

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЯХ
(ОЖИРЕНИЕ, МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ,
ДИАБЕТ, ПОДАГРА и др.)

DOI: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-75-88

© Е.В. Архипов, О.Б. Ощепкова, А.В. Синеглазова, О.М. Михопарова
УДК 616.61-02 : 616.12-008.331.1 : 613.84

Е.В. Архипов, О.Б. Ощепкова, А.В. Синеглазова, О.М. Михопарова

РИСК РАЗВИТИЯ НЕФРОПАТИИ У КУРЯЩИХ ЛИЦ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Россия, Казань, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России ФКУЗ МСЧ МВД России по РТ

E.V. Arkhipov, O.B. Oschepkova, A.V. Sineglazova, O.M. Mikhoparova

RISK OF DEVELOPMENT OF NEPHROPATHY IN SMOKERS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Russia, Kazan, Kazan State Medical University Russia, Kazan, Clinical hospital of the Medical Care unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia in the Republic of Tatarstan

Для цитирования: Архипов Е.В., Ощепкова О.Б., Синеглазова А.В., Михопарова О.М. Риск развития нефропатии у курящих лиц с артериальной гипертензией. Нефрология 2019; 23 (приложение 1): 75
doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-75-88

For citation: Arkhipov E.V., Oschepkova O.B., Sineglazova A.V., Mikhoparova O.M.

Risk of development of nephropathy in smokers with arterial hypertension. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (supplement 1): 75 (In Rus.) doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-75-88

Введение. При артериальной гипертензии (АГ) в патологический процесс вовлекаются сердце, сосуды, почки, мозг, при этом поражения органов-мишеней клинически часто определяются при далеко зашедших изменениях. Почки являются как органом-мишенью при АГ с развитием нефропатии, так и участвуют в прогрессировании АГ. Интересным представляется развитие поражения почек у пациентов с АГ среднего возраста, поскольку исходно имеется меньшая вероятность наличия ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний и, соответственно, меньшая степень поражения органов-мишеней.

Цель исследования: оценка риска развития нефропатии у курящих больных среднего возраста с артериальной гипертензией без ассоциированных заболеваний.

Материал и методы. Обследовано 58 больных (средний возраст 49,5±3,7; 46 мужчин и 12 женщин) с АГ (основная группа), проходивших обследование и лечение в кардиологическом отделении. Критерии исключения: острые и/или обострение хронических заболеваний внутренних органов в период наблюдения, острое и/или хроническое заболевание почек в анамнезе, цереброваскулярная патология, сочетан-

ные сердечно-сосудистые заболевания, включая ИБС, атеросклеротическое поражение центральных и периферических артерий. Контрольная группа – 32 здоровых человека, сопоставимых по возрасту и полу с основной группой (39,1±4,1 лет, $p=0,108$; 22 мужчины и 10 женщин, $\chi^2=1,8$, $p=0,178$). Изучены анамнез, статус курения, индекс массы тела (ИМТ), систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление, биохимические показатели крови (креатинин, холестерин, триглицериды) и мочи (альбумин, белок, относительная плотность). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитана по формуле СКД-EPI [NKF, 2009]. Период наблюдения (Δ) – 6 месяцев.

Результаты. Длительность АГ составила 7,4±0,8 лет. Все пациенты не регулярно и/или не принимали гипотензивную терапию до госпитализации, что и обусловило исходно высокое САД (153,8±5,5 мм рт.ст., $p=0,000$) и ДАД (95,3±1,4, $p=0,000$) по сравнению с контролем (соответственно, 120,2±6,1 и 76,1±0,7 мм рт.ст.). ИМТ был выше ($p=0,000$) в основной группе (30,6±1,1 кг/м²), чем в контроле (22,3±0,6 кг/м²). Курили 34 пациента с АГ (58%). Определены высокий уровень холестерина (5,9±0,2 ммоль/л, $p=0,002$) и триглицеридов

($3,6 \pm 0,6$ ммоль/л, $p=0,017$) в крови по сравнению с контролем ($4,8 \pm 0,3$ и $1,5 \pm 0,4$). Полученные данные позволяют сделать вывод о единстве факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и почек. Не выявлены различия в уровнях креатинина крови. Однако, у больных с АГ выявлена более низкая СКФ ($82,1 \pm 3,1$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$) по сравнению с контролем ($112,1 \pm 1,9$, $p=0,000$), снижение относительной плотности мочи ($1,014 \pm 0,001$, $p=0,049$), выявлен «высокий» уровень альбумина в моче ($45,6 \pm 10,2$ мг/г, $p=0,004$) и протеинурия ($158,2 \pm 15,4$ мг/сутки, $p=0,000$).

Альбуминурия более 30 мг/г выявлена у 29 человек (50%), риск развития умеренной альбуминурии при АД выше 140/90 мм рт.ст. в 16 раз превысил такой в контрольной группе при АД менее 140/90 мм рт.ст. (RR=16,0, CI 95% 2,28-112,03, $p=0,001$). Курение у пациентов с АГ увеличивало риск дисфункции почек с развитием умеренной альбуминурии в 24 раза по сравнению со здоровыми (RR=24,5, CI 95% 2,52-169,97, $p=0,000$).

Всем пациентам была подобрана гипотензивная терапия (основной препарат – иАПФ или БРА) в соответствии с клиническими рекомендациями. На фоне стабильной гипотензивной терапии у пациентов с длительностью АГ менее 5 лет уровень альбумина мочи через 6 месяцев не изменился и остался на уровне «высоконор-

мального» ($p=0,609$). Регрессия альбуминурии без изменений к исходному уровню ($p>0,05$) выявлена при длительности АГ в 5-10 лет (с «высокого» до «высоконормального», $\Delta=(-2,25)$ мг/г/месяц, $p=0,415$), и при длительности АГ более 10 лет (осталась на уровне «высокая», $\Delta=(-5,7)$ мг/г/месяц, $p=0,175$). Темпы снижения альбуминурии были наиболее высокими у пациентов с АГ более 10 лет по сравнению с группой больных АГ менее 5 лет ($p<0,05$). Альбуминурия более 30 мг/г в течение 6-ти месяцев сохранилась у 12 пациентов (67%) с длительностью АГ более 10 лет и позволила установить хроническую болезнь почек 2 стадии вследствие развития гипертонической нефропатии.

Выводы. Результаты нашего исследования подтверждают, что курение, ожирение, дислипидемия и АГ оказывают влияние на формирование дисфункции почек, проявляющейся альбуминурией/протеинурией. При длительности АГ более 10 лет в 67% случаев выявлено формирование гипертонической нефропатии и хронической болезни почек. Риск развития гипертонической нефропатии при длительности АГ более 10 лет в 13 раз превышает риск формирования нефропатии при длительности АГ менее 5 лет (RR=13,3, CI 95% 1,92-92,61, $p<0,001$). Нефропротективная гипотензивная терапия способствует обратной регрессии альбуминурии.

© О.В. Галкина, Е.О. Богданова, И.М. Зубина, Е.Н. Левыкина, А.О. Анпилова, Е.Б. Сиповская, А.В. Смирнов
УДК 616.379-008.64 : 613.281]-02 : 616.61-001

О.В. Галкина, Е.О. Богданова, И.М. Зубина, Е.Н. Левыкина, А.О. Анпилова, Е.Б. Сиповская, А.В. Смирнов

МАРКЕРЫ ТУБУЛЯРНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ НОРМАЛЬБУМИНУРИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Россия, Санкт-Петербург, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

O. Galkina, E. Bogdanova, I. Zubina, E. Levykina, A. Anpilova, E. Siipovskaya, A. Smirnov

TUBULAR DAMAGE MARKERS IN PATIENTS WITH NORMOALBUMINURIC DIABETIC NEPHROPATHY

Russia, St.Petersburg, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Для цитирования: Галкина О.В., Богданова Е.О., Зубина И.М., Левыкина Е.Н., Анпилова А.О., Сиповская Е.Б., Смирнов А.В. Маркеры тубулярного повреждения при нормальбуминурии у пациентов с сахарным диабетом. Нефрология 2019; 23 (приложение 1): 76 doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-75-88

For citation: Galkina O., Bogdanova E., Zubina I., Levykina E., Anpilova A., Siipovskaya E., Smirnov A. Tubular damage markers in patients with normoalbuminuric diabetic nephropathy. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (supplement 1): 76 (In Rus.) doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-75-88

Введение. Ранняя лабораторная диагностика и классификация диабетической нефропатии

(ДН) основана на уровнях альбуминурии (АУ) и расчетной скорости клубочковой фильтрации

Таблица

**Белки мочи в подгруппах с различной альбуминурией
(предоставлены только достоверно различающиеся данные)**

Параметры	Контроль ALB/Cr 1,7-6,3 мг/г	A0 ALB/Cr <10 мг/г	A1 ALB/Cr 10-29 мг/г	A2 - A4 ALB/Cr ≥30 мг/г	Критерий Краскела- Уоллиса
n	26	10	10	27	-
AMG/Cr, мг/г	1,9 (0,3-2,9)	6,0 (2,0-11,6)*^{0,039}	9,6 (4,7-16,7)*^{0,006}	21,36 (12,4-31,4)	<0,0001
NGAL/Cr, мг/г	10,1 (5,3-17,9)	10,6 (6,4-24,9)	15,5 (12,1-20,1)*^{0,034}	514,76 (59,8-826,1)	<0,0001
CysC, мг/л	0,03 (0,02-0,05)	0,01 (0,00-0,05)	0,03 (0,00-0,10)*^{0,041}	2,43 (0,51-3,52)	<0,0001

*Статистически значимые различия между контрольной и экспериментальной группами, критерий Манна-Уитни

(pСКФ), которые также являются независимыми критериями сердечнососудистых осложнений при сахарном диабете (СД). Альбуминурия неспецифична для ДН, поскольку широко распространена среди пациентов с ХПБ. У части пациентов с СД и прогрессирующей дисфункцией почек альбуминурия не выявляется вовсе, в некоторых случаях экскреция альбумина с мочой может вернуться к нормальному уровню, и прогрессирование повреждения нефрона происходит без перехода нормальбуминурии к альбуминурии.

Целью нашего исследования было изучение экскреции белков-маркеров тубулярного и гломерулярного повреждения у пациентов с диабетом (СД 1, 2) с нормоальбуминурией и относительно сохранной pСКФ.

Материал и методы. В исследование были включены 47 пациентов с СД и ХБП и 26 условно здоровых добровольцев. Пациенты, вошедшие в группу исследования, были разделены на подгруппы по уровню АУ в соответствии с Национальными рекомендациями по ХБП. Концентрации альбумина, иммуноглобулина G (IGG), трансферрина (TRF), альфа1-микроглобулина (AMG), бета2-микроглобулина (BMG), циста-

тина С (CysC) измеряли в утренней моче методом иммунотурбидиметрии (Furuno, Japan), липокалин-2 (NGAL) – методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах (CMIA) (Abbott, US). Полученные результаты были стандартизованы по концентрации креатинина (Cr) в моче, СКФ рассчитывали по формуле CKD-EPI (2009).

Результаты. Повышенная экскреция маркеров тубулярного повреждения – AMG, NGAL и CysC, выявлена у пациентов с нормоальбуминурией (A1, ALB/Cr <30 мг/г) по сравнению с контролем (Таблица). У пациентов с СД и уровнем альбуминурии <10 мг/г (A0) концентрация AMG достоверно превышала значения в контрольной группе (p=0,039). Экскреция IGG, TRF и BMG значимо не отличалась от контроля.

Заключение. Увеличение почечной экскреции AMG, NGAL и CysC у пациентов с нормоальбуминурией при сахарном диабете указывает на развитие повреждения почек. Альфа1-микроглобулин является потенциальным биомаркером начальных стадий диабетической нефропатии, у пациентов с нормоальбуминурией его уровень можно использовать для ранней диагностики ДН.

© С.С. Гуссаова, И.Н. Бобкова, Е.В. Ставровская, Л.А. Боброва, Ю.И. Яшков, Н.С. Бордан, Д.К. Бекузаров, А.И. Малыхина, В.В. Евдошенко, В.В. Феденко, А.В. Струве
УДК 616-056.52 : 577.175.722

С.С. Гуссаова¹, И.Н. Бобкова¹, Е.В. Ставровская¹, Л.А. Боброва¹, Ю.И. Яшков², Н.С. Бордан^{2,3}, Д.К. Бекузаров², А.И. Малыхина², В.В. Евдошенко³, В.В. Феденко³, А.В. Струве¹

УРОВЕНЬ СЫВОРОТОЧНОГО РЕЗИСТИНА И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ У БОЛЬНЫХ МОРБИДНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

Россия, Москва, ¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова (Сеченовский Университет); Россия, Москва ²Акционерное Общество «Центр эндохирургии и литотрипсии»; Россия, Москва ³Акционерное Общество «Институт пластической хирургии и косметологии»

S.S. Gussaova¹, I.N. Bobkova¹, E.V. Stavrovskaya¹, L.A. Bobrova¹, Yu.I. Yashkov², N.S. Bordan^{2,3}, D.K. Bekuzarov², A.I. Malykhina², V.V. Evdoshenko³, V.V. Fedenko³, A.V. Struve¹

SERUM LEVEL OF RESISTIN AND INSULIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH MORBID OBESITY

Russia, Moscow, ¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), ²Center for endosurgery and lithotripsy, ³Institute of plastic surgery and cosmetology

Для цитирования: Гуссаова С.С., Бобкова И.Н., Ставровская Е.В., Боброва Л.А., Яшков Ю.И., Бордан Н.С., Бекузаров Д.К., Малыхина А. И., Евдошенко В.В., Феденко В.В., Струве А.В. Уровень сыровоточного резистина и инсулинорезистентность у больных морбидным ожирением. Нефрология 2019; 23 (приложение 1): 78
doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-75-88

For citation: Gussaova S.S., Bobkova I.N., Stavrovskaya E.V., Bobrova L.A., Yashkov Yu.I., Bordan N.S., Bekuzarov D.K., Malykhina A.I., Evdoshenko V.V., Fedenko V.V., Struve A.V. Serum level of resistin and insulin resistance in patients with morbid obesity. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (supplement 1): 78 (In Rus.)
doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-75-88

Введение. Одними из возможных инициаторов метаболических нарушений при ожирении (ОЖ) и являются синтезируемые жировой тканью адипоцитокينات. Участие некоторых из них (в частности, лептина, адипонектина, фактора некроза опухоли- α и др.) в метаболизме и гомеостазе организма освещена довольно широко, в то же время роль других адипокинов, в частности резистина (Рз), изучена еще недостаточно. В экспериментальных работах установлены контринсулярные эффекты Рз и, как следствие, нарушение толерантности к глюкозе и развитие инсулинорезистентности (ИР), было показано значительное повышение уровня циркулирующего Рз у мышей с ОЖ. Клинические работы, посвященные изучению взаимосвязи Рз с ИР при ОЖ и роли этих взаимодействий в развитии у пациентов с морбидным ОЖ хронической болезни почек (ХБП), пока немногочисленны, результаты их противоречивы.

Цель исследования. Оценить уровень резистина в сыворотке крови у пациентов с различными степенями ОЖ и установить его возможные взаимосвязи с метаболическими показателями и проявлениями ХБП.

Материалы и методы. В исследование включено 69 пациентов с ОЖ выраженных степеней (Медиана индекса массы тела (ИМТ) в общей

группе – 46,1 [38,4; 52,5] кг/м²), которым по причине безуспешности консервативного лечения ОЖ и его сопутствующих заболеваний, в первую очередь сахарного диабета (СД), планировалось проведение бариатрических операций. Были выделены 3 подгруппы больных: (1) – 23 пациента с ОЖ II степени (ИМТ-37,5 [36,3; 38,5] кг/м², (2) – 24 пациента с ОЖ III степени (ИМТ- 46, [43,5; 46,9] кг/м²), (3) – 22 пациента с морбидным сверхожирением (ИМТ- 56,2, [52,8; 62,4] кг/м²). У 31 больного ОЖ выявлен СД (гликемия натощак 6,73 [5,8; 7,65] ммоль/л). Группу контроля составили 11 здоровых лиц с нормальным ИМТ (21,1 кг/м² [20,1;22,5]). Всем пациентам помимо ИМТ измеряли окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ) с расчетом коэффициента ОТ/ОБ, определяли сыровоточные уровни глюкозы, инсулина, рассчитывали индекс ИР (индекс НОМА-IR выше 2,7 расценивали как наличие ИР), оценивали уровни общего холестерина и его фракций, креатинина крови, рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ. В сыворотке крови больных до оперативного вмешательства и у здоровых исследовали уровень Рз иммуноферментным методом с использованием набора «Mediagnost» (Германия).

Результаты. Сыровоточные концентрации Рз в общей группе больных ОЖ (5,67 [3,99; 8,4] нг/мл)

и в подгруппах больных с разной степенью ОЖ (1 гр. – 5,04 [3,99;8,19] нг/мл, 2 гр. – 5,67 [3,73;8,19] нг/мл, 3 гр. – 6,20 [4,30;9,66] нг/мл) не отличались от соответствующего параметра у здоровых (7,14 [4,83; 9,45] нг/мл) ($p>0,05$). В общей группе больных ОЖ выявлялась слабая прямая связь между уровнем Рз и ИМТ ($r_s=0,233$, $p=0,05$). Эта связь была сильной и высокодостоверной у пациентов со сверхожирением ($r_s=0,629$ $p=0,002$). Статистически значимой связи сывороточного уровня Рз с ОТ и ОТ/ОБ в общей группе больных и в подгруппах не выявлено. В целом среди пациентов, имевших нарушение углеводного обмена, отмечался наиболее высокий уровень резистина по сравнению с пациентами без нарушения углеводного обмена (5,77 [3,99; 8,97] vs 5,46 [4,2; 7,56] нг/мл), однако эти различия не достигали статистической значимости ($p=0,731$). В общей массе пациентов с ОЖ, имеющих нарушение углеводного обмена ($n=31$), достоверных корреляций между показателями глюкозы плазмы натощак и резистином не выявлено ($r_s=-0,145$ $p=0,445$). ИР диагностирована у 91% больных ОЖ, медиана индекса НОМА-IR составила 7,11 [4,16; 10,05]. Достоверной корреляционной связи между сывороточным уровнем Рз и НОМА-IR в подгруппе больных ОЖ, имеющих нарушение углеводного обмена, не выявлено, не исключено по причине того, что все эти больные

длительно получали сахароснижающие препараты (преимущественно метформин). В подгруппе больных ОЖ, имеющих ИР, выявлена сильная и высокодостоверная связь сывороточного уровня Рз с ИМТ ($r_s=0,515$ $p=0,014$). Анализ влияния сахароснижающей терапии на содержание в крови Рз показал, что у пациентов, принимавших метформин (препарат, восстанавливающий ИР), по сравнению с пациентами его не принимавшими, медиана Рз была меньше, но различия оставались на уровне тенденции (5,88 vs 4,83 нг/мл $p=0,55$). У пациентов со сверхожирением (3 гр.), которые имели среди всех больных ОЖ наиболее высокий Рз, выявлена отрицательная корреляционная связь между сывороточным Рз и СКФ ($R_s=-0,435$, $p=0,043$).

Выводы. Выявляется сильная и высокодостоверная взаимосвязь между увеличением сывороточного резистина и ИМТ у пациентов со сверхожирением и у больных ОЖ, имеющих инсулинорезистентность. Снижение СКФ у больных сверхожирением ассоциировано с ростом в сыворотке крови резистина, но напрямую не коррелирует с показателями инсулинорезистентности, отражая, по-видимому, более сложные механизмы участия резистина в механизмах формирования дисфункции почек при ОЖ, что требует дальнейшего изучения.

© Т.И. Иванникова, А.А. Габдракипова, Ю.С. Сергеева, Т.С. Васильченко
УДК 616.62-003.7-036.22 (471.325)

Т.И. Иванникова, А.А. Габдракипова, Ю.С. Сергеева, Т.С. Васильченко

СТАТИСТИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ БЕЛГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ

Россия, Белгород, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»

T.I. Ivannikova, A.A. Gabdrakipova, Y.S. Sergeeva, T.S. Vasilchenko

THE STATISTICAL PARALLELS OF THE INCIDENCE OF UROLITHIASIS IN ADULTS AND CHILDREN IN BELGOROD REGION

Russia, Belgorod, Belgorod State National Research University

Для цитирования: Иванникова Т.И., Габдракипова А.А., Сергеева Ю.С., Васильченко Т.С. Статистические параллели заболеваемости мочекаменной болезнью взрослых и детей белгородской области. Нефрология 2019; 23 (приложение 1): 79 doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-75-88

For citation: Ivannikova T. I., Gabdrakipova A. A., Sergeeva Y. S., Vasilchenko T. S. The statistical parallels of the incidence of urolithiasis in adults and children in Belgorod region. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (supplement 1): 79 (In Rus.) doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-75-88

Введение. Неблагоприятные факторы окружающей среды ведут к росту мультифакториальных заболеваний, к числу которых относится мочекаменная болезнь (МКБ), в генезе которой

большое значение имеет качество питьевой воды и питания. Превышение концентраций кальция и магния, а также железа в питьевой воде Белгородской области, изменения пищевых привычек,

в том числе детского населения, может приводить к дебюту мочекаменной болезни в детском возрасте с последующим усугублением состояния в более зрелом возрасте.

Цель исследования: проанализировать динамику заболеваемости МКБ среди детского и взрослого населения Белгородской области и определить возможные параллели показателей заболеваемости данной патологии указанных контингентов.

Материалы и методы: статистические отчеты заболеваемости взрослых и детей Белгородской области за двухлетний период (2016 и 2017 годы).

Результаты. В 2016-2017 годах в Белгородской области зарегистрировано 158 (в том числе 26 впервые выявленных) случаев МКБ у детей, что определило показатели общей заболеваемости соответственно 20,2 (в 2016) и 19,1 (в 2017) на 100 000 детского населения. Благодаря внедрению в Белгородской области системы первичной профилактики, в том числе санитарно-просветительской работы по минимизации модифицирующих факторов риска МКБ, удалось снизить первичную заболеваемость с 4,1 (в 2016 г.) до 2,9 (в 2017 г.) на 100 000 детского населения, однако эта тенденция коснулась прежде всего

детей в возрасте от 0 до 14 лет. Заболеваемость подростков сохранилась на высоком уровне, что в числе других причин привело к росту как первичной, так и общей заболеваемости МКБ среди взрослого населения, достигшей в 2017 году показателя 615,6 на 100 000 населения, что на 5,2 % больше, чем в 2016 году (585 на 100 000 населения). Следует отметить, что доля детского населения с МКБ в Белгородской области значительно выше, чем, например, в Тульской и Липецкой областях, имеющих более «комфортные» показатели жесткости питьевой воды.

Заключение, выводы. Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало возможные резервы снижения общей заболеваемости МКБ за счет своевременного выделения среди населения, начиная уже с детей и подростков, групп риска развития МКБ и проведения у данного контингента целенаправленных комплексных и непрерывных профилактических мероприятий. По-нашему мнению, этому будет способствовать внедрение новой системы диспансеризации в Российской Федерации и принцип семейного подхода в оказании медицинской помощи с приоритетом профилактического направления, долгосрочного и непрерывного оказания медико-санитарной помощи на всех возрастных этапах развития пациента.

© Е.С. Левицкая, М.М. Батюшин, А.А. Хрипун
УДК 616.12-005.4-089.844-06 : 616.831-005.1 : 612.398

Е.С. Левицкая, М.М. Батюшин, А.А. Хрипун

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ 2-МИКРОГЛОБУЛИНУРИИ НА РИСК РАЗВИТИЯ МОЗГОВЫХ ИНСУЛЬТОВ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Россия, Ростов-на-Дону, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

E.S. Levitskaya, M.M. Batiushin, A.V. Khripun

ANALYSIS OF THE INFLUENCE OF 2-MICROGLOBULINURIA ON THE RISK OF THE DEVELOPMENT OF CEREBRAL STROKES IN THE REMOTE PERIOD AFTER REVASCULARIZATION OF MYOCARDIUM IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

Russia, Rostov-on-Don, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia

Для цитирования: Левицкая Е.С., Батюшин М.М., Хрипун А.А. Анализ влияния 2-микроглобулинурии на риск развития мозговых инсультов в отдаленном периоде после реваскуляризации миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца. Нефрология 2019; 23 (приложение 1): 80 doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-75-88
For citation: Levitskaya E.S., Batiushin M.M., Khripun A.V. Analysis of the influence of 2-microglobulinuria on the risk of the development of cerebral strokes in the remote period after revascularization of myocardium in patients with ischemic heart disease. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (supplement 1): 80 (In Rus.)
doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-75-88

Введение. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является социально-значимым заболеванием с вы-

сокой распространенностью, смертностью и инвалидизацией населения. Почечные факторы су-

щественно повышают риск развития осложнений при ИБС. Поиск новых маркеров оценки сердечно-сосудистого риска необходим для успешной реализации цели профилактической медицины. В качестве одного из таких маркеров обсуждается β_2 -микроглобулин (β_2 -МГ) – низкомолекулярный белок, уровень в моче которого отражает фильтрационную функцию почек и работу канальцев.

Цель. Оценить взаимосвязь концентрации β_2 -микроглобулина в моче и вероятностью развития мозгового инсульта (МИ) в отдаленном периоде после реваскуляризации миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Материалы и методы. В исследование включено 90 больных с ИБС и показаниями к реваскуляризации миокарда (РМ). Средний возраст пациентов составил $56,1 \pm 0,9$ лет, средняя продолжительность ИБС – $6,1 \pm 0,6$ лет. Всем исследуемым пациентам выполнялся сбор клиничко-анамнестических данных, стандартные лабораторно-инструментальные исследования. Помимо этого, забиралась утренняя порция мочи для определения концентрации в ней β_2 -микроглобулина (β_2 -МГ) с помощью иммунофлуоресцентного анализа. Всем пациентам была выполнена реваскуляризация миокарда методом стентирования коронарных артерий или коронарного шунтирования. Спустя $6,3 \pm 0,1$ месяцев (поздний период) пациенты были приглашены на повторный визит с целью оценки клинического статуса и забора мочи на повторное определение β_2 -МГ в моче. Определение конечной точки исследования в виде развития МИ определялось в отдаленном периоде спустя $5,8 \pm 0,05$ лет. За весь период на-

блюдения 5 пациентов перенесли инфаркт миокарда.

Результаты. Анализ полученных данных позволил установить, что увеличение концентрации β_2 -МГ в моче в период до РМ, а также в позднем периоде статистически значимо повышает риск развития ИМ в отдаленном периоде после РМ (χ^2 -критерий = 6,97, $p = 0,008$, χ^2 -критерий = 4,0, $p = 0,04$ соответственно). Более того, прирост величины β_2 -МГ в моче в позднем периоде по сравнению с этапом до РМ, ассоциирован с потенцированием вероятности развития МИ в отдаленном периоде (χ^2 -критерий = 9,3, $p = 0,002$). Впервые установлен прогностический предел концентрации β_2 -МГ в моче – 0,2 нг/мл, превышение которого значительно повышает риск возникновения МИ в отдаленном периоде у пациентов с ИБС после РМ (Gehan's Wilcoxon Test $WW = -269,0$, $Sum = 45364$, $Test\ statistic = -2,88$, $p = 0,004$).

Заключение. В проведенном исследовании продемонстрирована предикторная значимость определения β_2 -МГ в моче у пациентов до РМ, а также спустя 6 месяцев после ее проведения, в качестве показателя риска развития МИ в отдаленном периоде после РМ. Установлен предел β_2 -МГ в моче, превышение которого ассоциировано с высоким риском развития МИ, а следовательно может быть рассмотрен как предиктор неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза.

Выводы. Повышение величины β_2 -МГ в моче является показателем кардио-ренального синдрома и ассоциирован с риском сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС и показаниями к РМ.

© Ю.Г. Мотин, О.В. Омельченко, О.Г. Жгут, Н.В. Мотина, В.Я. Гервальд, Д.Б. Лохин
УДК 616-003.7 : 611.611

Ю.Г. Мотин^{1,2}, О.В. Омельченко¹, О.Г. Жгут¹, Н.В. Мотина², В.Я. Гервальд², Д.Б. Лохин¹

ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИИ ПОЧКИ НА ДОКЛИНИЧЕСКИХ СРОКАХ ФОРМИРОВАНИЯ КАЛЬЦИЕВЫХ КОНКРЕМЕНТОВ

¹Россия, г. Барнаул, КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; ²Россия, г. Барнаул, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России

Yu.G. Motin^{1,2}, O.V. Omelchenko¹, O.G. Zhgut¹, N.V. Motina², V.Ya. Gervald², D.B. Lokchin¹

KIDNEY MORPHOLOGY CHARACTERISTICS ON PRE-CLINICAL STAGES OF CALCIUM DEPOSITS FORMATION

¹Russia, Barnaul, Regional Clinical Hospital; ²Russia, Barnaul, Altai State Medical University

Для цитирования: Мотин Ю.Г., Омельченко О.В., Жгут О.Г., Мотина Н.В., Гервальд В.Я., Лохин Д.Б. Особенности морфологии почки на доклинических сроках формирования кальциевых конкрементов. Нефрология 2019; 23 (приложение 1): 82 doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-75-88
For citation: Motin Yu.G., Omelchenko O.V., Zhgut O.G., Motina N.V., Gervald V.Ya., Lokchin D.B. Kidney morphology characteristics on pre-clinical stages of calcium deposits formation. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (supplement 1): 82 (In Rus.) doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-75-88

Введение. Вопросы этиопатогенеза литогенных процессов при мочекаменной болезни широко изучались на протяжении многих лет, но остаются актуальными до настоящего времени. Согласно современным представлениям большая часть (до 75%) оксалатных камней почки развивается в связи с интерстициальным отложением соединений кальция и формированием бляшки Рэндалла, однако причины и последствия этих процессов до конца еще не выяснены.

Цель. Определить особенности локальных морфологических изменений почки, вызванных соединениями кальция, у лиц, не страдавших заболеваниями почек.

Материал и методы. Объектом для морфологического исследования послужили ткани почек 30 человек, умерших в возрасте от 19 до 57 лет (средний возраст $35,6 \pm 2,02$ лет). Забор производился от трупов лиц, умерших от различных причин, но исключавших патологию почек. Материал фиксировали в 10% растворе формалина, заливали в парафин по общепринятой методике. Срезы толщиной 4-6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону. Для выявления отложений соединений кальция использовали импрегнацию серебром по методу Косса. Определение функциональной активности клеток эпителия собирательных трубок и фибробластов производилось при помощи окраски на аргентофильные белки ядрышкообразующих районов – AgNORs

(Bio-Optica, Италия) путем подсчета среднего количества гранул серебра на 1 ядро и определения процентного содержания ядер с 1, 2, 3 и более гранулами. Для электронномикроскопического исследования образцы почки фиксировали в 3% растворе глутарового альдегида на какодилатном буфере (pH 7,4), с дофиксацией в 1% растворе OsO₄, дегидратировали в этиловом спирте возрастающей концентрации и заключали в эпон. Ультратонкие срезы толщиной 50-70 нм контрастировали насыщенным водным раствором уранилацетата, цитратом свинца и изучали в электронном микроскопе Libra 120 (Carl Zeiss, Германия) при ускоряющем напряжении 120кВ с последующим фотографированием при увеличениях от 1985 до 40000.

Результаты. В 66,7% наблюдений (у 20 человек) определялась нормальная гистологическая картина строения почки. В эпителиоцитах нормальной ткани почек этих 20 человек обнаруживалось в среднем $1,5 \pm 0,15$ AgNORs на ядро, в фибробластах интерстиция – $1,2 \pm 0,22$. Большинство ядер эпителиоцитов собирательных трубок содержали один ядрышковый организатор ($51,8 \pm 7,06\%$), количество ядер с двумя ядрышковыми организаторами составляло $30,9 \pm 4,62\%$, а тремя и более $6,7 \pm 1,87\%$, что указывало на достаточно высокий уровень биосинтетической активности клеток. У 10 человек ($33,3\%$ случаев) в возрасте $33,5 \pm 4,05$ лет в области вершины почечного сосочка, под пе-

реходным эпителием, в составе интерстиция отмечались неправильной формы участки отложения соединений кальция в виде бляшек. Перифокальная область характеризовалась многочисленными мелкими соединениями кальция, расположенными в составе интерстиция между элементами канальцевой системы почки. В собирательных трубках и тонких канальцах, расположенных в непосредственной близости от бляшек, отмечались умеренно выраженные признаки дистрофии эпителиоцитов, отложение кальция по ходу базальных мембран эпителия. Вследствие этого базальные мембраны были утолщены, нередко принимали четкообразный вид. Отдельные мелкие кристаллы кальция располагались в составе эпителия (внутриклеточно) и между эпителиоцитами. Вокруг отложений соединений кальция отмечалась слабая тканевая реакция: умеренно выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация интерстиция, образование коллагеновых и ретикулярных элементов стромы. В эпителии тубулярных элементов области формирования интерстициальной бляшки определялось статистически значимое снижение количества AgNORs на ядро ($1,3 \pm 0,18$ $p < 0,05$) и увеличение их числа в фибробластах ($1,7 \pm 0,17$ $p < 0,05$). В составе эпителия собирательных трубок наблюдалось абсолютное преобладание ядер с одной гранулой серебра ($74,8 \pm 5,03\%$), количество ядер с двумя и тремя гранулами составляло $15,0 \pm 2,78\%$ и $5,8 \pm 1,78\%$ соответственно. Ультраструктурное исследование показало дистрофические изменения эпителиоцитов: сглаженность базальной плазмолеммы, значительное расширение цистерн эндоплазматического ретикулума, уменьшение числа митохондрий, их выраженный отек с просветлением матрикса, деструкцию крист.

Наблюдались мелкие электронноплотные депозиты кальция, фиксированные в структурах цитоплазмы и внутри митохондрий на поврежденных кристах. Отмечалось формирование гигантских митохондрий с характерными ампулярно расширенными кристами, на которых часто фиксировались соединения кальция.

Выводы. Интерстициальное отложение соединений кальция и формирование бляшки сопровождается разнонаправленными изменениями биосинтетической активности эпителиоцитов собирательных трубок и клеточных элементов интерстиция. Наблюдалось снижение биосинтетической активности эпителиоцитов собирательных трубок, прилежащих к зонам интерстициального отложения соединений кальция и увеличение активности фибробластов. Выявленные дистрофические изменения эпителиоцитов собирательных трубок, снижение их биосинтетической активности, слабовыраженная тканевая реакция перифокально расположению кальциевых бляшек, не позволяют рассматривать процесс отложения соединений кальция как физиологический. Обнаруженные характерные ультраструктурные изменения эпителия тубулярных элементов почки в области вершины почечного сосочка с фиксацией соединений кальция на структурах цитоплазмы и мембранах органелл могут свидетельствовать о первично интраэпителиальном отложении депозитов кальция с последующей миграцией через базальную мембрану в окружающий интерстиций. Совокупность приведенных данных позволяет рассматривать выявленные локальные патогистологические признаки перестройки почек как латентно протекающие процессы начальной фазы камнеобразования на доклиническом этапе.

© И.Т. Муркамилов, К.А. Айтбаев, В.В. Фомин, М.Т.Талайбеков, Ж.А. Муркамилова
УДК 616-056.52 : 577.175.14 : 616.61

И.Т. Муркамилов^{1,2}, К.А. Айтбаев³, В.В. Фомин⁴, М.Т.Талайбеков², Ж.А. Муркамилова⁵

ФУНКЦИЯ ПОЧЕК И ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС ПРИ ОЖИРЕНИИ

Кыргызстан, Бишкек, ¹Кыргызская государственная медицинская академия имени И. К. Ахунбаева; Кыргызстан, Бишкек, ²Кыргызско-Российский Славянский университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина; Кыргызстан, Бишкек, ³НИИ молекулярной биологии и медицины; Россия, Москва, ⁴ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); Кыргызстан, Бишкек, ⁵Центр семейной медицины №7

I.T. Murkamilov^{1,2}, K.A. Aitbaev³, V.V. Fomin⁴, M.T. Talaybekov², Zh.A. Murkamilova⁵

KIDNEY FUNCTION AND CYTOKINE STATUS IN OBESITY

Kyrgyzstan, Bishkek, ¹Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev; Kyrgyzstan, Bishkek, ²Kyrgyz-Russian Slavic University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin; Kyrgyzstan, Bishkek, ³Research Institute of Molecular Biology and Medicine; Russia, Moscow, ⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Kyrgyzstan, Bishkek, ⁵Center of Family Medicine №7

Для цитирования: Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В., Талайбеков М.Т., Муркамилова Ж.А. Функция почек и цитокиновый статус при ожирении. Нефрология 2019; 23 (приложение 1): 84

doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-75-88

For citation: Murkamilov I.T., Aitbaev K.A., Fomin V.V., Talaybekov M.T., Murkamilova Zh.A. Kidney function and cytokine status in obesity. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (supplement 1): 84 (In Rus.)

doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-75-88

Введение. В настоящее время доказано, что жировая ткань играет роль не только энергетического депо, но представляет собой эндокринный орган, функциональная активность которого тесно связана с состоянием иммунной системы. Субклиническое хроническое воспаление в жировой ткани, индуцированное адипоцитами, следует рассматривать как одно из патогенетических звеньев развития ожирения и его хронизации. Ряд исследований продемонстрировал, что цитокиновый дисбаланс у больных ожирением сопряжен с повышенными рисками как кардиометаболических осложнений, так и развития и прогрессирования хронической болезни почек (ХБП).

Цель исследования. Изучить показатели почечной функции и цитокинового статуса у пациентов с разной степенью ожирения.

Материалы и методы. В исследование было включено 172 пациента (м/ж: 74/98) с ожирением. Средний возраст обследованных пациентов составил 58,8±10,8 лет. У всех пациентов измеряли рост (см), массу тела (кг), определяли индекс массы тела (ИМТ) по способу Кетле: ИМТ = вес(кг)/рост (м²). Среди обследованных пациентов у 119 (69,1%) отмечалась I степень, у 34 (19,8%) II степень и у 19 (11,1%) – III степень ожирения. Лабораторная часть исследования состояла из оценки содержания общего холестерина (ОХС), С-реактивного белка (СРБ), креатинина и цистатина С крови. У всех пациентов определяли концентрацию интерлейкина (ИЛ)-10 и ИЛ-6 в сыворотке

крови с использованием набора реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия) методом твердофазного иммуноферментного анализа. Учет результатов исследования проводился на сканере «ChroMate Microplate Reader» (США, 2015). Референсные значения ИЛ-10 определены на уровне 31 пг/мл, ИЛ-6 – 10 пг/мл и цистатина С – 0,99 мг/л. Измерение концентрации цитокинов в сыворотке крови осуществляли с 7 ч. до 8 ч. утра. Почечную функцию оценивали с помощью показателя скорости клубочковой фильтрации (СКФ), расчет которого проводили на основе измерения цистатина С крови по формуле F.J. Ноек и соавт.: СКФ=80,35/Цистатин С-4,32. Все обследованные лица были разделены на две группы: 1-я (n=79) – лица с ожирением и уровнем СКФ <60 мл/мин; 2-я (n=93) – с ожирением и СКФ > 60 мл/мин.

Результаты. Участники обеих групп исходно по уровню систолического и диастолического артериального давления достоверно не отличались. Средний возраст больных 1-й группы был достоверно выше по сравнению со 2-й (60,5±10,5 лет против 53,6±9,5 лет, p<0,05). Гиперхолестеринемия выявлена у 17 (21,1%) больных в 1-й группе и у 22 (23,6%) – во 2-й группе. Повышенный уровень СРБ определялся у 32 (40,5%) пациентов 1-й и у 19 (20,4%) – 2-й группы (p<0,05). В общей выборке (n=172) медиана и интерквартильные показатели креатинина и цистатина С плазмы крови составили 83,4 (66,8;110,0) мкмоль/л и 1,20 (0,95;1,69) мг/л, соответственно. Среди общего числа обследованных у 81 (47,09%) пациента обнаружено

незначительное снижение функции почек, у 53 (30,8%) – умеренное снижение и у 21 (12,2%) – выраженное снижение. В 1-й группе (СКФ<60мл/мин) регистрировалось достоверное увеличение концентрации ИЛ-6 плазмы крови [2,500 (1,503;6,944) пг/мл против 1,613 (0,839;2,685) пг/мл, $p<0,05$]. Различий по уровню ИЛ-10 плазмы крови у лиц с ожирением и снижением экскреторной функции почек получено не было [3,452 (0,770;7,400) пг/мл против 3,636 (0,818;12,664) пг/мл, $p>0,05$]. В общей группе обнаружены стати-

стически значимые взаимосвязи величины ИМТ с расчетной СКФ ($r=-0,200$; $p=0,008$) и содержанием ИЛ-6 ($r=0,203$; $p=0,037$). Значимой связи между ИМТ и концентрацией цистатина С плазмы крови не было получено ($r=0,146$; $p=0,054$).

Выводы. При ожирении часто выявляется незначительное или умеренное снижение экскреторной функции почек. Дисфункция почек у лиц с ожирением ассоциируется с признаками системного воспаления – повышением концентрации ИЛ-6 и СРБ плазмы крови.

© О.А. Нагибович, Д.А. Шипилова
УДК 616.379-008.64 : 613.281

О.А. Нагибович, Д.А. Шипилова

ВНУТРИПОЧЕЧНОЕ СОСУДИСТОЕ СОПРОТИВЛЕНИЕ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ С НОРМАЛЬНОЙ ЭКСКРЕЦИЕЙ АЛЬБУМИНА

Россия, Санкт-Петербург, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова

O. Nagibovich, D. Shipilova

INTRARENAL VASCULAR RESISTANCE IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS WITH NORMAL ALBUMIN EXCRETION

Russia, St. Petersburg, Medical Military Academy named after S.M. Kirov

Для цитирования: Нагибович О.А., Шипилова Д.А. Внутрпочечное сосудистое сопротивление у больных сахарным диабетом с нормальной экскрецией альбумина. Нефрология 2019; 23 (приложение 1): 85
doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-75-88

For citation: Nagibovich O., Shipilova D. Intrarenal vascular resistance in patients with diabetes mellitus with normal albumin excretion. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (supplement 1): 85 (In Rus.)
doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-75-88

Введение. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) часто может происходить в отсутствие альбуминурии и даже независимо от нее. В качестве одного из методов, используемого для выявления ранних доклинических изменений внутрпочечной гемодинамики рассматривается ультразвуковое доплеровское исследование. Особый интерес, как потенциального диагностического маркера диабетического поражения почек, представляет повышение внутрпочечного сосудистого сопротивления.

Цель исследования. Изучить изменения ренальной гемодинамики в зависимости от стадии хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с СД 2 типа и нормальной экскрецией альбумина и определить факторы, ассоциированные с микроциркуляторными нарушениями.

Материалы и методы. Обследовано 38 стационарных пациентов с СД 2 типа, осложненным ХБП 1, 2, 3 стадии, с уровнем альбуминурии А1, в возрасте от 51 до 64 лет, которые были распределены на три группы. В 1-ю – вошло 13 больных (10 мужчин и 3 женщины) в возрасте 55 [51; 56] лет с продолжительностью СД 5,5 [3; 9,5] лет, уровнем гликированного гемоглобина – 8,3 [8,15;10] %, креатинином сыворотки крови – 70 [60; 70] мкмоль/л, у которых определялась СКФ выше или равная 90 мл/мин/1,73м². 2-ю группу составили 17 пациентов (11 мужчин и 6 женщин) в возрасте 61 [54; 64] года с продолжительностью СД 9 [4; 18] лет, уровнем гликированного гемоглобина – 10 [8,8; 10,1] %, креатинином сыворотки крови – 90 [80; 100] мкмоль/л, у которых определялась СКФ выше или равная 60 мл/мин/1,73м² и ниже 90 мл/мин/1,73м². В 3-ю – вошло 8 пациентов (3 мужчины и 5 женщин) в воз-

расте 60 [58,5; 61,5] лет с продолжительностью СД 7,5 [6,25; 12,5] лет, уровнем гликированного гемоглобина – 10,5 [10; 12,8] %, креатинином сыворотки крови – 100 [90; 150] мкмоль/л, у которых определялась СКФ выше или равная 30 мл/мин/1,73м² и ниже 60 мл/мин/1,73м². Контрольную группу составили 32 практически здоровых человека. Пациенты, включенные в исследование, были сопоставимы по основным антропометрическим и клинико-лабораторным показателям. Диагноз ХБП устанавливали на основании определения СКФ по формуле СКД-ЕРІ и расчета альбумин-креатининового соотношения в соответствии с рекомендациями международного общества нефрологов KDIGO. Всем пациентам было выполнено ультразвуковое доплерографическое исследование сосудов почек на ультразвуковом аппарате Sonoline Omnia (Siemens, Германия) с датчиком С 5-2 МГц в режиме дуплексного доплеровского сканирования (ДДС) с цветным картированием по общепринятой методике. При ДДС проводилась визуализация одной из сегментарных артерий правой почки. Определяли скоростные показатели кровотока (м/с): максимальную скорость кровотока в систолу (V_{max}), минимальную скорость кровотока (V_{min}), среднюю скорость кровотока по времени (ТАМХ). Рассчитывали показатели внутривисочечного сопротивления: индекс резистивности (RI), индекс пульсационности (PI). Статистическую обработку полученных результатов исследования осуществляли с помощью программ Statistica 10, IBM SPSS Statistics 23. При сравнении независимых групп применяли непараметрические критерии: Краскела-Уоллиса, Манна-Уитни, ро-Спирмена. Данные представлены в виде медианы изучаемого параметра и межквартильных интервалов Me [НК; ВК]. Был принят уровень

значимости $\alpha=0,05$ (с учетом поправки Банферрони при парных сравнениях).

Результаты. Изучение изменения ренальной гемодинамики в зависимости от стадии ХБП с помощью критерия Краскела–Уоллиса выявило общую тенденцию для исследуемых показателей: прогрессирование стадии ХБП сопровождалось статистически значимым повышением уровня ИР и ИП ($p<0,001$). Так, наиболее высокое значение RI определялось у больных с 3 стадией ХБП (0,77 [0,76; 0,77]) и существенно превышало значения в 1-й группе 0,68[0,65;0,73], $p=0,0006$), во 2-й группе (0,71[0,65;0,74], $p=0,003$) и контрольной группе 0,65[0,61;0,69], $p=5*10^{-7}$). В свою очередь, максимальный уровень PI отмечался в 3-й группе (1,65[1,64;1,69]) и преобладал над значениями в 1-й группе (1,38[1,2;1,46], $p=0,001$), во 2-й группе (1,41[1,29;1,46], $p=0,0008$) и группе контроля (1,25[1,12;1,35], $p=5*10^{-7}$). В общей группе наблюдалась тесная отрицательная корреляция уровня СКФ со значением RI ($\rho=-0,812$, $p=0,001$) и возрастом ($\rho=-0,829$, $p=0,0004$), была установлена положительная взаимосвязь между уровнем RI и возрастом ($\rho=0,806$, $p=0,001$).

Выводы. Ультразвуковое доплерографическое исследование интрависочечного сосудистого русла является перспективным и информативным методом оценки кровоснабжения почек у больных сахарным диабетом. По мере прогрессирования ХБП отмечается повышение показателей внутривисочечного сосудистого сопротивления (RI и PI) еще при отсутствии патологической экскреции альбуминурии, что является одним из патогенетических механизмов повреждения почек и должно учитываться при диагностике и оценке прогноза поражения почек у больных сахарным диабетом.

©А.А. Шукина, И.Н. Бобкова, Л.А. Боброва, М.В. Шестакова
УДК 616.379-008.64 : 616.611-001

А.А. Шукина¹, И.Н. Бобкова¹, Л.А. Боброва¹, М.В. Шестакова²

ОПРЕДЕЛЕНИЕ БИОМАРКЕРОВ ПОДОЦИТАРНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ И ФИБРОГЕНЕЗА В МОЧЕ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Россия, Москва, ¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет), ²ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр Эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

A.A. Schukina¹, I.N. Bobkova¹, L.A. Bobrova, M.V. Shestakova²

MEASUREMENT OF BIOMARKERS OF PODOCYTES DAMAGE AND FIBROGENESIS IN URINE OF PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Russia, Moscow, ¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), ²«National Medical Research Center of Endocrinology»

Для цитирования: Шукина А.А., Бобкова И.Н., Боброва Л.А., Шестакова М.В. Определение биомаркеров подоцитарного повреждения и фиброгенеза в моче больных сахарным диабетом. Нефрология 2019; 23 (приложение 1): 87 doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-75-88

For citation: Schukina A.A., Bobkova I.N., Bobrova L.A., Shestakova M.V. Measurement of biomarkers of podocytes damage and fibrogenesis in urine of patients with diabetes mellitus. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (supplement 1): 87 (In Rus.) doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-75-88

Введение. Поражение почек при сахарном диабете (СД) занимает лидирующие позиции среди причин хронической болезни почек (ХБП), терминальной почечной недостаточности и ассоциируется с высокой смертностью. В связи с прогрессирующим течением нефропатии при СД особую актуальность приобретает поиск информативных биомаркеров, отражающих ранние стадии болезни, что особенно актуально в отсутствие возможности проведения рутинной биопсии почки таким больным. По современным представлениям развитие альбуминурии (АУ)/протеинурии (ПУ), в т.ч. при СД, тесно связано с дисфункцией ключевых компонентов гломерулярного барьера – подоцитов, поэтому они стали предметом пристального внимания научных исследований.

Цель исследования. Установить значение экскретируемых с мочой биомаркеров подоцитарной повреждения и фиброгенеза для ранней диагностики и оценки риска прогрессирования поражения почек у больных СД.

Материалы и методы. Обследовано 74 больных с СД (30 СД1 и 44 СД2 типа), которые были разделены на группы: I группа (n=37) – без признаков ХБП (АУ<30 мг/г Кр.мочи и СКФ>60 мл/мин), II группа (n=37) с ХБП (АУ>30 мг/г Кр.мочи и/или СКФ<60 мл/мин). Контроль – 15 здоровых лиц. В моче иммуноферментным методом определены уровни структурных белков подоцитов – нефрина (Nph), подоцина (Pdc); ме-

диатора повреждения подоцитов, профиброгенного цитокина – трансформирующего фактора роста β_1 (TGF- β_1); белка матрикса – коллагена IV типа (Col).

Результаты. У больных СД выявлялось достоверное, по сравнению со здоровыми, повышение экскреции Nph и Pdc (табл.1). Уровни этих белков в моче у больных с СД 1 и 2 типа не отличались. Показатели Nph и Pdc у больных СД с ХБП были достоверно выше, чем у пациентов без ХБП (табл.1). Выраженность нефринурии (НУ) и подоцинурии (ПдУ) зависела от компенсации СД [для НУ $R_s=0,38$ $p<0,001$] и его длительности [для ПдУ $R_s=0,56$ $p<0,05$]. При длительности СД<5лет связь НУ с уровнем HbA1c% была наиболее сильной [$R_s=0,74$ $p<0,001$], указывая на ключевую роль гипергликемии в формировании подоцитарной дисфункции уже в начале болезни. На величину НУ оказывала влияние артериальная гипертензия (АГ) [НУ-АГ: $R_s=0,33$ $p<0,05$], отражая гемодинамические механизмы повреждения подоцитов. Эта связь была наиболее сильной при длительном (>15 лет) течении СД [$R_s=0,56$ $p<0,05$]. Выраженность НУ и ПдУ коррелировала с проявлениями ХБП: прямо – с величиной АУ [для НУ $R_s=0,38$ $p<0,001$], ПУ [для НУ $R_s=0,42$ $p<0,001$; для ПдУ $R_s=0,56$ $p<0,05$], уровнем сывороточного креатинина (СКр) [для НУ $R_s=0,31$ $p<0,05$; для ПдУ $R_s=0,52$ $p<0,01$], обратно – со СКФ [для НУ $R_s=-0,46$ $p<0,01$; для ПдУ $R_s=-0,42$ $p<0,05$]. При длительности СД>15лет обратная связь НУ со СКФ

Таблица 1

Уровень маркеров подоцитарного повреждения и фиброгенеза в моче больных СД в подгруппах с и без ХБП

	Nph (нг/мл/Крмочи)	Pdc, (нг/мл/Крмочи)	TGF-β1 (нг/мл/Крмочи)	Col-IV (нг/мл/Крмочи)
СД без ХБП n=37	6,59 [5,34;7,10]	2,18 [1,54;2,75]	0,69 [0,47;0,89]	11,39 [8,96;12,8]
СД с ХБП n=37	8,31 [6,91;10,20]	2,48 [2,03;3,01]	1,07 [0,87;1,33]	24,10 [15,54;32,9]
Здоровые n=15	5,51 [5,20;5,80]	1,34 [1,12;1,73]	0,43 [0,35;0,52]	5,85 [5,27;8,09]
p I-зд	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,001
p II-зд	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
p I-II	p<0,001	p=0,195	p=0,001	p<0,001

была наиболее тесной [$R_s=-0,72$ $p<0,01$], что подтверждает роль подоцитарного повреждения не только в нарушении гломерулярной проницаемости, но и в механизмах развития гломерулосклероза. Об активации фиброгенеза в почке у больных СД свидетельствовало увеличение экскреции с мочой TGF-β₁ и Col (табл.1). У больных СД с ХБП эти показатели были достоверно выше, чем при СД без ХБП (табл.1), они прямо коррелировали с СКр [для TGF-β₁ $R_s=0,37$ $p=0,003$; для Col $R_s=0,54$ $p=0,002$] и обратно – со СКФ [для TGF-β₁ $R_s=-0,24$ $p=0,003$; для Col $R_s=-0,37$ $p=0,047$]. Выявлены достоверные взаимосвязи между мочевыми биомаркерами повреждения подоцитов и фиброгенеза [Nph-TGF-β₁: $R_s=0,48$ $p<0,01$; Nph-Col: $R_s=0,58$ $p<0,01$; Pdc-TGF-β₁: $R_s=0,34$ $p<0,04$; Pdc-Col: $R_s=0,48$ $p<0,01$]. При регрессионном анализе из всех маркеров наиболее информативными для достоверного выявления ХБП оказались Nph [Exp(B)=2,51, $p<0,001$, 95%ДИ 1,59-3,95] и Col [Exp(B)=2,16, $p<0,001$, 95%ДИ 1,06-1,27]. Мы определили пороги их диагностических концентраций: Nph>7,18 нг/гКрмочи, Col>12,88 нг/гКрмочи. Далее мы оценили информативность этих показателей для ранней диагностики поражения почек при СД. У больных без традицион-

ных признаков ХБП диагностические уровни Nph в моче выявлялись в 22% случаев, Col – в 16%, причем Nph – даже при длительности СД<5лет, тогда как Col – только при СД>5лет. Группу риска раннего поражения почек при СД сгруппировали в подгруппу с плохим контролем гликемии, АГ, ожирением.

Выводы: У больных СД повышена экскреция с мочой структурных белков подоцитов (нефина, подоцина) и профиброгенных факторов (TGF-β₁, коллагена IV типа), уровень которых прямо коррелирует с выраженностью гипергликемии, длительностью СД, АГ. Лучшей информативностью для оценки поражения почек при СД обладают нефрин и коллаген. Концентрации нефрина в моче >7,18 нг/мл/Кр и коллагена >12,88 нг/мл/Кр достоверно указывают на поражение почек. Диагностические концентрации нефрина и коллагена в моче выявляются в среднем у 20% больных СД еще в отсутствии классических проявлений ХБП и ассоциируются с неудовлетворительным контролем гликемии и АГ, ожирением. Определение данного спектра биомаркеров может использоваться как для ранней доклинической диагностики поражения почек при СД, так и для мониторинга его течения.