis (ml), urine pH and renal excretion of metabolites (mmol/day) in patients of the studied groups**

Показатель Index	1-я группа (n=25) 1st group	2-я группа (n=24) 2nd group	p
Диурез, мл / Diuresis, ml	<b><math>1830 \pm 90^*</math></b>	<b><math>1450 \pm 80</math></b>	<b><math>&lt; 0,0001</math></b>
pH	<b><math>5,62 \pm 0,07^*</math></b>	<b><math>5,10 \pm 0,03</math></b>	<b><math>&lt; 0,0001</math></b>
Относит плотность мочи Relative density of urine	<b><math>1015 \pm 0,2^*</math></b>	<b><math>1020 \pm 0,3</math></b>	<b><math>&lt; 0,0001</math></b>
Экскреция мочевины, мкмоль/л Urea excretion, umol/l	$527 \pm 19$	$533 \pm 15$	0,25
Экскреция креатинина, мкмоль/л Creatinine excretion, umol/l	$9,7 \pm 0,3$	$9,5 \pm 0,3$	0,4
Экскреция натрия, ммоль/л Sodium excretion, mmol/l	$187,5 \pm 10,5$	$175,9 \pm 9,8$	0,38
Экскреция калия, ммоль/л Potassium excretion, mmol/l	$47,3 \pm 6,1$	$49,2 \pm 5,4$	0,22
Экскреция кальция, ммоль/л Calcium excretion, mmol/l	$4,75 \pm 0,42$	$5,16 \pm 0,47$	0,19
Экскреция фосфатов, ммоль/л Phosphate excretion, mmol/l	$23,7 \pm 4,3$	$22,9 \pm 7,7$	0,4
Экскреция магния, ммоль/л Magnesium excretion, mmol/l	$3,84 \pm 0,15$	$4,01 \pm 0,15$	0,32
Экскреция хлоридов, ммоль/л Chlorides excretion, mmol/l	$167,5 \pm 19,8$	$179,2 \pm 17,5$	0,17
Экскреция мочевой кислоты, ммоль/л Uric acid excretion, mmol/l	<b><math>4,37 \pm 1,5^*</math></b>	<b><math>3,58 \pm 1,1</math></b>	<b><math>&lt; 0,0001</math></b>

**Таблица 6. Клиническая эффективность и безопасность терапии**

**Table 6. Clinical efficiency and safety of therapy**

Показатель Index	1-я группа (n=25) 1st group (n=25)	2-я группа (n=24) 2nd group (n=24)	p
Частота декомпенсации ХСН за период наблюдения, n (%) Decompensation of CHF (Heart Chronic Failure), during the observation period, n (%)	3 (12%)	4 (16,6%)	0,64
Обострение инфекции мочевых путей, не связанного с миграцией конкрементов, n (%) Worsening of urinary tract infection, not associated with the migration of stones, n (%)	2 (8%)	1 (4,2%)	0,58
Рецидив камнеобразования, n (%) Stone recurrence, n (%)	2 (8%)	2 (8,3%)	0,63

Обострения инфекции мочевых путей, не связанные с доказанной инструментально миграцией конкрементов и нарушением уродинамики, имели место у единичных пациентов обеих групп. Достоверного увеличения вероятности инфекционно-воспалительных процессов органов мочеполовой системы в группе пациентов, получавших терапию на основе лозартана и дапаглифлозина, не отмечалось (8% vs 4,2%,  $p=0,58$ ).

За экстренной урологической помощью по поводу нефролитиаза (строго доказать рецидив камнеобразования путем ретроспективной оценки медицинской документации не представляется возможным) обращались единичные пациенты, что не позволяет сделать статистически обоснованное заключение.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Основная сложность медикаментозной терапии коморбидного пациента состоит в учете ограничений, накладываемых сопутствующей патологией. Если четко сформулировать эти ограничения, то выбор препаратов существенно облегчается за счет существенного уменьшения потенциально пригодных вариантов. В изучаемой ситуации основным заболеванием выступает ХСН, а сопутствующим, тем, которое накладывает ограничения – уратный нефролитиаз (именно он доминирует по частоте встречаемости у пациентов кардиологического профиля, другие варианты менее актуальны). Рассмотрим, о каких же ограничениях и пожеланиях пойдет речь. Считается, что в основе патогенеза конкрементов, состоящих из мочевой кислоты и ее солей лежат следующие факторы:

- повышенная почечная экскреция мочевой кислоты;
- резко кислая реакция мочи;
- низкий диурез с высокой плотностью мочи.

Учитывая, что растворимость мочевой кислоты и ее солей значительно снижается в кислой среде, главным фактором предполагается высокая кислотность мочи. У пациентов, страдающих ХСН, имеется склонность к низкому диурезу с высокой плотностью [15]. Поэтому было бы желательно, чтобы медикаментозная терапия ХСН не закисляла мочу (в идеале вообще защелачивала бы ее), сопровождалась бы повышенным диурезом с пониженной плотностью мочи. Считается, что при относительной плотности мочи  $<1010$  ни одна соль не может перейти в твердую фазу. Разумеется, это при ХСН недостижимо, однако снижение плотности мочи – первое и самое главное требование при метафилактике всех форм нефролитиаза.

Высокий диурез с низкой плотностью возможен только при компенсации сердечно-сосудистого заболевания. Попытка дать водную нагрузку даже при начальных признаках декомпенсации закономерно приводит к обратному результату – уменьшению диуреза и резкому

увеличению плотности мочи. При этом жидкость на фоне перегрузки миокарда уходит в отеки.

Хорошо зарекомендовавшая себя методика литолиза уратных камней цитратными смесями для пациентов кардиологического профиля подходит слабо. Цитратная смесь представляет собой натриевые и калиевые соли лимонной кислоты. Избыток натрия выступает в качестве важного патогенетического фактора при артериальной гипертензии и ХСН. Потому натрий таким пациентам жестко ограничивают. Кроме того, водная нагрузка, необходимая для адекватного литолиза, предъявляет повышенные требования к функциональному состоянию сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, получается, что едва ли не единственный путь снизить частоту рецидивов камнеобразования у такого пациента – это компенсировать его по кардиологическому заболеванию. Отсюда пристальный интерес к почечным эффектам лекарственной терапии ХСН.

Схема II (эналаприл, бисопролол, аторвастатин, ацетилсалициловая кислота, спиронолактон) очень распространена в реальной клинической практике благодаря своей эффективности и экономической доступности. По сути, это самый бюджетный вариант терапии компенсированной ХСН. При его назначении наблюдается нормальный (1450 мл) диурез при достаточно высокой (1020) плотности мочи, высокой кислотности, относительно низкой почечной экскреции урата на фоне повышенного уровня мочевой кислоты в сыворотке крови.

Самым главным недостатком этой схемы лечения является очень кислая моча (рН 5,1). В схеме присутствует свободная кислота – ацетилсалициловая, которую желательно заменить на другой антиагрегант. Дополнительным аргументом в пользу такого решения служат результаты исследования Y. Zhang и соавт., указывающие на повышенных риск подагрических атак у пациентов, длительно принимающих низкие дозы ацетилсалициловой кислоты [24].

Схема I (лозартан, бисопролол, аторвастатин, клопидогрел, спиронолактон, дапаглифлозин) включает препараты с более сложными фармакологическими эффектами. В качестве антиагреганта назначен клопидогрел, который по химической структуре представляет собой сложный эфир, не изменяющий реакцию среды. Лозартан обладает доказанным урикозурическим действием [25]. Дапаглифлозин снижает сывороточную концентрацию мочевой кислоты за счет своего урикозурического эффекта, который коррелирует с выраженностью медикаментозно индуцированной глюкозурии [26, 27].

Вышеуказанные схемы терапии отнюдь не альтернативны. Можно предположить несколько десятков вполне законных схем терапии ХСН, не противоречащих нормативной базе. Допускается свободная замена препаратов внутри фармакологической группы. Можно заменять лозартан на любой другой сартан, 

бисопролол – на другой  $\beta$ -блокатор, спиронолактон – на эплеренол и т.д. Кроме того, возможна и межгрупповая замена – лозартан – на ингибитор АПФ, статины на эзетимиб и т.д. Но нас интересует не дорогостоящая экзотика, а классические часто применяемые варианты.

В настоящем исследовании отмечено сложение (но не потенцирование) вышеуказанных эффектов лозартана и дапаглифлозина, что выразилось в достоверном снижении сывороточной концентрации мочевой кислоты и одновременное повышение ее почечной экскреции. С позиции метафилактики уратного нефролитиаза эти явления не вполне позитивны. Однако если принять во внимание, что применение данной схемы сопровождается повышенным (до 1800 мл) диурезом и снижением кислотности мочи (вероятно, главным образом, за счет разбавления, но отсутствие активного закисления извне упускать из виду тоже не следует), то первоначально отрицательная оценка может поменяться на нейтральную. В поддержку этого тезиса выступает М.С. Thomas, отмечающий, что прием дапаглифлозина не коррелировал с повышенной частотой рецидивов камнеобразования, несмотря на доказанный урикозурический эффект [28].

По клинической эффективности, в частности, по риску декомпенсации ХСН, кажется, что некоторое преимущество имеет схема на основе лозартана и дапаглифлозина. Однако различия оказались недостоверными. Для оценки клинических результатов срок наблюдения 3 месяца явно недостаточен. Но это и не являлось целью работы. Основная задача клинического этапа – выявить грубые недостатки, связанные с профилем безопасности. Прежде всего, непозитивные относи-

тельно нефролитиаза биохимические феномены. А вот для этого трехмесячного срока вполне достаточно.

Сложен вопрос с рецидивами камнеобразования. Отслеживать их технически сложно и долго. Схемы терапии пациентов часто требуют коррекции. Набрать группу, которая удерживалась бы на одной кардиотропной схеме без коррекции хотя бы год, не представляется возможным. С другой стороны, стоит ли игнорировать факт отхождения конкремента у какого-либо пациента? А если в одной из групп таких явлений окажется вдвое и даже больше, чем в другой? Тогда вопрос с выбором схемы решится сам собой.

Инфекции мочевых путей встречались также редко (4,2-8%), главным образом, циститы у женщин и простатит у мужчины, что вполне соотносится с данными литературы [29].

Таким образом, обе схемы терапии в условиях сочетания ХСН и уратного нефролитиаза можно признать вполне безопасными.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кардиотропная терапия оказывает значимое влияние на свойства мочи у больных нефролитиазом. Ни один из изучаемых подходов не продемонстрировал ни подавляющих преимуществ, ни дисквалифицирующих недостатков. Оба они имеют право на существование. Несмотря на урикозурический эффект, применение дапаглифлозина для лечения хронической сердечной недостаточности у пациентов с уратным нефролитиазом не сопровождалось увеличением частоты рецидивов камнеобразования. ■

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Dhayat NA, Faller N, Bonny O. Efficacy of standard and low dose hydrochlorothiazide in the recurrence prevention of calcium nephrolithiasis (NOSTONE trial): protocol for a randomized double-blind placebo-controlled trial. *BMC Nephrol* 2018;19(1):349. <https://doi.org/10.1186/s12882-018-1144-6>.
- Dhayat NA, Bonny O, Roth B, Christe A, Ritter A, Mohebbi N, et al. Hydrochlorothiazide and prevention of kidney-stone recurrence. *N Engl J Med* 2023;388(9):781-91. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2209275>.
- Vigen R, Weideman RA, Reilly RF. Thiazides diuretics in the treatment of nephrolithiasis: are we using them in an evidence-based fashion? *Int Urol Nephrol* 2011;43(3):813-9. <https://doi.org/10.1007/s11255-010-9824-6>.
- Reilly RF, Peixoto AJ, Desir GV. The evidence-based use of thiazide diuretics in hypertension and nephrolithiasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(10):1893-903. <https://doi.org/10.2215/CJN.04670510>.
- Reungjui S, Pratipanawatr T, Johnson RJ, Nakagawa T. Do thiazides worsen metabolic syndrome and renal disease? The pivotal roles for hyperuricemia and hypokalemia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17(5):470-6. <https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e328305b9a5>.
- Zhang D, Huang QF, Li Y, Wang JG. Incident hyperuricemia in relation to antihypertensive therapy with the irbesartan/hydrochlorothiazide combination. *Blood Press Monit* 2021;26(6):413-8. <https://doi.org/10.1097/MBP.0000000000000554>.
- Zhang JL, Yu H, Hou YW. Impact of long-term potassium supplementation on thiazide diuretic-induced abnormalities of glucose and uric acid metabolisms. *J Hum Hypertens* 2018;32(4):301-10. <https://doi.org/10.1038/s41371-018-0036-3>.
- Raja R, Kavita F, Amreek F, Shah A, Sayeed KA, Sehar A. Hyperuricemia associated with thiazide diuretics in hypertensive adults. *Cureus* 2019;11(8):e5457. <https://doi.org/10.7759/cureus.5457>.
- Ala-Mutka EM, Rimpelä JM, Fyhrquist E, Kontula KK, Hiltunen TP. Effect of hydrochlorothiazide on serum uric acid concentration: a genome-wide association study. *Pharmacogenomics* 2018;19(6):517-27. <https://doi.org/10.2217/pgs-2017-0184>.
- Lee M, Partridge NC. Parathyroid hormone signaling in bone and kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009;18(4):298-302. <https://doi.org/10.1097/mnh.0b013e32832c2264>.
- Терещенко С.Н., Шестакова М.В., Агеев Ф.Т., Галстян Г.Р., Галывич А.С., Глезер М.Г., и др. Целесообразность назначения дапаглифлозина для профилактики неблагоприятных исходов хронической сердечной недостаточности у пациентов со сниженной фракцией выброса. Резолюция совета экспертов. *Российский кардиологический журнал* 2020;25(5):114-20. [Tereshchenko S.N., Shestakova M.V., Ageev F.T., Galstyan G.R., Galyavich A.S., Glezer M.G., et al. Rationale for dapagliflozin administration for the prevention of adverse outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Expert consensus statement. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology* 2020;25(5):114-20. (In Russian)]. <https://doi.org/10.1582/1560-4071-2020-3919>.
- McMurray JJ, DeMets DL, Inzucchi SE. The Dapagliflozin and prevention of adverse-outcomes in heart failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics. *Eur J Heart Fail* 2019;21(11):1402-11. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1548>.
- Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF. Effects of dapagliflozin on symptoms, function and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection fraction: results from the DAPA-HF Trial. *Circulation* 2019;141(2):90-9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044138>.
- Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. [2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology* 2020;25(11):4083. (In Russian)]. <https://doi.org/10.1582/1560-4071-2020-4083>.
- Яровой С.К., Рюжк Р.В. Особенности патогенеза и клинического течения нефролитиаза на фоне хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Урология* 2021;(3):33-8. [Yarovoy S.K., Ruyok R.V. Characteristics of pathogenesis and manifestations of nephrolithiasis in

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

patients with chronic cardiovascular diseases. *Urologiya = Urology* 2021;(3):33-8. (In Russian). <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2021.3.33-38>.

16. Рююк Р.В., Яровой С.К. Особенности кислотности мочи у пациентов с нефролитиазом на фоне сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. *Вопросы урологии и андрологии* 2021;9(1):48-52. [Royuk R.V., Yarovoy S.K. Specificity of urine acidity in patients with nephrolithiasis and concomitant cardiovascular diseases. *Voprosy urologii i andrologii = Urology and Andrology* 2021;9(1):48-52. (In Russian)]. <https://doi.org/10.20953/2307-6631-2021-1-48-52>.

17. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). *Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология* 2018;58(56):8–164. [Mareev V.Iu., Fomin I.V., Ageev F.T. i dr. Klinicheskie rekomendatsii OSSN – RKO – RN MOT. Serdechnaia nedostatochnost': khronicheskaia (KhSN) i ostraiia dekompensirovannaia (ODSN). *Diagnostika, profilaktika i lechenie. Kardiologiya = Kardiologia* 2018;58(56):8–164. (In Russian)].

18. Резник Е.В., Никитин И.Г. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть 2): прогностическое значение, профилактика и лечение. *Архивъ внутренней медицины* 2019;9(2):93-106. [Reznik E.V., Nikitin I.G. Cardiorenal syndrome in patients with heart failure as a stage of the cardiorenal continuum (part 2): prognosis, prevention and treatment. *Arkhiv vnutrennei meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine* 2019;9(2):93-106. (In Russian)]. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-2-93-106>.

19. Costanzo MR. The cardiorenal syndrome in heart failure. *Cardiol Clin* 2022;40(2):219-35. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2021.12.010>.

20. Kosiorek A, Biegus J, Rozentryt P, Hurkacz M, Zymliński R. Cardiorenal syndrome: Decongestion in heart failure across wide spectrum of kidney pathophysiology. *Adv Clin Exp Med* 2022;31(4):445-55. <https://doi.org/10.17219/acem/144327>.

21. Kumar U, Wettersten N, Garimella PS. Cardiorenal syndrome: pathophysiology. *Cardiol Clin* 2019;37(3):251-65. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2019.04.001>.

22. Яровой С.К., Карева Е.Н., Джалилов О.В. Нефролитиаз на фоне сахарного диабета 2-го типа: о влиянии сахароснижающей терапии на литогенез. *Терапевтический журнал* 2018;10(90):60-4. [Yarovoy S.K., Kareva E.N., Jalilov O.V. Nephrolithiasis against the background of type 2 diabetes mellitus: the effect of glucose-lowering therapy on lithogenesis. *Therapeutic archive Journal = Therapeutic archiv Journal* 2018;10(90):60-4. (In Russian)]. <https://doi.org/10.26442/terarkh201890104-64>.

23. Сулейманов С. И., Кадыров З.А., Рамишвили В.Ш. Обоснование эффективности современных методов лабораторного контроля при проведении метафилактических мероприятий у пациентов с различными формами мочекаменной болезни. *Клиническая лабораторная диагностика* 2018;63(3):148-52. Suleymanov S.I., Kadyrov Z.A., Ramishvili V.Sh. The substantiation of efficiency of modern techniques of laboratory control under implementation of metaphylactic activities in patients with various forms of urolithiasis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics* 2018;63(3):148-52. (In Russian)]. <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-3-148-152>.

24. Zhang Y, Neogi T, Chen C, Chaisson C, Hunter DJ, Choi H. Low-dose aspirin use and recurrent gout attacks. *Ann Rheum Dis* 2014;73(2):385-90. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202589>.

25. Ильина А.Е., Барскова В.Г., Насонов Е.Л. Применение лозартана у больных подагрой. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2008;7(2):51-4. [Ilyina A.I., Barskova B.G., Nasonov E.L. Losartan therapy in gout patients. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention* 2008;7(2):51-4. (In Russian)].

26. Davies MJ, Trujillo A, Vijapurkar U, Damaraju CV, Meininger G. Effect of canagliflozin on serum uric acid in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2015;17(4):426–29. <https://doi.org/10.1111/dom.12439>

27. Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, Nakai Y, Yamaguchi J, Nakanishi T, et al. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharm Drug Dispos* 2014;35(7):391–404. <https://doi.org/10.1002/bdd.1909>.

28. Thomas MC. Renal effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2014;5(3):53-61. <https://doi.org/10.1177/2042018814544153>

29. Стуров Н.В., Попов С.В., Мампория Н.К., Мажер А.А. Инфекции мочевых путей у больных сахарным диабетом 2-го типа с фармакологической глюкозурией. *Терапевтический архив* 2020;92(11):106–9. [Sturov N.V., Popov S.V., Mamporia N.K., Mager A.A. Urinary tract infections in patients with type 2 diabetes mellitus with pharmacological glucosuria. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive* 2020;92(11):106–9 (In Russian)]. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.11.000581>.

Сведения об авторах:

Рююк Р.В. – к.м.н., начальник урологического отделения филиала №1 ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» МО РФ; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 1001272, <https://orcid.org/0000-0002-8335-030X>

Яровой С.К. – д.м.н., профессор, врач нефролог ГБУ «Городская клиническая больница имени Д. Д. Плетнева» ДЗМ, главный научный сотрудник НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 50022, <https://orcid.org/0000-0003-4543-1480>

Гришина Н.В. – заведующая кардиологическим отделением ГБУ «Городская клиническая больница имени Д. Д. Плетнева» ДЗМ; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 1203293

Карева Е.Н. – д.м.н., профессор кафедры фармакологии Института биодизайна и моделирования сложных систем Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Москва, Россия; РИНЦ Author ID 49115

Мартов А.Г. – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой урологии института повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства (ФМБА); Москва, Россия; РИНЦ Author ID 788667, <https://orcid.org/0000-0001-6324-6110>

Вклад авторов:

Рююк Р.В. – сбор и обработка материала, написание текста, 40%  
 Яровой С.К. – концепция исследования, разработка дизайна исследования, написание текста, 30%  
 Гришина Н.В. – обзор публикаций, анализ данных, 10%  
 Карева Е.Н. – обзор публикаций, анализ данных, 10%  
 Мартов А.Г. – научное редактирование, 10%

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** Исследование проведено без финансовой поддержки.

**Статья поступила:** 16.07.23

**Результаты рецензирования:** 18.09.23

**Исправления получены:** 25.10.23

**Принята к публикации:** 17.11.23

Information about authors:

Royuk R.V. – PhD, Head of the urological department of branch No. 1 of the Federal State Budgetary Institution «GVKKG named after. N.N. Burdenko» of Ministry of Defense; Moscow, Russia; RSCI Author ID 1001272, <https://orcid.org/0000-0002-8335-030X>

Yarovoy S.K. – Dr. Sci., professor, Pletnev's municipal clinical hospital of the dept. of health service, Moscow; leading researcher of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 50022, <https://orcid.org/0000-0003-4543-1480>

Grishina N.V. – Head of the Cardiology Department of Pletnev's municipal clinical hospital of the dept. of health service; Moscow, Russia; RSCI Author ID 1203293

Kareva E.N. – Dr. Sci., Professor of the Department of Pharmacology, Institute of Biodesign and Modeling of Complex Systems, Scientific and Technological Park of Biomedicine of Sechenov University; Moscow, Russia; RSCI Author ID 49115

Martov A.G. – Dr. Sci., professor, Corresponding Member of the RAS, Head of the Department of Urology, Institute of Advanced Studies of the Federal Medical and Biological Agency (FMBA); Moscow, Russia; RSCI AuthorID 788667, <https://orcid.org/0000-0001-6324-6110>

Authors' contributions:

Royuk R.V. – collection and processing of material, 40%  
 Yarovoy S.K. – concept research, work on research design, text writing, 30%  
 Grishina N.V. – review of publications and data analysis, 10%  
 Kareva E.N. – review of publications and data analysis, 10%  
 Martov A.G. – scientific editing, 10%

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Financing.** The article was published without financial support.

**Received:** 16.07.23

**Peer review:** 18.09.23

**Corrections received:** 25.10.23

**Accepted for publication:** 17.11.23