

© А.В.Смирнов, А.Ш.Румянцев, В.А.Добронравов, И.Г.Каюков, 2015  
УДК 616.61

*А.В. Смирнов<sup>1,2</sup>, А.Ш. Румянцев<sup>1,3</sup>, В.А. Добронравов<sup>1,2</sup>, И.Г. Каюков<sup>2</sup>*

## XXI ВЕК – ВРЕМЯ ИНТЕГРАТИВНОЙ НЕФРОЛОГИИ

<sup>1</sup>Кафедра пропедевтики внутренних болезней, <sup>2</sup>Научно-исследовательский институт нефрологии Первого Санкт-Петербургского медицинского университета им. И.П.Павлова; <sup>3</sup>кафедра факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного университета, Россия

*A.V. Smirnov<sup>1,2</sup>, A.Sh. Rumyantsev<sup>2,3</sup>, V.A. Dobronravov<sup>1,2</sup>, I.G. Kayukov<sup>2</sup>*

## XXI CENTURY – THE TIME OF INTEGRATIVE NEPHROLOGY

<sup>1</sup>Department of propedeutics of Internal diseases, <sup>2</sup>Nephrology Research Institute, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University  
<sup>3</sup>department of faculty therapy Saint Petersburg State University, Russia

### РЕФЕРАТ

В статье рассматриваются основные успехи и задачи современной нефрологии. Обосновывается необходимость интегративного подхода в формате П4.

**Ключевые слова:** острое повреждение почек, хроническая болезнь почек, интегративный подход, формат П4.

### ABSTRACT

The article observes the main successes and aims of modern Nephrology. The necessity of an integrative approach in format A4 is demonstrated.

**Key words:** acute kidney injury, chronic kidney disease, integrative approach, format P4.

Развитие медицины, как и других наук, происходило путем деления объекта внимания, так как часть явления легче поддается изучению и познанию. В медицине уровень деления в разные исторические периоды зависел от соответствующего состояния базисных научных дисциплин. Органный принцип редукции в раскрытии патогенеза болезней в XVIII в. (Моргани) сменил клеточный (Вирхов), а затем современный – молекулярный (биохимический, генетический). Последний уровень деления завершился раскрытием последовательности и функции генов в геноме человека [1].

Длительное время заболевания почек рассматривали только с позиций конкретной нозологии. Такой механистический подход дал свои определенно положительные результаты. В частности, были подробно исследованы механизмы развития первичных и вторичных гломерулонефритов, что послужило основанием для разработки основных схем лечения гломерулярных заболеваний. Большое внимание было уделено исследованию физиологии и патофизиологии почки.

Относительная ограниченность спектра лекарственных препаратов (цитостатики и преднизолон) для лечения быстро прогрессирующих форм

гломерулонефритов привела к тому, что основная направленность нефрологической помощи на какой-то период времени сместилась к лечению терминальной почечной недостаточности. Это способствовало активному развитию трех основных методов заместительной почечной терапии: гемодиализ, перитонеальный диализ и трансплантация почки. Однако достаточно быстро стало ясно, что ЗПТ – дорогостоящая технология, в связи с чем этот вид лечения остается малодоступным во многих регионах мира. Причем, это относится не только к странам с развивающейся экономикой. Так, например, в США 47 млн человек не имеют медицинской страховки [2].

Это заставило вновь «вернуться к истокам». В 2002 г. были приняты концепция и классификация хронической болезни почек (ХБП) [3]. Вскоре после этого в 2004 г. была принята концепция острого повреждения почек (ОПП), и предложена первая ее классификация [4].

Таким образом, «идеологически» именно в области нефрологии сложились условия для ренессанса представлений о человеке не как о «наборе» определенных органов и систем, каждую из которых лечит узкий специалист. Смена веков, как правило, совпадает с переосмыслением устоявшихся представлений, появлением новых концепций. И мы сознательно употребляем термин

Румянцев А.Ш. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. Кафедра пропедевтики внутренних болезней ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. Тел.: (812) 234-01-65. E-mail: rash.56@mail.ru

«ренессанс», подразумевая, что XXI век – период расцвета науки и культуры, время, когда благодаря накопленным научным фактам можно и нужно пересматривать подходы к дальнейшему развитию научных направлений в медицине.

Одним из новых методов изучения взаимосвязи между различными болезнями является составление сетей их взаимодействия на основании общности в генетике (общие гены), физиологии или метаболизме. Создание и изучение метаболической сети патологических процессов позволило установить коморбидность между болезнями, которые ранее считали независимыми [5].

Предложенный недавно С.А. Hidalgo и соавт. [6] сетевой подход к фенотипу болезни позволил прийти к четырем важным выводам:

1. Различные по этиологии и клиническому фенотипу заболевания могут быть тесно взаимосвязаны.

2. Смертность пациентов, у которых болезни в сети имели множественные связи, была выше по сравнению с теми, у которых отмечались те же самые болезни, но их связи с другой патологией были малочисленнее.

3. Болезни, которым предшествовали другие заболевания, имели большее число связей и отличались высокой летальностью.

4. Прогрессия различных болезней в значительной степени зависела от пола и этнической принадлежности.

Сетевой подход подтверждает, что два заболевания с различным клиническим фенотипом могут быть тесно связаны друг с другом, если разделяют, по крайней мере, один общий ген или ассоциирова-

ны с одними и теми же метаболическими путями, или коэкспрессируются у значительного числа пациентов в популяции [7–9].

С этих позиций, в частности, становится понятным, что при определенных ситуациях активируется достаточно сложная система патогенетических связей, ведущая не только к повреждениям, собственно, почечной ткани, но и других органов и систем. На рис. 1 приведена краткая рабочая схема интегративных связей в нефрологии.

Концептуальная модель взаимосвязей почек и других органов и систем предполагает наличие, как правило, полиэтиологической причины и предрасполагающих обстоятельств (факторы риска – ФР) и предусматривает переход от «нормы» до возможного летального исхода. Данный переход осуществляется через ряд этапов, многие из которых еще являются потенциально обратимыми. Иными словами, модель отражает этапность формирования патологического состояния в тесной связи с развитием различных почечных и внепочечных внепочечных проявлений.

В рамках этой концепции более понятными становятся и новые термины, предложенные KDIGO: острая болезнь почек и неизвестная болезнь почек [10].

ОПП и ХБП были определены независимыми группами разработчиков, согласно разным критериям. Встречаются ситуации, которые не соответствуют критериям ни ХБП, ни ОПП, однако, они также требуют интерпретации. По этим причинам группа разработчиков (KDIGO) сочла необходимым предложить определение острой болезни почек (ОБП) и неизвестной болезни почек (НБП). Для

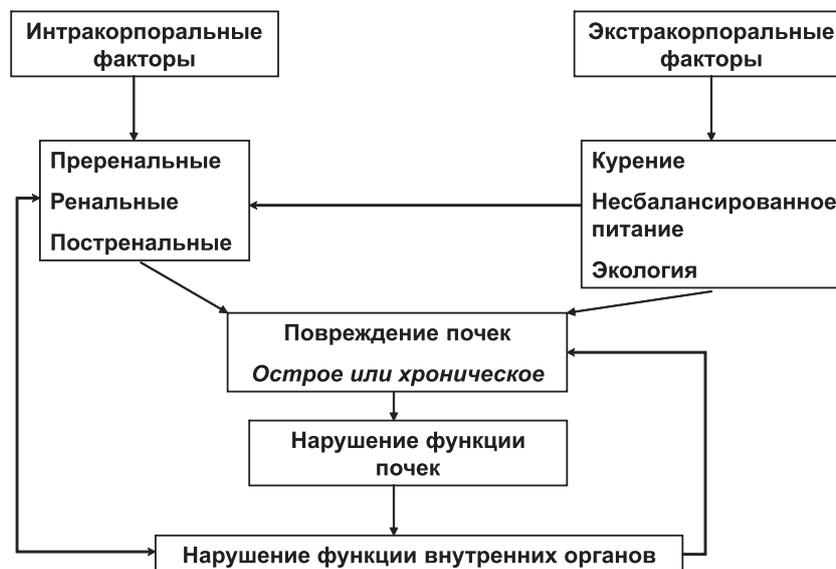


Рис. 1. Краткая рабочая схема интегративных связей в нефрологии.

**Диагностические критерии ОБП и НБП**

ОБП	НБП
1. Функциональные критерии: наличие ОПП или снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> в течение < 3 мес, или снижение СКФ ≥ 35%, или нарастание Scr > 50% в течение < 3 мес 2. Структурные критерии: признаки повреждения почек в течение < 3 мес	Невозможность оценить структурные изменения при наличии признаков повреждения почек (альбинурия/протеинурия, эритроцитурия, СКФ < мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) неизвестной давности

идентификации этих состояний были предложены следующие критерии (таблица).

Результаты исследований последних лет позволили понять наличие тесной взаимосвязи между различными проявлениями функциональных нарушений почек (рис. 2).

Учитывая относительно недавнее ведение терминов в медицинскую практику, отсутствие их в Международной классификации болезней достоверно судить о распространенности, по крайней мере, ОБП и НБП, не представляется возможным.

Популяционные исследования распространенности и заболеваемости по данным стационаров таковы: ОПП составляет 5–7% от всех случаев госпитализации или около 200–300 случаев, требующих заместительной почечной терапии на 1 млн населения в год [11]. Актуальность проблемы подтверждается неуклонным ростом заболеваемости и распространенности ОПП [11, 12]. Смертность от ОПП несколько снизилась к началу 90-х годов прошлого века, но с тех пор, несмотря на расширение возможностей лекарственной и заместительной почечной терапии, остается на стабильном уровне 30–50% [13].

Нелучше эпидемиологическая ситуация и при ХБП. По данным Национального регистра США за период с 1980 по 2012 г. распространенность терминальной почечной недостаточности в зависимости от основного заболевания увеличилась в 6–8 раз (рис. 3) [14].

Обращает на себя внимание тот факт, что наибольший вклад в увеличение заболеваемости

внесли отнюдь не первичные заболевания почек, а артериальная гипертензия и сахарный диабет.

Одной из причин менее значительного вклада хронических гломерулонефритов в распространенность терминальной почечной недостаточности в настоящее время, несомненно, является лучшее понимание механизмов развития иммунного воспаления в нефронах. В частности, речь идет о концепции «трех ударов» (рис. 4). Предполагается, что «первым ударом» для почки может быть либо эпигеномный фактор (например недостаточное количество нефронов у недоношенного новорожденного с низкой массой тела при рождении), либо генетически обусловленные нарушения (например нарушения пуринового обмена). «Первый удар» делает почку уязвимой для внешних и внутренних воздействий. Для непосредственного развития нефропатии необходим «второй удар» – дисрегуляция иммунитета под влиянием либо генетических нарушений (например генетически обусловленные нарушения каскада комплемента), либо формирование молекулярного паттерна, ассоциированного с патогеном (pathogen associated molecular pattern, PAMP), или молекулярного паттерна, ассоциированного с повреждением (damage-associated molecular pattern, DAMP). Для реализации одного из двух последних необходимо либо микробное воздействие, либо воздействие элиситоров (веществ, имитирующих проникновение инфекционных агентов, как правило, – через кишечник) [15]. Но обычно и этого бывает недостаточно. Как правило, требуется «третий удар» – наличие фактора риска. Применение разработанных на основе подобной концепции схем патогенетической терапии сопровождалось снижением темпов прогрессирования хронического гломерулонефрита.

В частности, в связи с этим среди причин увеличения распространенности ХБП на первый план вышли артериальная гипертензия и сахарный диабет. Не менее важным фактором увеличения распространенности «непочечной» ХБП является отсутствие интегративного подхода к проблеме.

Журнал «Нефрология» неоднократно обращался к теме патогенетических взаимосвязей между

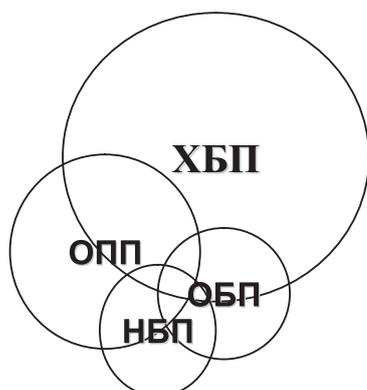


Рис.2. Взаимосвязь между ХБП, НБП, ОБП, ОПП.

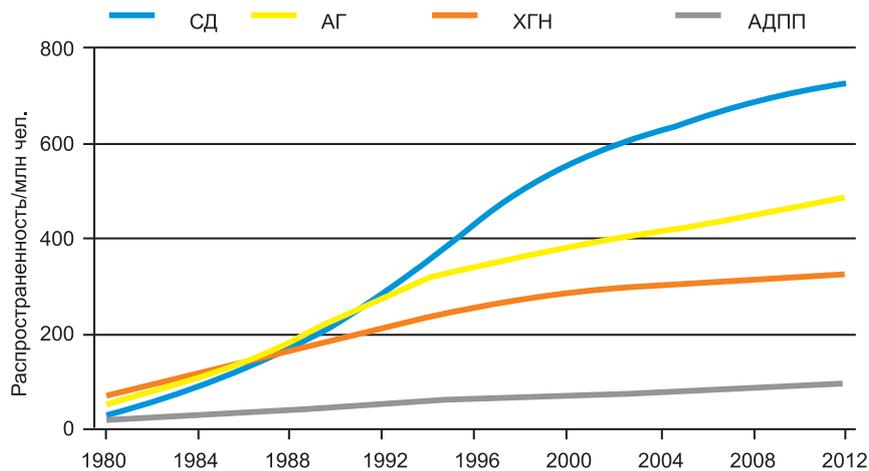


Рис. 3. Динамика распространенности терминальной почечной недостаточности в США в зависимости от основного заболевания.

почками и сердечно-сосудистой системой [16, 17], почками и дыхательной системой [18], почками и пародонтом [19], почками и центральной нервной системой [20], почками и ожирением [21].

Мы уже обращали внимание на то, что в клинической нефрологии наиболее ярким примером коэкспрессии является сочетание сердечно-сосудистой и почечной патологий [22]. Несмотря на то, что с момента опубликования статьи прошло более 3 лет, до сих пор многие коллеги остаются на старых позициях, объясняя (в том числе и студентам), что основой кардиоренальных взаимоотношений являются гемодинамические изменения, обусловленные сердечной или почечной недостаточностью. Подобный патофизиологический механизм может быть характерен для ситуаций, проявляющихся

ОПП. Однако при хронических состояниях нельзя не учитывать наличие мощного механизма миогенной ауторегуляции почечного кровотока на уровне приносящей артериолы [23], который в течение длительного времени способен компенсировать нарушения центральной гемодинамики (низкий сердечный выброс и/или снижение АД). Со временем, когда нарушаются процессы ауторегуляции (особенно это характерно для больных с сахарным диабетом), формируется клубочковая гипертензия. Гидродинамическое повреждение подоцитов обуславливает их апоптоз и слущивание в мочевое пространство. В оголенных местах гломерулярной базальной мембраны формируется склероз (фокально-сегментарный гломерулосклероз), который в дальнейшем является причиной местной

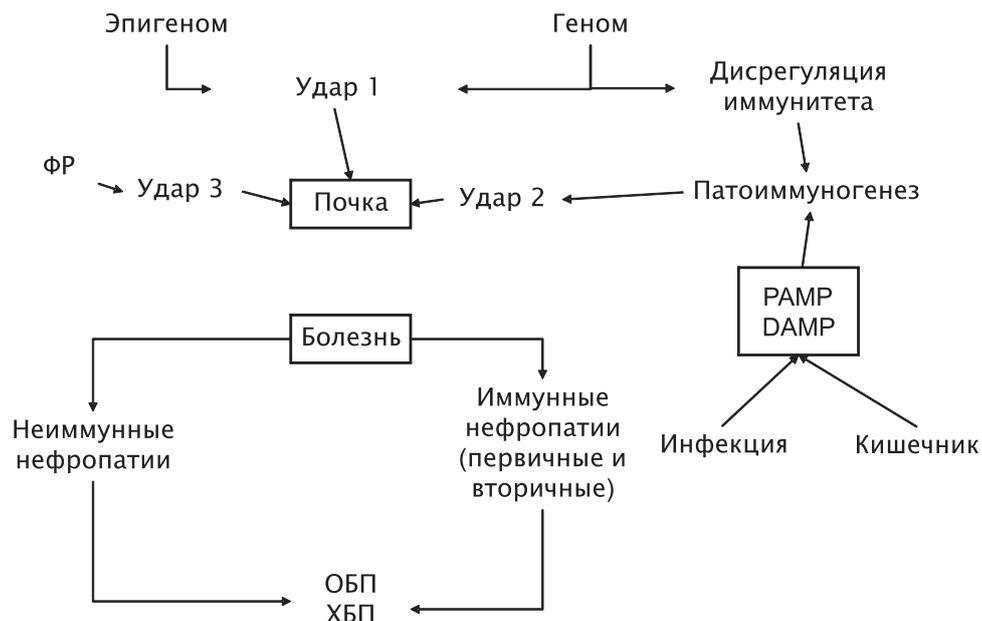


Рис. 4. Патогенез гломерулярных заболеваний почек. ОБП – острая болезнь почек; ХБП – хроническая болезнь почек; ФР – факторы риска; PAMP молекулярного паттерна ассоциированного с патогеном (pathogen associated molecular pattern), DAMP молекулярного паттерна, ассоциированного с повреждением (damage-associated molecular pattern). Объяснения в тексте.

(«гломерулярной») гипоксии, повреждающей не только структуры клубочка, но и тубулоинтерстиция, который, как известно, получает питание из капилляров, берущих начало в клубочке [24]. При хронической, застойной сердечной недостаточности существует и более прозаическое объяснение снижения СКФ, связанное с уменьшением транспочечного перфузионного давления (АД минус центральное венозное), обусловленного застоем крови в большом круге кровообращения (как говорили раньше) или повышением центрального венозного давления (как говорят сегодня).

Хотим еще раз подчеркнуть, что именно благодаря данному механизму при застойной сердечной недостаточности со снижением СКФ и наличием резистентности к действию петлевых диуретиков наиболее эффективными терапевтическими мерами оказываются средства, ведущие к снижению центрального венозного давления: вазодилататоры (нитраты), кислородотерапия, аппаратная ультрафильтрация.

Другим уровнем анализа кардиоренальных соотношений явилось их рассмотрение с точки зрения ремоделирования сердечно-сосудистой системы при хронической почечной патологии. Наиболее полно это представление о кардиоренальных взаимоотношениях нашло отражение в работах Н.А. Мухина и соавт. [25], в которых впервые в качестве связующего звена между двумя патологиями было указано на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и генерализованную эндотелиальную дисфункцию, определяющих дезадаптивное ремоделирование сердечно-сосудистой системы, с одной стороны, и прогрессирование почечного повреждения (фиброза) – с другой стороны.

Мы остаемся убежденными в необходимости развивать нефрологию в XXI веке в формате П4, сделав ее персонализированной (personalized), предсказательной (predictive), превентивной (preventive) и партнерской (participatory) [22]. Убеждены, что только интегративный подход позволит добиться новых успехов в понимании патогенеза, диагностике и лечении заболеваний почек.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Venter JC, Adams MD, Myers EW et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001; 291 (5507): 1304–1351
2. Hall YN, Rodriguez RA, Boyko EJ, et al. Characteristics of uninsured Americans with chronic kidney disease. *J Gen Intern Med.* 2009;24(8):917-922
3. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(suppl 2):S1-S266
4. Bellomo R1, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL. et al. Acute

renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* 2004;8(4):R204-212

5. Lee DS, Park J, Kay KA et al. The implications of human metabolic network topology for disease comorbidity. *PNAS* 2008;105 (29): 9880–9885

6. Hidalgo CA, Blumm N, Barabasi AL, Christakis NA. A dynamic network approach for the study of human phenotypes. *PLoS Computational Biology* 2009; 5 (4): e1000353

7. Barabasi AL Network medicine – from obesity to the «disease». *N Engl J Med* 2007; 357 (4): 404–407;

8. Loscalzo J, Kohane I, Barabasi AL. Human disease classification in postgenomic era; a complex systems approach to human pathobiology. *Molecular System Biology* 2007; 3: 124;

9. Sobradillo P, Pozo F, Agusti A. P4 Medicine: the future around the corner. *Arch Bronconeumol* 2011; 47 (1): 35–40

10. KDIGO AKI Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012; 17:1–138

11. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA.* 2005;294:813–818

12. Siew ED, Davenport A The growth of acute kidney injury: a rising tide or just closer attention to detail? *Kidney Int.* 2015; 87(1): 46–61; Patschan D, Müller GA. Acute kidney injury *J Inj Violence Res.* 2015 January; 7(1): 19–26

13. Srisawat N, Kellum JA Acute kidney injury: definition, epidemiology, and outcome. *Curr Opin Crit Care.* 2011; 17(6):548-555

14. 2013 USRDS Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States *AJKD* Volume 63, Issue 1, Supplement, e1-e478

15. Boller T, Felix G. A renaissance of elicitors: perception of microbe-associated molecular patterns and danger signals by pattern-recognition receptors. *Annu Rev Plant Biol.* 2009;60:379-406

16. Панина ИЮ, Румянцев АШ, Меншутина МА и др. Особенности функции эндотелия при хронической болезни почек. Обзор литературы и собственные данные. *Нефрология* 2007; 11(4): 28-46

17. Гарсиа-Донаире ЖА, Руилопе ЛМ. Кардио-васкулярно-ренальные связи в кардиоренальном континууме. *Нефрология* 2014; 17(1): 11-19

18. Минеев ВН, Трофимов ВИ, Садовникова ОМ. Бронхиальная астма и хроническая болезнь почек (общие механизмы). *Нефрология* 2015; 19 (1)

19. Арьев АЛ, Арьева ГТ. Синдемическая парадигма интерпретации пародонто-ренальных взаимоотношений в гериатрической практике. *Нефрология* 2014; 18 (4): 8-11

20. Арьев АЛ, Овсянникова НА. Гериатрический цереброкардиоренальный синдром. *Нефрология* 2010; 14 (4): 77-80

21. Вялкова АА, Лебедева ЕН, Красиков СИ и др. Клинико-патогенетические аспекты повреждения почек при ожирении (обзор литературы). *Нефрология* 2014; 18 (3): 24-33

22. Смирнов АВ. Системный подход к анализу кардиоренальных взаимоотношений как первый шаг на пути к нефрологии формата П4. *Нефрология* 2011; 15 (2): 11-19

23. Khavandi A, Greenstein AS, Sonoyama K et al. Myogenic tone and small artery remodeling: insight into diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (2): 361–369

24. D'Agati VD. Podocyte injury in focal segmental glomerulosclerosis: lessons from animal models (a play in five acts). *Kidney Int* 2008; 73 (4): 300–406

25. Мухин НА, Моисеев ВС, Кобалава ЖД и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. *Тер арх* 2004; 6: 39–46

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Поступила в редакцию: 10.09.2014 г.

Принята в печать: 14.01.2015 г.