

НЕФРОЛОГИЯ



NEPHROLOGY

АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

САРКОПЕНИЯ ПРИ ХБП
Sarcopenia in CKD

ВОПРОСЫ ОНКОНЕФРОЛОГИИ
Problems of onconeurology

ХБП И ХОБЛ
CKD and COPD

ПОДОЦИН ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ
Podocin in diabetic nephropathy

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ УРОЛОГИИ
Actual problems of urology

ОЖИРЕНИЕ И ДИСФУНКЦИЯ ПОЧЕК
Obesity and kidney dysfunction

VCAM-1 ПРИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ
VCAM-1 in glomerulonephritis

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ
Quality of life of hemodialysis patients

5

2018

ТОМ 22
VOL. 22

НЕФРОЛОГИЯ

NEPHROLOGY

Журнал «Нефрология» входит в «Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук (редакция 01.12.2015 года)».

Журнал включен в базу данных лучших научных журналов России Russian Science Citation Index (RSCI) на платформе Web of Science

«Nephrology» medical journal is included in the list of russian peer-reviewed scientific journals in which the chief scientific results of doctoral and post doctoral (PhD) dissertations should be published (01.12.2015 year). The journal is included in the database Russian Science Citation Index (RSCI) on the platform Web of Science, consisting best scientific journals of Russia

RUSSIAN FEDERATION ASSOCIATION OF NEPHROLOGIST
PAVLOV FIRST SAINT-PETERSBURG STATE MEDICAL UNIVERSITY
SPC "Nephron"

NEPHROLOGY

SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL

ESTABLISHED IN NOVEMBER 1996

"NEPHROLOGY" MEDICAL JOURNAL IS INCLUDED IN THE LIST OF RUSSIAN PEER-REVIEWED SCIENTIFIC JOURNALS IN WHICH THE CHIEF SCIENTIFIC RESULTS OF DOCTORAL DISSERTATIONS SHOULD BE PUBLISHED (07.12.2015 YEAR)

EDITOR-IN-CHIEF

Prof. A.V. SMIRNOV, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg)

VICE EDITORS

Prof. E.M. SHILOV, MD, PhD, DMedSci (Moscow)
Prof. V.A. DOBRONRAVOV, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg)
Prof. A.Sh. RUMYANTSEV, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg)

EDITORIAL BOARD

Prof. S.Kh. Al-Shukri, MD, PhD, DSC (St-Petersburg)
Prof. A.L. Arieu, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg)
Prof. S.Ph. Bagnenko MD, PhD, DMedSci, member of the RAS (St-Petersburg)
Prof. M.M. Batyushin, MD, PhD, DMedSci (Rostov)
Prof. I.N. Bobkova, MD, PhD, DMedSci (Moscow)
Prof. A.V. Vatazin, MD, PhD, DMedSci (Moscow)
Prof. V.M. Ermolenko, MD, PhD, DMedSci (Moscow)
Prof. Ya.F. Zverev, MD, PhD, DMedSci (Barnaul)
Prof. I.G. Kayukov, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg)
Prof. A.V. Nabokov, PhD (Hanover-Muenden, Germany)
Prof. N.D. Savenkova, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg)
Prof. M.E. Statsenko, MD, PhD, DMedSci (Volgograd)
Prof. A.A. Totolyan, MD, PhD, DMedSci, member of the RAS (St-Petersburg)
Prof. A.N. Shishkin, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg)
Prof. A.M. Shutov, MD, PhD, DMedSci (Ulyanovsk)
Prof. V.L. Emanuel, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg)
Prof. O.D. Yagmourov, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg)

EXECUTIVE SECRETARY

M.S. Khrabrova, PhD, associate professor (St-Petersburg)

EXECUTIVE MANAGING EDITOR

A.V. Karunnaya (St-Petersburg)

EDITORIAL COUNCIL

Prof. O.Yu. Barysheva MD, PhD, DMedSci (Petrozavodsk, Russia); Prof. A.I. Gozhenko, MD, PhD, DMedSci (Odessa, Ukraine); Prof. K.Ya. Gurevich, MD, PhD, DMedSci (St.Petersburg, Russia); Prof. T.V. Zhdanova, MD, PhD, DMedSci (Ekaterinburg, Russia); Prof. I.V. Zimin, MD, PhD, DHistSci (St.Petersburg, Russia); Prof. D.D. Ivanov, MD, PhD, DMedSci (Kiev, Ukraine); Prof. A.J. Karabaeva, MD, PhD, DMedSci (Alma-Ata, Kazakhstan); Prof. V. Kleim, MD, PhD (Hanover-Muenden, Germany); Prof. O.B. Kuzmin, MD, PhD, DMedSci (Orenburg, Russia); Prof. S.V. Lapin, PhD, scientific staff (St. Petersburg, Russia); Prof. B.G. Lukichev, MD, PhD, DMedSci (St.Petersburg, Russia); Prof. O.A. Nagibovich, MD, PhD, DMedSci (St.Petersburg, Russia); Prof. S. Naranhimeg, MD, PhD, DMedSci (Ulan-Bator, Mongolia); Prof. Yu.V. Natochin, MD, PhD, DBioSci, member of the RAS (St.Petersburg, Russia), Associate prof. D.N. Pascalev, MD, PhD (Varna, Bulgaria); Prof. N.N. Smirnova, MD, PhD, DMedSci (St.Petersburg, Russia); Prof. A.V. Sukalo, MD, PhD, DMedSci (Minsk, Byelorussia); Prof. D. Tsakiris, MD, PhD, DMedSci (Thessaloniki, Greece); Prof. V.N. Tkachuk, MD, PhD, DMedSci (St.Petersburg, Russia); Prof. N.A. Tomilina, MD, PhD, DMedSci (Moscow, Russia); Prof. U. Tsolmon, MD, PhD, DMedSci (Ulan-Bator, Mongolia); Prof. A.F. Yampolsky, MD, PhD, DMedSci (Krasnodar, Russia)

DIRECTOR OF ENLIGHTENING NON-COMMERCIAL INDEPENDENT ORGANIZATION "NEPHROLOGY"

Prof. A.G. KUCHER, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg)

Journal "Nephrology" is published since 2005 year by independent non-profit organisation "Nephrology", which was founded in First Pavlov State Medical University by Scientific and Production Association "Nephron" and North-West Nephrology and Dialysis Association in publishing office "Levsha".

Volume 22 • № 5 • 2018

«PUBLISHER
«LEVSHA. ST.PETERSBURG»

ST.PETERSBURG • 2018

НЕФРОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В НОЯБРЕ 1996 года

ЖУРНАЛ ВХОДИТ В «ПЕРЕЧЕНЬ РОССИЙСКИХ РЕЦЕНЗИРУЕМЫХ НАУЧНЫХ
ЖУРНАЛОВ, В КОТОРЫХ ДОЛЖНЫ БЫТЬ ОПУБЛИКОВАНЫ ОСНОВНЫЕ
НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИЙ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
ДОКТОРА И КАНДИДАТА НАУК (РЕДАКЦИЯ 07.12.2015 ГОДА)».

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

профессор доктор медицинских наук А.В. СМЕРНОВ (Санкт-Петербург)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

доктор медицинских наук профессор Е.М. ШИЛОВ (Москва),
доктор медицинских наук профессор В.А. ДОБРОНРАВОВ (Санкт-Петербург),
доктор медицинских наук профессор А.Ш. РУМЯНЦЕВ (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

С.Х. Аль-Шукри (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор,
А.Л. Арьев (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор,
С.Ф. Багненко (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор,
академик РАН, М.М. Батюшин (Ростов-на-Дону, Россия) – доктор медицинских
наук профессор (ответственный редактор выпуска журнала работ специалистов
Юга России), И.Н. Бобкова (Москва, Россия) – доктор медицинских наук
профессор, А.В. Ватазин (Москва, Россия) – доктор медицинских наук профессор,
В.М. Ермоленко (Москва, Россия) – доктор медицинских наук профессор, Я.Ф. Зверев
(Барнаул, Россия) – доктор медицинских наук профессор, И.Г. Каюков (Санкт-
Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор, А.В. Набоков (Ганновер-
Мюнден, Германия) – доктор медицинских наук профессор, Н.Д. Савенкова (Санкт-
Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор (ответственный редактор
выпуска журнала специалистов по педиатрической нефрологии), М.Е. Стаценко
(Волгоград, Россия) – доктор медицинских наук профессор (Волгоград), А.В. Сукало
(Минск, Белоруссия) – доктор медицинских наук профессор, член-корреспондент
НАН Беларуси, А.А. Тотолян (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских
наук профессор, академик РАН, А.Н. Шишкин (Санкт-Петербург, Россия) – доктор
медицинских наук профессор, А.М. Шутов (Ульяновск, Россия) – доктор медицинских
наук профессор, В.Л. Эмануэль (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских
наук профессор, О.Д. Ягмуров (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук
профессор.

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

М.С. Храброва – кандидат медицинских наук доцент (Санкт-Петербург)

ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ

А.В. Карунная (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

О.Ю. Барышева (Петрозаводск, Россия) – доктор медицинских наук профессор;
А.И. Гоженко (Одесса, Украина) – доктор медицинских наук профессор; К.Я. Гуревич
(Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Т.В. Жданова
(Екатеринбург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; И.В. Зимин (Санкт-
Петербург, Россия) – доктор исторических наук профессор; Д.Д. Иванов (Киев,
Украина) – доктор медицинских наук профессор; А.Ж. Карабаева (Алма-Ата,
Казахстан) – доктор медицинских наук профессор; Ф. Клим (Ганновер-Мюнден,
Германия) – доктор медицинских наук профессор; О.Б. Кузьмин (Оренбург, Россия) –
доктор медицинских наук профессор; С.В. Лапин (Санкт-Петербург, Россия) – кандидат
медицинских наук старший научный сотрудник; Б.Г. Лукичев (Санкт-Петербург,
Россия) – доктор медицинских наук профессор; О.А. Нагибович (Санкт-Петербург,
Россия) – доктор медицинских наук профессор; С. Наранчимэг (Улан-Батор,
Монголия); Ю.В. Наточин (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук
профессор, академик РАН; Д.Н. Паскалев (Варна, Болгария) – доктор медицинских
наук профессор; Н.Н. Смирнова (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук
профессор; Д. Тзакирис (Фессалоники, Греция) – доктор медицинских наук профессор;
В.Н. Ткачук (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор;
Н.А. Томилина (Москва, Россия) – доктор медицинских наук профессор; У. Тсолмон
(Улан-Батор, Монголия) – доктор медицинских наук профессор, А.Ф. Ямпольский
(Краснодар, Россия) – доктор медицинских наук профессор

Директор просветительской автономной некоммерческой организации
«Нефрология» А.Г. КУЧЕР, доктор медицинских наук профессор
(Санкт-Петербург)

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ*Дорогие коллеги!*

Наш журнал выходит 6 раз в год.

Для подписки Вы можете пользоваться услугами не только Агентства «Роспечать», но и заказать журнал на почте по каталогу «Пресса России», подписной индекс **43280**, а также на сайте **www.akc.ru**.

Как и раньше, Вы можете оформить подписку на журнал в почтовых отделениях по каталогам «Роспечати».

Подписные индексы:

- на полугодие индекс – 45860;
- годовой индекс – 47959

Рекламодателям

Редакция оставляет за собой право не размещать рекламные материалы (модуль и информационные материалы), если они не соответствуют научной и медицинской направленности журнала.

В этом случае рекламодателю будут направлены разъяснения и замечания, после устранения которых рекламный материал будет повторно рассмотрен Редакцией.

**По вопросам размещения рекламы обращаться по тел.: +7-921-392-34-34
или e-mail: orishack@nephron.ru Оришак Денис Константинович**

Корректор Л.Н. Агапова
Переводчик К. Горбачёва
Художественное оформление обложки **А.И. Приймак**
Компьютерная верстка Н.В. Горожий

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору
за соблюдением законодательства в сфере
массовых коммуникаций и охране культурного наследия.
Свидетельство ПИ № ФС77-21632 от 22.08.2005.
Сдан в набор 27.08.2018. Подписан в печать 05.10.2018.
Формат бумаги 60х90½. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Печ. л. 15,5. Тираж 800 экз.
Цена свободная.

Адрес редакции: 197101, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, дом 17,
ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, корпус 54, редакция журнала «Нефрология»
Телефон: (812) 338-69-01; факс (812) 338-69-15
E-mail: journal@nephrolog.ru; интернет-сайт: <http://journal.nephrolog.ru>

Издатель: ООО «Издательство «Левша. Санкт-Петербург».
197376, Санкт-Петербург, Аптекарский пр., д. 6,
тел./факс: (812) 234-54-36, 234-13-00. E-mail: levsha@levshaprint.ru

Типография: ООО «Издательство «Левша. Санкт-Петербург».
197376, Санкт-Петербург, Аптекарский пр., д. 6,
тел./факс: (812) 234-54-36, 234-13-00. E-mail: levsha@levshaprint.ru

18+

© НЕФРОЛОГИЯ, 2018

Никакая часть настоящего издания ни в каких целях не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме и какими бы то ни было средствами, будь то электронные или механические, включая фотокопирование и запись на магнитный носитель, если на то нет письменного разрешения редакции. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. Редакция не несет ответственности за рекомендации по диагностике и лечению, данные авторами.

УЧЕБНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ПЛАН НА 2018 ГОД**КАФЕДРА НЕФРОЛОГИИ И ДИАЛИЗА
ФПО ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова Минздрава РФ**

№ п/п	Название цикла	Вид обучение	Контингент слушателей	Дата проведения цикла (начало–окончание)	Количество слушателей (план)	Продолжительность обучения (часы)
1	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии»	ТУ	Терапевты	15.01.2018 – 10.02.2018	15	144 часа
2	«Клиническая нефрология и диализ»	ТУ	Нефрологи	15.01.2018 – 10.03.2018	10	288 часов
3	«Нефрология»	ПП	Терапевты, педиатры, хирурги, детские хирурги, урологи, анестезиологи-реаниматологи, врачи общей практики	15.01.2018 – 21.04.2018	6	504 часа
4	01491-2016 «Семиотика и диагностика заболеваний почек. Методы диагностики в нефрологии»	НМО	Нефрологи, терапевты, врачи общей врачебной практики (семейная медицина)	15.01.2018 – 20.01.2018	Нефрологи – 16. Терапевты и врачи общей врачебной практики (семейная медицина) – 12	36 часов
5	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии»	ТУ	Терапевты	12.03.2018 – 07.04.2018	15	144 часа
6	«Клиническая нефрология и диализ»	ТУ	Нефрологи	12.03.2018 – 05.05.2018	10	288 часов
7	«Нефрология»	ПП	Терапевты, педиатры, хирурги, детские хирурги, урологи, анестезиологи-реаниматологи, врачи общей практики	12.03.2018 – 16.06.2018	6	504 часа
8	01498-2016 «Диагностика, клиника и лечение негломерулярных заболеваний почек»	НМО	Нефрологи, терапевты, врачи общей врачебной практики (семейная медицина)	02.04.2018 – 07.04.2018	Нефрологи – 16. Терапевты и врачи общей врачебной практики (семейная медицина) – 12	36 часов
9	«Сестринское дело в нефрологии и диализе»	ТУ	Медицинские сестры нефрологических и диализных отделений	14.05.2018 – 09.06.2018	12	144 часа
10	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии»	ТУ	Терапевты	10.09.2018 – 06.10.2018	14	144 часа
11	«Клиническая нефрология и диализ»	ТУ	Нефрологи	10.09.2018 – 03.11.2018	10	288 часов
12	«Нефрология»	ПП	Терапевты, педиатры, хирурги, детские хирурги, урологи, анестезиологи-реаниматологи, врачи общей практики	10.09.2018 – 15.12.2018	6	504 часа
13	01494-2016 «Диагностика, клиника и лечение гломерулярных заболеваний почек»	НМО	Нефрологи, терапевты, врачи общей врачебной практики (семейная медицина)	24.09.2018 – 29.09.2018	Нефрологи – 16. Терапевты и врачи общей врачебной практики (семейная медицина) – 16	36 часов
14	«Сестринское дело в нефрологии и диализе»	ТУ	Медицинские сестры нефрологических и диализных отделений	06.11.2018 – 03.12.2018	12	144 часа

Зав.кафедрой – проф. А.М. Есаян

Правила записи на все циклы кафедры нефрологии и диализа ФПО с 2018 года изменены. Всю информацию Вы можете узнать на странице кафедры на сайте <http://1spbgmu.ru>. В разделе информация для курсантов, планирующих прохождение обучения на кафедре нефрологии и диализа ФПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова – основная информация.

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ*Дорогие коллеги!*

Наш журнал выходит 6 раз в год.

Как и раньше, Вы можете оформить подписку на журнал в почтовых отделениях по следующим каталогам:

1. «Роспечать»:
 - для индивидуальных подписчиков и организаций: на полугодие индекс – 45860;
 - для индивидуальных подписчиков и организаций: годовой индекс – 47959.
2. «Почта России»:
 - для индивидуальных подписчиков и организаций: на полугодие индекс – П3973.
3. «Пресса России»:
 - для индивидуальных подписчиков и организаций: на полугодие индекс – 43280.

Для получения доступа к электронной версии журнала, а также всем материалам, размещённым на сайте <http://journal.nephrolog.ru/>, Вам необходимо выслать скан/фото Вашей квитанции о подписке на наш e-mail: journal@nephrolog.ru. После чего в течение 10 рабочих дней (Пн–Птн) в ответном письме Вы получите логин и пароль для доступа ко всем материалам сайта. Срок действия логина и пароля соответствует периоду Вашей подписки.

Электронная подписка на печатную версию журнала «Нефрология» доступна на сайтах «Почты России» <https://podpiska.pochta.ru/> и «Прессы России» <https://www.akc.ru/>, куда Вы можете перейти по указанным ссылкам с официального сайта журнала <http://journal.nephrolog.ru/> либо ввести указанные данные в адресную строку браузера.

I. Порядок оформления подписки на сайте «Почта России» <https://podpiska.pochta.ru/>:

1. В поисковой строке набрать запрос «нефрология», выбрать журнал «Нефрология».
2. В открывшейся ссылке выбрать срок подписки, например, 1-е полугодие 2018 г. При этом должна стать активной кнопка «Корзина».
3. Заполнить графы – место доставки, адрес, ФИО. После чего перейти в «Корзину».
4. Если Вы не зарегистрированы, сайт предложит регистрацию, подразумевающую введение данных контактов, включая мобильный телефон (куда потом придет код подтверждения) и адрес электронной почты (куда придет ссылка для активации регистрации). После регистрации вновь необходимо зайти в «Корзину» и выбрать способ оплаты – банковская карта (Visa/MasterCard). Ввести данные своей банковской карты и подтвердить оплату. После чего в течение нескольких минут Вы получите на электронную почту уведомление о подписке и ее номер.
5. Для получения доступа к электронной версии журнала и всем материалам, размещённым на сайте <http://journal.nephrolog.ru/>, Вам необходимо переслать письмо с данными о Вашей подписке на наш e-mail: journal@nephrolog.ru. В течение 10 рабочих дней (Пн–Птн) в ответном письме Вы получите логин и пароль для доступа ко всем материалам сайта. Срок действия логина и пароля соответствует периоду Вашей подписки.

II. Порядок оформления подписки на сайте «Пресса России» <https://www.akc.ru/>:

1. В поисковой строке набрать запрос «нефрология», выбрать журнал «Нефрология».
2. Перейти на карточку издания. Жёлтым цветом будут выделены все доступные для подписки месяцы. Чтобы удалить ненужные Вам месяцы подписки из заказа, необходимо кликнуть по ним.
3. Выбрать способ доставки (почта/курьер в Москве). Нажать кнопку «Подписаться». Заказ будет перемещён в Корзину.
4. Перейти в Корзину, нажать «Оформить подписку». Ниже появится поле, в котором необходимо указать Ваш e-mail. На него Вы получите письмо о подтверждении регистрации на сайте.
5. Если Вы ранее были зарегистрированы на сайте, Вам предложат ввести пароль.
6. После регистрации/авторизации вновь необходимо войти в Корзину, нажать «Оформить подписку». Затем в специальном поле ввести адрес, выбрать способ оплаты (банк – квитанция/счет, банковская карта – Visa/MasterCard, платежная система Web Money). Нажать «Оформить заказ». После оплаты Вы получите по e-mail уведомление о подписке и ее номер.
7. Для получения доступа к электронной версии журнала и всем материалам, размещённым на сайте <http://journal.nephrolog.ru/>, Вам необходимо переслать письмо с данными о Вашей подписке на наш e-mail: journal@nephrolog.ru. В течение 10 рабочих дней (Пн–Птн) в ответном письме Вы получите логин и пароль для доступа ко всем материалам сайта. Срок действия логина и пароля соответствует периоду Вашей подписки.

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

ГАСАНОВ М.З.
Молекулярные аспекты патогенеза саркопении при хронической болезни почек: интегративная роль mTOR

БУРНАШЕВА Е.В., ШАТОХИН Ю.В., СНЕЖКО И.В., МАЦУГА А.А.
Поражение почек при противоопухолевой терапии

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Клинические исследования

АГРАНОВИЧ Н.В., ПИЛИПОВИЧ Л.А., АЛБОТОВА Л.В.
Прогностическая значимость некоторых маркеров эндотелиальной дисфункции в развитии хронической патологии почек при хронической обструктивной болезни легких

ИБРАГИМОВ В.М., АЛИСКАНДИЕВ А.М., САРВИЛИНА И.В.
О роли белка подоцина при дисфункции почек у больных сахарным диабетом 2-го типа

КРУТИКОВ Е.С., ШУРЫГИНА О.Ю., СОРОКИНА Л.Е., ГОРДИЕНКО А.И., МАЛЫЙ К.Д.
Генетические маркеры нарушений иммунного ответа у женщин репродуктивного возраста с острым пиелонефритом

МАМБЕТОВА А.М., ИНАРОКОВА А.М., ШАБАЛОВА Н.Н., БИЖЕВА Д.В., МАХИЕВА А.Т.
Уровень натрийуретических пептидов и состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при хронической болезни почек у пациентов с врождёнными пороками развития органов мочевой системы

СТАЦЕНКО М.Е., ДЕРЕВЯНЧЕНКО М.В.
Функциональное состояние почек и сердечно-сосудистый риск у больных с артериальной гипертензией и ожирением: роль лептина и адипонектина

ВАСИЛЬЕВА И.А., СМЕРНОВ А.В.
Оценка качества жизни больных на гемодиализе при помощи опросника KDQOL-SF™

БАЯНДУРОВА К.М., БАТЮШИН М.М., САРВИЛИНА И.В., АНТИПОВА Н.В., СИНЕЛЬНИК Е.В.
Оценка взаимосвязи уровня VCAM-1 крови и клинико-морфологических характеристик хронического гломерулонефрита

REVIEWS AND LECTURES

9 GASANOV M.Z.
Molecular aspects of sarcopenia pathogenesis in chronic kidney disease: integrated role of mTOR

17 BURNASHEVA E.V., SHATOKHIN Y.V., SNEZHKO I.V., MATSUGA A.A.
Kidney injury in cancer therapy

ORIGINAL ARTICLES
Clinical investigations

25 AGRANOVICH N.V., PILIPOVICH L.A., ALBOTOVA L.V.
Prognostic significance of some markers of endothelial dysfunction in the development of chronic kidney pathology in chronic obstructive pulmonary disease

31 IBRAGIMOV V.M., ALISKANDIEV A.M., SARVILINA I.V.
About the role of the podocin protein in dysfunction of kidneys in patients with diabetes mellitus type 2

39 KRUTIKOV E.S., SHURIGINA O.Yu., SOROKINA L.E., GORDIYENKO A.I., MALYJ K.D.
Genetic markers of immune response disorders in women of reproductive age with acute pyelonephritis

45 MAMBETOVA A.M., INAROKOVA A.M., SHABALOVA N.N., BIZHEVA D.V., MAHIEVA A.T.
Natriuretic peptides level and the status of the renin-angiotensin-aldosterone system in chronic kidney disease in patients with congenital malformations of the urinary system

51 STATSENKO M.E., DEREVYANCHENKO M.V.
Renal function and cardiovascular risk in patients with arterial hypertension and obesity: the role of leptin and adiponektin

58 VASILJEVA I.A., SMIRNOV A.V.
Evaluation of quality of life in hemodialysis patients using the KDQOL-SF™ questionnaire

64 BAYAUNDUROVA K.M., BATYUSHIN M.M., SARVILINA I.V., ANTIPOVA N.V., SINEL'NIK E.A.
Evaluation of the interrelations of blood VCAM-1 level and clinico-morphological characteristics of chronic glomerulonephritis

ЧЕБОТАРЕВА Ю.Ю., ЛЕТИФОВ Г.М., КОСТОЕВА З.А. Некоторые аспекты хронизации вульвовагинита у девочек с инфекциями мочевыделительной системы	71	CHEBOTAREVA Yu.Y., LETIFOV H.M., KOSTOEVA Z.A. Some aspects of vulvovaginitis chronization in girls with urinary tract infections
ЛЕТИФОВ Г.М., ЧЕБОТАРЕВА Ю.Ю., ГОРБАНЬ Е.Г., КОСТОЕВА З.А. Особенности физического и полового развития девушек-подростков с рецидивирующими инфекциями мочевыделительной системы	77	LETIFOV G.M., CHEBOTAREVA Yu.Yu., GORBAN' E.G., KOSTOEVA Z.A. Physical and sexual development of adolescent girls with recurrent urinary tract infections
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	88	GUIDELINES FOR AUTHORS

© М.З. Гасанов, 2018

УДК [616.61-008.64-036.12-06 : 611.73-007.23]-092

Для цитирования: Гасанов М.З. Молекулярные аспекты патогенеза саркопении при хронической болезни почек: интегративная роль mTOR. Нефрология 2018; 22 (5): 9-16. DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-5-9-16

For citation: Gasanov M.Z. Molecular aspects of sarcopenia pathogenesis in chronic kidney disease: integrated role of mTOR. Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (5): 9-16 (In Russ.). DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-5-9-16

М.З. Гасанов

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА САРКОПЕНИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК: ИНТЕГРАТИВНАЯ РОЛЬ mTOR

Кафедра внутренних болезней № 1 Ростовского государственного медицинского университета, Россия

M.Z. Gasanov

MOLECULAR ASPECTS OF SARCOPENIA PATHOGENESIS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE: INTEGRATED ROLE OF mTOR

Department of Internal Medicine №1, Rostov State Medical University, Russia

РЕФЕРАТ

В последние десятилетия были открыты основные патогенетические механизмы поддержания мышечной массы и силы. Большая часть научных трудов по изучению молекулярных аспектов патогенеза саркопении были сфокусированы на Akt-сигнальном пути. Объектом исследования были люди пожилого и старческого возраста, иммобилизированные пациенты, больные ХБП 1–4 стадий, животные. Однако в последнее время все больше внимания уделяется роли белка-мишени рапамицина млекопитающих mTOR. Он представляется ключевым звеном в контроле мышечной массы и является перспективным маркером в понимании механизмов патогенеза саркопении. Его значение в белковом обмене у пациентов с ХБП 5д стадии до конца не изучено и требует дальнейших исследований. Представленный научный обзор содержит сведения о роли mTOR и его компонентов – mTORC1 и mTORC2 в поддержании мышечной массы и силы у здорового человека и формировании саркопении у пациентов с ХБП. Основная задача комплекса mTORC1 заключается в регуляции синтеза белка, который необходим для роста и дифференцировки клеток. Функции комплекса mTORC2 изучены недостаточно. Установлено, что он играет важную роль в таких биологических процессах, как организация цитоскелета, поддержание внутриклеточного гомеостаза, т.е. он обеспечивает устойчивость клетки и ее выживаемость при неблагоприятных внешних и внутренних стимулах. Белок mTOR можно рассматривать в качестве перспективного молекулярного маркера диагностики ранних нарушений белкового обмена у пациентов с ХБП, а также в качестве дополнительного показателя оценки тяжести саркопении.

Ключевые слова: саркопения, потеря мышечной массы и силы, хроническая болезнь почек, серин-треониновая киназа mTOR

ABSTRACT

In recent decades, the main pathogenetic mechanisms for maintaining muscle mass and strength have been discovered. Most of the scientific papers on the molecular aspects of the pathogenesis of sarcopenia were focused on the Akt-signaling pathway. The subject of the study were people of elderly and senile age, immobilized patients, patients with CKD 1-4 stages, animals. However, recently more attention has been paid to the role of protein – the mammalian target of rapamycin mTOR. It seems to be a key link in the control of muscle mass and is a promising marker in understanding the mechanisms of the pathogenesis of sarcopenia. Its importance in protein metabolism in patients with end stage kidney disease is not studied and requires further research. The presented scientific review contains information on the role of mTOR and its components – mTORC1 and mTORC2 in maintaining muscle mass and strength in a healthy person and in the formation of sarcopenia in patients with CKD. The general aim of mTORC1 complex is regulation of protein production which is necessary for cell growth and differentiation. mTORC2 complex functions are not enough studied. It is established that it plays important role in such biological processes as cytoskeleton organization, intracellular homeostasis maintaining, so it provides cell resistance and cell survivability in negative external and internal impulses. mTOR protein can be considered as promising molecular marker in diagnostics of protein metabolism early disturbances in patients with CKD and also as additory factor of sarcopenia severity assessment.

Keywords: sarcopenia, loss of muscle mass and strength, chronic kidney disease, serine/threonine kinase mTOR

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) представляет собой их повреждение любой этиологии, со-

провожающееся нарушением структуры и(или) функции и протекающее в течение 3 мес и более [1]. Распространенность ХБП в мире с каждым годом увеличивается и составляет в среднем более 10% в общей популяции [2]. Это в первую очередь обусловлено распространенностью хронических

Гасанов М.З. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней № 1. Тел.: +7 988-947-37-50, E-mail: mitkhat@mail.ru

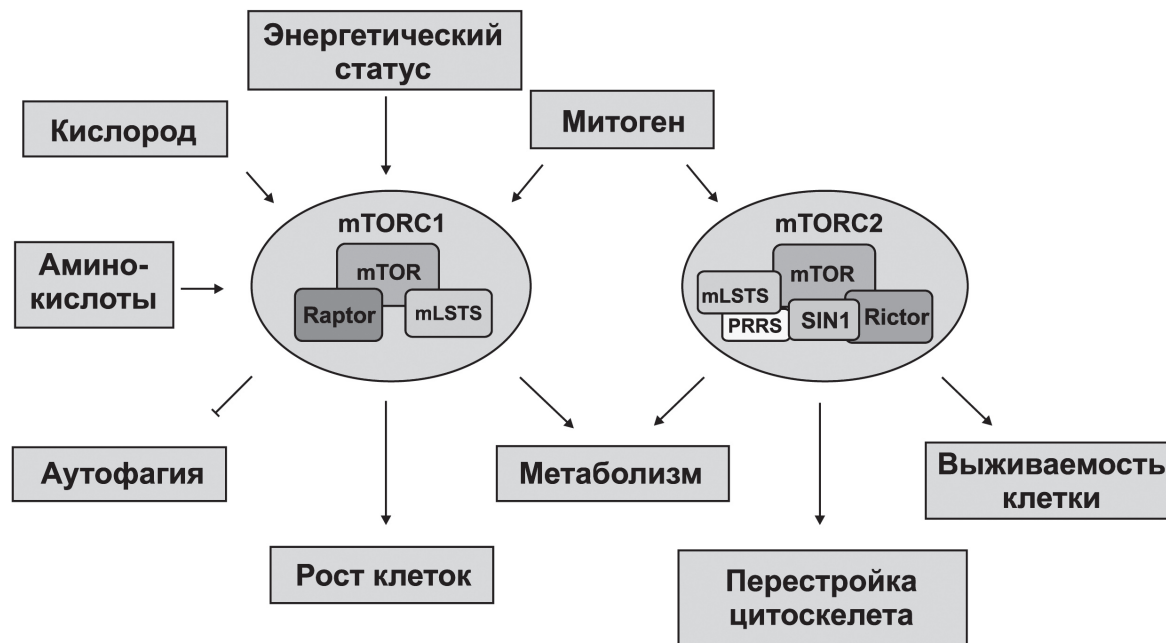


Рис. 1. Участие mTORC1 и mTORC2 в клеточных процессах [33].

Figure 1. The involvement of mTORC1 and mTORC2 in cellular processes [33].

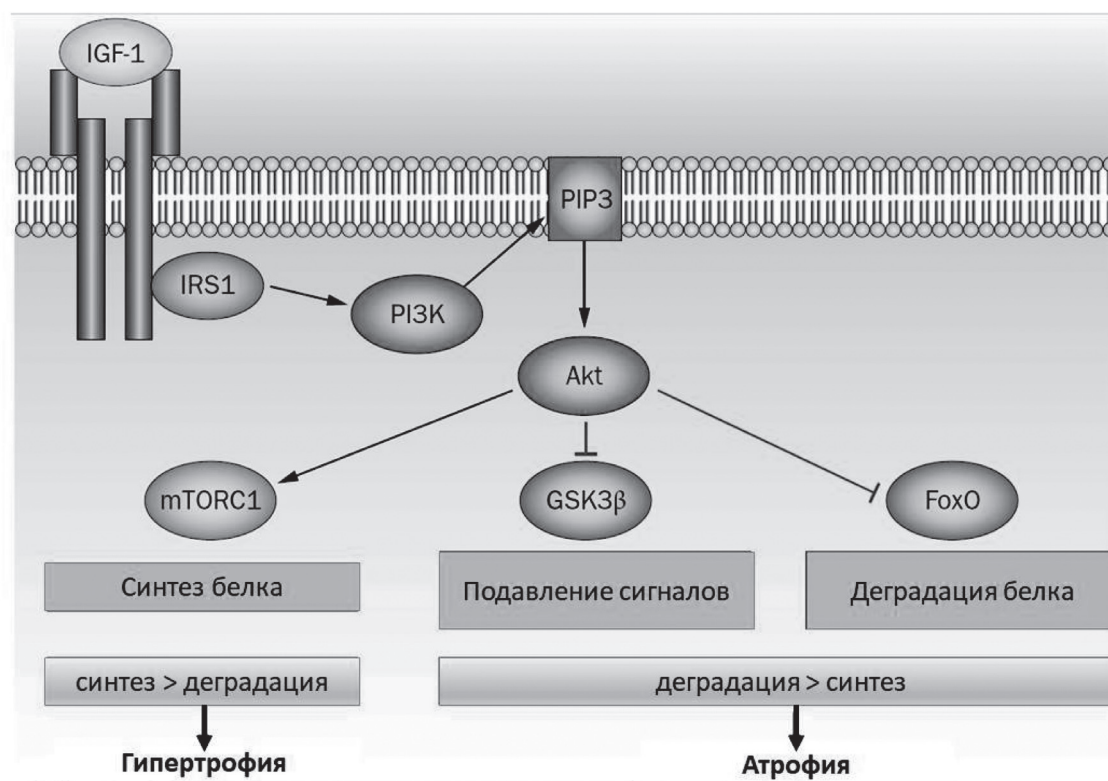


Рис. 2. Поддержание мышечной массы через IGF-1-PI3K-Akt-сигнальный путь [39]. FoxO – транскрипционный фактор, GSK3β – гликогенсинтаза киназа 3β, IRS1 – субстрат инсулинового рецептора 1, IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста 1, mTOR – серин-треониновая протеинкиназа, PI3K – фосфоинозитид-3-киназа, PIP3 – фосфатидилинозитол 3,4,5-трифосфат.

Figure 2. Maintaining muscle mass through the IGF-1-PI3K-Akt signaling pathway [39]. FoxO – transcription factor, GSK3β – glycogen synthase kinase 3β, IRS1 – substrate of insulin receptor 1, IGF-1 – insulin-like growth factor 1, mTOR – serine-threonine protein kinase, PI3K – phosphoinositide-3-kinase, PIP3 – phosphatidylinositol 3,4,5-Triphosphate.

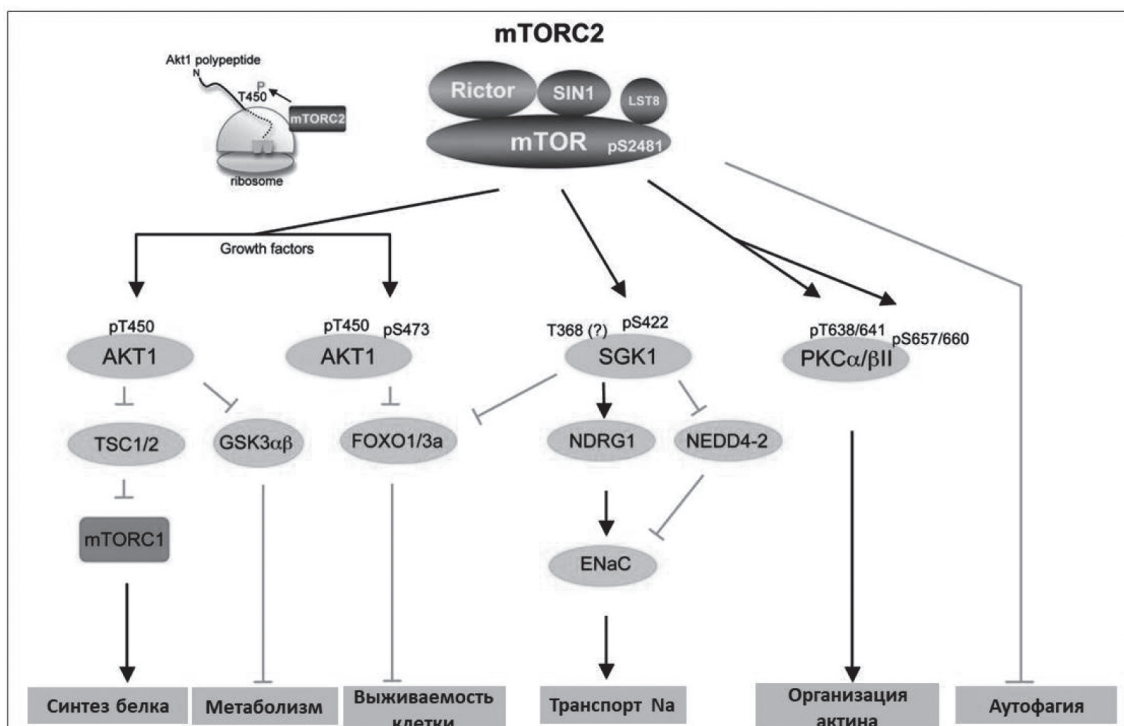


Рис. 3. Функции mTORC2 и регуляция клеточных процессов [46].

Figure 3. Functions of mTORC2 and regulation of cellular processes [46].

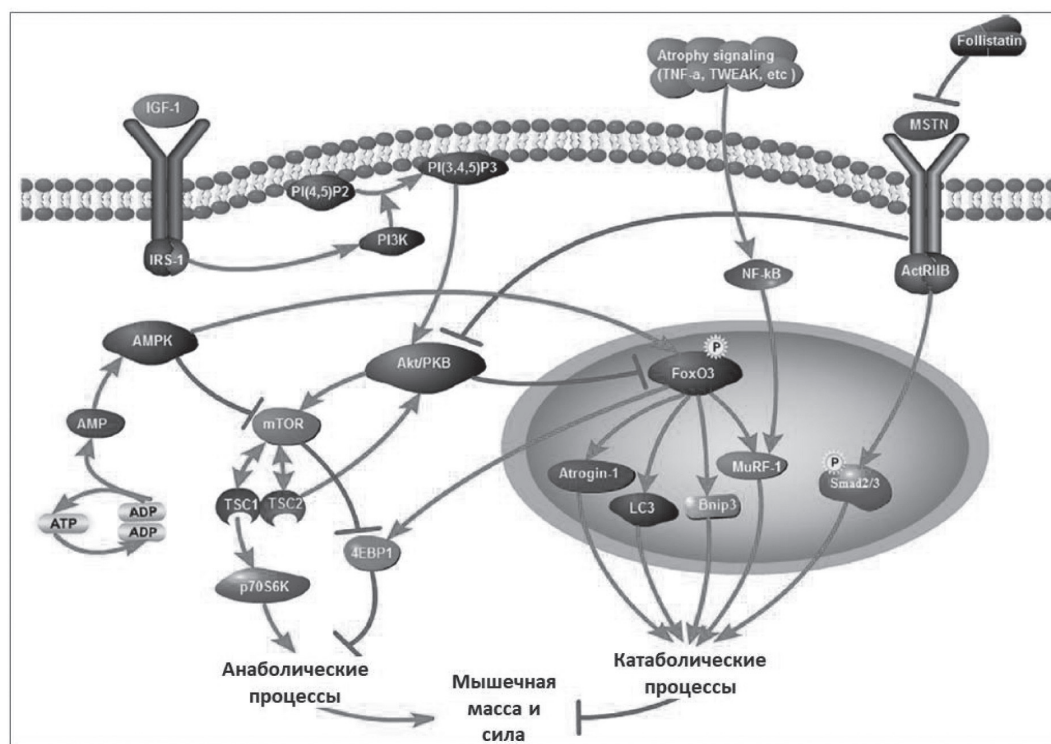


Рис. 4. Комплексная схема межмолекулярных взаимодействий mTOR, IGF-1 и миостатина [49]. IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста, PI3K – фосфатидилинозитол-3-киназа, AMP – аденозинмонофосфат, AMPK – АМФ-активированная белковая киназа, ATP – аденозинтрифосфат, Akt – серин-треониновая специфичная белковая киназа, mTOR – белок-мишень рапамицина млекопитающих, PGC-1α – 1-альфа коактиватор гамма-рецептора, активированного пироксисомным пролифератором, Atrogin-1 и MuRF1 – мышечные E3-лигазы, 4EBP1 – eIF4E-связывающий белок, Bnip3 – bcl-2/аденовирус E1B-взаимодействующий белок, LC3 – легкие цепи белка I, ассоциированный с микротрубочками, MSTN – миостатин.

Figure 4. Complex scheme of molecular interactions of mTOR, IGF-1 and myostatin [49]. IGF-1 – insulin-like growth factor, PI3K – phosphatidylinositol-3-kinase, AMP – adenosine monophosphate, AMPK – AMP activated protein kinase, ATP – adenosine triphosphate, Akt – serine-threonine specific protein kinase, mTOR – mammalian rapamycin target protein, PGC-1α – 1-alpha co-activator of the gamma receptor activated by the pyroxisome proliferator, Atrogin-1 and MuRF1 – muscle E3 ligases, 4EBP1 is the eIF4E binding protein, Bnip3 – bcl-2 / adenovirus E1B interacting protein, LC3 – light chain of protein I, associate with microtubules, MSTN – myostatin.

неинфекционных заболеваний, в частности, сахарного диабета и артериальной гипертензии, являющихся основными модифицируемыми факторами риска ХБП [3]. Они участвуют в запуске кардиоренального континуума и приводят не только к прогрессированию почечного повреждения, но и к росту смертности от болезней системы кровообращения [4].

Саркопения, встречающаяся у 37% диализных больных, может служить одной из причин повышения сердечно-сосудистой смертности. В ряде работ установлена взаимосвязь между потерей мышечной массы и ухудшением функции почек [5, 6]. Поэтому выявление причин снижения мышечной массы у пациентов с ХБП С5д стадии позволит не только оптимизировать подходы к ведению пациентов данной группы, но и влиять на прогноз заболевания.

Под саркопенией понимают синдром, характеризующийся прогрессирующей генерализованной потерей массы, силы и работоспособности (выносливости) скелетной мускулатуры, что ведет к увеличению риска неблагоприятных исходов, таких как низкое качество жизни, инвалидизация и смерть [7, 8]. Некоторые клинические состояния, такие как ХБП, диабет, сердечно-сосудистая и онкологическая патология, могут усиливать потерю мышечной массы [9–11]. Среди патогенетических факторов саркопении выделяют следующие: прием глюкокортикоидов, нарушение работы митохондрий, возрастное снижение концевых пластинок мотонейронов, избыточный апоптоз, сниженная продукция оксида азота, низкий уровень андрогенов, сниженная активность сателлитных и стволовых клеток, системное воспаление [12, 13]. Отмечено, что в крови пациентов с ХБП повышен уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6), С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) [14, 15]. Это ассоциировано с активностью протеолитических систем, в том числе убиквитин-протеасомной, принимающей непосредственное участие в процессе катаболизма белков [15, 16].

Необходимо помнить о том, что развитие саркопении происходит в результате даже минимального дисбаланса между синтезом белка и его деградацией [17]. Вместе с тем, разработка эффективных методов для предотвращения потери мышечной силы и массы у пациентов с ХБП весьма непростая задача [18, 19].

Несмотря на достигнутые успехи в установлении межмолекулярных взаимодействий в механизмах обмена белка в клетке, патогенез сниже-

ния мышечной массы при ХБП до конца не ясен и требует дальнейшего изучения. В этом аспекте научный интерес представляет серин-треониновая киназа (mTOR). В современной литературе недостаточно данных о ее активности и участии в развитии саркопении у пациентов с ХБП, находящихся на гемодиализе (ГД). Изучение данного вопроса расширит существующие представления о механизмах уменьшения мышечной массы у пациентов с ХБП, позволит персонифицировать оценку сердечно-сосудистого риска и прогноза у этих больных, оптимизировать подходы к ведению пациентов на гемодиализе.

Структура и функции mTOR

Известно, что основная функция скелетной мускулатуры (СМ) заключается в поддержании позы тела, его перемещении в пространстве, участии в терморегуляции. Однако полученные сравнительно недавно данные представляют ее также в виде важнейшего регулятора обмена веществ [20, 21]. Объем скелетной мышечной массы зависит от различных состояний, таких как старение, низкая физическая активность, кахексия, заболевание почек, денервация, ожоги и др. [22]. Его снижение увеличивает риск коморбидности, может привести к инвалидности, потере независимости пациента и его способности к самообслуживанию, а также явиться причиной неблагоприятного исхода [23]. Поэтому поддержание мышечной массы у пациента с ХБП является определяющим в определении качества жизни, улучшении прогноза заболевания.

Предполагается, что в увеличении массы скелетных мышц и размера волокон основную роль играют механическая нагрузка и анаболическая стимуляция. Примечательно, что изменения под воздействием внешних раздражителей происходят в результате роста отдельных волокон, а не за счет увеличения их числа [24].

Одним из основных участников каскада регуляции мышечной массы является белок-мишень рапамицина млекопитающих (mammalian target of rapamycin), известный как mTOR. Его роль заключается в многоуровневом контроле изменений как внешней среды, так и внутриклеточного состояния, включая оценку энергетического статуса, доступности нутриентов и кислорода, координацию различных клеточных процессов: роста клеток, дифференцировки, обмена веществ в целом [25]. mTOR показал свою активность в качестве негативного регулятора аутофагии путем фосфорилирования комплекса ULK1 в скелетных мышцах [26, 27]. Применение рапамицина или голодание

ингибирует белок mTOR и может индуцировать аутофагию в клетках млекопитающих [28–30].

mTOR работает в составе двух сложных комплексов – mTORC1 и mTORC2, различающихся по структуре и функции. Каждый комплекс состоит из белка mTOR, выполняющего роль каталитической субъединицы и уникальных компонентов. В mTORC1 в качестве таковых обнаружены регуляторный ассоциированный белок (regulatory associated protein of mTOR, Raptor), субстрат протеинкиназы B (Akt), богатый пролином (PRAS40), DEP-домен, содержащий белок (DEP domain-containing mTOR-interacting protein, Deptor) и белок mLST8 (mammalian lethal with SEC13 protein 8). Комплекс mTORC2 содержит белки mLST8 и Deptor, а также нечувствительный к рапамицину белок Rictor, белок mSIN1 (mammalian stress-activated map kinase-interacting protein 1) и обменный фактор Xpln. Наличие белка Rictor в комплексе mTORC2 отличает его от mTORC1 отсутствием чувствительности к иммуносупрессанту рапамицину [31].

Функция каждого компонента, находящегося в комплексе, до конца не ясна. Предположительно одни белки выполняют активирующую функцию, а другие – оказывают ингибирующее воздействие и тем самым регулируют его активность (рис. 1). Известно, что комплекс чувствителен в отношении уровня кислорода, аминокислот, окислительного и воспалительного стрессов [32].

Комплекс mTORC1 выполняет ключевую интегративную роль в катаболических и анаболических процессах в организме, осуществляя надлежащий контроль объема мышечной массы, однако у пациентов на ГД активность этого важного маркера изменена, что, вероятно, приводит к дисбалансу процессов синтеза и деградации белка, создавая условия для развития саркопении [34]. При этом происходит уменьшение размеров и количества преимущественно быстрых мышечных волокон 2-го типа и их замещение соединительной и жировой тканью [35, 36]. Основная задача mTORC1 заключается в регуляции синтеза белка, который необходим для роста и дифференцировки клеток. Активация mTORC1 приводит к образованию рибосом посредством стимуляции рРНК белком фосфатазой 2A (PP2A) и транскрипционным иницирующим фактором IA (TIF-IA) [37]. Вместе с тем, предполагается, что при ХБП происходит ингибирование mTORC1 и образование белка снижается, что ассоциируется с потерей мышечной массы.

Важная роль в этом процессе отводится инсулиноподобному фактору роста-1 (IGF-1). Он

имеет большое значение для нормального развития как почек, так и организма в целом [38]. В норме связывание IGF-1 со своим рецептором активирует PI3K-Akt-сигнальный путь, приводя к фосфорилированию mTORC1, CSK3 β и FoxO в миоцитах (рис. 2). В результате межмолекулярного взаимодействия увеличивается синтез белка и наблюдается прирост мышечной массы [39].

При метаболическом ацидозе, воспалении, повышении экспрессии миостатина, активности процесса аутофагии, а также стимуляции микроРНК угнетается IGF-1/инсулин-сигнальный путь в мышцах, что становится причиной развития саркопении [20].

У пациентов с ХБП повышена плазменная концентрация IGF-1-связывающих белков (IGFBP). Это происходит по причине повышенной продукции IGFBP-1 и IGFBP-2 печенью, а также нарушения клиренса этих белков на фоне сниженной СКФ [40, 41]. В результате затрудняется доставка IGF-1 к тканям-мишеням, снижается его биодоступность с последующим уменьшением чувствительности тканей к нему [42]. Это, в свою очередь, угнетает активность mTORC1 и торможение транскрипционных факторов CSK3 β и FoxO с последующим превалированием катаболизма над анаболизмом и прогрессированием саркопении у пациентов с ХБП [43, 44].

По сравнению с mTORC1, значение которого более изучено, информации о комплексе mTORC2 недостаточно. Установлено, что он играет важную роль в таких биологических процессах, как выживаемость клетки, организация ее цитоскелета, поддержание в ней обмена веществ (рис. 3).

Известно, что потеря мышечной массы у пациентов с ХБП происходит в результате усиленной деградации белка, инсулинорезистентности, избыточной продукции глюкокортикоидов и расстройств Akt-сигнального пути [47, 48]. При этом, стоит упомянуть о еще одном маркере катаболического каскада, который играет важную роль в развитии саркопении и реализует свое действие через mTOR. Миостатин, также известный как фактор роста и дифференцировки-8 (GDF-8), представляет суперсемейство ФНО- β , вырабатывается в скелетной мускулатуре и является отрицательным регулятором мышечной массы. Одной из причин повышенной экспрессии этого белка у пациентов на ГД является воспалительный стресс. Миостатин ингибирует дифференцировку миоцитов, усиливает деградацию белка, в связи с чем способствует уменьшению мышечной массы [49, 50].

В экспериментальных работах демонстрируется 2- и даже 3-кратное увеличение экспрессии миостатина в мышцах мышей с ХБП. При этом отмечается, что повышение его уровня опосредуется через сигнальный белок Stat3 [50, 51]. В другом исследовании доказано, что индуцированный ФНО- α миостатин активировал гены аутофагии и убиквитин-протеасомную систему в мышцах крыс с ХБП, вызывая потерю мышечной массы [52, 53]. М. Sharma et al. приводят данные о том, что уровень миостатина повышен у пациентов с ХБП, и его содержание в плазме крови увеличено уже на ранних стадиях болезни [54].

Известно, что миостатин оказывает свое тормозное влияние на mTORC1 через SMAD2/3-Akt-сигнальный путь, уменьшая его активность путем блокады транскрипции генов, ответственных за миогенез (миогенин, мио-D) и, тем самым, снижая синтез белка [49, 54, 55]. Механизм уменьшения мышечной массы в ответ на повышение активности миостатина также включает ингибирование функций сателлитных клеток и пролиферации [56]. При связывании миостатина с рецепторами на поверхности мышечных клеток активируется SMAD2/SMAD3-сигнальный путь и происходит фосфорилирование Akt [57]. Это запускает процесс деградации белка за счет того, что низкий уровень фосфорилирования Akt уменьшает фосфорилирование транскрипционных факторов FoxO [58, 59]. Этот аспект крайне важен в понимании патогенеза саркопении при ХБП, ввиду того, что затем дефосфорилированные FoxO факторы направляются в ядро клетки и там повышают экспрессию E3 Ub-лигаз, в частности, MuRF1 и атрогин-1 [60]. Последние запускают убиквитин-протеасомную систему деградации мышечных белков. Очевидно, что нарастающий дисбаланс анаболизма и катаболизма у пациента с ХБП приводит к прогрессирующей потере мышечной массы и силы, а миостатин выступает в качестве контролера одновременно как дифференцировки клеток, так и их атрофии, что представляет исследовательский интерес.

Таким образом, миостатин может регулировать синтез белка как по mTOR-зависимому механизму, так и по mTOR-независимому механизму. Его деятельность реализуется преимущественно через Akt/mTORC1/p70S6K1/S6-сигнальный путь и, в то же время, через еще неизвестные регуляторы трансляции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ХБП является социально-значимым заболеванием и требует дальнейшей актуализации эпи-

демиологических данных, расширения знаний в области этиологии и патогенеза, оптимизации подходов к ведению пациентов на гемодиализе, разработки скрининговых программ ранней диагностики саркопении и мер по ее коррекции.

Поддержание мышечной массы у пациентов обсуждаемой группы имеет прогностическое значение и достигается балансом между анаболическими и катаболическими процессами. Серин-треониновая киназа mTOR в этом аспекте представляется ключевым звеном патогенеза. Дальнейшее изучение ее роли позволит расширить существующие знания о патогенезе саркопении у пациентов с ХБП, находящихся на гемодиализе, будет способствовать появлению новых лекарственных препаратов для патогенетического воздействия на систему обмена белка в клетке и его регуляцию фармакологическими методами. Белок mTOR можно рассматривать в качестве перспективного молекулярного маркера диагностики ранних нарушений белкового обмена у пациентов с ХБП, а также в качестве дополнительного показателя оценки тяжести саркопении. Это, в свою очередь, позволит снизить не только потерю мышечной массы у пациентов с ХБП, но и сердечно-сосудистую смертность в этой группе больных, влияя на прогноз заболевания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter Suppl* 2013; 3: 1–150
2. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9(3): 7-15 [Smirnov AV, Dobronravov VA, Kayukov IG. Cardio-Renal Continuum: Pathogenetic Basics of Preventive Nephrology. *Nephrology* 2005; 9(3): 7-15 (In Russ.)]
3. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Добронравов ВА. Концепция факторов риска в нефрологии: Вопросы профилактики и лечения хронической болезни почек. *Нефрология* 2008; 12(1): 7-13 [Smirnov AV, Kayukov IG, Dobronravov VA. The concept of risk factors in nephrology: Prevention and treatment of chronic kidney disease. *Nephrology* (Saint-Petersburg). 2008; 12 (1): 7-13 (In Russ.)]
4. Смирнов АВ, Румянцев АШ, Добронравов В А, Каюков ИГ. XXI век – время интегративной нефрологии. *Нефрология* 2015; 19(2): 22-26 [Smirnov AV, Rumyantsev AS, Dobronravov VA, Kayukov IG. XXI century – is the time of integrative nephrology. *Nephrology* (Saint-Petersburg). 2015; 19 (2): 22-26 (In Russ.)]
5. Souza VA, Oliveira D, Barbosa SR et al. Sarcopenia in patients with chronic kidney disease not yet on dialysis: Analysis of the prevalence and associated factors. *PLoS One* 2017; 12(4):e0176230. doi: 10.1371/journal.pone.0176230
6. Ebner N, von Haehling S. Silver linings on the horizon: highlights from the 10th Cachexia Conference. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018; 9(1):176-182. doi: 10.1002/jcsm.12290
7. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age*

Ageing 2010; 39(4):412-423. doi: 10.1093/ageing/afq034

8. Robinder JS Dhillon, Sarfaraz Hasni. Pathogenesis and Management of Sarcopenia. *Clin Geriatr Med* 2017; 33(1): 17–26 doi: 10.1016/j.cger.2016.08.002

9. Leenders M, Verdijk LB, van der Hoeven L et al. Patients with type 2 diabetes show a greater decline in muscle mass, muscle strength, and functional capacity with aging. *J Am Med Dir Assoc* 2013; 14(8):585-592. doi: 10.1016/j.jamda.2013.02.006

10. Kim KS, Park KS, Kim MJ et al. Type 2 diabetes is associated with low muscle mass in older adults. *Geriatr Gerontol Int* 2014; 14(Suppl 1):115-121. doi: 10.1111/ggi.12189

11. Смирнов АВ, Румянцев АШ. Реабилитация больных на гемодиализе: руководство для врачей. СИМК, М., 2018: 208 [Smirnov AV, Rumyantsev AS. Rehabilitation of patients on hemodialysis: a guide for physicians. Special Publishing House of Medical Books, Moscow, 2018: 208 (In Russ.)]

12. Morley JE, Anker SD, von Haehling S. Prevalence, incidence, and clinical impact of sarcopenia: Facts, numbers, and epidemiology-update 2014. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2014; 5(4):253-259. doi: 10.1007/s13539-014-0161-y

13. Avan Aihie Sayer, Sian M. Robinson, Harnish P. Patel et al. New horizons in the pathogenesis, diagnosis and management of sarcopenia. *Age Ageing* 2013; 42(2):145–150. doi: 10.1093/ageing/afs191

14. Enoki Y, Watanabe H, Arake R et al. Indoxyl sulfate potentiates skeletal muscle atrophy by inducing the oxidative stress-mediated expression of myostatin and atrogen-1. *Sci Rep* 2016; 6:32084. doi: 10.1038/srep32084

15. Moorthi RN, Avin KG. Clinical relevance of sarcopenia in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2017; 26(3):219-228. doi: 10.1097/MNH.0000000000000318

16. Lenoir O, Tharaux PL, Huber TB. Autophagy in kidney disease and aging: lessons from rodent models. *Kidney Int* 2016; 90(5):950-964. doi: 10.1016/j.kint.2016.04.014

17. Яковенко АА, Румянцев АШ, Есаян АМ. Новые подходы к коррекции недостаточности питания больных, получающих лечение хроническим гемодиализом. *Клиническая нефрология* 2016; (3-4):42-45 [Yakovenko AA, Rumyantsev AS, Yesayan AM. New approaches to correcting malnutrition in patients receiving chronic hemodialysis. *Clinical nephrology* 2016; (3-4): 42-45 (In Russ.)]

18. Смирнов АВ, Голубев РВ, Коростелева НЮ, Румянцев АШ. Снижение физической работоспособности у больных, получающих заместительную почечную терапию: фокус на саркопению. *Нефрология* 2017; 21(4):9-29. doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-4-9-29 [Smirnov AV, Golubev RV, Korosteleva NY, Rumyantsev AS. Decline of physical performance in patients receiving renal replacement therapy: focus on sarcopenia. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2017; 21(4):9-29 (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-4-9-29]

19. Вишнеvский КА, Румянцев АШ, Смирнов АВ, Коростелева НЮ. Возможность применения накожной билатеральной электромиостимуляции: от космической медицины к реабилитации инвалидов. *Нефрология* 2015; 19 (1): 41-53 [Vishnevskii KA, Rumyantsev AS, Smirnov AV, Korosteleva NY. Applicabilities of bilateral epicutaneous electromyostimulation: from space medicine to rehabilitation of disabled persons. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2015; 19(1):41-53 (In Russ.)]

20. Wang XH, Mitch WE. Mechanisms of muscle wasting in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10(9):504-516. doi: 10.1038/nrneph.2014.112

21. Izumiya Y, Hopkins T, Morris C et al. Fast/Glycolytic muscle fiber growth reduces fat mass and improves metabolic parameters in obese mice. *Cell Metab* 2008; 7:159–172. doi: 10.1016/j.cmet.2007.11.003

22. McCarthy JJ and Esser KA. Anabolic and catabolic pathways regulating skeletal muscle mass. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010; 13:230–235. doi: 10.1097/MCO.0b013e32833781b5

23. Glass DJ. Molecular mechanisms modulating muscle mass. *Trends Mol Med* 2003; 9:344–350. doi: 10.1016/S1471-4914(03)00138-2

24. Hornberger TA. Mechanotransduction and the regulation

of mTORC1 signaling in skeletal muscle. *Int J Biochem Cell Biol* 2011; 43:1267–1276. doi: 10.1016/j.biocel.2011.05.007

25. Glass DJ. Skeletal muscle hypertrophy and atrophy signaling pathways. *Int J Biochem Cell Biol* 2005; 37:1974–1984. doi: 10.1016/j.biocel.2005.04.018

26. Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell* 2012; 149:274–293. doi: 10.1016/j.cell.2012.03.017

27. Castets P, Lin S, Rion N et al. Sustained activation of mTORC1 in skeletal muscle inhibits constitutive and starvation-induced autophagy and causes a severe, late-onset myopathy. *Cell Metab* 2013; 17(5):731-744. doi: 10.1016/j.cmet.2013.03.015

28. Kim J, Kundu M, Viollet B, Guan KL. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. *Nat Cell Biol* 2011; 13(2):132-141. doi: 10.1038/ncb2152

29. Kawamata T, Kamada Y, Kabeya Y et al. Organization of the preautophagosomal structure responsible for autophagosome formation. *Mol Biol Cell* 2008; 19(5):2039-2050. doi: 10.1091/mbc.E07-10-1048

30. Alvers AL, Wood MS, Hu D et al. Autophagy is required for extension of yeast chronological life span by rapamycin. *Autophagy* 2009; 5(6):847-849

31. Settembre C, Zoncu R, Medina DL et al. A lysosome-to-nucleus signalling mechanism senses and regulates the lysosome via mTOR and TFEB. *EMBO J* 2012; 31(5):1095-1108. doi: 10.1038/emboj.2012.32

32. Ma XM, Blenis J. Molecular mechanisms of mTOR-mediated translational control. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009; 10:307–318. doi: 10.1038/nrm2672

33. Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling at a glance. *J Cell Sci* 2009; 122(Pt 20):3589-3594. doi: 10.1242/jcs.051011

34. Yoon MS. The Role of Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) in Insulin Signaling. *Nutrients* 2017; 9(11). pii: E1176. doi: 10.3390/nu9111176

35. Yoon MS. mTOR as a Key Regulator in Maintaining Skeletal Muscle Mass. *Front Physiol* 2017; 8:788. doi: 10.3389/fphys.2017.00788

36. Walston JD. Sarcopenia in older adults. *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24:623–627. doi: 10.1097/BOR.0b013e328358d59b

37. Leger B, Derave W, De Bock K et al. Human sarcopenia reveals an increase in SOCS-3 and myostatin and a reduced efficiency of Akt phosphorylation. *Rejuvenat Res* 2008; 11:163B–175B. doi: 10.1089/rej.2007.0588

38. Mayer C, Zhao J, Yuan X. et al. mTOR-dependent activation of the transcription factor TIFIA links rRNA synthesis to nutrient availability. *Genes Dev* 2004; 18(4):423-434. doi: 10.1101/gad.285504

39. Hanaoka BY, Peterson CA, Horbinski C et al. Implications of glucocorticoid therapy in idiopathic inflammatory myopathies. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8(8):448-457. doi: 10.1038/nrrheum.2012.85

40. Tonshoff B, Blum WF, Wingen AM, Mehls O. Serum insulin-like growth factors (IGFs) and IGF binding proteins 1, 2, and 3 in children with chronic renal failure: relationship to height and glomerular filtration rate. The European Study Group for Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(9):2684-2691. doi: 10.1210/jcem.80.9.7545697

41. Ulinski T, Mohan S, Kiepe D, et al. Serum insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-4 and IGFBP-5 in children with chronic renal failure: relationship to growth and glomerular filtration rate. The European Study Group for Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood. German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure. *Pediatr Nephrol* 2000; 14(7):589-597

42. Powell DR, Liu F, Baker BK et al. Insulin-like growth factor-binding protein-6 levels are elevated in serum of children with chronic renal failure: a report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(9): 2978-2984. doi: 10.1210/jcem.82.9.4215

43. Bach LA, Hale LJ. Insulin-like growth factors and kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2015; 65(2):327-336. doi: 10.1053/ajkd.2014.05.024.

44. Feldt-Rasmussen B, El Nahas M. Potential role of growth factors with particular focus on growth hormone and insulin-like growth factor-1 in the management of chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2009; 29(1):50-58. doi: 10.1016/j.semnephrol.2008.10.007
45. Gu LJ, Zhang Y, Wang L et al. Changes of insulin-like growth factor 1 axis in chronic kidney disease and its role in skeletal muscle atrophy. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2018; 98(10):749-754. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.10.007
46. Oh WJ, Jacinto E. mTOR complex 2 signaling and functions. *Cell Cycle*. 2011; 10(14):2305-2316. doi: 10.4161/cc.10.14.16586
47. Yano S, Nagai A, Isomura M. et al. Relationship between Blood Myostatin Levels and Kidney Function: Shimane CoHRE Study. *PLoS One* 2015; 10(10):e0141035. doi: 10.1371/journal.pone.0141035
48. Sandri M. Protein breakdown in muscle wasting: role of autophagy-lysosome and ubiquitin-proteasome. *Int J Biochem Cell Biol* 2013; 45(10):2121-2129. doi: 10.1016/j.biocel.2013.04.023
49. Fan J, Kou X, Jia S et al. Autophagy as a Potential Target for Sarcopenia. *J Cell Physiol* 2016; 231(7):1450-1459. doi: 10.1002/jcp.25260
50. Han HQ, Zhou X, Mitch WE, Goldberg AL. Myostatin/activin pathway antagonism: molecular basis and therapeutic potential. *Int J Biochem Cell Bio*. 2013; 45(10):2333-2347. doi: 10.1016/j.biocel.2013.05.019
51. Zhang L, Pan, J, Dong Y et al. Stat3 activation links a C/EBP δ to myostatin pathway to stimulate loss of muscle mass. *Cell Metab* 2013; 18(3):368-379. doi: 10.1016/j.cmet.2013.07.012
52. Itoh Y, Saitoh M, Miyazawa K. Smad3-STAT3 crosstalk in pathophysiological contexts. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2018; 50(1):82-90. doi: 10.1093/abbs/gmx118
53. Mao S, Zhang J. Role of autophagy in chronic kidney diseases. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(12):22022-22029
54. Wang DT, Yang YJ, Huang RH et al. Myostatin activates the ubiquitin-proteasome and autophagy-lysosome systems contributing to muscle wasting in chronic kidney disease. *Oxid Med Cell Longev* 2015; 2015:684965. doi: 10.1155/2015/684965
55. Sharma M, McFarlane C, Kambadur R. et al. Myostatin: expanding horizons. *IUBMB Life* 2015; 67(8):589-600. doi: 10.1002/iub.1392
56. Trendelenburg, AU, Meyer A, Rohner D et al. Myostatin reduces Akt/TORC1/p70S6K signaling, inhibiting myoblast differentiation and myotube size. *Am J Physiol Cell Physiol* 2009; 296(6):C1258-1270. doi: 10.1152/ajpcell.00105.2009
57. Zhang L, Rajan V, Lin E et al. Pharmacological inhibition of myostatin suppresses systemic inflammation and muscle atrophy in mice with chronic kidney disease. *FASEB J* 2011; 25(5):1653-1663. doi: 10.1096/fj.10-176917
58. Sartori R, Milan G, Patron M et al. Smad2 and 3 transcription factors control muscle mass in adulthood. *Am J Physiol Cell Physiol* 2009; 296(6):C1248-1257. doi: 10.1152/ajpcell.00104.2009
59. Lee SW, Dai G, Hu Z et al. Regulation of muscle protein degradation: coordinated control of apoptotic and ubiquitin-proteasome systems by phosphatidylinositol 3 kinase. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1537-1545
60. Deger SM, Hung AM, Gamboa JL. Systemic inflammation is associated with exaggerated skeletal muscle protein catabolism in maintenance hemodialysis patients. *JCI Insight* 2017; 2(22). pii: 95185. doi: 10.1172/jci.insight.95185

Сведения об авторе:

Доц. Гасанов Митхат Зульфугар-оглы, канд. мед. наук
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29.
Ростовский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней № 1. Тел.: +7 988-947-37-50,
E-mail: mitkhat@mail.ru.
Associate prof. Mitkhat Z. Gasanov, MD, PhD.
Affiliations: Russia 344022, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevansky Ln, Rostov State Medical University, Department of Internal Medicine №1. Phone: +7(988)9473750. E-mail: mitkhat@mail.ru.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 01.06.2018
Принята в печать: 27.08.2018
Article received: 01.06.2018
Accepted for publication: 27.08.2018

© Е.В.Бурнашева, Ю.В.Шатохин, И.В.Снежко, А.А.Мацуга, 2018

УДК 616.61-02 : 615.277.3

Для цитирования: Бурнашева Е.В., Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Мацуга А.А. Поражение почек при противоопухолевой терапии. Нефрология 2018; 22 (5): 17-24. DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-5-17-24

For citation: Burnasheva E.V., Shatokhin Y.V., Snezhko I.V., Matsuga A.A. Kidney injury in cancer therapy. Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (5): 17-24 (In Russ.) DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-5-17-24

Е.В. Бурнашева^{1,}, Ю.В. Шатохин¹, И.В. Снежко¹, А.А. Мацуга^{1,2}*

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

¹Отделение гематологии Ростовского государственного медицинского университета; ² отделение гематологии городской больницы №7, г. Ростов-на-Дону, Россия

E.V. Burnasheva¹, Y.V. Shatokhin¹, I.V. Snezhko¹, A.A. Matsuga^{1,2}

KIDNEY INJURY IN CANCER THERAPY

¹ Hematology department of Rostov State Medical University; ² Hematology unit of City hospital №7, Rostov-on-Don, Russia

РЕФЕРАТ

Поражение почек является частым и значимым осложнением онкологических заболеваний и противоопухолевой терапии. Его спектр достаточно широк и может быть обусловлен как непосредственно опухолевой инфильтрацией и повреждением почечной ткани метаболитами опухолевых клеток, гломерулярным поражением, так и нефротоксическим действием лекарственных препаратов, лучевой терапии. Кроме того, следует учитывать риски, связанные с осложнениями после трансплантации костного мозга (ТКМ), инфекциями на фоне иммуносупрессии (включая сепсис), синдромом лизиса опухоли. Химиотерапевтические препараты часто приводят к развитию острого повреждения почек, но обладают потенциальной возможностью формирования хронической болезни почек у больных со злокачественными новообразованиями. В данной статье обсуждаются факторы риска развития повреждения почек у онкологических пациентов. Их подразделяют на две группы. К системным относят снижение объема циркулирующей крови, инфильтрацию почечной ткани опухолевыми клетками, диспротеинемию, электролитные нарушения. Локальными (почечными) факторами риска являются нарушения микроциркуляции, биотрансформация препаратов с образованием активных форм кислорода, высокая концентрация нефротоксичных веществ в проксимальных канальцах и чувствительность последних к ишемии. Лекарственно-обусловленные факторы риска включают: необходимость длительного применения высоких доз комбинации препаратов цитотоксического действия, прямое цитотоксическое влияние не только самих химиотерапевтических средств, но и их метаболитов, плохую растворимость с образованием внутриканальцевых преципитатов. Ранняя диагностика, своевременная профилактика и лечение данных осложнений позволяют значительно улучшить неонкологические результаты лечения пациентов.

Ключевые слова: химиотерапия, острое повреждение почек, хроническая болезнь почек, нефротоксичность

ABSTRACT

Kidney injury is a frequent and significant complication of cancer and cancer therapy. The kidneys are susceptible to injury from malignant infiltration, damage by metabolites of malignant cells, glomerular injury, nephrotoxic drugs including chemotherapeutic agents. Also bone marrow transplantation complications, infections with immune suppression (including septicemia), tumor lysis syndrome should be taken into account. Chemotherapeutic agents are a common cause of acute kidney injury but can potentially lead to chronic kidney disease development in cancer patients. This article summarizes risk factors of acute kidney injury in cancer patients. Risk factors are divided into two groups. The systemic are decrease of total circulating blood volume, infiltration of kidney tissue by tumor cells, dysproteinemia, electrolyte disturbances. The local (renal) risk factors are microcirculation disturbances, drugs biotransformation with formation of reactive oxygen intermediates, high concentration of nephrotoxic agents in proximal tubules and its sensitivity to ischemia. Drug-related risk factors include: drugs combination with cytotoxic effect high doses long term use necessity, direct cytotoxic effect of not only chemotherapeutic agents but also its metabolites, mean solubility forming intratubular precipitates. Early diagnosis, timely prevention and treatment of these complications provide significantly improve nononcologic results of treatment.

Keywords: chemotherapy, acute kidney injury, chronic kidney disease, nephrotoxicity

ВВЕДЕНИЕ

Рост числа онкологических заболеваний в течение последних десятилетий требует разработки новых лекарственных препаратов и способов

воздействия на опухолевые клетки, в ряде случаев – интенсификации схем химиотерапии. Наряду с успехами, достигнутыми в лечении опухолевых заболеваний, достаточно большую проблему составляет токсичность проводимого лечения. Поражение почек, развивающееся у онкологических пациентов, может приводить к изменению или

* Бурнашева Е.В. 344022 Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней №2. Тел.: +7 863-201-44-25, моб. +7 918-557-63-18

повышению концентрации лекарственных препаратов, тем самым усиливая их токсичность, удлинению сроков госпитализации и увеличению смертности.

Спектр поражения почек при опухолевых заболеваниях достаточно широк и может быть обусловлен как непосредственно опухолевой инфильтрацией и повреждением почечной ткани метаболитами опухолевых клеток, гломерулярным поражением, так и нефротоксическим действием лекарственных препаратов, лучевой терапии. Кроме того, следует учитывать риски, связанные с осложнениями после трансплантации костного мозга (ТКМ), инфекциями на фоне иммуносупрессии (включая сепсис), синдромом лизиса опухоли [1–3].

Химиотерапевтические препараты являются частой причиной острого и хронического поражения почек у онкологических больных. Нефротоксичность преимущественно связана с поражением проксимальных, реже дистальных канальцев и клубочков [4, 5]. Острые повреждения канальцев чаще всего представлены острым тубулярным некрозом, изолированной тубулопатией, кристаллической нефропатией. Поражения межтубулярной ткани развиваются в виде острого и/или хронического интерстициального нефрита. Гломерулярные поражения чаще ассоциированы с паранеопластическим синдромом или непосредственно опухолевым поражением, но могут возникать после трансплантации стволовых клеток, реже – после использования некоторых химиотерапевтических препаратов [4, 5].

К основным группам противоопухолевых препаратов относятся следующие [6]:

- алкилирующие агенты (ифосфамид, препараты платины);
- антиметаболиты (метотрексат);
- противоопухолевые антибиотики;
- вещества природного (преимущественно растительного) происхождения;
- гормоны, агонисты и антагонисты гормонов;
- таргетные препараты (ингибиторы ангиогенеза, тирозинкиназ);
- другие препараты.

Наибольшей нефротоксичностью среди вышеперечисленных обладают алкилирующие препараты и антиметаболиты. Помимо цитостатических средств, различные виды сопроводительной терапии у онкологических пациентов (антибактериальные, противогрибковые, противовирусные препараты, иммуноглобулины, контрастные вещества, бисфосфонаты, анальгетики, НПВС,

антикоагулянты) также могут приводить к поражению почек.

Необходимо до начала лечения оценивать факторы риска нефротоксичности полихимиотерапии, которые подразделяются на связанные с пациентом, почечные и лекарственно-обусловленные. К факторам, связанным с пациентом, относятся в первую очередь женский пол и возраст старше 65 лет. Для лиц пожилого возраста характерны редукция мышечной массы, что приводит к снижению уровня креатинина в сыворотке крови. Это маскирует изменения расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ); уменьшение внутрисосудистого объема жидкости, способствующее повышению концентрации лекарственных препаратов. Нередко в данной когорте у больных встречается гипоальбуминемия, которая, независимо от ее происхождения (ренальная, экстраренальная), сопровождается снижением связывания лекарственного средства с белками.

Для женщин характерны более низкие значения мышечной массы и волевические характеристики разных компартментов тела, что может привести к назначению неоправданно высоких доз лекарственных средств. Неблагоприятным является также наличие предшествующих острых или хронических заболеваний почек. Пациенты с существующей хронической болезнью почек (ХБП) имеют более высокий риск развития острого повреждения почек (ОПП). Дегидратация, метаболические нарушения, приводящие к изменению pH мочи, полиморфизм генов CYP45, отвечающих за метаболизм препаратов, могут усиливать побочные эффекты цитостатиков.

Симптомы самой опухоли и побочные эффекты проводимой химиотерапии являются важными факторами риска нефротоксичности. К ним относятся:

- снижение объема циркулирующей крови при тошноте, рвоте, сердечной недостаточности, асците, сепсисе;
- инфильтрацию почечной ткани опухолевыми клетками при лимфомах и лейкозах;
- диспротеинемии, ассоциированные с различными типами почечного повреждения, включая миеломную нефропатию, болезни легких и тяжелых цепей, амилоидоз;
- электролитные нарушения, которые изолированно или как часть синдрома лизиса опухоли сопровождаются вазоконстрикцией приводящих артериол и преренальной азотемией [5, 7].

Локальными (почечными) факторами риска являются нарушения микроциркуляции, биотранс-

формации препаратов с образованием активных форм кислорода, высокая концентрация нефротоксичных веществ в проксимальных канальцах и чувствительность последних к ишемии.

Лекарственно-обусловленные факторы риска включают: необходимость длительного применения высоких доз комбинации препаратов цитотоксического действия, прямое цитотоксическое влияние не только самих химиотерапевтических средств, но и их метаболитов, плохую растворимость с образованием внутриканальцевых преципитатов (характерно, в частности, для метотрексата) [7, 8].

Способ поступления препарата в клетку также играет важную роль в развитии токсичности. Для некоторых препаратов существуют специальные органические анионные или органического катионные транспортеры (ОСТ). Другие препараты поступают из интралюминального пространства путем эндоцитоза или пиноцитоза. Генетические полиморфизмы, отвечающие за деятельность ОСТ, могут вызывать изменения концентрации препарата и приводить к усилению токсичности. Другой механизм поражения почечных канальцев обусловлен реабсорбцией высоких концентраций цитостатиков и их метаболитов из клубочкового фильтрата, что приводит к поражению клеток канальцев [7].

Острое повреждение почек на фоне химиотерапии может быть представлено преренальной, ренальной и постренальной азотемией. В то время как часть препаратов имеют единственный механизм, приводящий к почечному повреждению, другие могут вызывать его несколькими путями. В качестве специфического преренального повреждения можно привести синдром повышенной проницаемости капилляров при назначении ин-

терлейкина-2 или интерферонов. Постренальные причины довольно редки, однако описан геморрагический цистит, вызванный циклофосфамидом, приведший к возникновению внутрипузырного тромба и обструкции выходного отверстия мочевого пузыря [1, 9].

Собственные поражения почек наиболее распространены и могут быть разделены на гломерулярные, тубулярные и интерстициальные. Гломерулярные варианты не так часты, представлены в основном тромботической микроангиопатией (ТМА), вызванной антиангиогенными препаратами и гемцитабином [7, 9, 10]. Другие проявления включают фокально-сегментарный гломерулосклероз на фоне всех классов интерферона и памидроната. Гломерулярные поражения при химиотерапии представлены в табл. 1 [4].

ТМА сопровождается изменениями артериол и капилляров в виде утолщения и воспаления их стенки, отделения эндотелиальных клеток от базальной мембраны, расширения субэндотелиального пространства из-за накопления белков и продуктов распада клеток, а также образования тромбоцитарных тромбов с окклюзией просвета. Наиболее частой причиной возникновения данного гломерулярного поражения являются муцинопродуцирующие опухоли (желудок, молочная железа и легкие), лимфомы, ТКМ, лучевая терапия, химиопрепараты (ингибиторы ангиогенеза, митомицин С, гемцитабин, блеомицин, альфа-интерферон). Время возникновения ТМА – от 1 дня до нескольких месяцев после введения цитостатиков. Патогенез данного осложнения до конца не ясен. Возможно имеют значение усиление ангиогенеза, повреждение эндотелиальных клеток, а также опухолевая эмболия. Характерна нормальная активность ADAMTS-13. Специфическо-

Таблица 1 / Table 1

Гломерулярные поражения при химиотерапии Glomerular lesions in chemotherapy

Морфологические изменения	Химиотерапевтические препараты
ТМА	Митомицин С, гемцитабин, ингибиторы эпидермального фактора роста и тирозинкиназ (бевацизумаб, сунитиниб). Ингибиторы кальциневрина (такролимус, циклоспорин). mTOR-ингибиторы (сиролимус, темсиролимус). Лучевая терапия. Интерфероны. Антрациклины (доксорубицин, даунорубицин)
Мембранопролиферативный гломерулонефрит	Гемцитабин, mTOR-ингибиторы
Фокально-сегментарный гломерулосклероз	mTOR-ингибиторы, антрациклины
Болезнь минимальных изменений	Интерфероны, леналидомид, памидронат, антрациклины, mTOR-ингибиторы
Мембранозная нефропатия	mTOR-ингибиторы
Волчаночно-подобный нефрит	Ипилимумаб
IgA-нефропатия	mTOR-ингибиторы

Таблица 2 / Table 2

**Тубулоинтерстициальные поражения
при химиотерапии [7]**

Tubulointerstitial lesions in chemotherapy [7]

Морфологические изменения	Химиотерапевтические препараты
Острый канальцевый некроз	Цисплатин, карбоплатин/оксалиплатин, пеметрексед, митомицин, пеностаин, золедронат
Тубулопатии, синдром Фанкони	Цисплатин, ифосфамид, стрептозоцин
Синдром потери солей	Цисплатин, азацитидин
Синдром неадекватной секреции вазопрессина	Циклофосфамид, винкристин
Нефрогенный несахарный диабет	Цисплатин, ифосфамид
Потеря магния	Цетуксимаб, пантинумаб, цисплатин
Кристалл-нефропатия	Метотрексат
Острый интерстициальный нефрит	Анти-CTLA4-антитела
Хронический интерстициальный нефрит	Препараты нитрозомочевины

го лечения нет, плазмаферез малоэффективен [7, 10].

ТМА на фоне гемцитабина характеризуется протеинурией, артериальной гипертензией. Риск ТМА повышается при длительной (более 4 мес) терапии гемцитабином, при предшествующем применении митомицина. Лечение заключается в отмене препарата, проведении плазмаобмена. Спорным остается вопрос об использовании ритуксимаба или экулизумаба в данной ситуации [7, 9, 11].

Бевацизумаб – рекомбинатное гуманизированное моноклональное антитело против фактора роста эндотелия сосудов. Назначение препарата сопровождается развитием ТМА с протеинурией в 21–63%, нефротическим синдромом – в 1,8%, артериальной гипертензией – в 3–36% случаев. Цетуксимаб – еще одно моноклональное антитело к рецепторам эпидермального фактора роста, характеризуется развитием выраженной гипомagneмии [10].

Тубулоинтерстициальные поражения на фоне химиотерапии встречаются наиболее часто, представлены следующими видами: острый канальцевый некроз, тубулопатии, кристаллическая нефропатия, острый интерстициальный нефрит, хронический интерстициальный нефрит (табл. 2).

Острый канальцевый некроз клинически проявляется ренальным ОПП. Однако у ряда пациентов длительность его экспозиции и задержка восстановления могут приводить к развитию ХБП.

Одним из характерных лабораторных признаков считают увеличение экскреции натрия с мочой в связи с нарушением его реабсорбции в проксимальных канальцах. Мочевой осадок содержит эпителиальные клетки почечных канальцев и эпителиальные и гранулярные цилиндры. В ряде случаев возникает необходимость проведения заместительной почечной терапии [6, 7, 11].

Применение некоторых цитостатических препаратов может также сопровождаться развитием тубулопатий. Повреждение отдельных сегментов канальцев может протекать как со снижением СКФ, так и с сохранением экскреторной функции почек. Клинически чаще всего наблюдается синдром Фанкони (СФ) – дисфункция проксимальных канальцев с нарушением реабсорбции бикарбонатов, аминокислот, глюкозы и неорганического фосфата. Основные проявления включают недиабетическую глюкозурию, фосфатурию, почечный тубулярный ацидоз. Среди цитостатических препаратов СФ наиболее часто вызывают ифосфамид и платина, в то время как к гипофосфатемии обычно приводит иматиниб [7, 8, 12].

Некоторые препараты (например цисплатин) могут также вызывать развитие «сольтеряющей почки» с повреждением проксимальных канальцев и петли Генле. В результате нарушения реабсорбции воды, натрия, калия, магния отмечаются полиурия повышенной экскрецией перечисленных ионов, выраженное уменьшение общего объема жидкости, ортостатическая гипотензия [7, 13].

Дистальный нефрон является основным местом реабсорбции магния. Гипомagneзия из-за потери магния с мочой все чаще описывается при применении новых химерных моноклональных антител к рецепторам эпидермального фактора роста, включая цетуксимаб и пантинумаб. Частота гипомagneмии на фоне лечения этими препаратами колеблется между 10% и 36%. Пероральный прием магния является первой линией терапии; однако в связи с частыми побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта, которые ограничивают приверженность пациента к лечению и не всегда эффективны, требуется его внутривенное введение. Гипомagneзия, как правило, разрешается через 4–6 нед после прекращения приема препарата [7, 8].

Вазопрессин (антидиуретический гормон) увеличивает проницаемость клеток дистальных канальцев и собирательных трубочек для воды, благодаря чему происходит выделение более концентрированной мочи. Это происходит в результате встраивания водных каналов (аквапорины-2)

в апикальную мембрану эпителиальных клеток дистальных канальцев и собирательных трубочек. Химиотерапевтические препараты, такие как цисплатин и ифосфамид, препятствуют активации вазопрессина, что приводит к развитию нефрогенного несахарного диабета. Разрешение явлений нефрогенного несахарного диабета обычно происходит в течение от нескольких дней до нескольких недель после прекращения применения препаратов. Циклофосфамид и винкристин относятся к химиотерапевтическим агентам, которые, напротив, потенцируют высвобождение и действие вазопрессина [7, 8].

Кристаллическая нефропатия проявляется острым и/или хроническим повреждением почек вследствие преципитации и отложения депозитов кристаллов в просвете канальцев. Кристаллизации подвергается само лекарственное средство или его метаболиты, что зависит от ряда факторов, среди которых наиболее значимым является уменьшение объема внутрисосудистой жидкости. Клинические состояния, которые сопровождаются уменьшением скорости потока мочи, предрасполагают к осаждению кристаллов. ХБП (особенно с СКФ < 60 мл/мин) также увеличивает риск кристаллической нефропатии двумя путями. Во-первых, с уменьшением числа функционирующих нефронов почка более восприимчива к любому воздействию, включая кристаллическую нефропатию. Во-вторых, при уменьшении СКФ повышается сывороточная концентрация потенциально нефротоксичных лекарственных препаратов. Опухоль-ассоциированная кристаллическая нефропатия в основном встречается при синдроме лизиса опухоли при лейкозах и высокоагрессивных лимфомах. Но этот тип нефропатии не зависит от вида лекарственного препарата, так как любой препарат, вызывающий быструю гибель опухолевых клеток и освобождение большого количества мочевой кислоты, может привести к отложению кристаллов мочевой кислоты в просвете канальцев [2]. Лекарственно-обусловленная кристаллическая нефропатия встречается только при применении метотрексата.

Несмотря на большое число сообщений, описывающих лекарственно-индуцированный острый интерстициальный нефрит, данная патология довольно редко встречается после применения обычных лекарственных схем. Исключения составляют новые биологические препараты – моноклональные антитела, модулирующие противоопухолевый Т-клеточный иммунитет [7, 14]. В ряде случаев острый интерстициальный не-

фрит может трансформироваться в хронический. Такая ситуация встречается, как правило, при сочетании лекарственно- и пациентспецифических факторов (избыточная концентрация препарата, применение других нефротоксичных препаратов, а также сопутствующие заболевания – такие как сахарный диабет и артериальная гипертензия). Есть данные о развитии подобного эффекта в течение нескольких месяцев/лет при применении препаратов нитрозомочевины. Для них характерна дозозависимая нефротоксичность, в большей степени выраженная при применении стрептозоцина и семустина в сравнении с кармустином и ломустинном [6, 7, 12].

Однако «классическими» нефротоксичными цитостатиками являются алкилирующие препараты (ифосфамид, платина) и антиметаболиты (метотрексат). Ифосфамид широко используется для лечения различных солидных опухолей, а также ходжкинских и неходжкинских лимфом. Он является структурным аналогом циклофосфамида. Нефротоксичными свойствами обладает метаболит ифосфамида – хлорацетальдегид, вызывающий канальцевое повреждение. Важную роль в этом процессе играет также экспрессия цитохрома р450, ответственного за метаболизм ифосфамида в токсичные субстраты. Кроме того, базолатеральное поглощение ифосфамида, в отличие от циклофосфамида, происходит с помощью транспортера ОСТ-2, который нечувствителен к последнему средству. Риск ОПП при применении ифосфамида несколько меньше в сравнении с цисплатином и коррелирует с временем выведения препарата. Независимыми факторами риска его нефротоксичности являются кумулятивная доза более чем 100 г/м² и предшествующее использование цисплатина [3, 15]. Чаше, чем острый тубулярный некроз, ифосфамид вызывает изолированную проксимальную канальцевую дисфункцию, которая может проявляться либо как синдром Фанкони, либо как изолированный почечный тубулярный ацидоз. Достаточно частым осложнением терапии ифосфамидом является геморрагический цистит. Его развитие провоцирует один из метаболитов препарата, образующихся в моче, – акролеин. Антидотом является уромитексан – серосодержащее вещество (2-меркаптоэтансульфонат), которое, взаимодействуя с двойной связью в молекуле акролеина, образует стабильный нетоксичный тиоэфир. Кроме того, уромитексан ингибирует процесс образования акролеина из 4-гидроксиметаболитов ифосфамида и тем самым снижает его концентрацию в моче [6, 8, 9].

Цисплатин назначается при большом количестве солидных опухолей и лимфомы (около 30 разновидностей опухолей). Дозозависимый острый канальцевый некроз при применении данного препарата развивается у 20–30% пациентов, как правило, между 7-м и 10-м днем после введения. Цисплатин может приводить также к изолированной проксимальной тубулопатии (синдром Фанкони, протеинурия, увеличение фосфатурии и натрийурии). Риск возникновения ХБП увеличивается у пациентов, получивших 3 цикла терапии (13,8% больных) и более (20,9% больных). Факторами риска нефротоксичности на фоне терапии цисплатином являются возраст, сопутствующая патология, статус по ECOG, снижение СКФ (СКФ менее 50 мл/мин/1,73 м², по мнению ряда авторов, является абсолютным противопоказанием для назначения этого препарата) [9, 16].

Цисплатин вызывает ОПП несколькими путями. Основным механизмом является оксидативное повреждение, связанное с гидролизом ионов хлорида и образованием гидроксильных радикалов. Кроме того, оно может быть реализовано через ОСТ-2. В результате эпителиоциты аккумулируют цисплатин, метаболиты которого вызывают оксидативный стресс и продукцию провоспалительных цитокинов. Кроме того, TNF- α усугубляет процессы апоптоза. Цисплатин может и непосредственно вызывать клеточную гибель, активируя ряд сигнальных путей, например синтез белка p53. Наконец, цисплатин может повреждать сосуды микроциркуляторного русла почек.

Препараты платины второго (карбоплатин) и третьего поколений (оксалиплатин) обладают меньшей нефротоксичностью за счет отсутствия иона хлорида и сниженного поглощения клетками канальцев с помощью ОСТ-2. Однако в высокой дозе и у пациентов, имеющих соответствующие факторы, эти препараты могут вызвать острый канальцевый некроз [9, 15, 16].

Профилактика ОПП при использовании препаратов платины включает адекватную гидратацию и отмену всех потенциально нефротоксичных лекарственных средств. Режим, состоящий из предварительной гидратации с использованием изотонического раствора натрия хлорида из расчета 100 мл/ч в течение 12 ч до введения препарата и непрерывного введения раствора натрия хлорида во время и, по меньшей мере, в течение двух дней после лечения цисплатином, рекомендуется применять без использования диуретиков, которые могут ухудшить функцию почек. С целью профилактики нефропатии, обусловленной повышен-

ным образованием мочевой кислоты (максимальные концентрации отмечаются через 3–5 дней после введения), назначают аллопуринол или средства, вызывающие подщелачивание мочи. Другие профилактические мероприятия включают использование аналогов глутатиона – амифостина и тиосульфата натрия. Однако эти препараты не очень хорошо переносятся (могут вызывать тошноту и рвоту) и могут уменьшать противоопухолевый эффект цитостатиков.

Терапию цисплатин-индуцированного острого канальцевого некроза начинают с отмены следующей дозы препарата. Назначают препараты магния. При наличии тяжелых электролитных (гиперкалиемия) и метаболических нарушений может потребоваться проведение заместительной почечной терапии. Тиосульфат натрия и другие антиоксидантные препараты можно назначать не только для профилактики, но и для лечения острого канальцевого некроза, однако побочные эффекты и недоказанная клиническая эффективность ограничивают его применение.

Другая теоретическая возможность предотвращения нефротоксического влияния препаратов платины заключается в назначении препаратов, конкурирующих за связывание с ОСТ-2, таких как циметидин, однако эта опция не была доказана клинически. Также недоказанным является и применение N-ацетилцистеина, витамина С [9, 13, 16, 17].

В настоящее время проводятся ряд клинических исследований, в которых изучают профилактическое действие ингибиторов гистоновой деацетилазы (HDAC), повышающей экспрессию костного морфогенетического белка-7 (BMP-7) посредством эпигенетической модификации [18]. Также весьма перспективными предполагаются экспериментальные исследования талидомида в сочетании с цисплатином и куркумина в сочетании с цисплатином при раке молочной железы у крыс [19]. Изучается применение в качестве химио- и радиопротектора препарата темпол, который представляет собой нитроксид пиперидина – класс стабильных свободных радикалов, которые обладают антиоксидантной активностью, защищающими клетки млекопитающих, в частности, от пероксида водорода, супероксида и трет-бутилгидропероксида [20].

Антиметаболит метотрексат применяют при ряде солидных опухолей, таких как рак молочной железы, рак яичников, а также при лимфомах и лейкомиях, кроме того, используется при некоторых аутоиммунных заболеваниях (ревматоидный артрит, псориаз). Механизм действия связан с ин-

гибированием дегидрофолатредуктазы – ключевого фермента фолатного пути, необходимого для синтеза пиримидина. Препарат блокирует синтез РНК и ДНК в быстроделющихся опухолевых клетках. До 90% препарата выводится почками. Метотрексат метаболизируется в два первичных производных – 7-гидроксид-МТХ и 2,4-диамин- N^{10} -метилптероикислоту, которые являются, соответственно, в 6 и 10 раз менее растворимыми в моче по сравнению с исходным препаратом. Кристаллизация этих веществ является ведущей среди механизмов повреждающего действия метотрексата, хотя прямая канальцевая токсичность также может играть определенную роль. Нефротоксичность при применении метотрексата широко варьирует: от 1,8 до 12%. В большинстве случаев пик концентрации креатинина в сыворотке крови наблюдается через 1 нед после введения препарата, с восстановлением 2–3 нед спустя, однако в некоторых ситуациях реконвалесценция может затягиваться, что увеличивает риск системной токсичности препарата, включая миелосупрессию и нейротоксичность [7, 9]. Факторы риска ОПП при применении метотрексата включают: высокие дозы препарата; концентрацию в сыворотке более 15 ммоль/л через 24 ч, 1,5 ммоль/л через 48 ч, 0,5 ммоль/л через 72 ч после введения; предшествующую ХБП, гиповолемию [9,12].

Профилактика нефротоксичности метотрексата заключается, в первую очередь, в адекватной гидратации, ощелачивании мочи (рН 6–7 повышает растворимость метотрексата и его метаболитов в 5–8 раз), применении фолиата кальция (лейковорина). Последний является восстановленной формой фолиевой кислоты и используется в качестве антидота лекарственных средств, которые действуют как ее антагонисты. Лейковорин, в отличие фолиевой кислоты, не требует восстановления дигидрофолатредуктазой для превращения в тетрагидрофолат, что позволяет нормализовать нарушенный процесс биосинтеза ДНК, РНК и белков. Защитное действие кальция фолината проявляется только в отношении здоровых клеток. За счет указанных свойств препарат предотвращает токсическое действие метотрексата на клетки костного мозга и желудочно-кишечного тракта [6].

Схема лечения при развитии ОПП включает назначение лейковорина, однако он не влияет существенно на уже развившийся нефротоксический эффект метотрексата. Глюкарпидаза представляет собой рекомбинантный фермент, который метаболизирует метотрексат в нетоксичные производные и снижает уровень препарата в сыворотке на 98%

за 15 мин. Очень важно помнить, что концентрация метотрексата остается низкой в течение длительного времени после использования глюкарпидазы, и большинству пациентов не требуется дополнительного ее введения. Однако на территории РФ данный препарат не зарегистрирован. Гемодиализ демонстрирует высокую эффективность в снижении концентрации метотрексата, однако, после окончания процедуры концентрация препарата быстро восстанавливается [7, 21].

Алгоритм действий при ведении онкологических пациентов, находящихся в группе риска по развитию нефротоксичности, достаточно полно сформулирован и отражен в Рекомендациях по мониторингу функции почек у онкологических пациентов Международного общества гериатрической онкологии (International Society of Geriatric Oncology (SIOG)) [15, 22]. План мероприятий включает:

- оценку сопутствующей патологии;
- адекватную гидратацию;
- оценку расчетной скорости клубочковой фильтрации по одной из расчетных формул;
- коррекцию дозы для пациентов с нарушенной функцией почек перед каждым введением препарата;
- использование препаратов с наименьшей нефротоксичностью и/или антидотов для предотвращения нефротоксичности;
- избегание сочетанного назначения препаратов с потенцированием нефротоксического эффекта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Противоопухолевые препараты вызывают различные виды поражения почек, включающие гломерулярные, тубулоинтерстициальные повреждения, электролитные нарушения, клинически проявляющиеся ОПП с возможностью трансформации в ХБП. Знание факторов риска развития нефротоксичности, связанных как с пациентом, так и с применяемыми цитостатическими препаратами, адекватная оценка экскреторной функции почек, предотвращение и своевременное лечение поражения почек на фоне противоопухолевой терапии играют важную роль в ведении пациентов с онкологическими заболеваниями. Мультидисциплинарный подход к решению данной проблемы позволит значительно улучшить результаты лечения больных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Givens ML, Wethern J. Renal Complications in Oncologic Patients. *Emerg Med Clin North Am* 2009;27: 283-291. doi:10.1016/j.emc.2009.01.001

2. Wilson FP, Berns JS. Tumor Lysis Syndrome: New Challenges and Recent Advances. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014;21(1):16-26. doi: 10.1053/j.ackd.2013.07.001
3. Luciano RL, Brewster UC. Kidney Involvement in Leukemia and Lymphoma. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014;21(1):27-35. doi: 10.1053/j.ackd.2013.07.004
4. Jhaveri KD, Shah HH, Patel C et al. Glomerular Diseases Associated With Cancer, Chemotherapy, and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014;21(1):48-55. doi: 10.1053/j.ackd.2013.08.003
5. Perazella MA, Berns JS, Rosner MH. Cancer and the Kidney: The Growth of Onco-nephrology. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014;21(1):4-6. doi: 10.1053/j.ackd.2013.09.002
6. Корман ДБ. Основы противоопухолевой химиотерапии. Практическая медицина, М., 2006: 518; [Korman DB. Fundamentals of antitumor chemotherapy. Practical medicine, M., 2006: 518]
7. Shirali AC, Perazella MA. Tubulointerstitial Injury Associated With Chemotherapeutic Agents. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014;21(1):56-63. doi: 10.1053/j.ackd.2013.06.010
8. Akilesh S, Juaire N, Duffield JS. et al Chronic Ifosfamide Toxicity: Kidney Pathology and Pathophysiology. *Am J Kidney Dis* 2014; 63(5):843-850. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.11.028
9. Campbell GA, Hu D, Okusa MD. Acute Kidney Injury in the Cancer Patient. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014;21(1):64-71. doi: 10.1053/j.ackd.2013.08.002
10. Lameire N. Nephrotoxicity of recent anti-cancer agents. *Clin Kidney J* 2014;7:11-12. doi: 10.1093/ckj/sft135
11. Zupancic M, Shah PC, Shah-Khan F. Gemcitabine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Lancet Oncol* 2007; 8:634-641. doi: 10.1038/cddis.2017.552
12. Волкова МА. Клиническая онкогематология. Медицина, М., 2007: 1120 [Volkova MA. Clinical oncohematology. Medicine, M., 2007: 1120]
13. Ahn MJ, D'Cruz A, Vermorken JB et al. Clinical recommendations for defining platinum unsuitable head and neck cancer patient populations on chemoradiotherapy: A literature review. *Oral Oncol* 2016;53:10-16. doi: 10.1016/j.oraloncology.2015.11.019
14. Martinez-Castelao A, Gorriz JL, Bover J et al. Consensus document for the detection and management of chronic kidney disease. *Nefrologia* 2014;34(2):243-262. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2014.Feb.12455
15. Aapro M, Launay-Vacher V. Importance of monitoring renal function in patients with cancer. *Cancer Treat Rev* 2012;38:235-240. doi: 10.1016/j.ctrv.2011.05.001
16. Finkel M, Goldstein A, Steinberg Y et al. Cisplatin nephrotoxicity in oncology therapeutics: retrospective review of patients treated between 2005 and 2012. *Pediatr Nephrol* 2014;29:2421-2424. doi: 10.1007/s00467-014-2935-z
17. Damiano S, Ciarcia R, Montagnaro S et al. Prevention of Nephrotoxicity Induced by Cyclosporine-A: Role of Antioxidants. *J Cell Biochem* 2015;116:364-369. doi: 10.1002/jcb.25022
18. Ma T, Huang C, Xu Q et al. Suppression of BMP-7 by histone deacetylase 2 promoted apoptosis of renal tubular epithelial cells in acute kidney injury. *Cell Death Dis* 2017;8(10):31-39
19. Kumar P, Barua CC, Sulakhiya K et al. Curcumin Ameliorates Cisplatin-Induced Nephrotoxicity and Potentiates Its Anti-cancer Activity in SD Rats: Potential Role of Curcumin in Breast Cancer Chemotherapy. *Front Pharmacol* 2017;8:1-32
20. A Double Blind, Placebo Controlled Dose Range Finding Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Tempol for the Reduction of Severe Mucositis in Head and Neck Cancer Patients Undergoing Combined Radio- and Chemotherapy. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03480971 First Posted: March 29, 2018
21. Skinner R, Kaplan R, Nathan PC. Renal and Pulmonary Late Effects of Cancer Therapy. *Semin Oncol* 2013;40(6):757-773. doi: 10.1053/j.seminoncol.2013.09.009
22. Lichtman SM, Wildiers H, Launay-Vacher V et al.

International Society of Geriatric Oncology (SIOG) recommendations for the adjustment of dosing in elderly cancer patients with renal insufficiency. *Eur J Cancer* 2007;43:14-34. doi: 10.1016/j.ejca.2006.11.004

Сведения об авторах:

Бурнашева Ева Владимировна, канд. мед. наук
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней №2, ассистент. Тел.: +7-863-201-44-25, моб. +7 918-557-63-18
Eva V. Burnasheva, MD, PhD,
Affiliation: 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakhichevansky 29, Rostov State Medical University, Department of Internal Medicine № 2, assistant. Phone: + 7 863-201-44-25, + 7 918-557-63-18

Проф. Шатохин Юрий Васильевич, д-р мед. наук
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, кафедра гематологии и трансфузиологии ФПК и ППС, заведующий кафедрой. Тел.: +7-863-263-23-41, моб. +7-928-100-75-43
Prof. Yuri V. Shatokhin, MD, PhD, DMed Sci
Affiliation: 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakhichevansky 29, Rostov State Medical University, Department of Hematology and Transfusiology, FPK and PPP, Head of the department. Phone: + 7 863-263-23-41, mobile +7 928-100-75-43

Доц. Снежко Ирина Викторовна, канд. мед. наук
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, кафедра гематологии и трансфузиологии ФПК и ППС. Тел.: +7-863-263-23-41, моб. +7-928-605-96-61
Associate professor Irina V. Snezhko, MD, PhD
Affiliation: 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakhichevansky 29, Rostov State Medical University, Department of Hematology and Transfusiology, FPK and PPP. Phone: +7 863-263-23-41, +7 928-605-96-61

Мацуга Андрей Александрович,
344004, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Профсоюзная, д. 49/52. Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница №7 г. Ростова-на-Дону», зав. гематологическим отделением. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, кафедра гематологии и трансфузиологии ФПК и ППС, ассистент. Тел.: +7-863-263-23-41, моб. +7-918-520-46-25
Andrey A. Matsuga, MD
Affiliation: 344004, Russia, Rostov-on-Don ul. Profsoyuznaya 49/52. Municipal budgetary health care institution «City Hospital № 7 in Rostov-on-Don», head of hematological unit. 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakhichevan 29. Rostov State Medical University, Department of Hematology and Transfusiology, FPK and PPP, assistant. Phone: + 7 863-263-23-41, +7 918-520-46-25

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 25.05.2018

Принята в печать: 27.08.2018

Article received: 25.05.2018

Accepted for publication: 27.08.2018

© Н.В.Агранович, Л.А.Пилипович, Л.В.Алботова, 2018

УДК [616.24-036.12 : 616.61-036.12] : 611.018.74-036.8

Для цитирования: Агранович Н.В., Пилипович Л.А., Алботова Л.В. Прогностическая значимость некоторых маркеров эндотелиальной дисфункции в развитии хронической патологии почек при хронической обструктивной болезни легких. Нефрология 2018; 22 (5): 25-30. DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-5-25-30

For citation: Agranovich N.V., Pilipovich L.A., Albotova L.V. Prognostic significance of some markers of endothelial dysfunction in the development of chronic kidney pathology in chronic obstructive pulmonary disease. Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (5): 25-30 (In Russ.) DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-5-25-30

Н.В. Агранович, Л.А. Пилипович, Л.В. Алботова*

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ НЕКОТОРЫХ МАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ПОЧЕК ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Кафедра поликлинической терапии Ставропольского государственного медицинского университета, Россия

N.V. Agranovich, L.A. Pilipovich, L.V. Albotova

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF SOME MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE DEVELOPMENT OF CHRONIC KIDNEY PATHOLOGY IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Department of Polyclinic Therapy of Stavropol State Medical University, Russia

РЕФЕРАТ

В настоящее время накоплено большое количество данных о роли воспалительного процесса в повреждении сосудистого эндотелия при развитии хронических форм многих заболеваний. Целью данной работы явилось определение биомаркеров эндотелиальной дисфункции (ЭД) в качестве ранних предикторов развития ХБП у пациентов с хроническими заболеваниями легких. У 123 пациентов с ХОБЛ в возрасте 55–79 лет изучены особенности клинико-антропометрических параметров, данные основных биохимических маркеров системного воспаления и сосудистой эндотелиальной дисфункции, их значимость в развитии хронической болезни почек (ХБП). Результаты. Впервые ХБП была диагностирована у 51,2 % больных, страдающих ХОБЛ. У коморбидных больных с ХОБЛ и сопутствующей хронической патологией почек отмечено более тяжелое течение основного заболевания. У этих же больных определили значимо повышенные показатели эндотелиальной дисфункции. Показатели СРБ и фибриногена оказались повышенными у всех больных с ХОБЛ и достоверно коррелировали со степенью тяжести заболевания. Выявлена прямая взаимосвязь уровня СРБ и TNF- α . Отмечено, что фактор некроза опухоли был выше у курящих больных с ХОБЛ. Маркеры эндотелиальной дисфункции почек гомоцистеина, ИЛ-6, ИЛ-8 были достоверно выше у пациентов со сниженной СКФ. У этих же больных были выявлены повышенные уровни креатинина и мочевины в крови. Клиренс креатинина обратно коррелировал с уровнем плазменного ГЦ. Во всех случаях повышения фибриногена у больных с ХОБЛ уровень гомоцистеина имел повышенные значения, однако, при сочетании с ХБП он оказался значимо выше ($19,8 \pm 7,51$ и $39,8 \pm 7,14$ мкмоль/л, $p < 0,005$ соответственно). Полученные сведения подтверждают гипотезу о взаимосвязи биомаркеров ЭД гомоцистеина, TNF- α , ИЛ-6, ИЛ-8 с развитием хронической болезни почек у коморбидных больных с ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая болезнь почек, эндотелиальная дисфункция, биохимические маркеры.

ABSTRACT

Currently, accumulated a large amount of data on the role of inflammation in the vascular endothelium damage during the development of the chronic forms of many diseases. **THE AIM:** identification of endothelial dysfunction (ED) biomarkers as early predictors of CKD development in patients with chronic lung diseases. **PATIENTS AND METHODS.** 123 patients with COPD aged 55-79 years were examined, studied features of clinical and anthropometric parameters, data of the main biochemical systemic inflammation markers and vascular endothelial dysfunction, their significance in the development of chronic kidney disease (CKD). **RESULTS.** For the first time CKD was diagnosed in 51.2% of patients with COPD. In comorbid patients with COPD and related CKD noted more severe course of disease. Also in these patients detected significantly elevated endothelial dysfunction indices. CRP and fibrinogen levels were higher in all patients with COPD and authentically correlated with disease severity. Direct correlation between CRP and TNF- α levels was revealed. Noted that tumor necrosis factor was higher in smoker patients with COPD. Markers of kidneys endothelial dysfunction – homocysteine, IL-6, IL-8 –

*Агранович Н.В. 355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. Ставропольский государственный медицинский университет, кафедра поликлинической терапии. Тел.: 8-962-443-04-50, E-mail: naganovich@mail.ru

were significantly higher in patients with decreased GFR. Also in these patients were detected increased levels of serum creatinine and urea. Creatinine clearance inversely correlated with homocysteine plasma level. In all cases of fibrinogen increase in patients with COPD. Homocysteine level was also increased, but in combination with CKD it was significantly higher: respectively $19,8 \pm 7,51$ and $39,8 \pm 7,14$ $\mu\text{mol/L}$, $p < 0,005$. **CONCLUSION.** The received information confirms the hypothesis about the relationship of ED biomarkers homocysteine, TNF- α , IL-6, IL-8 with the development of chronic kidney disease in comorbid patients with COPD.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, chronic kidney disease, endothelial dysfunction, biochemical markers

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одна из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире, приводящая к весьма существенному экономическому и социальному ущербу, уровень которого постоянно возрастает. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) относит ХОБЛ к группе заболеваний с высоким уровнем социального бремени в связи с тем, что она имеет широкое распространение как в развитых, так и в развивающихся странах. По данным ряда исследований, распространенность ХОБЛ среди взрослого населения составляет от 5 до 10%. Данная патология является частой причиной обращений к врачу, госпитализаций в стационар и отделения интенсивной терапии [1]. Это – одна из немногих болезней смертность, от которой в настоящее время продолжает увеличиваться и находится на 4-м месте в общей популяции. В России ХОБЛ занимает 1-е место в структуре распространенности болезней органов дыхания, существенно опережая бронхиальную астму и пневмонию.

Воздействие табачного дыма и профессиональных вредностей – доказанный фактор риска возникновения и развития ХОБЛ [2], но не единственный. В настоящее время ХОБЛ рассматривается как заболевание с системным поражением как легких, так и других органов и систем. Токсическое воздействие аэрополлютантов на организм человека характеризуется развитием оксидативного и воспалительного стрессов [3–6]. С этим связывают некоторые системные эффекты, в частности развитие осложнений со стороны сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем [7]. В свою очередь, хроническая болезнь почек (ХБП) может стать фактором риска прогрессирования и основного заболевания легких.

В настоящее время накоплены данные о роли воспалительного стресса в повреждении сосудистого эндотелия при развитии хронических форм многих заболеваний [8–13]. Воспаление дыхательных путей является основным компонентом в патогенезе ХОБЛ. В поддержку этой теории сви-

детельствуют результаты нескольких масштабных исследований, в которых при данном заболевании были выявлены повышенные уровни TNF- α , IL-6, IL-8 [14–16]. На сегодняшний день одним из наиболее изученных биомаркеров при ХОБЛ является СРБ. Его уровень повышается независимо, в частности курения, коморбидной патологии и статистически значимо достоверно коррелирует со скоростью и степенью тяжести прогрессирования патологии легких.

Среди предикторов сосудистого повреждения важное место занимает гомоцистеин (ГЦ). Несмотря на то, что как вещество гомоцистеин впервые описали еще в 1932 году, основные публикации о его ассоциации с патологическими состояниями человека появились только в последние десятилетия. Показано, что высокая его концентрация в сыворотке может быть токсична для эндотелия [17–19]. Это объясняет, почему гомоцистеин является ранжированным независимым фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, в ряде случаев не менее информативным по сравнению с общим холестерином [20]. Гипергомоцистеинемия негативно коррелирует со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) и наиболее высока при терминальной почечной недостаточности. Эндотелиальная дисфункция играет важную роль в формировании и прогрессировании не только ХБП, но и ХОБЛ. В связи с этим ранняя диагностика начальных патологических изменений со стороны почек является одной из актуальных проблем в лечении больных с ХОБЛ. Именно в этот период, когда патологический процесс частично обратим, профилактические мероприятия могут быть наиболее эффективными.

Все вышеизложенное позволило определить актуальность данной проблемы, поставить цель и задачи для проведения исследования.

Цель: определить значение различных биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции для ранней диагностики ХБП у пациентов с ХОБЛ и оценить возможную роль в определении тяжести заболевания.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 123 пациента, страдающих ХОБЛ с различной степенью тяжести, без установленного ранее диагноза поражения почек в возрасте 55–79 лет, которые находились под наблюдением пульмонолога в стационаре и городских поликлиниках города Ставрополя. Мужчин было 71 человек (57,7%), женщин – 52 человека (42,3%). Диагноз ХОБЛ был установлен в соответствии с критериями Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD, 2016).

Средний возраст пациентов составили $65,7 \pm 1,11$ лет, 63,2% из них курили. Частота обострений ХОБЛ у мужчин (которых было больше, чем женщин) была на 10% выше, чем у женщин. Общее число госпитализаций по поводу обострения ХОБЛ было достоверно выше у больных с тяжелым течением заболевания (табл. 1).

Для решения поставленных задач были проведены физикальное и традиционное клинико-биохимическое обследование. Определение TNF- α , интерлейкина-6, интерлейкина-8, гомоцистеина в сыворотке крови осуществлялось в медицинской клинической лаборатории «Гемотест» (г. Ставрополь) иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов реагентов ProCon IL-1 (производства ООО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург, Россия) в соответствии с прилагаемой инструкцией. Забор крови проводили утром натощак из локтевой вены в количестве 5 мл. Взятую кровь центрифугировали 15 мин при скорости 3000 об/мин. Полученную сыворотку крови хранили в морозильной камере при температуре -20°C . Перед постановкой анализа замороженные образцы были быстро разморожены при $t +26^{\circ}\text{C}$ и тщательно перемешаны до однородной консистенции,

СКФ рассчитывали по формуле CKD-EPI.

Все больные, включенные в исследование, были разделены на 3 группы:

- контрольная группа: 25 здоровых добровольцев;
- 1-я группа сравнения: 61 пациент с установленным диагнозом ХОБЛ без нарушения функции почек;
- 2-я группа сравнения: 62 больных с ХОБЛ с установленным при обследовании диагнозом ХБП.

Всем больным был разрешен прием препаратов, необходимых для лечения ХОБЛ в течение всего исследования.

Для оценки результатов исследования использовали пакет прикладных статистических про-

Таблица 1 / Table 1

Характеристики больных с ХОБЛ Characteristics of patients with COPD

Показатель	Больные с ХОБЛ n – 123 чел. (%)
Возраст	$65,7 \pm 1,11$ лет
Пол:	
мужчины	71 (57,7)
женщины	52 (42,3)
Социальное положение:	
служащие	28 (23)
рабочие	32 (26)
пенсионеры/инвалиды	63 (51)
Вредные привычки:	
курящие	78 (63,2)
некурящие	45 (36,8)
Трудоспособность:	
работающие	66 (54)
неработающие	57 (46)
Степень тяжести ХОБЛ:	
со средней степенью тяжести	77 (63,3)
с тяжелой степенью тяжести	46 (36,7)
Частота госпитализаций по поводу обострений заболевания (в среднем):	
со средней степенью тяжести ХОБЛ	$3,15 \pm 0,39$ раза в год
тяжелое течение ХОБЛ	$4,7 \pm 0,18$ раза в год

грамм «Statistica 10.0» («StatSoft Inc», США). Данные представлены как частоты и проценты для категориальных и среднего арифметического $\pm$ ошибка средней ($M \pm m$) для непрерывных показателей. Статистическую значимость различий двух средних определяли с помощью t-критерия Стьюдента; частот – χ^2 -критерия Пирсона. Оценку силы взаимосвязи между количественными признаками проводили с помощью коэффициента корреляции (r) Пирсона. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенного исследования из 123 больных с ХОБЛ снижение СКФ впервые было выявлено у 62 человек. В эту группу вошли все больные с тяжелым течением ХОБЛ (46 чел.) и 17 больных со средней тяжестью заболевания.

Начальное снижение СКФ является важным прогностическим признаком развития ХБП и может расцениваться как «преклиническая болезнь почек» (ПБП, preclinical kidney disease). Этот период является наиболее эффективным в проведении профилактических мероприятий с целью снижения прогрессирования заболевания и развития тПН. Отсутствие четкой взаимосвязи между истинной СКФ и уровнями сывороточного креатинина у коморбидных больных с ХОБЛ приводит

Таблица 2 / Table 2

Биохимические показатели эндотелиальной дисфункции у больных с ХОБЛ
Biochemical indices of Endothelial dysfunction in patients with COPD

Показатели	Больные с ХОБЛ	Больные с ХОБЛ и ХБП	p (по сравнению с нормой)
СРБ, мг/л	7,21 ± 3,08	16,23 ± 3,9*	<0,05
Гомоцистеин, мкмоль/л	17,5±6,49	39,9 ± 6,17*	<0,05
ИЛ-6, пг/мл	8,67 ± 5,12	10,07 ± 2,52	<0,05
ИЛ-8, пг/мл	129,8 ± 10,11	149,91 ± 27,64	<0,05
TNF-α, пг/мл	5,6 ± 1,25	16,19 ± 5,38*	<0,05
Фибриноген, г/л	4,0±0,7	4,7±1,0	<0,05
ПТИ, %	106,9±5,9	117±4,7	<0,05
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	78±26	62±21*	<0,05
Креатинин, мкмоль/л	101,9±7,8	463±8,7*	<0,05

* В группе больных с ХОБЛ и ХБП по сравнению с группой ХОБЛ.

к необходимости поиска более чувствительных и специфичных маркеров почечной дисфункции.

В нашем исследовании выявлено повышение уровня СРБ, TNF-α и фибриногена у всех больных с ХОБЛ, причем значительно выше у больных курильщиков, чем у некурящих. Курящие с уровнем фибриногена плазмы с высоким титром (>4,0 г/л) характеризовались более высокой частотой госпитализации по поводу ХОБЛ по сравнению с лицами с низким уровнем фибриногена (<2,0 г/л).

Маркеры ЭД ИЛ-6, ИЛ-8 наиболее высокими наблюдались у пациентов 2-й группы с тяжелым течением заболевания. Необходимо отметить, что значимо высокие показатели данных маркеров были у больных с СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м². У этих же больных были выявлены повышенные уровни креатинина и мочевины в крови (табл. 2).

В ходе исследования выявили повышение креатинина 87,1% у пациентов 2-й группы (44 чел. с тяжелой степенью ХОБЛ и 10 чел. – со средней тяжестью). У 9 пациентов 2-й группы отмечены значительные отклонения от нормального показателя креатинина и мочевины в сторону повышения, им впервые был выставлен диагноз ХБП С3 ст.

Повышенный уровень TNF-α определялся у 12% больных с ХОБЛ и у 97% коморбидных пациентов с ХОБЛ и ХБП, особенно имеющих ХПН. Данный факт свидетельствует о невысокой значимости показателя TNF-α в качестве биомаркера при ХОБЛ, но может быть значимым эндотелиальным маркером почечной дисфункции и использован для ранней диагностики развития ХБП.

Одним из важных этапов исследования явилось определение роли гомоцистеина в развитии хронической почечной дисфункции. Гипергомоцистеинемия является токсином, вызывающим эндотелиальное повреждение. Повреждение эн-

дотелия инициирует изменения, которые predispose к атеросклерозу и связанным с ним сосудистыми заболеваниями, в том числе и почечных артерий. Это по-видимому обосновывает тот факт, что у больных в терминальной стадии почечной недостаточности всегда определяется гипергомоцистеинемия.

В нашем исследовании у всех больных с ХОБЛ со сниженной СКФ уровень гомоцистеина был повышен. Наиболее высокие показатели оказались у пациентов с наличием ХПН. Клиренс креатинина достоверно обратно коррелировал с уровнем плазменного ГЦ.

Исследования подтвердили тесную взаимосвязь между уровнем ГЦ и функцией почек, а также его роль в качестве специфического маркера ранней диагностики заболевания почек при ХОБЛ. Была также выявлена достоверная прямая связь между уровнем гомоцистеина и фибриногена. Во всех случаях повышения фибриногена у больных с ХОБЛ ГЦ имел повышенные значения (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, результаты проведенных исследований с участием больных с ХОБЛ показа-

Таблица 3 / Table 3

Взаимосвязь уровня гомоцистеина и показателей нарушения функции почек у больных 1-й и 2-й группы
The relationship of homocysteine levels and indicators of kidney function in patients 1 and 2 groups

Показатели	Больные с ХОБЛ	Больные с ХОБЛ и ХБП
ГЦ, мкмоль/л	17,5±6,49	39,9 ± 6,17*
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	78±26	62±21*
Креатинин, мкмоль/л	101,9±7,8	463±8,7*

* p<0,005.

ли, что уровень маркеров хронического системного воспаления был повышен в обеих группах исследования. Проведенный анализ цитокинового профиля позволил получить сведения о взаимосвязи биомаркеров ЭД гомоцистеина, TNF- α , ИЛ-6, ИЛ-8 с развитием хронической болезни почек у коморбидных больных с ХОБЛ.

В результатах нашего исследования отмечено, что при повышении содержания креатинина в крови отмечается его положительная корреляция с концентрацией гомоцистеина. В какой-то степени наличие гипергомоцистеинемии может объяснить и быстрое прогрессирование атеросклероза у больных с заболеваниями почек. Данный факт подтверждает современную гипотезу о ведущей роли эндотелиальной дисфункции в развитии атеросклероза и хронических заболеваний, в частности ХБП. Маркерами, отражающими эндотелийзависимую дисрегуляцию, являются вазоактивные вещества системного воспаления, в том числе и гомоцистеин. Высокий уровень гомоцистеина обуславливает цитотоксический эффект, повреждает стенки сосудов, делая их поверхность рыхлой. На поврежденную поверхность осаждаются холестерин и кальций, образуя атеросклеротическую бляшку, что приводит к увеличению риска атеросклеротического поражения сосудов. Это позволяет определить важную роль повышенного уровня гомоцистеина, как независимый фактор риска развития атеросклероза почечных артерий с формированием в ХБП. Полученные нами данные согласуются с выводами J. Blacher и соавт. (2002) о том, что гомоцистеин является независимым маркером развития и прогрессирования ХБП и причиной высокой смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Сравнительный анализ отдельных показателей в исследуемых группах больных показал более значимое повышение СРБ, ГЦ, исследуемых интерлейкинов, креатинина ($p < 0,005$) во 2-й группе (ХОБЛ+ХБП). Также следует отметить, что уровень TNF- α у больных 2-й группы также превышал данный показатель 1-й группы.

Это подтверждают результаты ранее проведенных исследований В.Н. Минеевым и соавт. (2016) о том, что повышенные уровни ИЛ-6 и TNF- α обуславливают более тяжелое течение хронических заболеваний легких и создают условия для формирования ХБП на основе системного воспаления. В нашем исследовании 46 пациентов с тяжелым течением ХОБЛ вошли во 2-ю группу (ХОБЛ + ХБП). У них чаще наблюдались обострения заболевания, требующие необходимости

госпитализаций ($4,7 \pm 0,18$ раз в год по сравнению с $3,15 \pm 0,39$ раза в год в 1-й группе). Показатели ОФВ1 и индекс Тиффно были ниже, чем в группе больных с ХОБЛ ($40,6 \pm 3,9$ и $45,6 \pm 2,3\%$; $57,5 \pm 4,7$ и $64,4 \pm 2,1\%$ соответственно).

Высокая распространенность факторов риска снижения СКФ (по СКД-ЕРІ) у больных с ХОБЛ определяет необходимость прицельного внимания к функции почек у этой категории пациентов. Поэтому включение данных биомаркеров в протоколы обследования больных с ХОБЛ будет способствовать прогнозированию развития и улучшению ранней диагностики ХБП, повышению эффективности профилактики и лечения заболевания, а следовательно, снижению частоты осложнений и госпитализаций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одной из актуальных проблем ХОБЛ является ранняя диагностика начальных проявлений и осложнений со стороны мочевыделительной системы. На наш взгляд, лабораторный скрининг на гомоцистеинемии необходимо проводить всем лицам с ХОБЛ с высоким риском развития почечной патологии. Это позволит проводить своевременные профилактические мероприятия по снижению частоты развития и прогрессирования почечной дисфункции у коморбидных пациентов, в частности с ХОБЛ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Зыков КА, Соколов ЕИ. Новая классификация хронической обструктивной болезни лёгких: новые возможности или новые проблемы? *Consillium Medicum* 2013; (5): 42–47 [Zykov KA, Sokolov EI. A new classification of chronic obstructive pulmonary disease: new opportunities or new problems? *Consillium Medicum* 2013; (5): 42–47]
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD, пересмотр 2016). Режим доступа: <http://www.goldcopd.org> (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD, 2016). Available at: <http://www.goldcopd.org>)
3. Кузьмицкая ЮС, Пырошкин ВМ. Биохимические маркеры воспаления. *Медицинские новости* 2010; (7): 22–27 [Kuzmitskaya YuS, Pyrochkin VM. Biochemical markers of inflammation. *Medical News* 2010; (7): 22–27]
4. Лещенко ИВ, Баранова ИИ. Биомаркеры воспаления при хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология* 2012; (2): 108–117 DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-2-108-117 [Leschenko I.V., Baranova I.I. Biomarkers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonology* 2012; (2): 108–117. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-2-108-117].
5. Brunekreef B, Holgate ST. Air pollution and health. *Lancet* 2002; 360: 1233–1242
6. Schlesinger RB, Kunzli N, Hidy GM et al. The health relevance of ambient particulate matter characteristics: coherence of toxicological and epidemiological inferences. *Inhal Toxicol* 2006; 18: 95–125
7. Агранович НВ, Пилипович ЛА, Мацукатова ВС и др. Маркеры ранних проявлений почечной эндотелиальной дисфункции у пожилых пациентов ХОБЛ. *Кардиоваскулярная*

терапия и профилактика 2017. Дополнительный выпуск: 5-6 [Agranovich NV, Pilipovich LA, Matsukatova VS and others. Markers of early manifestations of renal endothelial dysfunction in elderly COPD patients. Cardiovascular therapy and prevention 2017. Additional issue: 5-6]

8. Фатеева ВВ, Воробьева ОВ. Маркеры эндотелиальной дисфункции при хронической ишемии мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2017; 117 (4): 107-112. DOI: 10.17116/jnevro201711741107-111 [Fateeva VV, Vorobyova OV. Markers of endothelial dysfunction in chronic cerebral ischemia. *Journal of Neurology and Psychiatry. S.S. Korsakov*. 2017; 117 (4): 107-112. DOI: 10.17116/jnevro201711741107-111].

9. Шевченко ОП, Долгов ВВ, Гичкун ОЕ и др. Гомоцистеин при трансплантации печени детям раннего возраста. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2012; 14(4): 44-47. DOI: 10.15825/1995-1191-2012-4-44-47. [Shevchenko OP, Dolgov VV, Gichkun OE. Homocysteine for liver transplantation for infants. *Herald of transplantology and artificial organs*. 2012; 14 (4): 44-47. DOI: 10.15825/1995-1191-2012-4-44-47.]

10. Батюшин ММ, Гадаборшева ХЗ, Сарвилина ИВ и др. Взаимосвязь MCP-1 и тубулоинтерстициального фиброза при хроническом гломерулонефрите. *Нефрология* 2017; 21(5): 22-27. DOI: 10.24884/1561-6274-2017-21-5-19-24 [Batiushin MM, Gadaborshcheva HZ, Sarvilina IV et al. The relationship of MCP-1 and tubulointerstitial fibrosis in chronic glomerulonephritis. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2017; 21(5): 22-27 (In Russ.). DOI: 10.24884/1561-6274-2017-21-5-19-24]

11. Батюшин ММ, Гадаборшева ХЗ. Белок сосудистой адгезии-1 (VAP-1) и его роль в моделировании воспалительного процесса и фиброза. *Нефрологический вектор. Нефрология* 2015; 19(5): 23-27 [Batiushin MM, Gadaborshcheva HZ. Vascular adhesive protein-1 (VAP-1) and its role in modeling of inflammation and fibrosis. *Nephrology vector. Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2015; 19(5): 23-27 (In Russ.).]

12. Уразаева ЛИ, Максудова АН. Биомаркеры раннего повреждения почек: Нефрология, практическая медицина, инновационные технологии в медицине. *Редактор* 2014; (1): 125-130 [Urazaeva LI, Maksudova AN. Biomarkers of early kidney damage: *Nephrology, practical medicine, innovative technologies in medicine*. Editor 2014; (1): 125-130]

13. Агранович НВ, Пустовой ДВ, Алботова ЛВ. Анализ взаимосвязи развития хронической болезни почек у пациентов старших возрастных групп с сердечно-сосудистой патологией. Задачи амбулаторного звена в ранней диагностике и профилактике. *Современные проблемы науки и образования* 2015; (5): URL: www.science-education.ru/128-22649 [Agranovich NV, Pustovoy DV, Albotova LV Analysis of the relationship between the development of chronic kidney disease in patients of older age groups with cardiovascular pathology. Outpatient tasks in early diagnosis and prevention. *Modern problems of science and education* 2015; (5) URL: www.science-education.ru/128-22649]

14. Будневский АВ, Овсянников ЕС, Чернов АВ и др. Биомаркеры как предикторы исходов хронической обструктивной болезни легких (обзор литературы). *Молодой ученый* 2014; (5): 125-128 [Budnevsky AV, Ovsyannikov ES, Chernov AV et al. Biomarkers as predictors of outcomes of chronic obstructive pulmonary disease (literature review). *The young scientist*. 2014; (5): 125-128]

15. Будневский АВ, Овсянников ЕС, Чернов АВ и др. Диагностическое значение биомаркеров системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких. *Клиническая медицина* 2014; (9): 16-21 [Budnevsky AV, Ovsyannikov ES, Chernov AV et al. Diagnostic value of biomarkers of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical medicine*. 2014; (9): 16-21]

16. Rosenberg SR, Kalhan R. Biomarkers in chronic obstructive

pulmonary disease. *Transl es* 2012; 159: 28-37

17. Гусина АА. Гипергомоцистеинемия: причины и механизмы повреждающего действия. *Вестн. Нац. Акад. наук Беларуси* 2007; (2): 117-123 [Gusina AA. Hyperhomocysteinemia: causes and mechanisms of damaging action *Vesci Nat. Acad. the Belarusian*. 2007; (2): 117-123]

18. Сидоренко ГИ, Майсенок АГ, Колядко МГ и др. Роль гомоцистеина в тромбо- и атерогенезе. Возможности и перспективы витаминной коррекции. *Кардиология* 2001; (3): 56-61 [Sidorenko GI, Maysenok AG, Kolyadko MG et al. The role of homocysteine in thrombotic and atherogenesis. Opportunities and prospects of vitamin correction. *Cardiology* 2001; (3): 56-61]

19. Daly S, Cotter A, Molloy AE. Homocysteine and folic acid: implications for pregnancy. *Semin Vasc Med* 2005; 5 (2): 190-200. DOI: 10.1055/s-2005-872404

20. Костюченко ГИ, Баркаган ЗС. Гипергомоцистеинемия и коронарная болезнь сердца как проблема пожилого возраста. *Клин. геронтология* 2003; 9 (5): 9-12 [Kostyuchenko GI, Barkagan ZS. Hyperhomocysteinemia and coronary heart disease as a problem of the elderly. *Wedge. gerontology* 2003; 9 (5): 9-12]

Сведения об авторах

Проф. Агранович Надежда Владимировна, д-р мед. наук 355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. Ставропольский государственный медицинский университет, кафедра поликлинической терапии, заведующая кафедрой. Тел.: 8-962-443-04-50, E-mail: nagranovich@mail.ru
Prof. Nadezhda V. Agranovich, MD, PhD, DMedSci
Affiliation: 355017, Russia, Stavropol, str. Mira, 310, Stavropol State Medical University, Department of Polyclinic Therapy, chief. Phone: 8(962)443-04-50, E-mail: nagranovich@mail.ru

Пилипович Людмила Алексеевна
355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. Ставропольский государственный медицинский университет, кафедра поликлинической терапии, ассистент. Тел.: 8-903-446-69-88, E-mail: rakitina.l@list.ru

Lyudmila A. Pilipovich, MD
Affiliation: 355017, Stavropol, str. Mira, 310, Stavropol State Medical University, Department of Polyclinic Therapy, assistant
Phone: 8 9034466988, E-mail: rakitina.l@list.ru

Алботова Лаура Владимировна
355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. Ставропольский государственный медицинский университет, кафедра поликлинической терапии, аспирант. Тел.: 8-928-365-55-56, E-mail: laurka-2015@mail.ru

Laura V. Albotova
Affiliation: 355017, Stavropol, str. Mira, 310, Stavropol State Medical University, Department of Polyclinic Therapy, Graduate student. Phone: 8(928)365-55-56, E-mail: laurka-2015@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 18.05.2018

Принята в печать: 27.08.2018

Article received: 18.05.2018

Accepted for publication: 27.08.2018

© В.М.Ибрагимов, А.М.Алискандиев, И.В.Сарвилина, 2018

УДК [616.379-008.64 : 616.61] : 611.018.7 : 572.112

Для цитирования: Ибрагимов В.М., Алискандиев А.М., Сарвилина И.В. О роли белка подоцина при дисфункции почек у больных сахарным диабетом 2-го типа. Нефрология 2018; 22 (5): 31-38. DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-5-31-38

For citation: Ibragimov V.M., Aliskandiev A.M., Sarvilina I.V. About the role of the podocin protein in dysfunction of kidneys in patients with diabetes mellitus type 2. Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (5): 31-38 (In Russ.) DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-5-31-38

В.М. Ибрагимов^{1,}, А.М. Алискандиев¹, И.В. Сарвилина²*

О РОЛИ БЕЛКА ПОДОЦИНА ПРИ ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

¹Кафедра факультетской и госпитальной педиатрии Дагестанского государственного медицинского университета, г. Махачкала, Республика Дагестан, Россия; ²Медицинский центр «Новомедицина», г. Ростов-на-Дону, Россия

V.M. Ibragimov¹, A.M. Aliskandiev¹, I.V. Sarvilina²

ABOUT THE ROLE OF THE PODOCIN PROTEIN IN DYSFUNCTION OF KIDNEYS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2

¹Department of Faculty and Hospital Therapy №2, Dagestan State Medical University, Makhachkala, Republic of Dagestan, Russia; ²Clinical diagnostic laboratory, Medical Center "Novomeditina", Rostov-on-Don, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: исследовать роль белка подоцина в прогрессировании нарушения функции почек при ДН у пациентов с СД 2-го типа и ХБП разных стадий. **МЕТОДЫ:** исследование являлось открытым, контролируемым с параллельным дизайном в когорте пациентов с СД 2-го типа и ДН с ХБП 1-3а. Продолжительность исследования – 4 года. Выполнены стандартные методы оценки гормонально-метаболического профиля крови и функциональной активности почек в группах пациентов и контрольной группе. Первичная конечная точка исследования – динамика подоцинурии у пациентов на основе метода ИФА. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** включено 119 пациентов (мужчины – 61 чел.; женщины – 58 чел.) с диагнозом «Сахарный диабет 2 тип. Диабетическая нефропатия. ХБП 1-3а». Пациенты разделены на 3 группы: группа 1, ХБП С1 (n=37); группа 2, ХБП С2 (n=47); группа 3, ХБП С3а (n=35). Контрольная группа – лица без СД и поражения почек (n=30). Показано участие подоцина в регуляции функциональной активности почек (динамика средних значений и корреляций с СЭА и СКФ) и гормонально-метаболических взаимодействий (динамика средних значений гликемии натощак, ПГТТ, Hb1Ac, С-пептида, креатинина, калия, общего ХС, ХС ЛПНП, индекса атерогенности и их корреляций с подоцинурией) при ХБП в условиях СД 2-го типа и ДН. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** анализ динамики корреляций подоцинурии с показателями функциональной активности почек и гормонально-метаболического профиля крови позволил детализировать молекулярный механизм развития ДН при СД 2-го типа. Подоцин является перспективным биомаркером ХБП 1-2 стадий при СД 2-го типа.

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, сахарный диабет 2-го типа, подоцин

ABSTRACT

THE AIM: to investigate the role of the podocin in the progression of renal dysfunction in diabetic nephropathy (DN) in patients with diabetes mellitus (DM) type 2. **PATIENTS AND METHODS.** The study was open, controlled with parallel design in patients with DM type 2 and with CKD 1-3a. The duration was 4 years. Standard methods for the assessing of hormonal and metabolic profile of the blood and functional activity of kidneys were performed in patients groups and control group. The primary endpoint is the dynamics of podocinuria in patients on the basis of the ELISA. **RESULTS:** The study included 119 patients (61 men and 58 women) with Diabetes mellitus type 2. Diabetic nephropathy. CKD 1-3a. Patients were divided into 3 groups: group 1 – 37 patients with CKD Stage 1; group 2 – 47 patients with CKD Stage 2; group 3 – 35 patients with CKD Stage 3a. Control group – persons without DM and kidney injury (n=30). The participation of podocin in renal functional activity regulation (dynamics of mean values and correlations with albumin excretion rate and GFR) and hormonal and metabolic interactions (dynamics of mean values of fasting glycemia, OGTT, Hb1Ac, C-peptide, creatinine, potassium, total cholesterol, LDL-C, atherogenic index and their correlations with podocinuria) was shown in patients with DM type 2 and DN. **CONCLUSION:** podocinuria interrelations with the indices of kidneys functional activity, hormonal and metabolic profile of the blood helps to detail the molecular mechanism of development of ND in type 2 diabetes. Podocin is promising biomarker of CKD 1-2 stages with type 2 DM.

Keywords: diabetic nephropathy, type 2 diabetes mellitus, podocin, chronic kidney disease

*Ибрагимов В.М. 367015, Россия, Республика Дагестан, г. Махачкала, пр. Ленина, д. 1. Дагестанский государственный медицинский университет, кафедра факультетской и госпитальной педиатрии. Тел.: +7(928) 941-13-84, 8 (872) 267-07-94, E-mail: ibraghimov-61@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Сегодня актуальными проблемами эндокринологии и нефрологии являются увеличение продолжительности и качества жизни пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, осложненным диабетической нефропатией (ДН), возможно только при совместном ведении пациентов эндокринологом и нефрологом. Истинная распространенность ДН превышает зарегистрированную (8%) в различных регионах России в 2–8 раз [1, 2]. К наиболее ранним признакам ДН относят микроальбуминурию (МАУ), которую выявляют в 15–40% случаев, в том числе и на доклиническом этапе [3]. Протеинурия обнаруживается существенно реже и позже – у 7–10% больных СД 2-го типа. Показана зависимость частоты развития ДН от длительности заболевания, составляющая 7–10% у больных с длительностью СД не более 5 лет, 20–35% у пациентов, страдающих СД 2-го типа в течение 20–25 лет, и 50–57% – при более длительных сроках заболевания [4]. Проблема исследования молекулярных механизмов развития ДН при СД 2-го типа приобрела сегодня новый уровень значимости в связи с введением понятия хронической болезни почек (ХБП).

Мало изученным вопросом диабетологии остается механизм развития поражения почек у больных СД 2-го типа и факторы, определяющий темпы прогрессирования ДН. Остается открытым вопрос о ранних диагностических маркерах ДН при СД 2-го типа. Экспериментальные и клинические данные, опубликованные за период с 1998 по 2017 годы, свидетельствуют о том, что в развитии ДН при СД 2-го типа важную роль играют уровень гликемии, гиперлипидемия, гломерулярная гиперfiltrация, протеинурия, уровень креатинина сыворотки, артериальная гипертензия, гипоальбуминемия, анемия [5–14]. Складывается впечатление о том, что при СД 2-го типа в почечной ткани происходят патологические процессы, независимые от гипергликемии,

Исследователи из Национальной ассоциации по исследованию почек в 2010 г. установили, что поражение подоцитов является стартовым процессом, обуславливающим развитие МАУ и появляющимся до нее. Показаны существующие ограничения в применении теста на подоцитурию для ранней диагностики гломерулопатии, в том числе при СД 2-го типа [15].

Комплексный лабораторный анализ биообразцов мочи пациента с ДН при СД 2-го типа, включающий стандартные методы диагностики, а также методы молекулярного анализа, позволяет ис-

следовать патобиохимические пути развития ДН при СД 2-го типа, выделить новые маркеры возникновения ДН на самой ранней ее стадии.

Цель исследования: изучить роль белка подоцина в прогрессировании нарушения функции почек у пациентов с СД 2-го типа в зависимости от стадии ХБП.

МЕТОДЫ

Клиническое исследование проводилось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации и Руководства по надлежащей клинической практике, «Международного руководства по этической экспертизе эпидемиологических исследований, принятого Советом международных научно-медицинских организаций и ВОЗ» (Женева, 2008 г.), нормативными требованиями (Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379–2005) и выполнялось с разрешения этического комитета ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» РФ (г. Махачкала).

Когортное клиническое исследование являлось открытым, контролируемым, сравнительным с параллельным дизайном, выполненным на выборке пациентов с СД 2-го типа и ДН с учетом стадий ХБП. Когорта больных формировалась методом случайной выборки. В исследование включено 119 пациентов (мужчины – 61 чел.; женщины – 58 чел.) с диагнозом «Сахарный диабет 2 тип. Диабетическая нефропатия. ХБП С1–3а». Диагноз ДН у больных СД 2-го типа устанавливали с учетом экскреции альбумина (СЭА) с мочой (А1 при СЭА=0–30 мкг/сут, А2 при СЭА=30–300 мкг/сут, А3 при СЭА более 300 мкг/сут) и скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле CKD-EPI (the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation: C1, C2, C3a, C3b, C4, C5). Выявлены пациенты со стадиями ХБП от C1 до C3a в 3 группах, полученных посредством простой рандомизации на основе стандартных методов исследования:

1-я группа: пациенты с ХБП C1 (n=37), СКФ <90 мл/мин/1,73 м²;

2-я группа, пациенты с ХБП C2 (n=47), СКФ=60–89 мл/мин/1,73 м²;

3-я группа, пациенты с ХБП C3 (n=35), СКФ=45–59 мл/мин/1,73 м².

Контрольная группа (КГ): лица без СД и поражения почек (n=30).

Критерии включения в исследование: диагноз – СД 2-го типа, ДН, ХБП С 1–3а, АГ 1–3 степени; амбулаторные и стационарные пациенты обоего

пола от 40 до 70 лет; длительность подтвержденного заболевания СД 2-го типа не менее 3-х лет; наличие добровольного информированного согласия на участие в проведении исследования. Критерии исключения: первичная патология почек недиабетического генеза; СД 1-го типа; частые эпизоды гипогликемии; клинико-лабораторные признаки кетоацидоза; другие эндокринные заболевания; инфекция мочевыделительной системы; признаки острого нарушения мозгового кровообращения в момент госпитализации, черепномозговая травма, нейроинфекция, эпилепсия, болезнь и синдром Паркинсона; острый инфаркт миокарда, симптоматическая артериальная гипертензия (АГ), сердечная недостаточность II и III стадии; острое воспалительное заболевание или его обострение; тяжелые нарушения функций печени и почек; злокачественные новообразования; подагра; коллагенозы; гипотиреоз; васкулиты; беременность; курение в настоящий момент или в анамнезе; алкоголизм, наркомания; отказ пациента от участия в исследовании; по административным причинам.

Все пациенты были стратифицированы согласно критериям, изложенным в Национальных рекомендациях [16]. Категория пациентов с СД 2-го типа соответствовала диагностическим критериям СД и других нарушений гликемии, в том числе учитывали также в гликозилированного гемоглобина (HbA1c) $\geq 6,5\%$ (48 ммоль/моль) (ВОЗ, 2011 г.) [17]. Продолжительность исследования составила 4 года. Персонализация выбора сахароснижающих препаратов выполнялась в зависимости от доминирующей клинической проблемы [17]: пациенты группы 1 получали производное сульфонилмочевины (СМ) гликлазид МВ в дозе 30–120 мг/сут; пациенты группы 2 – ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) эмпаглифлозин в дозе 10–25 мг/сут; пациенты группы 3 – производное СМ гликлазид МВ в дозе 30–60 мг/сут и иНГЛТ-2 эмпаглифлозин в дозе 10–25 мг/сут.

Пациенты исследуемых групп получали антигипертензивную терапию при АГ 1–3 степени одним из 4 гипотензивных лекарственных средств из групп β -адреноблокаторов (небиволол), блокаторов к рецептору ангиотензина II (валсартан), блокаторов медленных кальциевых каналов (амлодипин) в стандартной дозе в течение исследования либо их комбинацией, в том числе, с диуретиком индапамидом – ретардом. Все пациенты получали аторвастатин в дозе 10–20 мг/сут, для первичной и вторичной кардиоваскулярной профилактики – ацетилсалициловую кислоту в дозе 100 мг/сут.

Выполняли оценку показателей центральной (суточное мониторирование АД, «ABPM-05», Венгрия) и почечной гемодинамики [метод ультразвуковой доплерографии (УЗДГ), «SonoAce R3», «Samsung Medison», Южная Корея], метаболического профиля крови пациентов [гликемия натощак и через 2 ч – пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ), липидограмма, уровень креатинина и калия в сыворотке крови] на лабораторной станции «Olympus AU640» («Olympus Corporation», Япония), общеклинический анализ мочи на анализаторе «Clinitek Advantus» («Siemens Healthineers Global», США), количественное определение С-пептида в сыворотке крови методом ИФА на автоматической системе «IMMULITE 2000» («Siemens», Германия). Измерение мочевой экскреции альбумина в сутки (СЭА) и уровня Hb1Ac проводили на анализаторе «DCA 2000+» («Байер», Германия). Для количественной оценки МАУ применяли анализатор альбумина «HemoCue Albumin 201» (Швеция). Метод расчета СКФ включал применение формулы СКД-EPI [18]:

для мужчин $СКФ = 141 \times [(\min \text{ креатинин плазмы, мг/дл}/0,9)^{-0,411} \times [(\max \text{ креатинин плазмы, мг/дл}/0,9)^{-1,209} \times 0,993^{\text{возраст, лет}}]$;

для женщин: $СКФ = 141 \times [(\min \text{ креатинин плазмы, мг/дл}/0,7)^{-0,329} \times [(\max \text{ креатинин плазмы, мг/дл}/0,7)^{-1,209} \times 0,993^{\text{возраст, лет}} \times 1,018]$.

Для количественного определения в биообразцах мочи пациентов подоцина методом ИФА (мультиплексный анализатор «Luminex MAGPIX», США) применялся набор реагентов («eBioscience», США) с диапазоном 0,16 – 10 нг/мл.

В среде статистической программы «Statistica 12.0» («StatSoft Inc», США) рассчитан необходимый объем выборки. Описательный анализ клинического исследования включал основные статистические показатели (выборочное среднее, ошибка выборочного среднего). Достоверность различий между независимыми группами оценивали с помощью критерия Манна–Уитни. Проводили корреляционный анализ с вычислением коэффициентов линейной корреляции Пирсона (r). Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании мы верифицировали 119 пациентов с СД 2-го типа и ДН с ХБП С1–С3а стадий согласно клинико-анамнестической характеристике, представленной в табл. 1 и соответствовавшей критериям включения/невключения в исследование.

Результаты анализа показателей центральной и почечной гемодинамики в 3 группах пациентов с ДН, СД 2-го типа и ХБП 1–3а стадий представлены в табл. 2.

Мы отметили достоверное повышение уровней среднего дневного САД, ночного САД и ДАД, ЧСС в группе пациентов с СД 2-го типа и ХБП 1–3а стадий, а также среднего дневного ДАД в группах 2 и 3 по сравнению с КГ. Статистически значимых различий между средним значением индекса RI и показателем Vmin в междолевых артериях, по данным УЗДГ, в КГ и исследуемых группах не выявлено. В группе 3 при ХБП 3а зарегистрировано до-

стоверное увеличение показателя Vmax в междолевых артериях по сравнению с КГ при отсутствии значимых межгрупповых различий и различий по данному показателю в группах 1 и 2 с КГ.

Результаты анализа показателей гормонально-метаболического профиля крови и функциональной активности почек в 3 группах пациентов с ДН, СД 2-го типа и ХБП 1–3а стадий представлены в табл. 3.

Нами выявлено достоверное увеличение гликемии натощак и ПГТТ, Hb1Ac, С-пептида, калия во всех группах пациентов с СД 2-го типа и ДН, а также уровня креатинина в группах 2 и 3 по срав-

Таблица 1 / Table 1

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с сахарным диабетом 2 типа
Clinical and anamnesic characteristics of patients with diabetes mellitus type 2

Показатель	Целевая популяция(выборка)
Пол (мужчины/женщины)	61/58
Возраст, годы	59,5±0,3 (52,0–67,0)
Масса тела, кг	86,3±0,4 (70,0–98,0)
Рост, см	174,4±0,4 (165,0–185,0)
Индекс массы тела, кг/см ²	28,7±0,1 (25,8–32,8)
Длительность СД 2 типа ¹ , годы	7,8±0,2 (5,0–10,0)
Длительность АГ ² , годы:	
1 степени	4,2±0,1 (3,0–6,0)
2 степени	5,7±0,2 (4,0–8,0)
3 степени	9,0±0,1 (7,0–11,0)
Доля пациентов по шкале комбинированного риска сердечно-сосудистых событий и терминальной почечной недостаточности у больных с ХБП в зависимости от категории СКФ и альбуминурии (%):	
низкий риск	11,8
умеренный риск	54,6
высокий риск	26,9
очень высокий риск	6,7
Пациенты с факторами риска, кол:	
наследственная отягощенность – СД 2 типа	119
наличие в анамнезе больного –	
нарушенная гликемия натощак или НТГ ³	119
АГ	101
ССЗ ⁴	109
ДЛП ⁵	112
СПКЯ ⁶	27
гестационный СД или рождение крупного плода	24
возраст ≥ 45 лет	119
курение	68
нерациональное питание	119
избыточная масса тела и ожирение	119
низкая физическая активность	112
Диабетическая нефропатия (категории по СЭА ⁷), кол.:	
категория А1, СЭА – 0–30 мг/сут	14
категория А2, СЭА – 30–300 мг/сут	97
категория А3, СЭА > 300 мг/сут	8
ХБП ⁸ , стадии, кол.:	
ХБП, стадия С1 (СКФ ¹⁰ <90 мл/мин/1,73 м ²)	37
ХБП, стадия С2 (СКФ 60–89 мл/мин/1,73 м ²)	47
ХБП, стадия С3а (СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м ²)	35

Примечание. Данные представлены в виде M±SEM (минимальное-максимальное значение), n – количество пациентов в исследуемой группе, M – среднее значение, SEM – стандартная ошибка среднего значения; ¹СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа, ²АГ – артериальная гипертензия, ³НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе, ⁴ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ⁵ДЛП – дислипидемии, ⁶СПКЯ – синдром поликистозных яичников, ⁷СЭА – скорость экскреции альбумина с мочой, ⁸ХБП – хроническая болезнь почек, ⁹СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 2 / Table 2

Показатели центральной и почечной гемодинамики
Indices of central and renal hemodynamics

Показатель	Группа 1 (n=37) M±SEM	Группа 2 (n=47) M±SEM	Группа 3 (n=35) M±SEM	КГ (n=30) M±SEM
Центральная гемодинамика (данные СМАД ¹⁾)				
Среднее дневное САД ² , мм рт. ст.	115,2±3,1 1) [`]	134,7±3,9 1)***2)***	145,4±4,1 1)***2)***3)*	111,5±2,8
Среднее дневное ДАД ³ , мм рт. ст.	66,7±2,1 1)*	72,8±2,4 1)***2)**	82,0±2,8 1)***2)***3)***	61,5±1,9
Среднее ночное САД, мм рт.ст.	115,4±1,8 1)***	120,5±2,3 1)***2)**	129,4±2,6 1)***2)***3)***	110,2±1,2
Среднее ночное ДАД, мм рт.ст.	66,8±1,4 1)***	75,2±1,6 1)***2)***	81,5±1,7 1)***2)***3)*	59,7±1,3
ЧСС ⁴ , уд/мин	72,3±1,2 1)**	79,5±1,3 1)***2)***	85,3±1,5 1)***2)***3)***	68,5±1,1
Внутрипочечная гемодинамика (данные УЗДГ ⁵ межлоуевых артерий)				
Vmax ⁶ , см/с	36,8±1,2 1) ^{`</sup>	37,2±1,4 1)2) <sup>`}	39,4±1,8 1)*2)3) [`]	35,9±1,1
Vmin ⁷ , см/с	14,2±1,1 1) ^{`</sup>	14,8±1,2 1)2) <sup>`}	15,5±1,4 1)2)3) [`]	13,7±0,9
RI ⁸	0,62±0,04 1) ^{`</sup>	0,61±0,02 1)2) <sup>`}	0,6±0,01 1)2)3) [`]	0,64±0,05

Примечание. n – количество пациентов в исследуемой группе, M – среднее значение, SEM – стандартная ошибка среднего значения; ¹СМАД – суточное мониторирование артериального давления; ²САД – систолическое артериальное давление; ³ДАД – диастолическое артериальное давление; ⁴ЧСС – частота сердечных сокращений; ⁵УЗДГ – ультразвуковая доплерография; ⁶Vmax – максимальная скорость кровотока; ⁷Vmin – минимальная скорость кровотока; ⁸RI – индекс резистивности; различия по критерию Манна–Уитни между 1) КГ/ группа 1/ группа 2/группа 3; 2) группа 1/группа 2; 3) группа 2/группа 3: [`] нет различий; * p<0,05; ** p<0,001; *** p<0,0001.

нению с аналогичными показателями КГ. Отсутствовали межгрупповые различия по показателю гликемии натощак (группы 2/3), Hb1Ac (группы 1/2), С-пептида (группы 1/2, 2/3), креатинина (КГ/ группа 1, группы 1/2, 2/3), калия (группы 1/2). Значимое увеличение общего ХС, ХС ЛПНП и индекса атерогенности зарегистрировано во всех группах пациентов по сравнению с КГ при отсутствии достоверных различий по параметру ХС ЛПВП. Показано достоверное уменьшение общего ХС в группе 3 в сравнении с группой 2 и индекса атерогенности в группах 2 и 3 в сравнении с группой 1.

Продemonстрировано достоверное увеличение средних значений СЭА в группах 2 и 3 по сравнению с группой 1 у пациентов с СД 2-го типа и ДН, а также статистически значимое увеличение СКФ в группе 2 по сравнению с КГ и достоверное его снижение в группе 3 по сравнению с КГ, группами 1 и 2. Нами отмечено достоверное увеличение подоцинурии во всех исследуемых группах пациентов по сравнению с КГ при его статистически значимом уменьшении в группе 3 в сравнении с группами 1 и 2.

Корреляционные взаимосвязи между подоцинурией и гликемией натощак, концентрацией С-пептида, СЭА, СКФ показаны на рис. 1–4.

Обнаружены сильные обратные корреля-

ции между подоцинурией и гликемией натощак, С-пептидом и СЭА в группе пациентов с СД 2-го типа и ХБП 3а стадии при наличии сильных прямых корреляций между данными показателями в КГ, группах 1 и 2. Сильные обратные корреляции в группах 1 и 2 и сильная прямая корреляция в группе 3 были выявлены между подоцинурией и СКФ при слабой обратной корреляции в КГ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные инструментальных и лабораторных методов анализа продемонстрировали участие белка подоцина в регуляции функциональной активности почек при ДН и ХБП 1–3а (динамика средних значений и корреляционных взаимодействий с показателями СЭА, СКФ), а также в функционировании гормонально-метаболических взаимодействий в организме пациентов (динамика средних значений и корреляций гликемии натощак, ПГТТ, уровней Hb1Ac, С-пептида, креатинина, калия, общего ХС, ХС ЛПНП и индекса атерогенности), определяющих прогрессирование ХБП при СД 2-го типа.

Подоцин является специфическим белком подоцитов, которые являются незаменимой структурой гломерулярного фильтрационного барьера в почках и предохраняют пациентов с ДН от потери

Таблица 3 / Table 3

**Показатели гормонально-метаболического профиля крови
и функциональной активности почек**
Indicators of the hormone-metabolic profile of blood and the functional activity of the kidneys

Показатель	Группа 1 (n=37) M±SEM	Группа 2 (n=47) M±SEM	Группа 3 (n=35) M±SEM	КГ (n=30) M±SEM
Гормонально-метаболический профиль крови				
Глюкоза натощак, ммоль/л	6,4±0,1 1)***	8,1±0,4 1)***2)***	8,7±0,4 1)***2)***3)´	5,2±0,2
ПГТТ ¹ , ммоль/л	6,9±0,2 1)**	8,3±0,3 1)***2)***	9,8±0,7 1)***2)***3)***	5,8±0,2
Hb1Ac ² , %	6,8±0,2 1)***	7,1±0,2 1)***2)´	7,7±0,3 1)***2)***3)*	5,3±0,1
С-пептид, пмоль/л ³	929,4±48,7 1)***	954,9±59,2 1)***2)´	1032,2±95,4 1)***2)´3)´	746,1±46,7
Общий холестерин, ммоль/л	6,4±0,2 1)***	6,0±0,2 1)***2)´	5,9±0,2 1)**2)***3)´	5,2±0,1
ХС ЛПНП ⁴ , ммоль/л	3,4±0,1 1)***	3,2±0,1 1)*2)´	3,2±0,1 1)*2)´3)´	2,8±0,1
ХС ЛПВП ⁵ , ммоль/л	1,3±0,1 1)´	1,5±0,1 1)*2)´	1,5±0,1 1)*2)´3)´	1,5±0,1
Индекс атерогенности	4,4±0,1 1)***	4,0±0,1 1)**2)**	3,9±0,1 1)**2)***3)´	3,5±0,1
Креатинин, мкмоль/л ⁷	84,5±3,8 1)´	89,2±4,1 1)*2)´	95,6±4,5 1)***2)***3)´	80,1±3,1
Калий, ммоль/л	4,1±0,05 1)***	4,4±0,06 1)***2)´	4,9±0,07 1)***2)***3)***	4,5±0,06
Лабораторные показатели функциональной активности почек мочи				
СЭА ⁶ , мг/сут	7,1±1,5	155,9±24,6 2)***	324,2±34,6 2)***3)***	-
СКФ ⁷ , мл/мин/1,73 м ²	90,2±3,2 1)´	81,3±3,1 1)***2)**	58,4±2,2 1)***2)***3)***	95,2±3,5
Пододин, нг/мл	22,4±0,9 1)***	25,7±0,9 1)***2)*	16,4±0,6 1)***2)***3)***	2,5±0,1

Примечание. n – количество пациентов в исследуемой группе, M – среднее значение, SEM – стандартная ошибка среднего значения; ¹ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест; ²Hb1Ac – гликозилированный гемоглобин; ⁴ХС ЛПНП – холестерин в липопротеинах низкой плотности; ⁵ХС ЛПВП – холестерин в липопротеинах высокой плотности; ⁶СЭА – скорость экскреции альбумина; ⁷СКФ – скорость клубочковой фильтрации; различия по критерию Манна-Уитни между 1) КГ/ группа 1/ группа 2/ группа 3; 2) группа 1/группа 2; 3) группа 2/группа 3: ´ нет различий; * p<0,05; ** p<0,001; *** p<0,0001.

белка. Пододин взаимодействует с другими молекулами посредством R3K/AKT- и MAPK- сигнальных патологических каскадов, обеспечивая функциональное единство нефронов. Появление пододина в моче ассоциируется с активацией процессов гломерулосклероза посредством увеличения синехий между подоцитами и базальной мембраной гломерул. Результатом межмолекулярных взаимодействий пододина является старт процесса эпителиально-мезенхимальной трансформации: утолщения базальных мембран и гломерулярного мезангиального матрикса, расширения тубулоинтерстициального пространства при увеличении экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ). Внутри- и внеклеточные процессы приводят к типичным морфологическим изменениям в почечной ткани при ДН, которые мы регистрируем в виде изменения параметров СЭА и СКФ, а также динамики показателей гормонально-метаболического

профиля крови – регуляторов процесса прогрессирования ХБП при СД 2-го типа. Обнаружение пододинурии у пациентов с СД 2-го типа и ХБП 1 и 2 стадий, включавших пациентов с нормоальбуминурией и МАУ, свидетельствует о возможности применения пододина в качестве диагностического биомаркера на доклинических стадиях ДН, а также новой терапевтической мишени для профилактики ДН при СД 2-го типа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пододин является перспективным биомаркером ХБП 1–2 стадий при СД 2-го типа для включения его в неинвазивные диагностические тесты для мочи. Анализ динамики корреляций пододинурии, показателей функциональной активности почек и параметров гормонально-метаболического профиля крови позволил детализировать молекулярный, внутри- и внеклеточный механизм разви-

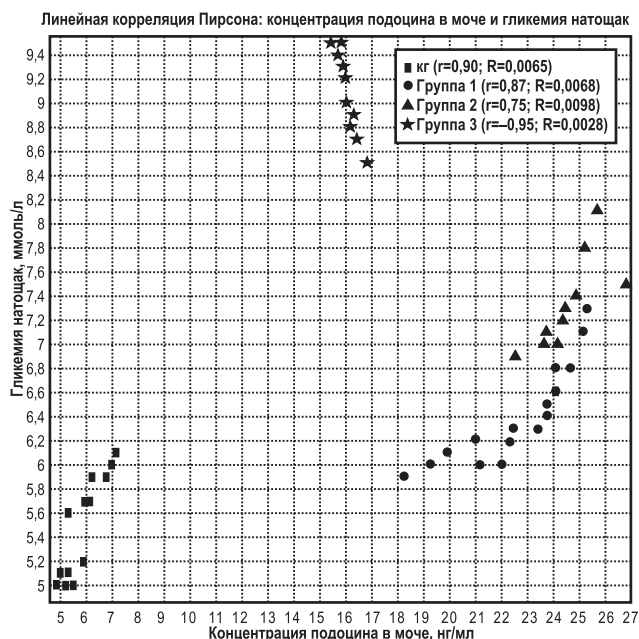


Рис. 1. Взаимосвязь между подоцинурией и гликемией натощак в контрольной и исследуемых группах (линейная корреляция Пирсона).

Figure 1. Interactions between podocinuria and fasting glycemia in the control and in the study groups (Pearson linear correlation).
Здесь и на рис. 2–4: r – линейная корреляция Пирсона; R – стандартная ошибка при отклонении от нулевой гипотезы; КГ – контрольная группа.

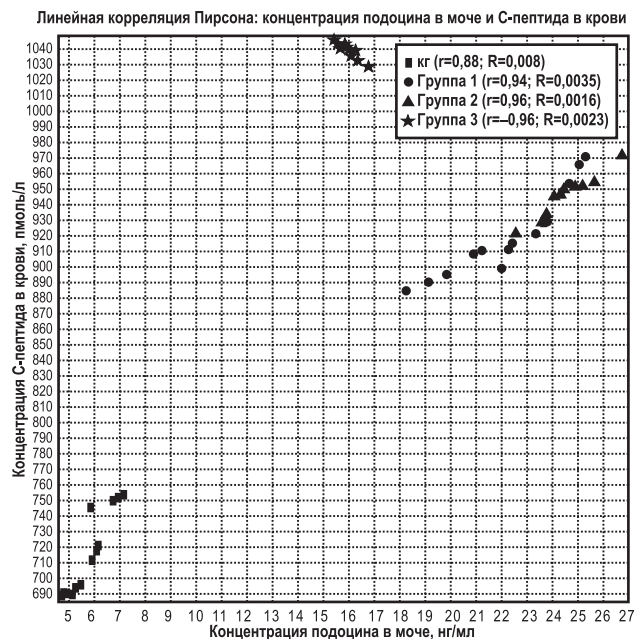


Рис. 2. Корреляционные взаимодействия между подоцинурией и уровнем С-пептида в крови в контрольной группе и исследуемых группах (линейная корреляция Пирсона).

Figure 2. Interactions between podocinuria and C-peptide level in the blood in the control and in the study groups (Pearson linear correlation)

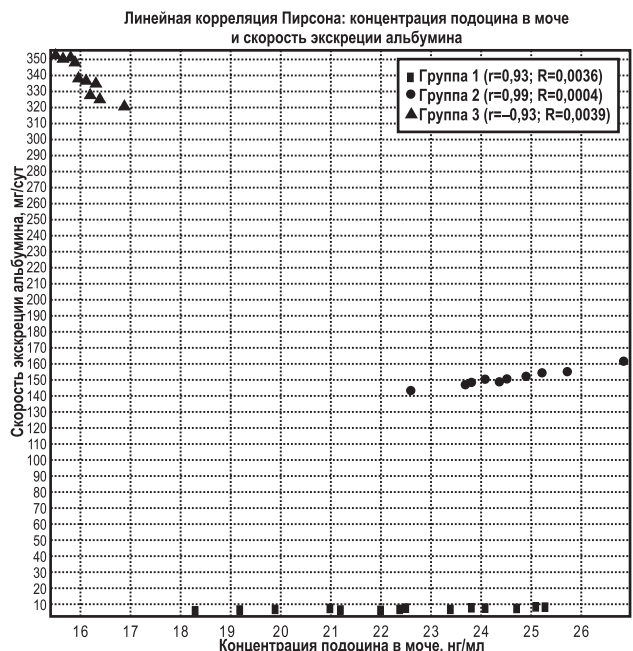


Рис. 3. Корреляционные взаимодействия между подоцинурией и скоростью экскреции альбумина в контрольной группе и исследуемых группах (линейная корреляция Пирсона).

Figure 3. Interactions between podocinuria and albumin excretion rate in the control and in the study groups (Pearson linear correlation).

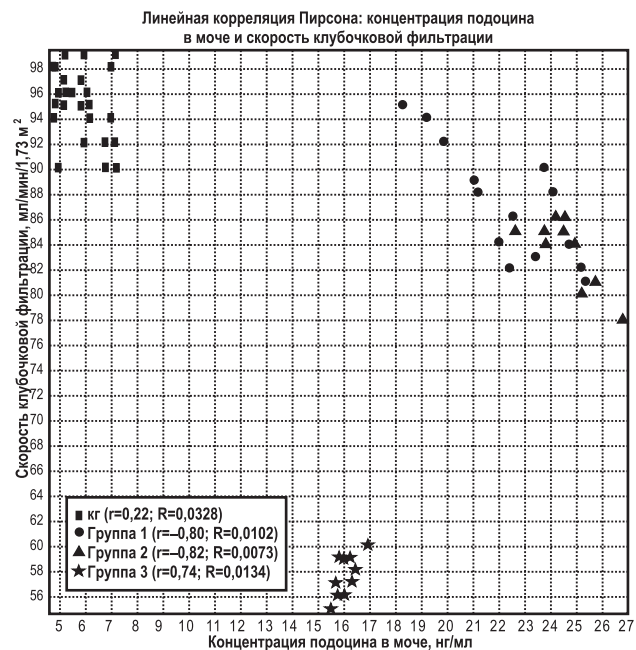


Рис. 4. Корреляционные взаимодействия между подоцинурией и скоростью клубочковой фильтрации в контрольной группе и исследуемых группах (линейная корреляция Пирсона).

Figure 4. Interactions between podocinuria and glomerular filtration rate in the control and in the study groups (Pearson's linear correlation).

тия ДН при СД 2-го типа. Дальнейшие исследования сигнальных патологических путей и молекул, синтезируемых, секретируемых и формирующих ЭЦМ, лежат в основе разработки стратегий методов профилактики ДН при СД 2-го типа и ХБП разных стадий.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майорова А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 8-й выпуск. *Сахарный диабет* 2017; 20(1S): 1-112 [Dedov II, Shestakova MV, Mayorova AY. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes, 8th edition. *Diabetes mellitus* 2017; 20 (1S): 1-112]
- Маслова ОВ, Сунцов ЮИ, Шестакова МВ и др. Распространенность диабетической нефропатии и хронической болезни почек при сахарном диабете в Российской Федерации. *Клиническая нефрология* 2010; (3):45-50 [Maslova OV, Suntsov Yul, Shestakova MV. The prevalence of diabetic nephropathy and chronic kidney disease in diabetes mellitus in the Russian Federation. *Clinicheskaya nefrologiya* 2010; (3): 45-50]
- Нагайцева СС, Швецов МЮ, Шалягин ЮД и др. Факторы риска повышения альбуминурии как раннего маркера хронической болезни почек в разных возрастных группах. *Нефрология* 2013; 17(4):58-62. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2013-17-4-58-62> [Nagaytseva SS, Shvetsov MY, Shalyagin YD et al. Assessment of albuminuria and chronic kidney disease risk factors in different gender groups. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2013; 17(4):58-62. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2013-17-4-58-62>]
- Gall MA, Rossing P, Skøtt P et al. Prevalence of micro- and macroalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and large vessel disease in European type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1991; 34(9):655-661
- Добронравов ВА, Галкина ОВ, Зубина ИМ, Смирнов АВ. Клинические факторы, ассоциированные с выявлением ранних стадий хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 1 типа. *Нефрология* 2015; 19(6):9-13 [Dobronravov VA, Galkina OV, Zubina IM, Smirnov AV. Clinical factors associated with the occurrence of early stages of chronic kidney disease in patients with diabetes mellitus type 1. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2015; 19(6):9-13. (In Russ.)]
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-2572 doi: 10.1056/NEJMoa0802987
- Ekinci EI, Jerums G, Skene A et al. Renal structure in normoalbuminuric and albuminuric patients with type 2 diabetes and impaired renal function. *DiabetesCare* 2013; 36(11):3620-3626. doi: 10.2337/dc12-2572
- Hall JE, Henegar JR, Dwyer TM et al. Is obesity a major cause of chronic kidney disease? *AdvRen Replace Ther* 2004; 11(1):41-54. doi: <https://doi.org/10.1053/j.arrt.2003.10.007>
- Смирнов АВ, Добронравов ВА, Кисина АА и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению диабетической нефропатии. *Нефрология* 2015; 19(1):67-77 [Smirnov AV, Dobronravov VA, Kisina AA et al. Clinical practice guideline for diagnostics and treatment of diabetic nephropathy. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2015; 19(1):67-77 (In Russ.)]
- Rask-Madsen C, King GL. Kidney complications: factors that protect the diabetic vasculature. *NatMed* 2010; 16(1):40-41 [doi: 10.1038/nm0110-40]
- Meeta Sharma, The RENAAL Study Investigation Clinical Diabetes 2002; 20(1): 19-20. doi: <https://doi.org/10.2337/diaclin.20.1.19>
- Van Buren PN, Toto R. Hypertension in Diabetic Nephropathy: Epidemiology, Mechanisms, and Management. *Advances in chronic kidney disease* 2011; 18(1):28-41. doi: 10.1053/j.ackd.2010.10.003.
- Haller C. Hypoalbuminemia in Renal Failure. Pathogenesis and Therapeutic Considerations. *Kidney Blood Press Res* 2005; (28):307-310. doi: 10.1159/000090185
- McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK, et al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Current Medical Research and Opinion* 2004; 20(9): P.1501-1510. doi: 10.1185/030079904X2763
- Trimarchi H. Podocyturia: Potential applications and current limitations. *World J Nephrol* 2017; 6(5): 221-228. doi: 10.5527/wjn.v6.i5.221
- Смирнов АВ, Добронравов ВА, Кисина АА и др. Диабетическая нефропатия. В: Шилов ЕМ, Смирнов АВ, Козловская НЛ, ред. Нефрология. Клинические рекомендации. ГЭОТАР-Медиа, М., 2016: 460-477 [Smirnov AV, Dobronravov VA, Kisina A.A. et al. Diabetic nephropathy In: Shilov EM, Smirnov A.V., Kozlovskaya NL, ed. *Nephrology. Clinical recommendations*. GEOTAR-Media, Moscow, 2016: 460-477]
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40 (1):S1- S135 [Doi: [org/10.2337/dc17-in01](https://doi.org/10.2337/dc17-in01)]
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med* 2009; 150:604-612

Сведения об авторах:

Доц. Ибрагимов Вагиф Магомедэминович, канд. мед. наук 367015, Россия, Республика Дагестан, г. Махачкала, пр. Ленина, д. 1. Дагестанский государственный медицинский университет, кафедра факультетской и госпитальной педиатрии. Тел.: +7 (928) 941-13-84, 8 (872) 267-07-94, E-mail: ibraghimov-61@mail.ru

Associate Professor Vagif M. Ibragimov, MD, PhD
Affiliations: 367015, Russia, Republic of Dagestan, Makhachkala, Lenin Avenue, 1, Dagestan State Medical University, Department of Faculty and Hospital Pediatrics. Phone: +7 (928) 941-13-84, 8 (872) 267-07-94, E-mail: ibraghimov-61@mail.ru

Проф. Алискандиев Алаудин Магомедович, д-р мед. наук 367015, Россия, Республика Дагестан, г. Махачкала, пр. Ленина, д. 1. Дагестанский государственный медицинский университет, кафедра факультетской и госпитальной педиатрии, заведующий кафедрой. Тел.: +7 (960) 407-35-50
Prof. Alaudin M. Aliskandiev, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 367015, Russia, Republic of Dagestan, Makhachkala, Lenin Avenue, 1, Dagestan State Medical University, Department of Faculty and Hospital Pediatrics, Head of the Department. Phone: +7 (960) 407-35-50.

Сарвилина Ирина Владиславовна, д-р мед. наук 344002, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Социалистическая, д. 74, офис 1030. Общество с ограниченной ответственностью Медицинский центр «Новомедицина». Тел.: 8 (632) 200-30-73, +7 903-436-48-66, E-mail: isarvilina@mail.ru
Irina V. Sarvilina, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 344002, Russia, Rostov-on-Don, ul. Socialist, 74, office 1030, Limited Liability Company "Medical Center" Novomeditsina Phone: 8(632)2003073, +79034364866. E-mail: isarvilina@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 17.04.2018
Принята в печать: 27.08.2018
Article received: 17.04.2018
Accepted for publication: 27.08.2018

© Е.С. Крутиков, О.Ю. Шурыгина, Л.Е. Сорокина, А.И. Гордиенко, К.Д. Малый, 2018

УДК [616.61-002.3-036.11 : 612.017.1] : 575.17-055.2

Для цитирования: Крутиков Е.С., Шурыгина О.Ю., Сорокина Л.Е., Гордиенко А.И., Малый К.Д. Генетические маркеры нарушений иммунного ответа у женщин репродуктивного возраста с острым пиелонефритом. Нефрология 2018; 22 (5): 39-44. DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-5-39-44
For citation: Krutikov E.S., Shurigina O.Yu., Sorokina L.E., Gordiyenko A.I., Malyj K.D. Genetic markers of immune response disorders in women of reproductive age with acute pyelonephritis. Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (5): 39-44 (In Russ.) DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-5-39-44

Е.С. Крутиков^{1,}, О.Ю. Шурыгина¹, Л.Е. Сорокина¹, А.И. Гордиенко²,
К.Д. Малый²*

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ НАРУШЕНИЙ ИММУННОГО ОТВЕТА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ОСТРЫМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

¹Кафедра пропедевтики внутренней медицины; ²лаборатория молекулярно-генетических исследований Центральной научно-исследовательской лаборатории Медицинской академии им. С.И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского, г. Симферополь, Россия

E.S. Krutikov¹, O.Yu. Shurigina¹, L.E. Sorokina¹, A.I. Gordiyenko², K.D. Malyj²

GENETIC MARKERS OF IMMUNE RESPONSE DISORDERS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH ACUTE PYELONEPHRITIS

¹Department of propedeutics of internal medicine; ² Laboratory of Molecular Genetic Research of the Central Research Laboratory of Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Simferopol, Russia

РЕФЕРАТ

Острый пиелонефрит (ОПН) является инфекционно-воспалительным процессом, возникающим на фоне иммунных нарушений, протекающим преимущественно в чашечно-лоханочной системе почки и тубулоинтерстициальной зоне. Заболевание чаще всего поражает женщин репродуктивного возраста. **ЦЕЛЬ:** изучить генетически детерминированные изменения Toll-подобного рецептора-4, мутаций в генах интерлейкина-1β, интерлейкина-6 у женщин репродуктивного возраста, страдающих острым пиелонефритом. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование были включены 26 женщин с ОП. Группу контроля составили 27 практически здоровых женщин, сопоставимых по возрасту и не имевших в анамнезе эпизодов инфекции почек и мочевыводящих путей. Для выявления полиморфизма генов T(-31)C IL-1β, C(-174)G IL-6 и Arg299Gly TLR4 был использован метод полимеразной цепной реакции. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У женщин репродуктивного возраста с ОП выявлена высокая распространенность полиморфизма генов IL-1β и TLR-4. Генотипы TT, CT, а также полиморфизм гена T(-31)C IL-1β и генотип GG гена Asp299Gly TLR-4 ассоциированы с повышенным риском возникновения острого инфекционно-воспалительного процесса в почках. У здоровых лиц встречаются генотипы CC для гена T(-31)C IL-1β и AA для гена Asp299Gly TLR4. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Женщинам репродуктивного возраста целесообразно проводить генетическую диагностику для выявления полиморфизма референтных генов. Это позволит выявить группу риска развития ОП с целью проведения первичной профилактики.

Ключевые слова: острый пиелонефрит, иммунный ответ, генетические маркеры

ABSTRACT

Acute pyelonephritis (AP) is an inflammatory and infectious process that occurs due to immunological disorders, occurring mostly in the calyx-pelvic renal system and the tubulointerstitial zone. Pyelonephritis more often occurs in women of reproductive age. **THE AIM:** to study genetically determined changes in the Toll-like receptor 4, mutations in the genes of interleukin 1β, interleukin 6 in women of reproductive age with acute pyelonephritis. **PATIENTS AND METHODS:** The study included 26 women with acute pyelonephritis. Control group consisted of 27 practically healthy women comparable ages and without infections of kidneys and urinary tract in anamnesis. The presence of polymorphism of T (-31) C genes IL-1β, C (-174) G IL-6 and Arg299Gly TLR4 was revealed by PCR. **RESULTS:** Women of reproductive age with acute pyelonephritis have a high prevalence of polymorphism of IL-1β and TLR4 genes. Genotypes of TT and CT and also polymorphism of the T (-31) C gene of IL-1β and the genotype of the GG polymorphism of the gene Asp299Gly TLR-4 were associated with an increased risk of inflammatory infectious process in the kidneys. In healthy individuals, CC genotypes are found for the T (-31) C gene of IL-1β and AA for the Asp299Gly TLR4 gene. **CONCLUSIONS:** It is useful for women of reproductive age to provide genetic diagnostics to detect reference genes polymorphism. It will allow to reveal AP development risk group for carrying out primary prevention.

Keywords: acute pyelonephritis, immune response, genetic markers

*Крутиков Е.С. 295051, Российская Федерация, Республика Крым, г. Симферополь, бул. Ленина, д. 5/7. Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», кафедра пропедевтики внутренней медицины. Тел.: (3652) 554-911, E-mail: nephrostar@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Острый пиелонефрит (оПН) – это инфекционно-воспалительный процесс, протекающий преимущественно в чашечно-лоханочной системе почки и тубулоинтерстициальной зоне [1]. Чаще всего заболевание вызывают представители семейства *Enterobacteriaceae*. Основным путем инфицирования является восходящий. Известно, что среди больных с оПН преобладают женщины. Это обусловлено рядом предрасполагающих факторов, таких как короткий и широкий мочеиспускательный канал, расположенный в непосредственной близости к естественным резервуарам инфекции – анусу и влагалищу. Особенно высокий риск возникновения инфекции мочевыводящих путей отмечен у двух групп риска. Во-первых, это женщины репродуктивного возраста, ведущие активную половую жизнь, с частой сменой партнеров, контрацепцией спермицидами. Во-вторых – беременные, у которых изменяются угол наклона мочевого пузыря и развиваются гипотония мочевыводящих путей, дисфункция сфинктеров и недержание/неудержание мочи [2, 3].

Немаловажную роль в патогенезе оПН играют различные нарушения иммунной системы (дефекты клеточного и гуморального звеньев иммунитета) [4]. Слизистая оболочка мочевыводящих путей и лоханок становится легко проницаемой при совпадении по времени ряда факторов, а именно: проявления вирулентных свойств бактерий, неадекватности иммунной реакции организма, нарушении уродинамики [5].

Развитие воспалительного процесса в почках всегда связано с нарушением иммунного ответа, проявляющегося снижением защитных свойств локальных звеньев иммунной цепи, фагоцитарных свойств гранулоцитов (макрофагов), массивным высвобождением провоспалительных цитокинов и др. Концентрация в сыворотке крови цитокинов IL-1 и IL-6 повышается в первую очередь, поэтому их относят к маркерами воспаления. IL-1 β является ключевым цитокином в регуляции иммунных процессов посредством участия в развитии острого и хронического воспаления, а генетически детерминированный полиморфизм коррелирует с изменениями в развитии иммунного ответа и сопровождается увеличением частоты инфекционных заболеваний [6]. По данным литературы, концентрация интерлейкинов в крови пропорциональна степени тяжести пиелонефрита [7].

Иммунный ответ против различных патогенов в первую очередь начинается с активации врожденного иммунитета. Одним из важнейших его

звеньев считают фазу распознавания молекулярных структур микроорганизмов с помощью Toll-подобных рецепторов (TLR). TLR представляют собой интегрированные трансмембранные гликопротеины с поверхностными рецепторами, ответственными за связывание с поверхностными структурами микроорганизмов – липопroteинами, липополисахаридами, флагеллином. Например, на поверхности *Escherichia coli* экспрессируются адгезины, которые в дальнейшем связываются с эпителиальными клетками мочевыводящих путей и почек. В процессе экспериментальных исследований было доказано, что почечный воспалительный ответ на бактерии *E. Coli* зависит от TLR-4. Этот рецептор расположен на клетках мочевого пузыря и канальцев почек и индуцирует пути выработки провоспалительных цитокинов, а также интерферона 1-го типа [8, 9].

На сегодняшний день актуальным является изучение генетических маркеров нарушений иммунного ответа, а также предрасположенности к инфекциям почек и мочевыводящих путей.

Целью настоящего исследования явилось изучение у женщин репродуктивного возраста, страдающих оПН, генетически детерминированных изменений Toll-подобного рецептора-4, мутаций в генах IL-1 β , IL-6.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Отбор больных проводили на базе нефрологического отделения ГБУЗ Республики Крым «Симферопольской городской клинической больницы №7». Под наблюдением была группа больных женщин репродуктивного возраста с оПН (26 человек). Средний возраст обследованных составил $29,6 \pm 4,7$ года. Диагноз устанавливали на основании типичных клинических проявлений (болевой синдром со стороны почек, гипертермия, дизурические расстройства, ознобы, слабость, утомляемость, плохой аппетит, головные боли, миалгии, артралгии), изменений в анализе мочи [возможен мочево́й синдром с лейкоцитурией (при наличии 10 клеток и более), бактериурией, иногда микрогематурией]. Именения в ОАМ определяли путем микроскопии мочевого осадка, а также проводили пробу Нечипоренко (норма – лейкоциты до 4000 в 1 мл). Идентификацию возбудителей производили методом культурального исследования мочи. Бактериурия диагностировалась при количестве бактерий свыше 10^4 КОЕ в 1 мл мочи. В 80,8% случаев возбудителем являлась *E. Coli*. Также об активности воспалительного процесса свидетельствовали: лейкоцитоз более $9 \times 10^9/\text{л}$ и палоч-

кядерный сдвиг в формуле крови. 19 больных (73,1%) страдали острым неосложненным пиелонефритом. При ультразвуковом исследовании у них структурных аномалий почек и мочевыводящих путей выявлено не было. У 7 больных (26,9%) имелся нефроптоз или удвоение чашечно-лоханочной системы.

Критериями исключения являлись возраст старше 45 лет, наличие хронических инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыводящих путей, мочекаменной болезни, врожденных аномалий развития мочеполовой системы, сахарного диабета, беременности. Группа контроля состояла из 27 женщин, сопоставимых по возрасту, практически здоровых, не имевших в анамнезе эпизодов инфекций почек и мочевыводящих путей.

В лаборатории молекулярной биологии Центральной научно-исследовательской лаборатории Медицинской академии им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского» г. Симферополя методом ПЦР осуществлялось изучение генетического полиморфизма IL-1 β , IL-6 и TLR-4. Путем аллельного исключения с помощью наборов производства фирмы ООО НФП «Литех», Москва, использовался метод регистрации флюоресценции в режиме реального времени с добавлением в реакционную смесь флюоресцентного красителя SYBR-Green в рекомендуемой концентрации. Результаты каждого эксперимента регистрировались на амплификаторе «Терцик МС2» методом электрофореза в 3% агарозном геле, в 0,1 М буферном растворе трис-борной кислоты, рН 8,6, в присутствии бромистого этидия, а также электрофорезом в 2% геле агарозы и в режиме реального времени, CFX-96 по флюоресценции при 524 нм. Выделение образцов ДНК из крови осуществлялось с помощью фенол-хлороформного метода [10].

Статистический анализ полученных дан-

ных проводили с использованием пакетов стандартных прикладных программ «Statistica v6.0» («StatSoft Inc», США), «Microsoft Excel, 2007» («Microsoft Corporation», США).

Результаты представлены в виде среднего арифметического $\pm$ ошибка средней. Статистическую значимость различий двух средних определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Оценку соответствия наблюдаемого и ожидаемого распределения генотипов при равновесии Харди-Вайнберга проводили с применением критерия Пирсона (χ^2). Рассчитывали отношения шансов (OR) и его доверительный интервал при уровне значимости 95%. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При определении полиморфизма гена IL-1 β , при котором происходит замена цитозина (C) на тимин (T) в -31 участке ДНК, обозначается как генетический маркер T(-31)C. Возможны различные генотипы: CC, CT и TT. При сравнении частоты аллельных вариантов промоторной области T(-31)C гена IL-1 β в группе больных чаще встречается аллель T [достоверно $p = 0,0578$ ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля], и наличие генотипа CT. Это можно рассматривать как повышенную вероятность возникновения воспалительного процесса в мочевых путях. У здоровых лиц, наоборот, преобладают гомозиготы CC $p = 19,32$ ($p < 0,05$) в полиморфизме гена IL-1 β (табл. 1).

Доказано, что у носителей мутантного аллеля синтез интерлейкина-1 происходит активнее, вызывая усиление воспалительного процесса как в мочевыводящих путях, так и во всем организме.

Известно, что при активации TLR на поверхности клетки запускается каскад реакций, направ-

Таблица 1 / Table 1

Частоты аллельных сочетаний промоторной области T(-31)C гена IL-1 β у больных с острым пиелонефритом и в группе контроля
The frequencies of allelic combinations of the T (-31) C promoter region of the IL-1 β gene in patients with acute pyelonephritis and in the control group

Ал- лель- ное соче- та- ние	Больные (n=26)				Здоровые (n=27)				Критерий достовер- ности (p)	Относи- тельно шансов (OR)
	Частота встречаемости в популяции			Критерий Пирсона (χ^2 набл./ ожд.)	Частота встречаемости в популяции			Критерий Пирсона (χ^2 набл./ожд.)		
	Наблюдаемая		Ожидаемая		Наблюдаемая		Ожидаемая			
	Абс.	Доля			Абс.	Доля				
СС	0	0	0,044	0,044	18	0,666	0,663	0,00001	19,349	0,027
СТ	11	0,423	0,331	0,025	8	0,296	0,301	0,0001	6,250	1,7
ТТ	15	0,576	0,624	0,003	1	0,037	0,034	0,00002	0,0578	12,9
Всего	26	1,000	1,000		27	1,000	1,000			

Таблица 2 / Table 2

Частоты аллельных сочетаний промоторной области Arg299Gly гена TLR-4 у больных с острым пиелонефритом и в группе контроля
The frequencies of allelic combinations of the Arg299Gly promoter region of the TLR-4 gene in patients with acute pyelonephritis and in the control group

Аллельное сочета- ние	Больные (n=26)				Здоровые (n=27)				Критерий досто- верности (p)	Относи- тельно шансов (OR)
	Частота встречаемости в популяции			Критерий Пирсона (χ^2 набл./ ожд.)	Частота встречаемости в популяции			Критерий Пирсона (χ^2 набл./ ожд.)		
	Наблюдаемая		Ожидаемая		Наблюдаемая		Ожидаемая			
	Абс.	Доля			Абс.	Доля				
GG	19	0,730	0,716	0,0008	9	0,333	0,231	0,044	0,0056	1,7
AG	7	0,269	0,260	0,0086	8	0,296	0,499	0,082	0,0662	1,44
AA	0	0	0,023	0,0237	10	0,370	0,268	0,038	0,0057	-
Всего	26	1.000	1.000		27	1.000	1.000			

Таблица 3 / Table 3

Частоты аллельных сочетаний промоторной области C(-174)G гена IL-6 у больных с острым пиелонефритом и в группе контроля
The frequencies of allelic combinations of the C (-174) G promoter region of the IL6 gene in patients with acute pyelonephritis and in the control group

Ал- лель- ное соче- тание	Больные (n=26)				Здоровые (n=27)				Критерий досто- верности (p)	Отно- ситель- ный риск (RR)
	Частота встречаемости в по- пуляции			Критерий Пирсона (χ^2 набл./ ожд.)	Частота		Критерий Пирсона (χ^2 набл./ ожд.)			
	Наблюдаемая		Ожидаемая		Наблюдаемая			Ожидаемая		
	Абс.	Доля			Абс.	Доля				
GG	18	0,6923	0,7160	0,0008	18	0,6667	0,6944	0,0011	0,0001	-
GC	8	0,3077	0,2603	0,0086	9	0,3333	0,2778	0,0111	0,0005	-
CC	0	0	0,0237	0,0237	0	0	0,0278	0,0278	0,0006	-
Всего	26	1,0000	1,0000		27	1,0000	1,0000			

ленных на активацию процессов врожденного иммунитета: экспрессия антимикробных факторов, медиаторов воспаления (IL-1, IL-6, ФНО- α), а также других генов, ответственных за дифференцировку и регуляцию апоптоза [11]. При наличии различных мутаций в гене Toll-подобных рецепторов (в частности, TLR-4) происходит нарушение нормальной работы иммунной системы. В одном случае может произойти инактивация молекул для передачи сигналов запуска каскада про- и противовоспалительных реакций, что послужит причиной угнетения иммунной системы. При другом варианте генетического дефекта активность иммунной системы, наоборот, может увеличиться, что наблюдается при ряде аутоиммунных заболеваний, таких как бронхиальная астма, заболевания соединительной ткани и др. [12].

При сравнении частоты аллельных вариантов замены аспарагина на глицин в 299-й позиции гена TLR-4 в группе больных и практически здоровых лиц оказалось, что частота встречаемости аллеля G коррелирует с повышением риска заболевания пиелонефритом, а частота встречаемости аллеля А, напротив, повышается в контрольной группе (табл. 2).

У лиц с выраженным воспалительным процессом преобладал генотип GG, у здоровых больше встречается генотип AA. Сочетание аллелей AG в одинаковой степени сопровождается повышенным риском возникновения инфекционного процесса, в том числе пиелонефрита.

При изучении распределения частот генотипов C(-174)G гена IL-6 статистически значимых различий выявлено не было (табл. 3). Гомозиготы GG, CC, гетерозиготы GC наблюдались в одинаковой степени как у больных с ОПН, так и в группе контроля.

ОБСУЖДЕНИЕ

Острый пиелонефрит является инфекционно-воспалительным процессом, вызванным в большинстве случаев E.Coli. В современной научной литературе есть указания на то, что патологический воспалительный процесс и иммунный ответ на него во многом детерминируются генетическими нарушениями [13]. Так, при наличии дефектов в генах Toll-подобного рецептора, отвечающего за экспрессию антигенов на поверхность клеток и активацию про- и противовоспалительных реакций, воспалительный процесс протекает

более активно. Изучено, что наличие гомозиготы GG в промоторной области Arg299Gly гена TLR-4 вызывает нарушения запуска каскада противовоспалительных реакций [14]. Также изменения гена IL-1b [гомозиготы TT и гетерозиготы CT в промоторной области T(-31)C] позволяют установить предрасположенность к развитию ОПН. В связи с тем, что репродуктивный возраст женщин относят к факторам риска развития инфекций мочевыводящих путей и, в частности, пиелонефрита, то для прогнозирования вероятного инфекционно-воспалительного процесса в почках целесообразно исследовать именно эти генетические маркеры. Изучение распределения частот генотипов C(-174)G гена IL-6 достоверных результатов не дало, вероятно для получения статистически отличимых показателей требуется большее количество наблюдений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У женщин репродуктивного возраста с ОПН выявлена высокая распространенность полиморфизма генов IL-1b и TLR-4.

Генотипы TT, CT и полиморфизма гена T(-31)C IL-1b и генотип GG полиморфизма гена Asp299Gly TLR-4 ассоциированы с повышенным риском возникновения инфекционно-воспалительного процесса в почках.

У здоровых лиц встречаются генотипы CC для гена T(-31)C IL-1b и AA для гена Asp299Gly TLR-4.

Женщинам репродуктивного возраста целесообразно проводить генетическую диагностику для прогнозирования возникновения инфекционного процесса и проведения профилактики.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Шрайер Р. (ред.). Руководство по нефрологии. ГЭОТАР-Медиа; М., 2009: 560 [Shrayer R. Nephrology. Manual of Nephrology. GEOTAR-Media; M., 2007: 688]
2. Дядык АИ, Багрий АЭ, Яровая НФ, Хоменко МВ. Инфекции мочевой системы. *Новости медицины и фармации* 2012; 19: 436 [Dyadyk AI, Bagrij AE, Yarovaya NF, Homenko MV. Infections of the urinary system. *News of Medicine and Pharmacy* 2012; 19: 436]
3. Лоран ОБ, Синякова ЛА, Косова ИВ. Современные подходы к диагностике и лечению острого необструктивного пиелонефрита у женщин. *Медицинский совет* 2008; 1: 59–63 [Loran OB, Sinyakova LA, Kosova IV. Modern approaches to the diagnosis and treatment of acute non-obstructive pyelonephritis in women. *Medical council*; 2008; 1: 59–63]
4. Хайтов РМ, Пинегин БВ, Ярилин АА. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы. ГЭОТАР-Медиа, М., 2009: 354 [Khaitov RM, Pinegin BV, Yarilin AA. Guide to Clinical Immunology. Diagnosis of diseases of the immune system. GEOTAR-Media, M., 2009: 354]
5. Ермоленко ВМ, Филатова НН, Малкох АВ. Инфекция мочевых путей и ее лечение в возрастном аспекте. *Лечащий врач* 2012; 8 [Ermolenko VM, Filatova NN, Malkoch AV. Urinary tract infection and its treatment in the age aspect. *Attending doctor*; 2012; 8]
6. Хунафина ДХ, Хабелова ТА, Кутуев ОИ и др. Полиморфизм генов TNF α , IL1 β b IL1-RN у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. *Медицинский вестник Башкортостана* 2008; 5 (3): 77–82 [Hunafina DH, Habelova TA, Kutuev OI, SHamsieva AM and oth. Polymorphism of the TNF α , IL1 β b IL1-RN genes in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *Medical bulletin of Bashkortostan* 2008; 5 (3): 77–82]
7. Тиликин ВС, Каде АХ, Лебедев ВП и др. Влияние ТЭС-терапии на динамику интерлейкина 4, 6, 10 у больных с острым пиелонефритом. *Фундаментальные исследования* 2012; 4: 129–132 [Tilikin VS, Kade AH, Lebedev VP and oth. Effect of TES-therapy on the dynamics of interleukin 4, 6, 10 in patients with acute pyelonephritis. *Fundamental research*; 2012; 4: 129–132]
8. Бельчусова ЛИ, Гурьянова ЕА, Белова АИ. Динамика иммунологических показателей крови у больных хроническим пиелонефритом. *Вестник Чувашского университета* 2012; 3: 304–308 [Bel'chusova LI, Gur'yanova EA, Belova AI. Dynamics of immunological parameters of blood in patients with chronic pyelonephritis. *Bulletin of the Chuvash University*; 2012; 3: 304–308]
9. Майданник ВГ. Роль Toll-подобных рецепторов в патогенезе патологии почек. *Тематический номер «Урология. Нефрология. Андрология»* 2014; 1: 45–49 [Majdannik VG. The role of Toll-like receptors in the pathogenesis of renal pathology. *Thematic issue "Urology. Nephrology. Andrology"*; 2014; 1: 45–49]
10. Медицинские лабораторные технологии. Руководство по клинической лабораторной диагностике (под ред. Карпищенко А.И.). Третье издание. ГЭОТАР-Медиа, М., 2013; 782 [Medical laboratory technologies. Manual for clinical laboratory diagnostics (edited by Karpischenko A.I.). Third edition. M., GEOTAR-Media, 2013; 782]
11. Ризванова ФФ, Пикуза ОИ, Файзуллина РА и др. Генетическая диагностика: полиморфизм генов цитокинов. *Практическая медицина* 2010; 6 (45): 41–43. [Rizvanova FF, Pikuza OI., Faizullina RA, Gayfullina RF. Genetic diagnostics: polymorphism of cytokine genes. *Practical medicine*; 2010; 6 (45): 41–43]
12. Мамедова ГН, Тарасова ЛН. Клинико-патогенетическая характеристика TLR. *Медицинский вестник юга России* 2012; 12–15. [Mamedova GN, Tarasova LN. Clinical and pathogenetic characteristics of TLR. *The medical bulletin of the south of Russia*. 2012; 12–15]
13. Майданник ВГ, Ковальчук ИВ. Современные аспекты пиелонефрита у детей. *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии* 2016; 9 (6): 17–40 [Majdannik VG, Kovalchuk IV. Modern aspects of pyelonephritis in children. *International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 2016; 9 (6): 17–40]
14. Андриков БГ, Сомова ЛМ, Тимченко НФ. Температурозависимые молекулярные механизмы развития инфекций. *Современные технологии в медицине* 2016; 8 (3): 137–150 [Andryukov BG, Somova LM, Timchenko NF. Temperature-dependent molecular mechanisms of infection development. *Modern technologies in medicine*; 2016; 8 (3): 137–150]

Сведения об авторах:

Проф. Крутиков Евгений Сергеевич, д-р мед. наук 295051, Российская Федерация, Республика Крым, г. Симферополь, бул. Ленина, д. 5/7. Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», кафедра пропедевтики внутренней медицины, заведующий кафедрой. Тел.: (3652) 554-911, E-mail: nephrostar@yandex.ru
Prof. Evgeny S. Krutikov, MD, PhD, DMedSci 295051 Lenin boulevard, 5/7, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Department

of propaedeutics of internal medicine, head. Phone: (3652) 554-911. E-mail: nephrostar@yandex.ru

Шурыгина Оксана Юрьевна

295051, Российская Федерация, Республика Крым, г. Симферополь, бул. Ленина, д. 5/7. Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», кафедра пропедевтики внутренней медицины, аспирант. Тел.: +7-978-743-07-83, E-mail: ksunm301@rambler.ru

Graduate student Oksana Yu. Shurigina, MD

295051 Lenin boulevard, 5/7, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, the department of propaedeutics of internal medicine, graduate student.. Phone: +7978-743-07-83, E-mail: ksunm301@rambler.ru

Сорокина Лея Евгеньевна

295051, Российская Федерация, Республика Крым, г. Симферополь, бул. Ленина, д. 5/7. Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», кафедра пропедевтики внутренней медицины, лаборант кафедры. Тел.: +7-978-209-46-73, E-mail: leya.sorokina@mail.ru

Leia E. Sorokina, MD

295051 Lenin boulevard, 5/7, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, the department of propaedeutics of internal medicine, laboratory assistant of department. Phone: +7978-209-46-73, E-mail: leya.sorokina@mail.ru

Гордиенко Андрей Иванович, канд. биол. наук

295051, Российская Федерация, Республика Крым, г. Симферополь, бул. Ленина, д. 5/7. Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федераль-

ный университет им. В.И. Вернадского», лаборатория молекулярно-генетических исследований Центральной научно-исследовательской лаборатории, ведущий научный сотрудник. Тел.: +7-978-781-96-22, E-mail: uu4jey@csmu.strace.net

Andrey I. Gordienko, PhD,

295051 Lenin boulevard, 5/7, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Laboratory of Molecular Genetic Research, Central Research Laboratory, Leading Researcher. Phone: +7978-781-96-22, E-mail: uu4jey@csmu.strace.net

Малый Константин Дмитриевич, канд. мед. наук

295051, Российская Федерация, Республика Крым, г. Симферополь, бул. Ленина, д. 5/7. Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», лаборатория молекулярно-генетических исследований Центральной научно-исследовательской лаборатории, ведущий научный сотрудник. Тел.: +7-978-110-17-56, E-mail: kdmaly@mail.ru

Konstantin D. Malyj, MD, PhD

295051 Lenin boulevard, 5/7, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Laboratory of Molecular Genetic Research, Central Research Laboratory, Leading Researcher Phone: +7978-110-17-56, E-mail: kdmaly@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 03.05.2018

Принята в печать: 27.08.2018

Article received: 03.05.2018

Accepted for publication: 27.08.2018

© А.М.Мамбетова, А.М.Инарокова, Н.Н.Шабалова, Д.В.Бижева, А.Т.Махиева, 2018

УДК [616.61-036.12 : 616.62-007-053.1] : 577.175.852+577.175.532

Для цитирования: Мамбетова А.М., Инарокова А.М., Шабалова Н.Н., Бижева Д.В., Махиева А.Т. Уровень натрийуретических пептидов и состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при хронической болезни почек у пациентов с врождёнными пороками развития органов мочевой системы. Нефрология 2018; 22 (5): 45-50. DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-5-45-50

For citation: Mambetova A.M., Inarokova A.M., Shabalova N.N., Bizheva D.V., Mahiyeva A.T. Natriuretic peptides level and the status of the renin – angiotensin-aldosterone system in chronic kidney disease in patients with congenital malformations of the urinary system. Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (5): 45-50 (In Russ.). DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-5-45-50

А.М. Мамбетова^{1,}, А.М. Инарокова¹, Н.Н. Шабалова², Д.В. Бижева³,
А.Т. Махиева⁴*

УРОВЕНЬ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИХ ПЕПТИДОВ И СОСТОЯНИЕ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЁННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ ОРГАНОВ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ

¹Кафедра общей врачебной практики, геронтологии, общественного здоровья и здравоохранения Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М. Бербекова, г. Нальчик; ²кафедра патологической физиологии с курсом иммунопатологии Санкт-Петербургского государственного медицинского педиатрического университета; ³детская поликлиника №1, г. Нальчик, Кабардино-Балкарская республика; ⁴Центр гемодиализа Северо-Кавказского нефрологического центра, г. Нарткала, Кабардино-Балкарская республика, Россия

*A.M. Mambetova¹, A.M. Inarokova¹, N.N. Shabalova², D.V. Bizheva³,
A.T. Mahiyeva⁴*

NATRIURETIC PEPTIDES LEVEL AND THE STATUS OF THE RENIN – ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM IN CHRONIC KIDNEY DISEASE IN PATIENTS WITH CONGENITAL MALFORMATIONS OF THE URINARY SYSTEM

¹Department of general practice, gerontology, public health and health care of Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, Nalchik; ²The Department of Pathological Physiology with the course of immunopathology of the Saint Petersburg state pediatric medical university; ³children's polyclinic №1, Nalchik, Kabardino-Balkarian republic; ⁴Center of hemodialysis of the North Caucasian Nephrological Center, Nartkala Kabardino-Balkarian republic, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ. Определить концентрацию натрийуретического пептида в сыворотке крови у детей с врожденными пороками развития органов мочевой системы (ВПР ОМС) и сопоставить с активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 119 больных с ВПР ОМС в возрасте от 3 до 18 лет. Контрольная группа – 10 практически здоровых детей без патологии мочевыделительной системы. Выделены 3 группы: группа I – 55 детей с врождённым пузырно-мочеточниковым рефлюксом, группа II – 34 ребенка с врожденным гидронефрозом и уретерогидронефрозом, группа III – 30 детей с другими формами дизэмбриогенеза ОМС. Иммуноферментным методом в крови определены следующие показатели: ренин, альдостерон, N-терминальный пропептид натрийуретического гормона (NT-proBNP). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Гиперпродукция NT-proBNP, ренина и альдостерона диагностирована у 59,6, 69,7, 54,6% больных детей соответственно. При всех вариантах порока их концентрации выше в сравнении с контрольной группой. Статистически значимые различия выявлены при обструктивных видах, при которых чаще диагностирована артериальная гипертензия (АГ). У пациентов с АГ выявлены более высокие концентрации NT-proBNP и ренина. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Ключевым моментом в развитии и прогрессировании патологических процессов в сердечно-сосудистой системе и почках является активация РААС. Система натрийуретических факторов имеет важное значение в сохранении компенсированного состояния больных за счет блокады РААС.

Ключевые слова: врождённые пороки, хроническая болезнь почек, натрийуретический пептид, ренин, альдостерон

ABSTRACT

THE AIM. To determine the concentration of natriuretic peptide in the blood serum in children with congenital malformations of the urinary system (CM US) and to compare with the activity of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). **MATERIALS**

Мамбетова А.М. 360000, Россия, Кабардино-Балкарская республика, г. Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173. Кабардино-Балкарский государственный университет, кафедра общей врачебной практики, геронтологии, общественного здоровья и здравоохранения. Тел.: +7-866-242-11-86, E-mail: ammm-0007@yandex.ru

AND METHODS. 119 patients with CM US aged 3 to 18 years were examined. A control group of 10 clinically healthy children. 3 groups were assigned: group I – 55 children with congenital vesicoureteral reflux, and group II – 34 children with congenital hydronephrosis and ureterohydronephrosis, III group – 30 children with other forms of dysembryogenesis of the US. Following indicators were identified by ELISA in the blood: renin, aldosterone, N – terminal propeptide natriuretic hormone (NT-proBNP). **RESULTS.** NT-proBNP, renin and aldosterone hyperproduction were diagnosed in 59,6%, 69,7%, 54.6 % of sick children relatively. Concentrations were higher in all variants of malformations in comparison with the control group. Significant differences were revealed in obstructive species, where arterial hypertension (AH) was diagnosed more often. Patients with AH recorded significantly higher concentrations of NT-proBNP and renin. **CONCLUSION.** The key point in pathological processes development and progression in the cardiovascular system and kidneys is the activation of RAAS. The system of natriuretic factors is important in maintaining the compensated state of patients due to the blockade of RAAS.

Keywords: children, congenital malformations, chronic kidney disease, natriuretic peptide, renin, aldosterone

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) имеет широкую распространенность в популяции, ассоциирована со снижением качества жизни, высокой смертностью пациентов [1, 2]. Врожденные пороки развития органов мочевой системы (ВПР ОМС) занимают в структуре терминальной почечной недостаточности (тПН) у детей одно из ведущих мест [3, 4], являются в 48% случаев причиной развития ХБП в детской популяции [5].

Известно, что повреждение почек как острое, так и хроническое, является важным фактором риска сердечно-сосудистой смертности. В 2005 г. А.В. Смирновым и соавт. была сформулирована новая патогенетическая концепция «кардиоренального континуума», которая осветила взаимосвязи и взаимовлияния болезней сердца и почек [6]. Снижение функции почек является самостоятельной и важной причиной ускоренного появления изменений сердечно-сосудистой системы и объясняется метаболическими и гемодинамическими нарушениями, которые сопутствуют почечной дисфункции и обуславливают возникновение нетрадиционных факторов риска, таких как альбуминурия/протеинурия, системное воспаление, оксидативный стресс, анемия [7]. Взаимоотношения дисфункции почек и изменений со стороны сердечно-сосудистой системы носят многогранный характер и выстраиваются по типу обратной связи, имеют двунаправленность действия факторов риска, клиническую предсказуемость конечных результатов [6, 8, 9]. Основными звеньями развития патологических процессов в сердечно-сосудистой системе и почках являются длительная гиперактивация различных компонентов нейрогормональной системы. Наиболее важными из них считают симпатико-адреналовую, ренин-ангиотензин-альдостероновую (РААС) и эндотелиновую системы. Каждая из представленных систем отдельно и во взаимодействии друг с другом играет свою роль в патогенезе развития артериальной гипертензии, пролиферации клеток, ремоделирования сердца, сосудов, почек [10–12]. Система натрийуретических факторов противо-

действует сосудосуживающим системам, способствует снижению активности РААС [13].

Все сказанное объясняет необходимость доклинической диагностики изменений сердечно-сосудистой системы, раннего выявления поражения сердца для оценки рисков, выработки стратегии и тактики ведения пациентов с ХБП.

Цель исследования: определить концентрацию натрийуретического пептида в сыворотке крови у детей с ВПР ОМС и сопоставить с активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 119 больных с врожденными пороками развития ОМС в возрасте от 3 до 18 лет. Выделены 3 группы: группа I – 55 детей с врожденным пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР), группа II – 34 ребенка с гидронефрозом и уретерогидронефрозом врожденного генеза, группа III – 30 детей с другими формами дизэмбриогенеза ОМС (11 больных – с агенезией почки, 14 – с гипоплазией, 5 детей – с тазовой дистопией). Контрольная группа – 10 сопоставимых по возрасту практически здоровых детей без патологии мочевыделительной системы. Клиническое обследование проводилось с 2015 по 2018 г. в детском нефрологическом стационаре городской клинической больницы №1 г. Нальчика.

Всем больным выполнено полное нефроурологическое обследование с использованием клинических, лабораторных и инструментальных методов: УЗИ мочевой системы, ЭХОКГ, суточное мониторирование артериального давления (СМАД), экскреторная урография и микционная цистография, радионуклидные исследования с DMSA. Всем детям с обструктивными видами порока проведена хирургическая коррекция.

Артериальное давление (АД) измерялось 1 раз в 30 мин в дневное время и 1 раз в 45 мин в ночное время. При анализе оценивали средние значения АД, индексы времени, суточный индекс АД. За артериальную гипертензию приняты значения АД выше 95-го перцентиля для длины тела ребёнка.

Иммуноферментным методом в крови определялись следующие показатели: ренин, альдостерон, N- терминальный пропептид натрийуретического гормона (NT-proBNP).

Для оценки результатов исследования использовали пакет прикладных статистических программ «Statistica 6.0» («StatSoft Inc», США). Данные представлены как частоты и проценты для категориальных и среднего арифметического $\pm$ ошибка средней для непрерывных показателей. Статистическую значимость различий двух средних определяли с помощью t-критерия Стьюдента; частот – χ^2 -критерия Пирсона. Оценку силы взаимосвязи между количественными признаками проводили с помощью коэффициента корреляции (Rs) Спирмена. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлена клиническая характеристика обследованных детей в соответствии с выделенными группами.

Согласно нашим данным, среди больных группы I преобладают девочки, в группе II – мальчики, в группе III – лица женского и мужского пола распределились равномерно. Двусторонний и/или сочетанный порок ОМС выявлен у 50 больных. Частота вторичных осложнений у больных с ВПР ОМС зависела от наличия обструктивного синдрома. Среди детей с врожденным пузырно-мочеточниковым рефлюксом и гидронефрозом (группы I и II) чаще диагностированы снижение

скорости клубочковой фильтрации, вторичный пиелонефрит и артериальная гипертензия.

Повышение концентрации натрийуретического пептида (NT-proBNP) отмечено в 59,6% случаев. Результаты определения концентрации натрийуретического пептида соответственно выделенным группам представлены в табл. 2.

При всех вариантах порока концентрация натрийуретического пептида выше в сравнении с контрольной группой, статистически значимые различия выявлены при обструктивных видах, где чаще диагностированы артериальная гипертензия и снижение СКФ.

Результаты определения концентрации ренина и альдостерона соответственно выделенным группам представлены в табл. 3. Повышение концентрации ренина плазмы выявлено у 69,7%, альдостерона – у 54,6% больных.

Концентрация ренина и альдостерона во всех группах больных была более высокой по сравнению с контрольной группой и максимальна у детей с обструктивными видами. Статистически значимые различия с контрольной группой выявлены по содержанию ренина. Между группами по концентрации гормонов различий выявлено не было. Средней силы корреляция между уровнем ренина и альдостерона ($R_s=0,6$, $p < 0,05$) выявлена в группе I. Гиперпродукция натрийуретического пептида у больных в группах I и II имеет средней силы положительную корреляционную связь с уровнем ренина ($R_s=0,5$, $p < 0,05$), выявлена положительная корреляционная зависимость с уровнем СКФ ($R_s=0,6$, $p < 0,05$).

Таблица 1 / Table 1

Клиническая характеристика детей соответственно выделенным группам
Clinical characteristics of children according to the selected groups

Группы	Число детей (n)	Пол		С двусторонним и/или сочетанным пороком		С ПИН		С АГ		СКФ < 90 мл/мин/1,73 м ²	
		М	Ж								
I	55	20	35	26	47,3%	49	89,1%	17	30,9%	26	47,3%
II	34	24	10	15	44,1%	29	85,3%	12	35,3%	15	44,1%
III	30	12	18	9	30,0%	12	40,0%	7	23,3%	9	30,0%
Всего	119	67	52	50	42,0 %	90	75,6 %	35	29,4%	50	42,0%

Таблица 2 / Table 2

Концентрация натрийуретического пептида в плазме соответственно группам
The concentration of natriuretic peptide in plasma, according to groups

Группы и число детей	NT-proBNP, пг/мл		
	пг/мл	Достоверность различий (p)	
		с контрольной группой	между группами
I (n=20)	139,0 $\pm$ 24,2	<0,001	$p_{I-III} < 0,05$
II (n=15)	126,3 $\pm$ 36,1	<0,001	$p_{II-III} < 0,05$
III (n=12)	69,3 $\pm$ 13,7	–	–
Контрольная группа (n=10)	37,3 $\pm$ 9,3		

Таблица 3 / Table 3

Концентрация ренина и альдостерона в плазме соответственно группам
Concentration of renin and aldosterone in plasma according to groups

Показатели	Группа I, n=55	Группа II, n=34	Группа III, n=30	Контрольная, n=10
Ренин, нг/мл	2,8±0,6**	2,5±0,4*	1,8±0,3*	0,8±0,05
Альдостерон, пг/мл	126,1±26,0	125,4±35,2	97,7±19,5	81,3±14,3

Примечание. Здесь и в табл. 4: * $p<0,05$; ** $p<0,01$.

Таблица 4 / Table 4

Концентрация натрийуретического пептида, ренина и альдостерона у детей с наличием и отсутствием артериальной гипертензии
The concentration of natriuretic peptide, renin and aldosterone in children with and without arterial hypertension

Показатели	Артериальная гипертензия		Контрольная группа, n=10
	Наличие, n=15	Отсутствие, n=12	
Ренин, нг/мл	4,0±1,1**	1,2±0,3	0,8±0,05
Альдостерон, пг/мл	197,0±32,7*	97,0±26,3	81,3±14,3
NT-proBNP, пг/мл	179,6±36,4*	65,6±21,3	37,3±9,3

Таблица 5 / Table 5

Частота гипокалиемии и гипернатриемии в плазме соответственно группам
The frequency of hypokalemia and hypernatremia in plasma according to groups

Группы и число детей	Калий (ммоль/л)			Натрий (ммоль/л)		
	n	%	M±m	n	%	M±m
Группа I, n= 55	11	20,0	4,1±0,2	15	27,3	143,9±1,0
Группа II, n= 34	7	20,6	4,3±0,2	8	23,5	141,1±0,9
Группа III, n= 30	3	10	4,0±0,1	4	13,3	142,1±1,1
Контрольная, n=10	–	–	4,4±0,08	–	–	142,7±0,9

У пациентов с АГ регистрировали более высокие концентрации ренина, альдостерона и натрийуретического пептида (табл. 4).

При АГ средней силы положительная корреляция отмечена между уровнями NT-proBNP и ренина ($R_s=0,5$, $p<0,05$).

Статистически значимых различий по содержанию электролитов с контрольной группой и между группами мы не выявили. Установлено, что гипокалиемия имеется всего в 17,6%, гипернатриемия – в 21,0% (табл. 5), однако оба эти нарушения в 2 раза чаще отмечены в I и II группах (при преобладании детей с АГ и вторичным гиперальдостеронизмом).

Средней силы отрицательная корреляционная связь между уровнями альдостерона и калия выявлена в группе II ($R_s=-0,6$, $p<0,05$), положительная корреляция между концентрацией натрия и альдостерона отмечена в группе I ($R_s=0,6$, $p<0,05$).

Учитывая влияние альдостерона на реабсорбцию натрия и секрецию калия, мы сопоставили уровни данных электролитов с концентрацией альдостерона и выявили, что лишь у 15 детей (23,0%) гипокалиемия сочеталась с гиперальдостеронизмом. Гипернатриемия сочеталась с вы-

сокой концентрацией альдостерона у 19 детей (29,2%), т.е. уровни данных электролитов лишь отчасти связаны с уровнями альдостерона. Отличий по степени гипернатриемии и гипокалиемии между больными с артериальной гипертензией и без АГ не обнаружено ($p>0,05$), однако средней силы положительная корреляция между концентрацией натрия и альдостерона отмечена у детей с АГ ($R_s=0,5$, $p<0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Почечная дисфункция – важнейший фактор сердечно-сосудистого риска [7]. По данным литературы, у детей с ВПР ОМС в 47% случаев уже в возрастном диапазоне 3–11 лет диагностируют снижение СКФ [14]. В нашем исследовании получены сходные результаты – 42%. Таким образом, практически каждый второй ребенок с ВПР ОМС имеет повышенный риск развития в будущем кардиоваскулярной патологии.

В механизмах формирования вторичных осложнений и их прогрессировании при ХБП принимают участие компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [12], активность которых была повышена у 69,7% наших больных.

Основным стимулом для синтеза ренина является ишемия. Она является частью типового нарушения микроциркуляции, приводит к гипоксии и оксидативному стрессу. Происходит уменьшение коркового при сохранении медуллярного кровотока. В этих условиях увеличение внутригломерулярного давления в течение определенного промежутка времени может играть условно протективную роль, обеспечивая адекватную величину СКФ [12, 13].

Существенное влияние на внутривисцеральную гемодинамику, диурез и натрийурез оказывает система натрийуретических факторов, активация которой связана с изменением соотношения компонентов локальных и/или циркулирующих нейрогормональных систем [15, 16]. В нашем исследовании концентрация натрийуретического пептида была повышена у 59,6% больных. Установлена статистически значимая положительная корреляционная зависимость NT-proBNP и ренина. Следовательно, можно предполагать, что увеличение синтеза натрийуретического гормона отчасти компенсирует увеличение выработки ренина (препятствуя вазоконстрикции) и задержку натрия. Таким образом, повышение продукции NT-proBNP является важным защитным механизмом формирования артериальной гипертензии и снижения СКФ [17].

Альдостерон – один из важнейших гормонов, участвующих в водно-солевом гомеостазе, увеличивает реабсорбцию натрия и секрецию калия как в проксимальных, так и дистальных почечных канальцах [12, 13]. Гипокалиемия и гипернатриемия чаще отмечены у детей изучаемых групп, где преобладают дети с АГ и вторичным гиперальдостеронизмом. Отрицательная корреляционная связь между уровнями альдостерона и калия и положительная корреляция между концентрацией натрия и альдостерона, выявленная у этих больных, указывает на потенциальную эффективность включения антагонистов альдостерона в схему комплексного лечения больных с ВПР ОМС.

У 57,8% больных, несмотря на гиперпродукцию ренина и/или альдостерона, отсутствовал синдром АГ. По-видимому, этот факт можно объяснить длительной сохранностью механизмов регуляции артериального давления на системном уровне, активацией кининовой системы, повышением синтеза простагландинов, а также гиперпродукцией натрийуретических факторов.

Как было показано в ряде исследований, профиль нейрогормональной активности при бессимптомной дисфункции левого желудочка характеризуется повышением концентраций натрийуретических пептидов в плазме периферической кро-

ви без изменения активности циркулирующего звена РААС [15, 18]. В нашем исследовании у 11 из 28 детей – 39,3% гиперпродукция NT-proBNP не сопровождалась повышением концентрации ренина и/или альдостерона. Следовательно, определение концентрации натрийуретического пептида одновременно с выполнением ЭХОКГ может дать интересные результаты. Повышение уровня NT-proBNP при отсутствии дисфункции левого желудочка может свидетельствовать об увеличении продукции ренина и/или альдостерона. Учитывая необходимость соблюдения множества ограничений для оценки активности компонентов РААС, такой подход намного проще использовать в реальной клинической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами исследование раскрывает конкретные механизмы формирования ХБП у детей с ВПР ОМС. Гиперпродукция компонентов РААС не у всех пациентов сопровождалась развитием АГ. Причины этого требуют уточнения. Однако складывается впечатление, что немаловажную роль в данном процессе играет NT-proBNP. Определение данного показателя в динамике может быть полезно для индивидуализации прогноза и лечения детей с пороками развития мочевыделительной системы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Смирнов АВ, Шилов ЕМ, Добронравов ВА и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Левша, СПб., 2013: 51. [Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA. National recommendations. Chronic kidney disease: the basic principles of screening, diagnosis, prevention, and approaches to treatment. Levsha, St. Petersburg, 2013: 51p.]
2. Шилов ЕМ, Швецов МЮ, Бобкова ИН и др. Хроническая болезнь почек и нефропротективная терапия: метод. руководство для врачей. М., 2012: 76 с. [Shilov EM, Shvetsov MYu, Bobkova IN. Chronic kidney disease and Nephroprotective therapy: method. a guide for physicians. M., 2012: 76 p.]
3. Эрман МВ. Нефрология детского возраста: руководство для врачей. 2-е издание, Спец.Лит., СПб., 2010: 683. [Erman MV. Nephrology of childhood: a guide for doctors. 2nd edition, Special Lit., St. Petersburg, 2010: 683p.]
4. Папаян АВ, Савенкова НД. Клиническая нефрология детского возраста. Руководство для врачей. Левша, СПб., 2008: 600. [Papayan AV, Savenkova ND. Clinical Nephrology of Childhood. A guide for doctors. Lefty, St. Petersburg, 2008: 600p.]
5. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) 2008 Annual report. 2008. The EMMES Corporation, Rockville, MD. URL: <https://web.emmes.com/study/pedannlrept/Annual%20Report%20-2008.pdf> webcite. Accessed 24/01/2014.
6. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9(3): 7-15 [Smirnov AV, Dobronravov VA. Cardio-Renal Continuum: Pathogenetic Basics of Preventive Nephrology. *Nephrology* 2005; 9(3): 7-15 (In Russ.)]
7. Смирнов АВ, Седов ВМ, Од-Эрдэне ЛИ др. Сниже-

ние скорости клубочковой фильтрации как независимый фактор риска сердечно-сосудистой болезни. *Нефрология* 2006; 10(4): 7-17. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2006-10-4-7-17> [Smirnov AV, Sedov VM, Od-Erdene L et al. Reduction of the glomerular filtration rate as an independent risk factor of the cardio-vascular disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2006; 10(4): 7-17. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2006-10-4-7-17>]

8. 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 [Mukhin NA, Moiseev VS, Kobalava ZD et al. Cardiorenal interactions: clinical significance and role in the pathogenesis of diseases of the cardiovascular system and kidneys. *Ter Arch* 2004; (6): 39-46]

9. Иванова ИЕ. Хроническая болезнь почек у детей и подростков. *Здравоохранение Чувашии* 2013; 2: 38-45 [Ivanova IE. Chronic kidney disease in children and adolescents. *Healthcare of Chuvashia* 2013; 2: 38-45]

10. Сергеева ТВ. Клинико-функциональные параллели при хронической болезни почек у детей. *Педиатр фармакол* 2012; 4: 64-68 [Sergeeva TV. Clinical and functional parallels in chronic kidney disease in children. *Pediatric Pharmacologist* 2012; 4: 64-68]

11. Ртищева ОВ, Калев ОФ. Структурно-функциональное ремоделирование миокарда у больных с хроническими болезнями почек. *Медицинский альманах* 2011; 3 (16): 158-161 [Rtishcheva OV, Kalev OF. Structural and functional remodeling of the myocardium in patients with chronic kidney disease. *Medical Almanac* 2011; 3 (16): 158-161]

12. Есаян АМ. Тканевая ренин-ангиотензиновая система почки. Новая стратегия нефропротекции. *Нефрология* 2008; 6(3): 8-16 [Esayan AM. Tissue renin-angiotensin system of the kidney. New strategy of nephroprotection. *Nephrology* 2008; 6 (3): 8-16]

13. Нефрология. Национальное руководство. Под ред. НА Мухина. ГЭОТАР Медиа, М., 2009: 720 с [Mukhin NA, Ed. *Nephrology. National leadership*. GEOTAR Media, M., 2009: 720p]

14. Celedon CG, Bitsori M, Tullus K. Progression of chronic renal failure in children with dysplastic kidneys. *Pediatric Nephrol* 2007; (22): 1014-1020

15. Титов ВН. Инверсия представлений о биологической роли системы ренин-ангиотензин-альдостерон и функции артериального давления как регулятора метаболизма. *Клин лаб диагностика* 2015; (2): 4-13 [Titov VN. Inversion of ideas about the biological role of the renin-angiotensin-dosterone system and the function of arterial pressure as a regulator of metabolism. *Clin lab diagnostic* 2015; (2): 4-13]

16. Титов ВН. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез медицинских пандемий. Инфра-М, М., 2014; 223 [Titov VN. Phylogenetic theory of general pathology. Pathogenesis of medical pandemics. *Infra-M*, M., 2014; 223 p]

17. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2009; 8(4): 1-75 [Diagnosis, treatment and prevention of hypertension in children and adolescents. *Cardiovascular therapy and prevention* 2009; 8 (4): 1-75]

18. Титов ВН, Ощепкова ЕВ, Дмитриев ВА. С-реактивный белок, микроальбуминурия, эндогенное воспаление и артериальная гипертензия. РГГУ, М., 2009; 376 [Titov VN, Oshepkova EV, Dmitriev VA. C-reactive protein, microalbuminuria, endogenous inflammation and arterial hypertension. *RSUH*, M., 2009: 376 p]

Сведения об авторах:

Проф. Мамбетова Анета Мухамедовна, д-р мед. наук 360000, Россия, Кабардино-Балкарская республика, г. Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173. Кабардино-Балкарский государственный университет, кафедра общей врачебной практики, геронтологии, общественного здоровья и здравоохранения. Тел.: +7-866-242-11-86, +7-905-439-11-90, E-mail: amm-0007@yandex.ru

Prof. Aneta M. Mambetova, MD, PhD, DMedSci

Affiliation: 360000, Russian Federation, Kabardino-Balkarian republic, Nalchik, Chernyshevskaya street, 173, Kabardino-Balkarian state university, Department of general practice, gerontology, public health and health care. Phone: +7-866-242-11-86, mobile +7-905-439-11-90, E-mail: amm-0007@rambler.ru

Проф. Инарокова Алла Музрачевна, д-р мед. наук

360000, Россия, Кабардино-Балкарская республика, г. Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173. Кабардино-Балкарский государственный университет, кафедра общей врачебной практики, геронтологии, общественного здоровья и здравоохранения, заведующая кафедрой. Тел.: +7-866-273-03-68, E-mail: rra@kbsu.ru

Prof. Alla M. Inarokova, MD, PhD, DMedSci

Affiliation: 360000, Russian Federation, Kabardino-Balkarian republic, Nalchik, Chernyshevskaya street, 173, Kabardino-Balkarian state university, Department of general practice, gerontology, public health and health care. Head. Phone: +7 +78662730368, E-mail: rra@kbsu.ru

Доц. Шабалова Нина Николаевна, канд. мед. наук

194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный медицинский педиатрический университет, кафедра патологической физиологии с курсом иммунопатологии. Тел.: +7-812-542-88-82. E-mail: gpma-omk@yandex.ru

Associate Professor Nina N. Shabalova, MD, PhD

Affiliation: 194100, Russian Federation, Saint Petersburg, Litovskaya street, 2. Saint-Petersburg state pediatric medical university. Department of pathophysiology with a course of immunopathology. Phone: +78125428882. E-mail: gpma-omk@yandex.ru

Бижева Дана Валерьевна

360000, Россия, Кабардино-Балкарская республика, г. Нальчик, ул. Головки, д. 18. Городская детская поликлиника №1, врач-нефролог. Тел.: +7-928-078-70-08, E-mail: dana1037@mail.ru

Bizheva Dana Valeryevna, MD

Affiliation: 360000, Russian Federation Kabardino-Balkarian republic, Nalchik, Golovko str., 18, city children polyclinic №1, nephrologist. Phone: +7-928-078-70-08, E-mail: dana1037@mail.ru

Махиева Азиза Тахировна

361330, Россия, Кабардино-Балкарская республика, г. Нарткала, ул. Кахунская, д. 61. Центр гемодиализа Северо-Кавказского нефрологического центра, заведующая отделением. Тел.: +7-980-750-929, E-mail: tm_aziza@mail.ru

Aziza T. Mahieva, MD

Affiliation: 361330, Russian Federation Kabardino-Balkarian republic, Nalchik, Kahunskaya street, 61, Dialysis Center of the North-Caucasian Nephrology center, head. Phone: +7-980-750-929, E-mail: tm_aziza@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 01.06.2018

Принята в печать: 27.08.2018

Article received: 01.06.2018

Accepted for publication: 27.08.2018

© М.Е.Стаценко, М.В.Деревянченко, 2018

УДК [616.12-008.331.1 + 616-056.52] : 616.61 + 616.1

Для цитирования: Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Функциональное состояние почек и сердечно-сосудистый риск у больных с артериальной гипертензией и ожирением: роль лептина и адипонектина. Нефрология 2018; 22 (5): 51-57. DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-5-51-57

For citation: Statsenko M.E., Derevyanchenko M.V. Renal function and cardiovascular risk in patients with arterial hypertension and obesity: the role of leptin and adiponektin. Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (5): 51-57 (In Russ.). DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-5-51-57

М.Е. Стаценко, М.В. Деревянченко*

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ РИСК У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ: РОЛЬ ЛЕПТИНА И АДИПОНЕКТИНА

Кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов Волгоградского государственного медицинского университета, Россия

М.Е. Statsenko, M.V. Derevyanchenko

RENAL FUNCTION AND CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND OBESITY: THE ROLE OF LEPTIN AND ADIPONEKTIN

Department of Internal Medicine: Pediatric faculty/Dental faculty Volgograd State Medical University Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: оценить роль лабораторных маркеров ожирения в прогрессировании хронической болезни почек (ХБП) и развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных с артериальной гипертензией (АГ) и ожирением. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** 120 больных с АГ II–III стадий 45–70 лет с недостигнутыми целевыми значениями артериального давления (АД) были разделены на четыре сопоставимые по полу, возрасту, частоте встречаемости курения, длительности АГ, уровню офисного систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) группы в зависимости от индекса массы тела (ИМТ). Проводили физикальное обследование, оценивали функциональное состояние почек, лабораторные маркеры ожирения, анализировали сочетанный риск прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых осложнений. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Отмечено достоверное увеличение уровня протеинурии (ПУ) и альбуминурии (АУ) среди пациентов 3-й и 4-й групп по сравнению с 1-й группой (301,3 [138,1; 691,0] и 305,7 [139,4; 646,9] vs 101,3 [47,9; 116,9] мг/г; 91,0 [65,9; 273,5] и 119,2 [91,0; 291,2] vs 42,2 [41,3; 51,1] мг/г соответственно), а также статистически значимое снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у больных 3-й и 4-й групп в сравнении с больными 1-й группы (63 [59; 73] и 61 [42; 71] vs 72 [64; 98] мл/мин/1,73 м²). Концентрация лептина в сыворотке крови увеличивалась от 1-й к 4-й группе (достоверные различия выявлены между 2-, 3-, 4-й группами в сравнении с 1-й группой и между 4-й группой в сравнении со 2-й группой) в то время как концентрация адипонектина уменьшалась от 1-й к 4-й группе (различия достоверны между 2-, 3-, 4-й группами в сравнении с 1-й группой). Выявлены статистически значимые обратная корреляция между СКФ и концентрацией лептина ($r=-0,42$), прямая корреляция между концентрацией адипонектина и СКФ ($r=0,36$), обратная – между концентрацией адипонектина и ПУ ($r=-0,33$), АУ ($r=-0,24$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Исследование показало статистически значимое прогрессирующее ухудшение функционального состояния почек, а также увеличение сочетанного риска прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ при нарастании ожирения при сопоставимых цифрах САД и ДАД среди изучаемых групп. Выявленные достоверные корреляционные взаимосвязи между параметрами, характеризующими функцию почек, и маркерами ожирения свидетельствуют о важной патогенетической роли лептина и адипонектина в развитии и прогрессировании ХБП у больных с АГ и ожирением.

Ключевые слова: функция почек, ожирение, лептин, адипонектин, сердечно-сосудистый риск, хроническая болезнь почек

ABSTRACT

THE AIM: to evaluate the role of laboratory obesity markers in the progression of chronic kidney disease (CKD) and the development of cardiovascular complications in patients with arterial hypertension (AH) and obesity. **PATIENTS AND METHODS.** 120 patients with AH stage II–III aged from 45 to 70 years with unachieved target blood pressure values (BP) were divided into four comparable in sex, age, frequency of smoking occurrence, hypertension duration, the level of office systolic AD (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) groups depending on the body mass index (BMI). We performed physical examination, evaluated the renal function, laboratory markers of obesity, analyzed the combined risk of CKD progression and the development of cardiovascular complications. **RESULTS.** There was a significant increase in the level of proteinuria (PU) and albuminuria

Стаценко М.Е. 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1. Волгоградский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов. Тел.: 8-(8442) 38-53-57; 53-23-35; E-mail: mestatsenko@rambler.ru

(AU) among the patients in groups 3 and 4 compared with group 1 (301.3 [138.1, 691.0] and 305.7 [139.4, 646.9] vs 101.3 [47.9, 116.9] mg/g; 91.0 [65.9, 273.5] and 119.2 [91.0, 291.2] vs 42.2 [41.3; 51.1] mg/g, respectively), as well as a statistically significant decrease in the glomerular filtration rate (GFR) in patients of groups 3 and 4 compared with patients in group 1 (63,53,73 and 61,22,71 vs 72 [64; 98] mL / min / 1.73 m²). Serum leptin concentration increased from group 1 to group 4 (significant differences were found between groups 2,3,4 in comparison with group 1 and between group 4 in comparison with group 2), while the concentration of adiponectin decreased from group 1 to group 4 (the differences were significant between groups 2,3,4 in comparison with group 1). A statistically significant inverse correlation between GFR and leptin concentration ($r = -0.42$), a direct correlation between the concentration of adiponectin and GFR ($r = 0.36$), the inverse relationship between the concentration of adiponectin and PU ($r = -0.33$), AU ($r = -0.24$) were found. **CONCLUSION.** The study showed a statistically significant progressive deterioration in the renal function, as well as an increase in the combined risk of progression of CKD and the development of cardiovascular complications in AH patients with an increase in obesity with comparable values of office SAP and office DAP among the studied groups. The revealed reliable correlation interrelations between the parameters of renal function and obesity markers testify to the important pathogenetic role of leptin and adiponectin in the development and progression of CKD in patients with AH and obesity.

Keywords: renal function, obesity, leptin, adiponectin, cardiovascular risk, chronic kidney disease

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день ожирение стало одной из наиболее важных медико-социальных проблем в мире в связи с высокой распространенностью и существенными затратами на преодоление его последствий [1]. Оно рассматривается как важнейший фактор риска артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД) 2 типа и других коморбидных состояний, которые приводят к развитию хронической болезни почек (ХБП) [2, 3].

Целью исследования явилась оценка роли лабораторных маркеров ожирения (лептина и адипонектина) в прогрессировании ХБП и развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ и ожирением.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено открытое сравнительное проспективное исследование в параллельных группах: включено 120 больных с АГ II–III стадий в возрасте от 45 до 70 лет с недостигнутыми целевыми значениями артериального давления (АД). За 5–7 дней до рандомизации всем пациентам отменяли антигипертензивные препараты («отмывочный период»). Пациенты были разделены на четыре сопоставимые по полу, возрасту, частоте встречаемости курения, длительности АГ, уровню офисного систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) группы в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) – табл. 1.

Критерии исключения из исследования: злокачественная АГ, острый коронарный синдром и острое нарушение мозгового кровообращения давностью менее 6 мес, гемодинамически значимые пороки сердца и нарушения ритма, СД 1 типа, ожирение III степени, тяжелые заболевания эндокринной системы, помимо СД, клинически выраженная печеночная недостаточность, ХБП 3б стадии и выше, зависимость от алкоголя (при-

ем алкоголя более 30 г/сут), любые другие заболевания, которые могли повлиять на результаты исследования.

Физикальное обследование включало оценку общего состояния, измерение офисного АД на обеих руках по стандартной методике, подсчет частоты сердечных сокращений (ЧСС), антропометрию с расчетом ИМТ, измерение окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ) сантиметровой лентой, а также состава тела методом биоэлектрического импеданса на мониторе «Omron BF-508» – анализировали процент содержания в организме подкожного и висцерального жира. Под абдоминальным ожирением подразумевали $ОТ \geq 102$ см у мужчин и $ОТ \geq 88$ см у женщин, а под висцеральным ожирением – $\geq 9\%$ висцерального жира в организме [4].

Функциональное состояние почек оценивали путем определения протеинурии (ПУ) по соотношению протеинурия/креатинин в утренней порции мочи (пирогалловым красным методом с помощью наборов реагентов для определения белка в моче «Юни-Тест-БМ», ООО «Эйлитон», Россия), экскреции альбумина с мочой – альбуминурии (АУ) по соотношению альбумин/креатинин в утренней порции мочи (иммунотурбидиметрическим методом с помощью наборов «Микроальбумин – 12/22», ОАО «Витал Девелопмент Корпорэйшн», Россия на биохимическом анализаторе Liasys (AMS, Италия)), креатинина крови (методом Яффе при помощи колориметра фотоэлектрического концентрационного «КФК-2-УХЛ 4.2», Россия и набора реактивов «PLIVA-Lachema a.s.», Чехия) с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [5].

Проводили анализ сочетанного риска прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от СКФ и АУ [6].

Таблица 1 / Table 1

**Клинико-демографические показатели включенных
в исследование больных (Me [Q1;Q2])**
**Clinical and demographic indicators of patients included in the study
(Me [Q1;Q2])**

Показатель	1-я группа (нормальная масса тела)	2-я группа (избыточная масса тела)	3-я группа (ожирение I степени)	4-я группа (ожирение II степени)
Число больных, n (%)	30 (25)	30 (25)	30 (25)	30 (25)
Мужчины/женщины, %	40,0/60,0	53,3/46,7	50,0/50,0	46,7/53,3
Возраст, лет	58,0 [52,0; 62,0]	60,0 [53,0; 63,0]	61,0 [57,0; 64,0]	60,0 [55,0; 64,0]
ИМТ, кг/м ²	23,4 [22,0; 24,8]	27,8* [27,2; 29,4]	31,1* [†] [30,4; 32,4]	36,9* ^{§,§,§} [35,4; 37,3]
ОТ/ОБ, у.е.	0,87 [0,76; 0,94]	0,94 [0,81; 0,98]	0,96* [0,89; 0,99]	0,98* [0,88; 1,04]
Доля больных с абдоминальным ожирением, %	0	56,7 [#]	100 ^{#,##}	100 ^{#,##}
Подкожный жир, %	22,0 [19,2; 30,5]	32,1* [24,2; 39,8]	38,4* [31,2; 43,5]	41,4* [35,8; 46,3]
Висцеральный жир, %	7,5 [7,0; 10,0]	10,0* [8,0; 13,0]	13,5* [†] [11,0; 18,0]	21,0* ^{§,§,§} [16,0; 22,0]
Доля больных с висцеральным ожирением, %	33,3	63,3 [#]	100 ^{#,##}	100 ^{#,##}
Курящие, %	26,7	30	23,3	26,7
Длительность АГ, лет	13,0 [10,0; 17,0]	14,0 [11,0; 16,0]	14,0 [11,0; 17,0]	15,0 [10,0; 18,0]
Наличие СД 2 типа, %	0	36,7 [#]	76,7 ^{#,##}	80,0 ^{#,##}
Длительность СД, лет	0	6,0* [6,0; 8,0]	7,0* [6,0; 9,0]	6,0* [5,0; 8,0]
САД _{офисное} , мм рт. ст.	150 [145; 160]	148 [140; 154]	154 [150; 166]	156 [152; 166]
ДАД _{офисное} , мм рт. ст.	91 [90; 100]	92 [90; 102]	94 [94; 104]	92 [90; 100]
ЧСС, уд/мин	66,5 [58; 76]	73,0 [69; 79]	73,0 [72; 81]	72,0 [60; 80]

* Достоверность различий в сравнении с 1-й группой при $p < 0,017$; [†] достоверность различий между 2-й и 3-й группами при $p_{2-3} < 0,0085$; [§] достоверность различий между 2-й и 4-й группами при $p_{2-4} < 0,0085$; ** достоверность различий между 3-й и 4-й группами при $p_{3-4} < 0,0085$; [#] достоверность различий дихотомических показателей в сравнении с 1-й группой при $p < 0,05$; ^{##} достоверность различий дихотомических показателей в сравнении со 2-й группой при $p < 0,05$.

Оценивали лабораторные маркеры ожирения: уровень лептина (наборы «Leptin, Diagnostics Biochem», Канада) и адипонектина (наборы «Adiponectin, Mediagnost, GmbH», Германия) сыворотки крови определяли с помощью «сэндвич»-варианта твердофазного иммуноферментного метода на анализаторе «Униплан», Россия.

Статистический анализ результатов проводили с использованием пакета встроенных функций программы «Microsoft Excel 2010» и программы «STATISTICA 10.0» («StatSoft Inc», США). Нормальность распределений показателей оценивали по критерию Шапиро–Уилка. Критерию нормальности не соответствовал ни один из исследуемых показателей. Данные представлены в виде Me[Q1;Q2], где Me – медиана, [Q1;Q2] – 25 и 75 процентиля соответственно, для качественных величин – частоты встречаемости (%). Множественное сравнение признаков независимых выборок проводили с помощью критерия Краскела–Уоллиса. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий отвергали при $p < 0,05$. При наличии достоверных различий по критерию Краскела–Уоллиса использовали попарное сравнение групп по Манну–Уитни. Статистически

значимыми считали различия при $p < 0,017$ при сравнении с контрольной 1-й группой и $p < 0,0085$ при сравнении остальных групп между собой. В случае дихотомических показателей статистическая значимость различий долей оценивалась с использованием точного метода Фишера. Для оценки статистики связей проводили корреляционный анализ по Спирмену. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (2008 г.), трехсторонним соглашением по Надлежащей Клинической Практике (ICH GCP), Конституцией РФ, Федеральным законом Российской Федерации № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 г.

Проведение клинического исследования одобрено Региональным Этическим комитетом – протокол одобрения № 192 – 2014 от 11.03.2014 г. Информированное согласие было получено у участников исследования до начала выполнения любых процедур исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты достоверно различались не только по ИМТ, но и % подкожного жира – он был ниже в 1-й группе по сравнению со 2-, 3-й и 4-й группами (22,0 vs 32,1, 38,4, 41,4% соответственно). Содержание висцерального жира нарастало от 1-й к 4-й группе (различия между всеми группами статистически значимы) – табл. 1. Отмечены достоверный рост соотношения ОТ/ОБ у больных 3-й и 4-й групп по сравнению с больными 1-й группы (0,96 и 0,98 vs 0,87 соответственно) и увеличение частоты встречаемости СД 2 типа – см. табл. 1. Обращал на себя внимание высокий процент выявления абдоминального ожирения в группе больных с избыточной массой тела – 56,7% и висцерального ожирения: 33,3% среди лиц с нормальным ИМТ и 63,3% среди лиц с избыточной массой тела.

При анализе функционального состояния почек – табл. 2 – отмечено достоверное увеличение уровня ПУ и АУ среди пациентов 3-й и 4-й группы по сравнению с 1-й группой (301,3 [138,1; 691,0] и 305,7 [139,4; 646,9] vs 101,3 [47,9; 116,9] мг/г; 91,0 [65,9; 273,5] и 119,2 [91,0; 291,2] vs 42,2 [41,3; 51,1]

мг/г соответственно), а также статистически значимое снижение СКФ у больных 3-й и 4-й групп в сравнении с больными 1-й группы (63 [59; 73] и 61 [42; 71] vs 72 [64; 98] мл/мин/1,73 м²).

С увеличением ИМТ частота выявления лиц с более тяжелыми стадиями ХБП достоверно увеличивалась – см. табл. 2.

Анализ сочетанного риска прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых осложнений показал статистически значимый рост очень высокого риска при сравнении больных 3-й и 4-й групп и больных 1-й и 2-й групп (20 vs 0%) – табл. 3.

Концентрация лептина в сыворотке крови увеличивалась от 1-й к 4-й группе (достоверные различия выявлены между 2-, 3-, 4-й группами в сравнении с 1-й группой и между 4-й группой в сравнении со 2-й группой) в то время как концентрация адипонектина наоборот уменьшалась от 1-й к 4-й группе (различия достоверны между 2-, 3-, 4-й группами в сравнении с 1-й группой) – табл. 4.

При проведении корреляционного анализа были выявлены высокодостоверная прямая взаи-

Таблица 2 / Table 2

Функциональное состояние почек включенных в исследование больных (Ме [Q1;Q2]) Functional state of the kidneys included in the study patients (Me [Q1;Q2])

Показатель	1-я группа (нормальная масса тела)	2-я группа (избыточная масса тела)	3-я группа (ожирение I степени)	4-я группа (ожирение II степени)
ПУ, мг/г	101,3 [47,9; 116,9]	204,7 [112,4; 221,2]	301,3* [138,1; 691,0]	305,7* [139,4; 646,9]
АУ, мг/г	42,2 [41,3; 51,1]	55,3 [44,9; 81,3]	91,0* [65,9; 273,5]	119,2* [91,0; 291,2]
СКФ (СКД-ЕР), мл/мин/1,73 м ²	72 [64; 98]	68 [59; 82]	63* [59; 73]	61* [42; 71]
ХБП 1 стадии, %	20	0 [#]	0 [#]	0 [#]
ХБП 2 стадии, %	80	60 [#]	60 [#]	56,7 [#]
ХБП 3а стадии, %	0	40 [#]	23,3 ^{*,##}	20 ^{*,##}
ХБП 3б стадии, %	0	0	16,7 [#]	23,3 [#]

* Достоверность различий в сравнении с 1-й группой при $p < 0,017$; # достоверность различий дихотомических показателей в сравнении с 1-й группой при $p < 0,05$; ## достоверность различий дихотомических показателей в сравнении со 2-й группой при $p < 0,05$.

Таблица 3 / Table 3

Оценка сочетанного риска прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от СКФ и АУ включенных в исследование больных Assessment of the combined risk of CKD progression and development of cardiovascular complications depending on GFR and ahalbuminuria of patients included in the study

Показатель	1-я группа (нормальная масса тела)	2-я группа (избыточная масса тела)	3-я группа (ожирение I степени)	4-я группа (ожирение II степени)
Низкий риск, %	20	20 [#]	0*	0*
Умеренный риск, %	80	66,7	60*	43,3*
Высокий риск, %	0	13,3	20*	36,7*
Очень высокий риск, %	0	0 [#]	20 ^{*,#}	20*

* Достоверность различий в сравнении с 1-й группой при $p < 0,05$; # достоверность различий в сравнении с 4-й группой при $p < 0,05$.

Таблица 4 / Table 4

Маркеры ожирения у больных, включенных в исследование (Me [Q1;Q2])**Markers of obesity in patients included in the study (Me [Q1;Q2])**

Показатель	1-я группа (нормальная масса тела)	2-я группа (избыточная масса тела)	3-я группа (ожирение I степени)	4-я группа (ожирение II степени)
Лептин, нг/мл	9,9 [6,9; 16,4]	21,6* [11,0; 36,3]	29,2* [15,7; 53,8]	38,4*§ [22,0; 59,5]
Адипонектин, нг/мл	29,9 [27,5; 44,1]	15,6* [8,8; 26,2]	14,1* [10,2; 18,6]	12,9* [7,3; 18,3]

* Достоверность различий в сравнении с 1-й группой при $p < 0,017$; § достоверность различий между 2-й и 4-й группами при $p_{2-4} < 0,0085$.

мосьвязь между концентрацией лептина и ИМТ ($r=0,52$, $p<0,05$) и обратная – между концентрацией адипонектина и ИМТ ($r=-0,51$, $p<0,05$).

Процент подкожного жира более тесно связан с уровнем лептина сыворотки ($r=0,87$, $p<0,05$), чем с уровнем адипонектина ($r=-0,26$, $p<0,05$), в то время как процент висцерального жира более сильно коррелирует с адипонектином ($r=-0,48$, $p<0,05$).

При оценке взаимосвязей между лабораторными маркерами ожирения и функциональным состоянием почек выявлены статистически значимые обратная корреляция между СКФ и концентрацией лептина ($r=-0,42$, $p<0,05$), прямая корреляция между концентрацией адипонектина и СКФ ($r=0,36$, $p<0,05$), обратная – между концентрацией адипонектина и ПУ ($r=-0,33$, $p<0,05$), АУ ($r=-0,24$, $p<0,05$).

Обнаружены взаимосвязи между сочетанным риском прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых осложнений и уровнем лептина ($r=0,54$, $p<0,05$), а также адипонектина ($r=0,22$, $p<0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

С увеличением ИМТ закономерно возрастал процент подкожного и висцерального жира, соотношение ОТ/ОБ и, как следствие, – достоверное увеличение процента встречаемости больных с СД 2 типа в связи с формированием инсулинорезистентности (ИР). В более ранних наших работах мы указывали на наличие прямых высокодостоверных сильных корреляционных связей между уровнем висцерального жира в организме и расчетными индексами, характеризующими степень выраженности ИР [7]. Рост ИР и сопряженное с ним повышение кардиоваскулярных и почечных рисков у больных с ожирением связаны со снижением и последующей потерей чувствительности к инсулину, мембранные рецепторы которого расположены в жировой ткани [8–11].

Практическая значимость выявления высокого процента больных с абдоминальным ожирением в

группе больных с избыточной массой тела и висцеральным ожирением в группе лиц с нормальным и избыточным ИМТ заключается в необходимости оценки не только ИМТ при диагностике ожирения, но и значений ОТ, соотношения ОТ/ОБ, а также содержания висцерального жира в организме.

В предыдущих исследованиях мы подробно рассматривали механизмы воздействия на почки избыточной массы тела и ожирения, показали связь между параметрами висцерального ожирения и функциональным состоянием почек у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [7].

Сегодня жировую ткань рассматривают как активный эндокринный орган, который не только содержит рецепторы значительного числа гормонов, но и сам продуцирует более 50 пептидных гормонов-адипоцитокинов [12]. Часть из них обладают защитными свойствами, а другая часть способны запускать патогенетические механизмы, приводящие к повреждению органов-мишеней. Современным медицинским сообществом широко обсуждается роль лептина и адипонектина, в основном секретируемых адипоцитами. Имеются данные о возможности активации лептина симпатической нервной системы при ожирении [13]. В дополнение к хронической гиперлептинемии вследствие резистентности тканей к лептину локальный синтез ангиотензиногена адипоцитами и гиперинсулинемия способствуют развитию и прогрессированию АГ при ожирении и ХБП [14, 15]. Кроме того, увеличение почками канальцевой экспрессии Na-K-АТФазы и сниженный ответ на натрийуретические гормоны при ожирении приводят к задержке соли и воды [16]. Гломерулярная гиперфилтрация из-за системной объемной нагрузки и гипертензии способствует мезангиальной клеточной пролиферации и прогрессирующему фиброзу почек [14].

Влияние гиперлептинемии на почку может способствовать развитию и/или прогрессированию ХБП в селективных состояниях резистентности, таких как ожирение или СД 2-го типа. Механизмы повреждения почек, вероятно, являются

результатом избыточных и нежелательных гемодинамических влияний, а также профибротических эффектов лептина [15].

Адипонектин является противовоспалительным адипокином и сенситизатором инсулина [17, 18]. При проведении корреляционного анализа обнаружены более тесные взаимосвязи функционального состояния почек с уровнем адипонектина по сравнению с уровнем лептина. Полученные нами результаты сопоставимы с данными зарубежных коллег. Имеются работы, в которых показано, что увеличение уровня адипонектина приводит к уменьшению альбуминурии, гломерулярной гипертрофии и снижению воспалительной реакции в ткани почек [17, 18]. Ренозащита адипонектином связана с улучшением эндотелиальной дисфункции, снижением окислительного стресса и усилением экспрессии синтазы эндотелиального оксида азота за счет активации аденозиновой 5'-монофосфат-активированной протеинкиназы с помощью AdipoR1 и активации рецептора пролифератором пероксисом (PPAR) - α сигнальным путем AdipoR2 [17]. В свою очередь снижение уровня АУ и ПУ приводит не только к замедлению прогрессирования ХБП, но и снижению риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ и ожирением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы выявили статистически значимое прогрессирующее ухудшение функционального состояния почек, а также увеличение сочетанного риска прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ при нарастании ожирения при сопоставимых цифрах САД_{офисное} и ДАД_{офисное} среди изучаемых групп. Выявленные достоверные корреляционные взаимосвязи между параметрами, характеризующими функцию почек и маркерами ожирения, свидетельствуют о важной патогенетической роли лептина и адипонектина в развитии и прогрессировании ХБП у больных с АГ и ожирением. Необходимы работы, в которых будет оценено функциональное состояние почек во взаимосвязи с лабораторными маркерами ожирения на фоне снижения массы тела и лекарственной коррекции АГ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Шляхто ЕВ, Недогода СВ, Конради АО. Национальные клинические рекомендации «Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний». СПб., 2017;1-164 [Shlyakhto EV, Nedogoda SV, Konradi AO. National clinical recommendations «Diagnosis, treatment,

prevention of obesity and associated diseases». St. Petersburg, 2017;1-164]

2. World Health Organization Media Centre. Obesity and overweight. Fact sheet no Geneva: World Health Organization; 2013.

3. Hall ME, do Carmo JM, da Silva AA et al. Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2014;18(7):75-88. Doi: 10.2147/IJNRD.S39739

4. Недогода СВ, Барыкина ИИ, Саласюк АС. Национальные клинические рекомендации по ожирению: концепция и перспективы. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета* 2017; 1 (61):134-140 [Nedogoda SV, Barykina IN, Salasyuk AS. National clinical recommendations for obesity: concept and perspectives. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* 2017; 1 (61):134-140]

5. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604-612

6. Рабочая группа Российского кардиологического общества, Научного общества нефрологов России, Российской ассоциации эндокринологов, Российского медицинского общества по артериальной гипертонии, Национального общества по изучению атеросклероза, Российского научного медицинского общества терапевтов. Национальные рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. *Российский кардиологический журнал* 2014; 8(112): 7-37 [Russian National Guidelines. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategy. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal* 2014; 8 (112): 7-37].

7. Стаценко МЕ, Деревянченко МВ, Шилина НН и др. Функциональное состояние почек у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ожирением. *Нефрология* 2016;20(5):43-49 [Statsenko ME, Derevyanchenko MV, Shilina NN i dr. Renal function in patients with cardiovascular disease and obesity. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2016;20(5):43-49. (In Russ)]

8. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005;366:1640-1649

9. Britton KA, Massaro JM, Murabito JM et al. Body fat distribution, incident cardiovascular disease, cancer, and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:921-925

10. Стаценко МЕ, Деревянченко МВ, Пастухова ОР. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на суточный профиль артериального давления и показатели метаболизма у больных сахарным диабетом 2 типа. *Кардиология* 2014;54(11):20-24 [Statsenko ME, Derevyanchenko MV, Pastuhova OR. Effect of combined antihypertensive therapy on circadian blood pressure profile and metabolic parameters in patients with type 2 diabetes. *Kardiologiya* 2014; 54 (11): 20-24]

11. Стаценко МЕ, Деревянченко МВ. Кардионефропротекция – важнейшая задача антигипертензивной терапии у больных сахарным диабетом 2 типа. *Кардиология* 2015;55(8):43-48 [Statsenko ME, Derevyanchenko MV. Cardio-nephroprotection is the most important task of antihypertensive therapy in patients with type 2 diabetes. *Kardiologiya* 2015; 55 (8): 43-48]

12. Стаценко МЕ, Туркина СВ, Тыщенко ИА и др. Висцеральное ожирение как маркер риска мультиорганного поражения. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета* 2017; 1(61):10-15 [Statsenko ME, Turkina SV, Tyshchenko IA. Visceral obesity as a marker of multi-organ damage risk. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* 2017; 1 (61): 10-15]

13. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA et al. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res* 2015;116(6):991-1006. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305697

14. Chalmers L, Kaskel FJ, Bangbala O. The role of obesity and its biochemical correlates in the progression of chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006;13:352-364

15. Nasrallah MP, Ziyadeh FN. Overview of the physiology and pathophysiology of leptin with special emphasis on its role in the

kidney. *Semin Nephrol* 2013 33(1):54-65. Doi: 10.1016/j.seminephrol.2012.12.005

16. Beltowski J. Leptin and the regulation of renal sodium handling and renal Na-transporting ATPases: role in the pathogenesis of arterial hypertension. *Curr Cardiol Rev* 2010;6:31-40

17. Zha D, Wu X, Gao P. Adiponectin and Its Receptors in Diabetic Kidney Disease: Molecular Mechanisms and Clinical Potential. *Endocrinology* 2017 158(7):2022-2034. Doi: 10.1210/en.2016-1765

18. Christou GA, Kiortsis DN. The role of adiponectin in renal physiology and development of albuminuria. *J Endocrinol* 2014 221(2):R49-61

Сведения об авторах:

Проф. Стаценко Михаил Евгеньевич, д-р мед. наук
400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1. Волгоградский государственный медицинский университет, проректор по научной работе, заведующий кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов. Тел.: 8-(8442) 38-53-57; 53-23-35; E-mail: mestatsenko@rambler.ru

Prof. M. E. Statsenko, MD, PhD, DmedSci.

Affiliations: 400131, Russia, Volgograd, Pavshih Bortscov sqr., 1, Volgograd State Medical University, Vice-Rector for Research,

Department of Internal Medicine: Pediatric faculty / Dental faculty, Head. Phone: 8-(8442) 38-53-57; 53-23-35, E-mail: mestatsenko@rambler.ru

Доц. Деревянченко Мария Владимировна, канд. мед. наук
400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1. Волгоградский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов. Тел.: 8-902-386-69-40; E-mail: derevjanchenko@gmail.com.

Associate professor Mariya V. Derevyanchenko, MD, PhD

Affiliations: 400131, Russia, Volgograd, Pavshih Bortscov sqr., 1, Volgograd State Medical University, Department of Internal Medicine: Pediatric faculty / Dental faculty. Phone: 8-902-386-69-40; E-mail: derevjanchenko@gmail.com

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 20.04.2018

Принята в печать: 27.08.2018

Article received: 20.04.2018

Accepted for publication: 27.08.2018

© И.А.Васильева, А.В.Смирнов, 2018

УДК 616.61-008.64-036.12-085.38-092.11 (025)

Для цитирования: Васильева И.А., Смирнов А.В. Оценка качества жизни больных на гемодиализе при помощи опросника KDQOL-SF™. Нефрология 2018; 22 (5): 58-63. DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-5-58-63

For citation: Vasiljeva I.A., Smirnov A.V. Evaluation of quality of life in hemodialysis patients using the KDQOL-SF™ questionnaire. Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (5): 58-63 (In Russ.). DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-5-58-63

И.А. Васильева^{1,}, А.В. Смирнов^{1,2}*

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ ПРИ ПОМОЩИ ОПРОСНИКА KDQOL-SF™

¹Научно-исследовательский институт нефрологии Научно-клинического исследовательского центра Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, ²кафедра пропедевтики внутренних болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

I.A. Vasiljeva¹, A.V. Smirnov^{1,2}

EVALUATION OF QUALITY OF LIFE IN HEMODIALYSIS PATIENTS USING THE KDQOL-SF™ QUESTIONNAIRE

¹Research Institute of Nephrology, Scientific and Clinical Research Center, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; ²Department of Propaedeutics of Internal diseases, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: оценить качество жизни (КЖ) больных, находящихся на лечении гемодиализом (ГД), при помощи опросника Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SF™), включающего специфические для диализной терапии разделы. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** При помощи опросника KDQOL-SF обследовали 192 больных, находившихся на лечении ГД. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Показано, что больных на ГД отличает низкая удовлетворенность трудоустройством – 0,0 [0,0–50,0] (Me[IQR]) по шкале «трудоустройства». Установлен низкий балл по шкале «бремя заболевания почек» – 31,3 [18,8–50,0]. Наиболее высокие оценки получены по шкалам «когнитивных функций» – 86,9 [66,7–93,3], «качества социального взаимодействия» – 80,0 [66,7–93,3], «социального функционирования» – 62,5 [50,0–87,5], «психического здоровья» – 60,8±18,1 (M±SD). Среди наиболее значимых стресс-факторов – ограниченная возможность путешествовать и ограничения в потреблении жидкости (74 и 66% больных соответственно). Наиболее часты жалобы на мышечные боли (50% больных), повышенную утомляемость (45%), головокружение (44%), зуд (41%), одышку (40%), сухость кожи (34%). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Опросник KDQOL-SF, заполнение которого занимает не более 15–20 мин, дает важную информацию о лимитированных возможностях и наиболее актуальных потребностях диализных пациентов.

Ключевые слова: качество жизни, гемодиализ, KDQOL-SF

ABSTRACT

THE AIM. To assess quality of life (QOL) of hemodialysis (HD) patients using the Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SFTM) questionnaire including specific for dialysis therapy sections. **PATIENTS AND METHODS.** The KDQOL-SF questionnaire was administered to 192 HD patients. **RESULTS.** It was shown that HD patients experienced low satisfaction with the employment – 0,0 [0,0–50,0] (Me[IQR]) on the scale of «work status». A low score on the scale of "burden of kidney disease" was registered – 31,3 [18,8–50,0]. The highest scores were obtained on the scales of «cognitive functioning» 86,9 [66,7–93,3], «quality of social interaction» – 80,0 [66,7–93,3], «social functioning» – 62,5 [50,0–87,5], mental health – 60,8±18,1 (M±SD). Among the most significant stress factors – limited ability to travel and fluid restriction (74% and 66% of patients, respectively). The most bothersome problems were muscle soreness (50% patients), fatigue (45%), dizziness (44%), itchy skin (41%), shortness of breath (40%), dry skin (34%). **CONCLUSION.** The KDQOL-SFTM questionnaire which takes about 20 minutes to complete provides important information about the limited opportunities and major concerns of dialysis patients.

Keywords: quality of life, hemodialysis, KDQOL-SF

ВВЕДЕНИЕ

Качество жизни (КЖ) пациента служит одним из важных критериев эффективности лечебно-

реабилитационных мероприятий. Показатели КЖ позволяют составить представление о том, считает ли больной свою жизнь полноценной, и, если нет, то какова степень неудовлетворенности жизнью. Для оценки связанного со здоровьем КЖ широко используются так называемые общие опросники [1–3], которые позволяют составить представление об основных аспектах КЖ паци-

*Васильева И.А. 197022, Россия, Санкт-Петербург; ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии Научно-клинического исследовательского центра, лаборатория почечной недостаточности. Тел.: (812) 338-69-34; E-mail: ira707@yandex.ru

ентов определенной нозологии, проводить сравнения со здоровой популяцией и с различными группами больных. Специальные опросники, предназначенные только для пациентов с конкретным заболеванием или для группы болезней, позволяют уловить специфическое влияние определенного заболевания на КЖ пациентов, полнее охарактеризовать проблемные сферы жизни больных, сопоставить эффективность различных видов терапии. Наиболее полезным для практического применения представляется такой инструмент для измерения КЖ, который бы включал и общие для различных болезней характеристики КЖ, и специфические для конкретного заболевания параметры. Применительно к нефрологии таким инструментом, сочетающим в себе черты общего и специального опросника, является Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SF™) – методика, позволяющая дать всестороннюю оценку качества жизни больных, получающих диализную терапию [4, 5]. В НИИ нефрологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова была разработана русскоязычная версия опросника [6], которая была одобрена авторами методики (KDQOL Working Group). Культурная и языковая адаптация опросника была выполнена в соответствии с международными рекомендациями.

Цель исследования – оценить КЖ больных на гемодиализе (ГД) при помощи опросника KDQOL-SF™, включающего специфические для диализных больных разделы.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 192 больных, получавших лечение на отделении хронического ГД НИИ нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. 58% от общего числа обследованных составили мужчины, средний возраст – 51,6±13,0 лет, медиана длительности лечения ГД – 52 (17–115) мес. В исследование были включены пациенты, находившиеся на лечении ГД не менее 3 мес.

KDQOL-SF™, версия 1.3, включает 36 вопросов из SF-36 (общие вопросы для измерения КЖ независимо от вида заболевания), 43 вопроса, отражающие специфику диализной терапии, и один вопрос, позволяющий дать оценку состояния здоровья в целом. Опросник включает следующие восемь основных шкал, предназначенных специально для больных на диализе: «симптомы/проблемы», «влияние заболевания почек на повседневную деятельность», «время заболева-

ния почек», «трудовой статус», «когнитивные функции», «качество социального взаимодействия», «сексуальные функции», «сон». Четыре дополнительные шкалы направлены на оценку удовлетворенности социальной поддержкой, поддержкой со стороны диализного персонала, удовлетворенности пациента качеством медицинской помощи и самооценку состояния здоровья в целом. «Сырые» оценки по каждой шкале опросника KDQOL-SF™ переводятся в стандартные, так что оценка каждой сферы жизни производится в баллах от 0 до 100: чем выше балл, тем лучше КЖ.

Статистический анализ выполнен с применением пакета прикладных программ «STATISTICA v. 10.0» («StatSoft Inc», США). Учитывая, что распределение части показателей КЖ отличалось от нормального, в таблице приведены средние значения, стандартные отклонения, медианы и интерквартильный размах. В статье также представлены данные о частоте встречаемости различных жалоб пациентов.

Для попарного сравнения независимых групп использовали критерий Манна–Уитни. Анализ корреляционных взаимоотношений осуществлялся с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 приведены показатели шкал опросника KDQOL-SF™. Из числа шкал, предназначенных для диализных больных, наиболее низкое значение отмечено по шкале «трудового статуса» (0,0 [0,0–50,0]), наиболее высокое – по шкале «когнитивных функций» (86,9 [66,7–93,3]). Следует отметить, что по шкале «сексуальных функций» количественно оцениваются только ответы пациентов, указавших на наличие сексуальных контактов за последние 4 нед. Таких больных было 57 человек, что составляет 30% от общего числа обследованных (см. табл. 1). Поэтому показатель 87,5 [75,0–100,0] не свидетельствует о высокой степени удовлетворенности этой сферой в рамках всей выборки пациентов.

В табл. 2 представлены результаты опроса ГД больных о том, насколько в течение последнего месяца их беспокоили различные симптомы и ограничения. Эти данные получены при анализе ответов на вопросы шкал «симптомы/проблемы» и «влияние заболевания почек на повседневную деятельность». Чаще всего больные предъявляли жалобы на мышечные боли (50% больных это

Таблица 1 / Table 1

Показатели шкал KDQOL-SF 1.3 у больных на гемодиализе
Scale indicators KDQOL-SF 1.3 in patients on hemodialysis

Шкалы опросника KDQOL-SF 1.3	M±SD	Me (IQR)
<i>Шкалы, предназначенные для диализных больных</i>		
Симптомы/проблемы (n=192)	73,0±14,5	72,9 (62,5–85,4)
Влияние заболевания почек на повседневную деятельность (n=192)	66,9±19,5	71,9 (53,1–81,3)
Бремя заболевания почек (n=192)	36,3±22,2	31,3 (18,8–50,0)
Трудовой статус (n=192)	31,0±42,1	0,0 (0,0–50,0)
Когнитивные функции (n=192)	80,9±16,5	86,9 (66,7–93,3)
Качество социального взаимодействия (n=192)	79,0±16,6	80,0 (66,7–93,3)
Сексуальные функции (n=57)	81,1±22,5	87,5 (75,0–100,0)
Сон (n=192)	57,4±19,3	57,5 (42,5–72,5)
Социальная поддержка (n=192)	69,1±25,9	66,7 (50,0–83,3)
Поддержка со стороны диализного персонала (n=192)	67,0±19,4	75,0 (62,5–75,0)
Удовлетворенность медицинской помощью (n=192)	53,8±20,9	50,0 (33,3–66,7)
<i>Общие шкалы связанного со здоровьем КЖ (SF-36)</i>		
ФФ (n=192)	56,0±28,2	60,0 (35,0–80,0)
РФФ (n=192)	32,2±41,1	0,0 (0,0–75,0)
Б (n=192)	60,5±28,0	57,5 (43,8–87,5)
ОЗ (n=192)	36,2±15,9	35,0 (25,0–45,0)
Э (n=192)	47,3±19,1	45,0 (35,0–60,0)
СФ (n=192)	62,2±27,5	62,5 (50,0–87,5)
РЭФ (n=192)	65,5±43,7	100,0 (0,0–100,0)
ПЗ (n=192)	60,8±18,1	64,0 (48,0–76,0)
Оценка состояния здоровья в целом (n=192)	46,4±16,1	50,0 (40,0–50,0)

Примечание. ФФ – физическое функционирование, способность выдерживать физические нагрузки; РФФ – ролевое физическое функционирование (характеризует влияние физического состояния на повседневную деятельность); Б – интенсивность боли и влияние боли на повседневную деятельность; ОЗ – общее состояние здоровья; Э – общая активность, энергичность; СФ – социальное функционирование; РЭФ – ролевое эмоциональное функционирование (характеризует влияние эмоционального состояния на повседневную деятельность); ПЗ – психическое здоровье. М – средняя арифметическая, SD – стандартное отклонение, Me – медиана, IQR – интерквартильный размах.

беспокоило умеренно, довольно сильно или очень сильно) и утомляемость (45%). Также достаточно часто беспокоили пациентов приступы слабости или головокружения (44%), кожный зуд (41%), одышка (40%), сухость кожи (34%). Относительно редки были проблемы с артериовенозной фистулой (79% больных это обстоятельство совсем не беспокоило в течение последнего месяца). Отсутствие аппетита совсем не беспокоило 54% пациентов, жалоб на тошноту или расстройство желудка не было у 50%. По полученным данным, наиболее значимым стресс-фактором является ограниченная возможность путешествовать (74% больных испытывали умеренное, сильное или очень сильное беспокойство по этому поводу). 66% пациентов сообщили о психотравмирующем влиянии ограничений в потреблении жидкости. Наименее значимы зависимость от медперсонала (совсем не беспокоила 56% больных), влияние болезни на половую жизнь и на внешность (совсем не беспокоило 60% и 54% соответственно). Способность выполнять домашнюю работу совсем не ограничена у 40%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Самое низкое значение было зарегистрировано по шкале «трудовой статус», а самое высокое – по шкале «когнитивные функции», что указывает на низкую степень удовлетворенности трудоустройством и достаточно высокую степень удовлетворенности состоянием когнитивных функций (внимания, мышления, скорости реагирования). Аналогичные тенденции были отмечены в выборке больных из США [7], а также в работах российских, румынских и бразильских исследователей [8–11]. Очевидно, высокие баллы по шкале когнитивных функций свидетельствуют об эффективном лечении психоорганического синдрома, свойственного больным на ГД. В литературных источниках 1970–1980-х годов описаны признаки диализной деменции с грубыми нарушениями речи, мышления, памяти, концентрации внимания, координации [12]. Отчасти эти нарушения были связаны с алюминиевой интоксикацией из-за отсутствия очистки воды в ГД отделениях и с широким использованием гидроокиси алюминия для уменьшения гиперфосфатемии. В

Таблица 2 / Table 2

**Распространенность различных симптомов и стресс-факторов,
связанных с лечением ГД (%)**

**Prevalence of various symptoms and stressors associated
with treatment of HD (%)**

Симптом/ стресс-фактор	Совсем не беспокоило	Слегка беспокоило	Умеренно беспокоило	Довольно сильно беспокоило	Очень сильно беспокоило
Мышечные боли	28	22	29	15	6
Боль в груди	49	25	19	6	1
Судороги	47	28	15	6	4
Кожный зуд	40	19	19	15	7
Сухость кожи	40	26	21	6	7
Одышка	36	24	28	9	3
Приступы слабости или головокружения	23	32	26	15	3
Отсутствие аппетита	54	22	16	6	2
Утомление, упадок сил	24	31	31	11	3
Онемение кистей или стоп	43	21	18	10	7
Тошнота или расстройство желудка	50	26	18	3	4
Проблемы с фистулой	79	10	7	3	2
Ограничения в потреблении жидкости	18	16	31	22	13
Необходимость соблюдать диету	43	21	29	5	3
Сниженная способность выполнять домашнюю работу	40	20	22	11	6
Ограниченная возможность путешествовать	17	8	20	21	33
Зависимость от медперсонала	56	18	21	6	8
Стресс или волнения, связанные с болезнью	39	29	21	9	3
Влияние болезни на половую жизнь	60	13	17	5	6
Влияние болезни на внешность	54	17	15	5	9

работах конца 1980–1990-х годов более характерным для ГД-больных считается астенический вариант психоорганического синдрома (или, как принято называть в зарубежной литературе, минимальная мозговая дисфункция) с умеренным снижением показателей внимания, кратковременной памяти, аналитико-синтетических способностей, зрительно-моторной координации [13]. По-видимому, современные технические методы проведения ГД, а также применение психофармакологических средств позволяют обеспечить достаточную сохранность когнитивных функций у пациентов. Ушла в прошлое диализная деменция, удастся успешно справляться и с проявлениями психоорганического синдрома.

При оценке трудового статуса учитывается, работал ли пациент в течение последних 4 нед, и позволяет ли, с точки зрения больного, состояние его здоровья работать. По данным проведенных нами исследований, из числа специфических для диализа шкал опросника KDQOL-SF балл по шкале трудового статуса был самым низким (см. табл. 1), а среди ГД-больных трудоспособного возраста доля работающих составляет лишь 30% [14]. Аналогичные тенденции были зарегистрированы и в работах исследователей из США [5], Румынии

[10], Нидерландов [15], Саудовской Аравии [16], Бразилии [11]. Показано, что существенное влияние на трудовую занятость ГД-пациентов оказывают факторы психологического и социального характера. Так, например, одним из наиболее значимых независимых предикторов трудовой занятости этих пациентов является уровень образования: трудоустроены больные с высшим образованием в 11 раз выше, чем лиц со средним или средним специальным образованием [17]. Имеющие высшее образование больные работали в 57% случаев; пациенты со средним или средним специальным образованием – только в 10% ($p < 0,0001$) [17]. У работающих пациентов существенно выше все без исключения показатели КЖ [14]. Можно предположить, что наличие интереса к жизни, психическое благополучие и удовлетворенность жизнью создают предпосылки для трудовой активности. С другой стороны – наличие работы, творческая самореализация и материальное благополучие способствуют формированию ощущения полноценности жизни.

Результаты исследования предоставляют информацию об основных симптомах и стресс-факторах, актуальных для больных при лечении диализом (см. табл. 2). Больше всего беспокоят

пациентов мышечные боли, повышенная утомляемость, головокружение, зуд, одышка, сухость кожи. Среди наиболее значимых стресс-факторов – ограниченная возможность путешествовать и ограничения в потреблении жидкости. Эти данные частично совпадают с результатами, полученными исследователями из США: основные жалобы диализных пациентов связаны, по данным американских авторов, с низким энергетическим уровнем, нехваткой сил, диетой и ограничениями водно-питьевого режима [4].

Обращает на себя внимание низкий балл по шкале «бремя заболевания почек» у больных на ГД (см. табл. 1). В этой шкале пациентам предлагается оценить по пятибалльной шкале, насколько верным по отношению к ним представляются следующие утверждения: «Заболевание почек очень мешает мне жить полноценной жизнью», «Заболевание почек отнимает у меня слишком много времени», «Я чувствую себя очень расстроенным, когда сталкиваюсь с конкретными проявлениями своего заболевания», «Я чувствую, что стал обузой для своей семьи». В исследованиях А.Ю. Земченкова и соавт. [8], М.И. Крыловой и соавт. [9], М.С. Cavalcante и соавт. [11] этот показатель также был одним из самых низких из числа специфических для ГД шкал. В международном исследовании DOPPS [7] отмечена аналогичная тенденция: в Японии среднее значение по этой шкале составило 28,6, в США – 40,8, в объединенной выборке европейских стран, включавшей Францию, Германию, Италию, Испанию и Великобританию, – 35,4. Ниже этого уровня были только значения по шкале трудового статуса. После проведения авторами исследования DOPPS коррекции на социально-демографические переменные, сопутствующую патологию, осложнения, уровень гематокрита, длительность ГД-терапии отмеченная тенденция сохранилась. В числе потенциальных причин обнаруженных различий между странами по этому показателю эти исследователи указывают на различия в системе организации медицинской помощи и культуральные различия [7].

Анализируя показатели общих шкал связанного со здоровьем КЖ, хотелось бы отметить достаточно высокие баллы по шкалам психосоциальной составляющей КЖ: психическое здоровье, влияние эмоционального состояния на повседневную деятельность, социальное функционирование (см. табл. 1). Высокий балл зарегистрирован и по шкале качества социального взаимодействия, входящей в состав специфических для диализа шкал (см. табл. 1). Полученный в данном

исследовании показатель психического здоровья ($60,8 \pm 18,1$ – табл. 1) очень близок к данным нашего предыдущего исследования, проведенного на другой выборке из 753 пациентов на ГД [14]. Причем, в предыдущем исследовании показатель удовлетворенности ГД-пациентов своим психическим здоровьем (ПЗ) даже превысил нормативные данные ($61,3 \pm 18,0$ против $58,0 \pm 16,4$, $p < 0,0001$). Мы предположили, что удовлетворенность исследованной категории больных своим эмоциональным состоянием, психологическим настроением является проявлением хороших адаптационных возможностей, функционирования механизмов психологической защиты по типу вытеснения субъективно значимых отрицательных переживаний. В хронической стрессогенной ситуации, когда невозможно уклониться от воздействующего стрессора, вытеснение может играть положительную роль, позволяя справиться с обстоятельствами и сохранить психическое здоровье [14]. Среди характерных для этих больных копинг-стратегий – «оптимизм» и «планирование решения проблемы» [18], которые принято считать конструктивными способами преодоления трудностей. Действие этих факторов помогает справляться с ситуацией неизлечимого заболевания, пожизненного, травматичного с психологической точки зрения лечения и обеспечивает сохранность психического здоровья ГД-пациентов. Справедливость этого утверждения косвенно подтверждает и тот факт, что, по данным исследователей из США, Канады и европейских стран, из всех общих шкал связанного со здоровьем КЖ (SF-36) наименьшее различие между больными на ГД и здоровыми лицами зарегистрировано по шкале психического здоровья [7, 19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опросник Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SF™) дает ценную информацию о КЖ больных, получающих диализную терапию, позволяя составить всестороннее представление о наиболее проблемных и сохраненных сферах жизни, об основных жалобах больных. Опросник может применяться для индивидуального мониторинга КЖ больного, в сравнительных исследованиях эффективности различных видов заместительной почечной терапии больных, при проведении кросс-культуральных сравнений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Dyer MT, Goldsmith KA, Sharples LS, Buxton MJ. A review of health utilities using the EQ-5D in studies of cardiovas-

cular disease. *Health Qual Life Outcomes* 2010; 28; 8:13. Doi: 10.1186/1477-7525-8-13

2. Chung WS, Lan YL, Yang M.C. Psychometric testing of the short version of the world health organization quality of life (WHOQOL-BREF) questionnaire among pulmonary tuberculosis patients in Taiwan. *BMC Public Health* 2012; 12:630. Doi: 10.1186/1471-2458-12-630

3. Ware JE, Snow KK, Kosinski M et al. SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide. Boston, MA, The Health Institute, *New England Medical Center* 1993; 3–320

4. Hays RD, Kallich JD, Mapes DL et al. Development of the kidney disease quality of life instrument. *Qual Life Res* 1994; 3(5): 329–338

5. Hays RD, Kallich J, Mapes DL et al. Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SF), Version 1.3: A Manual for use and scoring. RAND, Santa Monica, CA., 1997; 1–39

6. Васильева ИА. Российская версия опросника Kidney disease and quality of life short form (KDQOL-SF™) – ценного диагностического инструмента для оценки качества жизни больных на диализе. *Нефрология* 2007; 11(1):64–70. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2007-11-1-64-70> [Vasilieva I.A. Russian version of the questionnaire the Kidney disease and quality of life short form (KDQOL-SF™) a valuable diagnostic instrument for assessing quality of life of dialysis patients. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2007; 11(1):64–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2007-11-1-64-70>]

7. Fukuhara S, Lopes AA, Bragg-Gresham JL et al. Health-related quality of life among dialysis patients on three continents: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2003; 64(5): 1903–1910

8. Земченков АЮ, Сапон НГ, Костылева ТГ и др. Оценка качества жизни у пациентов на гемо- и перитонеальном диализе с помощью опросника KDQOL-SF. *Нефрология и диализ* 2009; 11(2): 94–102 [Zemchenkov AYU, Sapon NG, Kostyleva TG et al. Evaluation of the quality of life in patients on hemo- and peritoneal dialysis using the KDQOL-SF questionnaire. *Nephrology and Dialysis* 2009; 11 (2): 94–102]

9. Крылова МИ, Ермоленко ВМ, Шутов ЕВ. Качество жизни у больных с терминальной уреимией на лечении гемодиализом и перитонеальным диализом. *Нефрология и диализ* 2010; 12(3): 192–196 [Krylova MI, Ermolenko VM, Shutov EV. Quality of life in patients with terminal uremia in the treatment of hemodialysis and peritoneal dialysis. *Nephrology and Dialysis* 2010; 12 (3): 192–196]

10. Seica A, Segall L, Verzan C et al. Factors affecting the quality of life of haemodialysis patients from Romania: a multicentric study. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(2): 626–629. Doi: 10.1093/ndt/gfn506.

11. Cavalcante MC, Lamy ZC, Lamy Filho F et al. Factors associated with the quality of life of adults subjected to hemodialysis in a city in northeast Brazil. *J Bras Nephrol* 2013; 35(2):79–86. Doi: 10.5935/0101-2800.20130014

12. Ермоленко ВМ. Синдром диализной деменции: патогенез и клиника. *Тер арх* 1981; 53(6): 133–137 [Ermolenko VM. Syndrome of dialysis dementia: pathogenesis and clinic. *Ther arch* 1981; 53 (6): 133–137]

13. Петрова НН, Васильева И.А. Особенности интеллектуально-мнестических функций у больных, находящихся на лечении хроническим гемодиализом. *Клинич медицина* 1991; 69(10): 80–82 [Petrova NN, Vasilyeva IA. Features of intellectual-mnemonic functions in patients undergoing chronic hemodialysis. *Clinical Medicine* 1991; 69 (10): 80–82]

14. Васильева ИА. Качество жизни больных при лечении гемодиализом: биологические и психосоциальные факторы, методы оценки и подходы к коррекции: Автореф. дис. ... д. психол. наук. СПб., 2010: 3–50 [Vasilyeva IA. Quality of life of patients with hemodialysis treatment: biological and psychosocial factors, assessment methods and approaches to correction:

Author's abstract. dis. ... e. Psychol. sciences. SPb., 2010. 3–50]

15. Mazairac AH, de Wit GA, Grooteman MP et al. Effect of hemodiafiltration on quality of life over time. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8(1):82–89. Doi: 10.2215/CJN.00010112

16. AL-Jumaih A, Al-Onazi K, Binsalih S et al. A study of quality of life and its determinants among hemodialysis patients using the KDQOL-SF instrument in one center in Saudi Arabia. *Arab J Nephrol Transplant* 2011; 4(3):125–130

17. Васильева ИА, Добронравов ВА, Бабарыкина ЕВ. Факторы, влияющие на трудовую занятость больных молодого возраста, находящихся на лечении хроническим гемодиализом. *Нефрология* 2004; 8(1):56–61. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2004-8-1-56-61> [Vasilieva IA, Dobronravov VA, Babarykina EV. Factors affecting employment of young patients undergoing chronic hemodialysis treatment. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2004; 8(1):56–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2004-8-1-56-61>]

18. Васильева ИА. Копинг-стратегии больных при лечении хроническим гемодиализом: сравнение двух способов оценки. *Учен зап СПбГМУ им ИП Павлова* 2007; 14(1): 30–33 [Vasilyeva IA. Coping strategies of patients in the treatment of chronic hemodialysis: a comparison of the two methods of evaluation. *Uchen zap SPbGMU im IP Pavlov* 2007; 14 (1): 30–33]

19. Iliescu EA, Coe H, McMurray MH et al. Quality of sleep and health-related quality of life in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(1): 126–132

Сведения об авторах:

Васильева Ирина Андреевна, д-р психол. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии Научно-клинического исследовательского центра, лаборатория почечной недостаточности, ст. науч. сотр. Тел.: (812) 338-69-34; E-mail: ira707@yandex.ru

Irina A. Vasilieva PhD, DPsychSci.
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolsoy st., 17, build. 54. Pavlov First St-Petersburg State Medical University, Scientific and Clinical Research Centre, Research Institute of Nephrology, Laboratory of Renal Insufficiency, senior researcher. Phone (812) 338-69-34; E-mail: ira707@yandex.ru

Проф. Смирнов Алексей Владимирович, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, директор НИИ нефрологии. Тел.: (812)2340165, E-mail: smirnov@nephrolog.ru
Alexey V. Smirnov, MD, PhD, DMedSci
197022, Russian Federation, St.-Petersburg, L`va Tolstogo str. 17, First Saint-Petersburg I.P. Pavlov State medical university, head of propedeutics of internal diseases chair, Phone: (812)2340165, E-mail: smirnov@nephrolog.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 16.05.2018

Принята в печать: 27.08.2018

Article received: 16.05.2018

Accepted for publication: 27.08.2018

© К.М.Баяндурова, М.М.Батюшин, И.В.Сарвилина, Н.В.Антипова, Е.В.Синельник, 2018

УДК 616.611-002-036.12 : 616.153.962

Для цитирования: Баяндурова К.М., Батюшин М.М., Сарвилина И.В., Антипова Н.В. Синельник Е.В. Оценка взаимосвязи уровня VCAM-1 крови и клинико-морфологических характеристик хронического гломерулонефрита. Нефрология 2018; 22 (5): 64-70. DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-5-64-70

For citation: Bayaundurova K.M., Batyushin M.M., Sarvilina I.V., Antipova N.V., Sinel'nik E.A. Evaluation of the interrelations of blood VCAM-1 level and clinico-morphological characteristics of chronic glomerulonephritis. Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (5): 64-70 (In Russ.). DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-5-64-70

К.М. Баяндурова^{1,}, М.М. Батюшин¹, И.В. Сарвилина², Н.В. Антипова³,
Е.В. Синельник⁴*

ОЦЕНКА ВЗАИМОСВЯЗИ УРОВНЯ VCAM-1 КРОВИ И КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

¹Кафедра внутренних болезней №2 Ростовского государственного медицинского университета; ²Медицинский центр «Новомедицина», г. Ростов; ³патологоанатомическое отделение Ростовской областной больницы № 2; ⁴нефрологическое отделение Ростовской областной больницы № 2

*К.М. Bayaundurova¹, М.М. Batyushin¹, I.V. Sarvilina², N.V. Antipova³,
E.A. Sinel'nik⁴*

EVALUATION OF THE INTERRELATIONS OF BLOOD VCAM-1 LEVEL AND CLINICO-MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

¹Department of Internal Diseases №2 of the Rostov State Medical University; ²Medical Center "Novomeditsina", Rostov; ³Pathology unit of Rostov Regional Hospital №2; ⁴Nephrological unit of Rostov Regional Hospital № 2

РЕФЕРАТ

Хронический гломерулонефрит характеризуется необратимым прогрессированием патологического процесса, который приводит к формированию терминальной почечной недостаточности, значительно ухудшающей качество жизни пациента, приводящей к дисфункции внутренних органов и повышающей риск преждевременной общей и сердечно-сосудистой смертности. В связи с этим актуальным становится поиск неинвазивных методов оценки состояния почечной ткани, включающих в себя выявление белков, участвующих в процессах почечного воспаления, фиброза, межклеточного взаимодействия. **ЦЕЛЬ:** определить содержание в сыворотке крови больных с различными формами хронического гломерулонефрита (ХГН) сосудистой молекулы клеточной адгезии-1 (VCAM-1) и уточнить его взаимосвязь с развитием морфологических изменений в почечной ткани. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** У 80 больных с ХГН в стадии обострения были проведены детальное клинико-лабораторное обследование, включающее определение VCAM-1 в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа и выполнение пункционной нефробиопсии с оценкой морфологических изменений. Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью программ «Microsoft Office Excel 2010» («Microsoft Corp.», США) и «STATISTICA 10.0» («StatSoft Inc.», США). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Содержание VCAM-1 в сыворотке крови составило 719 [643;771] нг/мл. Получены статистически значимые взаимосвязи с расширением мезангиального пространства, набуханием эндотелия, утолщением стенок капилляров, мезангиальной гиперклеточностью, эндотелиальной гиперклеточностью, наличием белковых цилиндров в канальцах, сращением капиллярных петель, фиброзными полулуниями, некрозом подоцитов, гипертрофическим типом ремоделирования сосудов резистивного типа, депозитами Ig, депозитами IgA, депозитами IgG, свечением C3-компонента комплемента, отложениями фибриногена. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Результаты исследования демонстрируют важную роль VCAM-1 в процессе развития иммунокомплексного воспаления при гломерулонефрите. VCAM-1 является маркером различных морфологических изменений при ХГН, а определение уровня VCAM-1 в сыворотке крови является информативным, простым и неинвазивным методом, который позволит оценивать активность воспалительного процесса, прогнозировать риск появления морфологических изменений в структуре почечной ткани у пациентов с ХГН.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, сосудистая молекула адгезии-1, IgA-нефропатия

* Баяндурова К.М. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней № 2. Тел.: +7 988-257-76-67, E-mail:karina1611994@gmail.com

ABSTRACT

Chronic glomerulonephritis is characterized by irreversible progression of the pathological process, which leads to the formation of terminal renal failure significantly impairing the patient's quality of life, leading to internal dysfunction and increasing the risk of premature overall and cardiovascular mortality. Consequently, the search for non-invasive methods for assessing the state of renal tissue, including the detection of proteins involved in renal inflammation, fibrosis, intercellular interaction is currently important. *THE AIM:* To determine the serum levels of the vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in patients with various forms of chronic glomerulonephritis (CGN) and to clarify its relationship to the development of morphological changes in the renal tissue. *PATIENTS AND METHODS:* In 80 patients (men and women), with CGN in the acute stage was carried out a detailed clinical and laboratory examination, including determination of serum VCAM-1 by ELISA and performing puncture renal biopsy with the assessment of morphological changes. Statistical analysis of the results was carried out using «Microsoft Office Excel 2010» («Microsoft Corp.», USA) and «STATISTICA 10.0» («StatSoft Inc.», USA). *RESULTS:* The serum level concentration of VCAM-1 was 719 [643;771] ng/ml. Obtained statistically significant interrelations with enlargement of mesangial space, endothelial growth, capillary walls thickening, mesangial hypercellularity, endothelial hypercellularity, protein casts in tubules, anse capillaries union, fibrose demilunes, podocyte necrosis, hypertrophic remodeling type of resistive type vessels, Ig deposits, IgA deposits, IgG seposites, C3 complement fluorescence, fibrinogen deposits. *CONCLUSION:* The results of the study demonstrate the important role of VCAM-1 in the development of immunocomplex inflammation in glomerulonephritis. VCAM-1 is a marker of different morphological changes in CGN, and determining the level of VCAM-1 in serum is informative, simple and noninvasive method which provides evaluation of inflammatory process activity, prediction of the risk of morphological changes in the renal tissue structure in patients with CGN.

Keywords: chronic glomerulonephritis, vascular cell adhesion molecule-1, IgA-nephropathy

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы актуальной проблемой в мире является высокая распространенность ХБП среди населения. По состоянию на 2017 год один из десяти человек в мире страдает ХБП [1]. Стоит отметить, что одной из самых частых причин, приводящих больных к терминальной стадии почечной недостаточности, является ХГН, уступая только сахарному диабету и артериальной гипертензии [2, 3]. ХГН в большинстве случаев характеризуется необратимым прогрессированием патологического процесса, который приводит к формированию терминальной почечной недостаточности, значительно ухудшающей качество жизни пациента, приводящей к дисфункции внутренних органов и повышающей риск преждевременной общей и сердечно-сосудистой смертности [4, 5]. В связи с этим актуальным становится поиск неинвазивных методов оценки состояния почечной ткани, включающих в себя выявление белков, участвующих в процессах почечного воспаления, фиброза, межклеточного взаимодействия [6]. Одним из ключевых механизмов, объединяющих все три процесса, является эндотелиальная дисфункция. В настоящее время выявлено более 30 факторов, участвующих в ее развитии. Среди них все большее внимание привлекает сосудистая молекула клеточной адгезии-1 (VCAM-1).

VCAM-1 экспрессируется эндотелиальными клетками капилляров и венул, присутствует на эпителиальных клетках, в том числе и почечных канальцев [7]. Белок обеспечивает селективную лейкоцитарную адгезию, способствует накоплению мононуклеарных клеток в процессе смены острой фазы воспаления. Молекулы клеточной ад-

гезии, такие как ICAM-1, VCAM-1, способствуют миграции лейкоцитов в субэндотелиальное пространство [8]. При экспериментальном гломерулонефрите показано присутствие интегрина VLA-4, связанного с VCAM-1, в эндотелии клубочков, а также активация его экспрессии [9]. Повышенные уровни циркуляции растворимых форм ICAM-1, VCAM-1 и Е-селектина были обнаружены в ряде исследований у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) в том числе ХБП 5д [10].

Цель: определить содержание VCAM-1 в сыворотке крови больных с различными формами ХГН и уточнить его взаимосвязь с развитием морфологических изменений в почечной ткани.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 80 больных с ХГН в стадии обострения (из них 48 мужчин и 32 женщины, средний возраст обследованных 35,6±10,8 года). Медиана продолжительности ХГН составила 3 года [ДИ 1; 7]. В группы были включены больные со следующими морфологическими формами ХГН: IgA-нефропатия – 44, IgM-нефропатия – 2, фокально-сегментарный гломерулосклероз – 16, мембранозная нефропатия – 10, мембранопролиферативный гломерулонефрит – 2, болезнь минимальных изменений – 10 пациентов.

Больных с нефротическим вариантом течения заболевания было 67,5 %, нефритическим – 37,5%. ХБП распределялась по стадиям следующим образом: С1 – 1, С2 – 25, С3А – 11, С3Б стадии – 4, С4 – 39 человек.

Больные были детально обследованы в соответствии со стандартами нефрологической помощи.

Кроме этого определяли сывороточный уровень VCAM-1 методом количественного иммуноферментного анализа (ИФА) («Luminex MAGPIX», США). Всем больным выполняли пункционную нефробиопсию под местной инфильтрационной анестезией с контролем УЗИ с забором трех биоптатов. Гистологическое исследование, производили с помощью люминесцентного микроскопа «Leica DM 6000», Германия.

При определении морфологического варианта гломерулонефрита учитывали признаки повреждения эпителиального, мезангиального, эндотелиального паттернов. Оценивали признаки изменения подоцитов (дистрофия, гипертрофия клеток, сглаживание отростков), повреждения мезангиальных клеток (расширение матрикса, гиперклеточность), развитие фокального сегментарного гломерулосклероза (сегментарный гиалиноз, утолщение базальных мембран адгезия капилляров клубочка, сращение капиллярных петель с капсулой Боумана), наличие полулуний, признаков активного процесса воспаления в почечной ткани, таких как свечение С3-компонента, а также отложение депозитов IgA, IgG в мезангиуме.

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью программ «Microsoft Office Excel 2010» («Microsoft Corp.», США) и «STATISTICA 10.0» («StatSoft Inc.», США). С целью оценки типа распределения показателей в группе применяли критерии Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Описательная статистика включала в себя следующие показатели: медиана (Me), первый и третий квартили [Q1;Q3]. При проведении непараметрического корреляционного анализа вычисляли коэффициент Спирмена и τ Кендала. Для категориальных признаков при анализе связей между признаками использовали критерий Фишера с расчетом критерия χ^2 . Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В целом по группе сывороточное содержание VCAM-1 составило 719 [643;771] нг/мл, распределение отличалось от нормального (рис. 1).

При проведении рангового корреляционного анализа были установлены статистически значимые связи уровня VCAM-1 в крови с морфологическими проявлениями ХГН (табл. 1). В частности, было показано, что уровень VCAM-1 наиболее значим при такой форме ХГН, как IgA-нефропатия. Концентрация VCAM-1 была взаимосвязана с расширением мезангиума, мезанги-

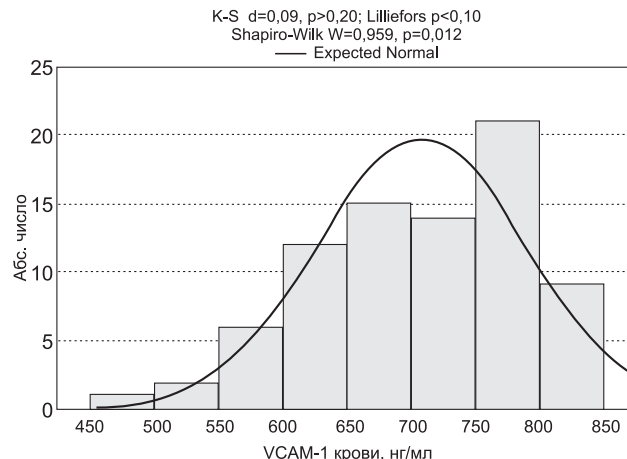


Рис. 1. Распределение сывороточных концентраций VCAM-1.
Figure 1. Distribution of serum concentrations of VCAM-1.

Таблица 1 / Table 1

Результаты рангового корреляционного анализа между VCAM-1 и морфологическими показателями (только статистически значимые результаты, $p < 0,05$)

Results of rank correlation analysis between VCAM-1 and morphological parameters (only statistically significant results, $p < 0.05$)

Признак	R_s
IgA-нефропатия	0,596
БМИ	-0,227
Расширение мезангиального пространства	0,319
Набухание эндотелия	-0,279
Утолщение стенок капилляров	0,258
Мезангиальная гиперклеточность	0,291
Эндотелиальная гиперклеточность	0,167
Белковые цилиндры в канальцах	-0,242
Сращение капиллярных петель	0,153*
Фиброзные полулуния	-0,238
Некроз подоцитов	0,161*
Гипертрофический тип ремоделирования сосудов резистивного типа	0,174*
Мезангиальные депозиты Ig	0,402
Парамезангиальные депозиты Ig	0,242
Интрамембранные депозиты Ig	0,251
Субэпителиальные депозиты Ig	-0,350
Депозиты IgA	0,484
Мезангиальные депозиты IgA	0,501
Депозиты IgA в капиллярных петлях клубочков	0,299
Депозиты IgA в эпителии извитых канальцев	0,165*
Депозиты IgG	-0,335
Депозиты IgG в капиллярных петлях клубочков	-0,173*
Депозиты IgG на эпителии канальцев	-0,171*
Свечение С3-компонента комплемента в мезангиуме	0,149*
Свечение С3-компонента комплемента в капиллярных петлях клубочков	0,151*
Отложения фибриногена	0,165*
Отложения фибриногена в капиллярных петлях	0,240

* Статистически значимая корреляционная связь только в случае использования τ Кендала.

Таблица 2 / Table 2

Влияние уровня VCAM-1 в крови на вероятность наличия морфологических изменений при хроническом гломерулонефрите

Influence of blood VCAM-1 level on the likelihood of morphological changes in chronic glomerulonephritis

Показатель	Constanta B0	Estimate	χ^2	f	p
IgA-нефропатия	-13,7	0,2	30,7	1	<0,00001
БМИ	3,8	-0,09	3,9	1	0,048
Расширение мезангиального пространства	-5,0	0,08	6,9	1	0,008
Набухание эндотелия	3,8	-0,07	4,7	1	0,03
Утолщение стенок капилляров клубочков	-5,1	0,07	6,3	1	0,011
Мезангиальные депозиты Ig	-9,1	0,12	14,4	1	0,0002
Парамезангиальные депозиты Ig	-6,0	0,07	5,1	1	0,024
Интрамембранные депозиты Ig	-5,1	0,07	5,1	1	0,024
Депозиты IgA	-8,9	0,14	17,7	1	0,00003
Мезангиальные депозиты IgA	-10,3	0,15	20,4	1	<0,00001
Депозиты IgA в капиллярных петлях	-5,6	0,08	6,6	1	0,01
Депозиты IgG	6,0	-0,1	9,6	1	0,002
Отложения фибриногена в капиллярных петлях	-15,2	0,2	5,7	1	0,017
Δ альбумина крови, ранги	6,6	-0,8	6,7	1	0,009

альной и эндотелиальной гиперклеточностью, сращением капиллярных петель в клубочке с капсулой. При БМИ уровень VCAM-1 был ниже, более того, такой признак, как наличие белковых цилиндров в протоках, характеризующий преимущественно нефротические формы заболевания, при повышении уровня VCAM-1 встречался реже. При этом также повышение уровня VCAM-1 сопровождалось увеличением частоты некроза подоцитов, что свидетельствовало о резком снижении их устойчивости к воздействию патогенных факторов при нефротическом синдроме. Редко встречалось при повышении уровня VCAM-1 набухание эндотелия, что свидетельствовало об индукции VCAM-1 снижения компенсаторно-приспособительных свойств эндотелиальных клеток при ХГН.

Ассоциация повышенного уровня VCAM-1 с депозитами иммуноглобулинов (Ig) и, в частности, IgA предполагала ее вероятное участие в иммунокомплексном воспалении при ХГН, причем это участие реализовалось в большей степени в период выраженной активности заболевания. Данный вывод основан на том, что снижение активности, характеризующееся накоплением IgG, сопровождалось уменьшением уровня VCAM-1 в крови. Повышенный уровень VCAM-1 также ассоциировался с накоплением фибриногена в капиллярных петлях клубочков и интерстиции, что свидетельствовало о более выраженных процессах воспаления, а ассоциация VCAM-1 со свечением C3-компонента комплемента позволяла

думать о вовлечении системы комплемента в воспалительный процесс.

Был проведен анализ влияния уровня VCAM-1 на вероятность наличия морфологических изменений при ХГН (табл. 2). В подтверждение к уже полученным данным повышенный уровень VCAM-1 увеличивал вероятность таких морфологических проявлений ХГН, как расширение мезангиального пространства, утолщение стенок капилляров клубочков, наличие мезангиальных депозитов в капиллярных петлях, отложений фибриногена в капиллярных петлях.

На рис. 2 представлены уравнения линейной регрессии, отражающие вероятность наличия морфологических изменений, таких как расширение мезангия, набухание эндотелия, утолщение стенок капилляров клубочков, наличие мезангиальных депозитов Ig, депозитов IgA в капиллярных петлях клубочков, депозитов IgG, в зависимости от уровня VCAM-1 в крови при хроническом гломерулонефрите.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема оценки риска развития и прогрессирования морфологических изменений при ХГН является актуальной. В исследовании J. Chen et al. было показано, что сывороточные уровни VCAM-1 и E-селектина значительно увеличены у пациентов с ХБП [11]. Многими авторами установлена прямая ассоциация уровня VCAM-1 с выделительной функцией почек, даже среди пациентов, находящихся на перитонеальном диализе [12].

Полученные нами данные позволяют судить о

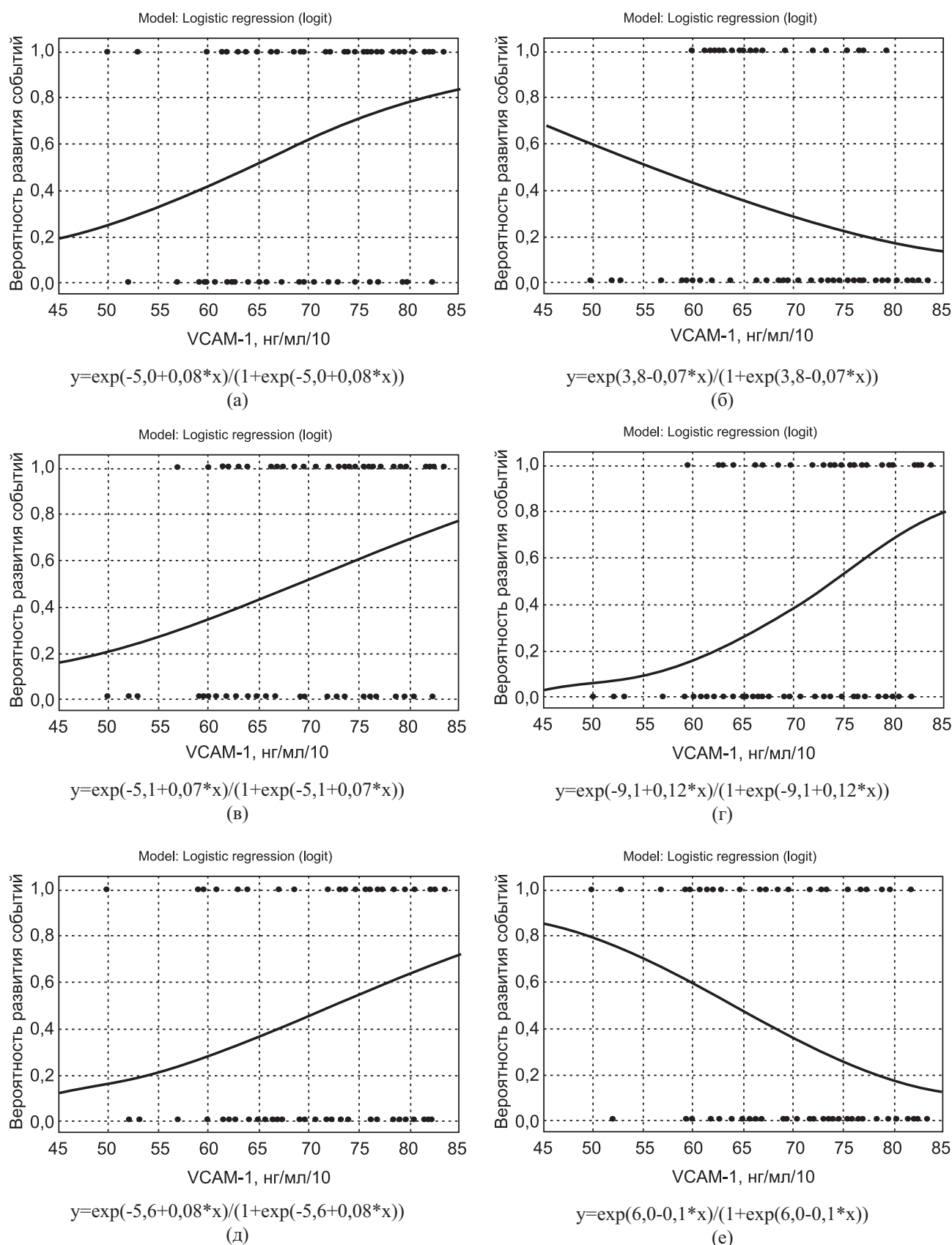


Рис. 2. Вероятность наличия расширения мезангиума (а), набухания эндотелия (б), утолщения стенок капилляров клубочков (в), мезангиальных депозитов Ig (г), депозитов IgA в капиллярных петлях клубочков (д), депозитов IgG (е) в зависимости от уровня VCAM-1 в крови.

Figure 2. The likelihood of expansion of mesangium (a), swelling of the endothelium (b), thickening of the walls of the glomerular capillaries (c), mesangial deposits of Ig (g), deposits of IgA in the capillary glomerulus loops (d), IgG (e) deposits depending on the level of VCAM-1 in the blood.

том, что повышение концентрации VCAM-1 в ответ на иммунное воспаление является маркером повреждения на ранней стадии воспалительного ремоделирования почечной ткани и участвует в патогенезе преимущественно IgA-нефропатии и нефритического синдрома. Данное заключение обосновывается особенностями морфологических изменений при гистологическом исследовании.

В результате проведенного нами исследования была выявлена взаимосвязь высоких концентраций VCAM-1 у пациентов с нефритическим синдромом и IgA-нефропатией. В работе L. Zhu et al. было обнаружено, что наиболее высокие уровни VCAM-1 плазмы у пациентов с IgA-нефропатией были зарегистрированы при тяжелом течении нефрита, в особенности с вовлечением в патологический процесс сосудистой стенки [13]. Данные, полученные в ряде исследований, свидетельствуют о наличии связей VCAM-1 и микроальбуминурии [14]. Морфологические изменения в ткани почек при IgA-нефропатии связаны с активным иммунореактивным воспалением, затрагивающим, главным образом, мезангиальную область (расширение мезангия, пролиферация и гиперклеточность), с отложением воспалительных, гранулярных депозитов [15]. Данные изменения укладываются в патологические процессы, происходящие при повышении концентрации VCAM-1 при проведении нашего исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что повышение уровня VCAM-1 в крови наблюдается преимущественно при IgA-нефропатии и нефритическом варианте хронического гломерулонефрита и ассоциируется с развитием клинко-морфологических проявлений этих форм болезни.

Результаты исследования демонстрируют важную роль VCAM-1 в процессе развития иммунореактивного воспаления при ХГН. Повышение уровня изучаемого показателя в крови взаимосвязано с активацией системы комплемента в зоне воспаления и повреждением мезангия, что может говорить о возможном влиянии VCAM-1 на прогрессирование сосудистых повреждений при ХГН.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК:

1. Bello AK, Levin A, Tonelli M et al. Assessment of Global Kidney Health Care Status. *JAMA* 2017;317(18):1864-1881. Doi: 10.1001/jama.2017.4046
2. Taylor DM, Fraser SD, Bradley JA et al. A Systematic Review of the Prevalence and Associations of Limited Health Literacy in

CKD Clin. *J Am Soc Nephrol* 2017;12(7):1070-1084. Doi: 10.2215/CJN.12921216

3. Saran R, Robinson B, Abbott KC et al. US Renal Data System 2017 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2018;71(3S1):A7. Doi: 10.1053/j.ajkd.2018.01.002

4. Агранович НВ. Обоснование и эффективность профилактики и лечения больных с хронической болезнью почек в амбулаторнополиклинических условиях. *Нефрология* 2013;17(5):43-48. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2013-17-5-43-48>. [Agranovich NV. The rationale and effectiveness of precaution and treatment of chronic kidney diseases patients in out-patient conditions. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2013;17(5):43-48. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2013-17-5-43-48>]

5. Левицкая ЕС, Батюшин ММ, Пасечник ДГ, Антипова НВ. Прогнозирование ремоделирования ткани почек с учетом структурных изменений почечных артерий малого диаметра. *Нефрология* 2016;20(5):55-61 [Levitskaya ES, Batiushin MM, Pasechnik DG, Antipova NV. Prediction of kidney tissue remodeling in view of small small diameter renal arteries structural changes. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2016;20(5):55-61. (In Russ.)]

6. Mallamaci F. Highlights of the 2015 ERA-EDTA congress: chronic kidney disease, hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31(7):1044-6. Doi: 10.1093/ndt/gfw006

7. Duffield JS. Cellular and molecular mechanisms in kidney fibrosis. *J Clin Invest* 2014;124(6):2299-306. Doi: 10.1172/JCI72267

8. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation* 2007;115, pp. 12-18

9. Mudrovic N, Arefin S, Van Craenenbroeck A, Kublickiene K. Endothelial maintenance in health and disease: Importance of sex differences. *Pharmacol Res* 2017 May;119:48-60. Doi: 10.1016/j.phrs.2017.01.011

10. Chen J, Hamm LL, Mohler ER et al. Interrelationship of Multiple Endothelial Dysfunction Biomarkers with Chronic Kidney Disease. *PLoS One* 2015;10(7):e0132047. doi: 10.1371/journal.pone.0132047. eCollection 2015

11. Barreto DL, Coester AM, Heijne A et al. Soluble VCAM-1 and E-Selectin in PD Patients: The Additive Value of the Free Diffusion Coefficient in the Assessment of Local Peritoneal Production. *Perit Dial Int* 2015;35(1):90-93. Doi: 10.3747/pdi.2013.00015

12. Zhu L, Shi S, Liu L et al. Increased plasma sVCAM-1 is associated with severity in IgA nephropathy. *BMC Nephrol* 2013;14:21. Doi: 10.1186/1471-2369-14-21

13. Polat Sefika Burcak, Ugurlu Nagihan, Aslan Nabi, Cuhaci Neslihan, Ersoy Reyhan, Cakir Bekir. Evaluation of biochemical and clinical markers of endothelial dysfunction and their correlation with urinary albumin excretion in patients with type 1 diabetes mellitus. *Arch Endocrinol Metab [Internet]* 2016 Apr [cited 2018 Aug 22]; 60(2): 117-124. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2359-39972016000200117&lng=en. Epub Feb 16, 2016. <http://dx.doi.org/10.1590/2359-3997000000116>

14. Tomino Y. Pathogenesis and Treatment of Chronic Kidney Disease: A Review of Our Recent Basic and Clinical Data. *Kidney Blood Press Res* 2014;39(5):450-489. Doi: 10.1159/000368458

Сведения об авторах:

Баяндурова Карина Михайловна.

344022, г. Россия Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней № 2, врач-ординатор, Тел.: +7-988-257-76-67, E-mail:karina1611994@gmail.com

Karina M. Bayaundurova, MD

Affiliation: 344022, Russia Rostov-on-Don, the lane Nakhichev-

ansky, 29, Rostov State Medical University, Department of internal diseases № 2, resident. Phone: +7-988-257-76-67, E-mail: karina1611994@gmail.com

Проф. Батюшин Михаил Милайлович, д-р мед. наук
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней № 2. Тел.: +7-918-501-88-01, E-mail: batjushin-m@rambler.ru

Prof. Mikhail M. Batiushin MD, PhD, DMedSci,
Affiliation: 344022, Russia Rostov-on-Don, the lane Nakhichev-ansky, 29, Rostov State Medical University, Department of internal diseases № 2, Phone: +7-918-501-88-01, E-mail: batjushin-m@rambler.ru

Сарвилина Ирина Владиславовна
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Социалистическая, д. 74. Бизнес-центр «Купеческий двор», офис 1030. Тел.: 8(903) 436-48-66, E-mail: isarvilina@mail.ru

Irina V. Sarvilina
Affiliation: 344022, Russia, Rostov-on-Don, str. Socialis-ticheskaya, 74, Business center "Kupechesky Dvor" office 1030. Phone: 8 (903) 436-48-66, E-mail: isarvilina@mail.ru

Синельник Елена Александровна
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 1-й Конной Армии, д. 3. Областная больница № 2, патологоанатомическое отделение. Тел.: 8(863) 252-19-30, E-mail: ob2p@mail.ru

Elena A. Sinel'nik, MD
Affiliation: 344111, Russia, Rostov-on-Don, str. Of 1st Konnoy Army, 3. Rostov regional hospital, Unit of Pathology. Phone: +7(863) 252-19-30, E-mail: ob2p@mail.ru

Антипова Наталья Витальевна
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 1-й Конной Армии, д. 3. Областная больница № 2, нефрологическое отделение. Тел.: 8(918) 553-65-22, E-mail: ob2p@mail.ru

Natal'ja V. Antipova MD
Affiliation: 344111, Russia, Rostov-on-Don, str. Of 1st Konnoy Army, 3. Rostov regional hospital, Unit of Nephrology. Phone: +7(918) 553-65-22, E-mail: ob2p@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 12.05.2018

Принята в печать: 27.08.2018

Article received: 12.05.2018

Accepted for publication: 27.08.2018

© Ю.Ю.Чеботарева, Г.М.Летифов, З.А.Костоева, 2018

УДК [618.16-002+618.15-002-036.12 : 616.62+616.9]-053.2

Для цитирования: Чеботарева Ю.Ю., Летифов Г.М., Костоева З.А. Некоторые аспекты хронизации вульвовагинита у девочек с инфекциями мочевыделительной системы. Нефрология 2018; 22 (5): 71-76. DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-5-71-76

For citation: Chebotareva Yu. Y., Letifov H. M., Kostoeva Z. A. Some aspects of vulvovaginitis chronization in girls with urinary tract infections. Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (5): 71-76 (In Russ.). DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-5-71-76

Ю.Ю. Чеботарева^{1,*}, Г.М. Летифов², З.А. Костоева¹

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ХРОНИЗАЦИИ ВУЛЬВОВАГИНИТА У ДЕВОЧЕК С ИНФЕКЦИЯМИ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

¹Кафедра акушерства и гинекологии №2 Ростовского государственного медицинского университета; ²кафедра педиатрии Ростовского государственного медицинского университета, Россия

Yu. Y. Chebotareva¹, H. M. Letifov², Z. A. Kostoeva¹

SOME ASPECTS OF VULVOVAGINITIS CHRONIZATION IN GIRLS WITH URINARY TRACT INFECTIONS

¹ Department of obstetrics and gynecology №2 Rostov state medical University; ² Department of Pediatrics Rostov state medical University, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ – оценить эффективность комплексной иммуномодулирующей терапии вульвовагинитов у дошкольников с инфекцией мочевыделительных путей (ИМП) под контролем вагинального микробиоценоза и иммунного статуса. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проспективное контролируемое рандомизированное исследование проведено у 94 девочек в возрасте 3–6 лет: 1-я группа – 52 девочки с вульвовагинитом (ВВ) на фоне ИМП; 2-я группа – 42 девочки с ВВ без ИМП. Применяли 2 варианта лечения: стандартное и с применением в терапии комплексного иммуномодулирующего препарата, содержащего рекомбинантный интерферон-α2b и высокоактивные антиоксиданты – аскорбиновую кислоту и альфа-токоферол-ацетат (стл+иммуномодулятор). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** При микроскопии мазков у всех пациенток выявлен III тип вагинального мазка. В 1-й группе была увеличена частота выделения *Gardnerella vaginalis*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, во 2-й – *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis* (микробная обсемененность более 10⁵ КОЕ/мл). При анализе базовой иммунограммы у девочек 1-й группы выявлено снижение абсолютного содержания CD3+CD8+-лимфоцитов (0,82 [0,79;0,99]×10⁹/л против 1,27 [1,01;1,44]×10⁹/л, p<0,05), CD3-CD16+CD56+-лимфоцитов (0,29 [0,26; 0,32] × 10⁹/л против 0,48 [0,41; 0,5] × 10⁹/л, p<0,05), CD3-CD19+-лимфоцитов (0,54 [0,5;0,61] × 10⁹/л против 0,98 [0,91;1,14]× 10⁹/л в контроле, p<0,05). После комплексного лечения, в 1-й группе уменьшились микробные колонизации *E.coli* с 6,8±0,05×10⁶ до 1,7±0,03×10² КОЕ/мл, p<0,05; во 2-й группе – *Staphylococcus epidermidis* с 3,6±0,02×10⁶ до 1,5±0,2×10² КОЕ/мл, p<0,05, а при микроскопии вагинального секрета отмечался нормоценоз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Терапия вульвовагинита у девочек с ИМП, включающая применение комплексного противовирусного иммуномодулирующего препарата, содержащего рекомбинантный интерферон-α2b, аскорбиновую кислоту и альфа-токоферол-ацетат улучшает состояние иммунного статуса, вагинального биотопа, снижает показатели микробной колонизации, число рецидивов ВВ.

Ключевые слова: вульвовагинит, девочки, иммуномодуляторы

ABSTRACT

THE AIM: to evaluate the effectiveness of complex immunomodulatory therapy of vulvovaginitis in preschool children with urinary tract infection (UTI) by studying the features of vaginal microbiocenosis and immune status. **PATIENTS AND METHODS.** Prospective controlled randomized study was conducted in 94 girls aged 3-6 years with vulvovaginitis, of which 1 group (n=52) – vulvovaginitis with urinary tract infections; 2 group (n=42) – girls with isolated vulvovaginitis. 2 types of treatment were used: standard treatment and treatment with immunomodulatory drug comprising a recombinant interferon alpha-2b and high-level antioxidants – ascorbic acid and alpha-tocopherol acetate. **RESULTS.** Microscopic examination revealed type III vaginal smear in all patients. In 1-st group frequency of *Gardnerella vaginalis*, *Escherichia coli*, *Candida albicans* isolation increased, in 2-nd group – *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis* (microbial content more than 10⁵ cfu/ml). In reviewing basic immunogram in girls of 1-st group revealed decrease of total content of CD3+CD8+-lymphocytes (0,82 [0,79;0,99]×10⁹/l vs 1,27 [1,01;1,44]×10⁹/l, p<0,05), CD3-CD16+CD56+-lymphocytes (0,29 [0,26; 0,32] × 10⁹/l vs 0,48 [0,41; 0,5] × 10⁹/l, p<0,05), CD3-CD19+-lymphocytes (0,54 [0,5;0,61] × 10⁹/l vs 0,98 [0,91;1,14] × 10⁹/l in control, p<0,05). After complex treatment in 1-st group decreased microbial colonizations of *E.coli* from 6,8±0,05×10⁶ to 1,7±0,03×10² cfu/ml, p<0,05; in 2-nd group – *Staphylococcus epidermidis* from 3,6±0,02×10⁶ to 1,5±0,2×10² cfu/ml, p<0,05, and in vaginal smear noted normocenosis. **CONCLUSION.** Anti-inflammatory therapy of vulvovaginitis in girls with urinary tract infections, including the use of a complex antiviral immunomodulatory drug containing recombinant interferon α2b and highly active antioxidants – ascorbic acid and alpha tocopherol acetate improves the condition of the vaginal biotope, immune status, reduces the rates of microbial colonization, number of vulvovaginitis relapses.

Keywords: urogenital disease, girls, treatment

* Чеботарева Ю.Ю. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии №2. Тел.: 8-928-100-60-55, E-mail: chebotarevavajulia@inbox.ru

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания вульвы и влагалища (ВВ) по-прежнему занимают ведущее место в структуре гинекологической заболеваемости девочек [1]. Существует мнение, что ВВ – реакция организма на изменяющиеся условия внутренней и внешней среды, включая урбанизацию, экологические проблемы, бесконтрольное применение антибиотиков, антисептиков [2]. На современном этапе ВВ характеризуются снижением частоты первично острых заболеваний, стертым началом и течением, затем обострением, восходящим распространением и генерализацией процесса, полиэтиологичностью.

Хронические и рецидивирующие формы ВВ преобладают у дошкольников с частыми простудными заболеваниями, инфекциями мочевых путей (ИМП). Отмечают, что при ИМП лечение ВВ местными антибактериальными средствами длительное, приводящее к стойким расстройствам микробиоценоза [2]. Хронизацию ВВ связывают с запоздалым лечением или неоправданным применением антибиотиков [3]. Рецидивы ВВ связаны с преморбидным фоном, нарушениями адаптации, иногда с дисбиозом кишечника, который часто развивается на фоне антибактериальной терапии [4].

Микробиоценоз влагалища у девочек, страдающих ИМП, остается недостаточно изученным. Известно, что вагинальная микробиота в детстве характеризуется преобладанием облигатных анаэробов, аэробов, и факультативные анаэробы встречаются в 71,6% случаев, их относительное содержание незначительное, общее микробное число составляет от 10^2 до 10^5 КОЕ/мл [5]. Считают, при аэробном ВВ у дошкольников с ИМП этиологическим фактором также становится ассоциация микроорганизмов [4].

Возникновение хронического ВВ неотъемлемо связано с состоянием иммунной системы. Отсюда – высокая частота аэробного ВВ у дошкольников. В возрастном периоде от 2 до 7 лет отмечается незрелость иммунного статуса, который отличается чрезвычайной чувствительностью и склонностью к декомпенсации или иммунной недостаточности на фоне частых простудных заболеваний, дисбиотических состояний или ИМП. При ВВ стандарт лечебных воздействий не учитывает вышеперечисленные аспекты иммунной системы девочки и оказывается неэффективным. Необходимо уточнение иммунного статуса у девочек с ВВ на фоне ИМП и включение рациональной противовоспалительной иммунокоррекции.

Выбор оптимального препарата из большого числа иммунокорректоров – достаточно сложная задача. Особое место среди них занимает человеческий рекомбинантный интерферон- $\alpha 2b$ (ИФН- $\alpha 2b$). Он достаточно хорошо изучен, во многих рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях доказана его высокая лечебная и профилактическая эффективность у новорожденных и детей различного возраста [6]. Междисциплинарный подход к проблеме лечения ВВ у девочек с ИМП с использованием эффективных и безопасных средств иммунокоррекции может предотвратить переход к хронизации процесса.

Цель исследования – оценить эффективность комплексной иммуномодулирующей терапии вульвовагинитов у дошкольников с инфекцией мочевыводительных путей (ИМП) под контролем вагинального микробиоценоза и иммунного статуса.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проспективное контролируемое рандомизированное исследование проведено в Проблемной научной лаборатории комплексного изучения репродуктивных нарушений девочек и девушек (руков. – д-р мед. наук Ю.Ю. Чеботарева), на кафедре педиатрии ФПК и ППС с курсом неонатологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава РФ (зав. каф. – проф. Г.М. Летифов), на базе отделения нефрологии для детей МБУЗ ГБ № 20 (зав. – Л.Ф. Овсянникова), кабинета акушера-гинеколога МБУЗ «Детская городская поликлиника №45 г. Ростова-на-Дону» в период 2016–2017 гг. Обследованы 94 девочки в возрасте 3–6 лет, из них у 52 – вульвовагинит на фоне инфекций мочевыводительных путей (ВВ + ИМП) – 1-я группа; у 42 – изолированный ВВ – 2-я группа. В зависимости от метода коррекции пациентки каждой группы были разделены (слепой метод) на получающих стандартное лечение (стл) и комплексное лечение с применением ИФН- $\alpha 2b$ с антиоксидантами – аскорбиновой кислотой и альфа токоферол-ацетат (стл+ИФН). Проводились специализированное гинекологическое обследование, оценка биоценоза влагалища по результатам микроскопии и количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) «Фемофлор-17». Для оценки состояния иммунной системы использовалось фенотипирование лимфоцитов (основные субпопуляции Т-, В-лимфоцитов, естественных киллерных клеток) – CD3, CD4, CD8, CD19, CD16,56. Методом иммуноферментного анализа определяли ИФН- α , ИФН- γ (тест-системы ООО «Вектор-Бест», г. Ростов-на-Дону).

Критерии включения в исследование: уста-

новленный диагноз бактериального ВВ, ИМП, дошкольный возраст, отсутствие других экстрагенитальных заболеваний, энтеробиоза. Наличие информированного согласия родителей пациентов всех групп.

Диагноз ИМП был поставлен в результате обследования в условиях нефрологического отделения для детей. Всем проводились УЗИ почек и мочевого пузыря, уточнения функции почек по уровню креатинина с расчетом СКФ, по показаниям экскреторная урография и микционная цистография. Вторичный характер ИМП установлен у 65,4% девочек, из них внутривенная сосудистая компрессия с гидрокаликозом – у 10, пузырно-мочеточниковые рефлюксы 1–2 ст. – у 7, удвоение мочевыводящих путей с одной стороны – у 4, сужение лоханочно-мочеточникового сегмента с пиелозктазией – у 6, гипоплазия одной почки – у 2, оксалатно-кальциевая кристаллурия – у 5.

Стандартное лечение ВВ проводилось путем интравагинального введения капсул, содержащих неомицин+полимиксин В+нистатин 1 раз в день в течение 6 дней. В комплексном лечении использовали ректальные свечи, содержащие ИФН- $\alpha 2b$, аскорбиновую кислоту и α -токоферол-ацетат. Его назначали по схеме: свечи ректальные «Виферон» 500 000 МЕ 2 раз в сутки в течение 5 дней, затем 1 раз в сутки – 5 дней. Контроль состояния микрофлоры влагалища осуществляли после лечения через 1 мес, частоту возникновения ВВ оценивали в течение 12 мес наблюдения.

Для оценки результатов исследования использовали пакет прикладных статистических про-

грамм «SPSS Statistics v.21.0» («SPSS Inc IBM Company», США). Данные представлены как частоты и проценты для категориальных и среднего арифметического + стандартное отклонение для непрерывных показателей. Статистическую значимость различий двух средних определяли с помощью t-критерия Стьюдента; частот – χ^2 -критерия Пирсона. Оценку силы взаимосвязи между количественными признаками проводили с помощью коэффициента корреляции (r) Пирсона. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По возрасту девочки обследуемых групп не различались: $5,8 \pm 0,03$, $5,5 \pm 0,02$ года соответственно. Хронический ВВ отмечался в 1-й группе достоверно чаще, чем во 2-й (57,7 против 29,6%, $p < 0,05$). Число обращений к детскому гинекологу в течение одного года в 1-й группе также было достоверно выше, чем во 2-й ($4,8 \pm 0,05$ против $1,2 \pm 0,03$, $p < 0,05$). На рис. 1 представлены основные клинические признаки в обследуемых группах.

Было установлено, что в 1-й группе по сравнению со 2-й достоверно чаще отмечались болезненное мочеиспускание, дискомфорт в области гениталий (зуд, жжение и т.д.), эмоциональная неустойчивость и синехии малых половых губ. В то же время, выделения из половых путей отмечались с аналогичной частотой у пациенток обеих групп ($p > 0,1$).

При микроскопии мазков у всех пациенток 1-, 2-й группы отмечалась характерная картина ВВ с

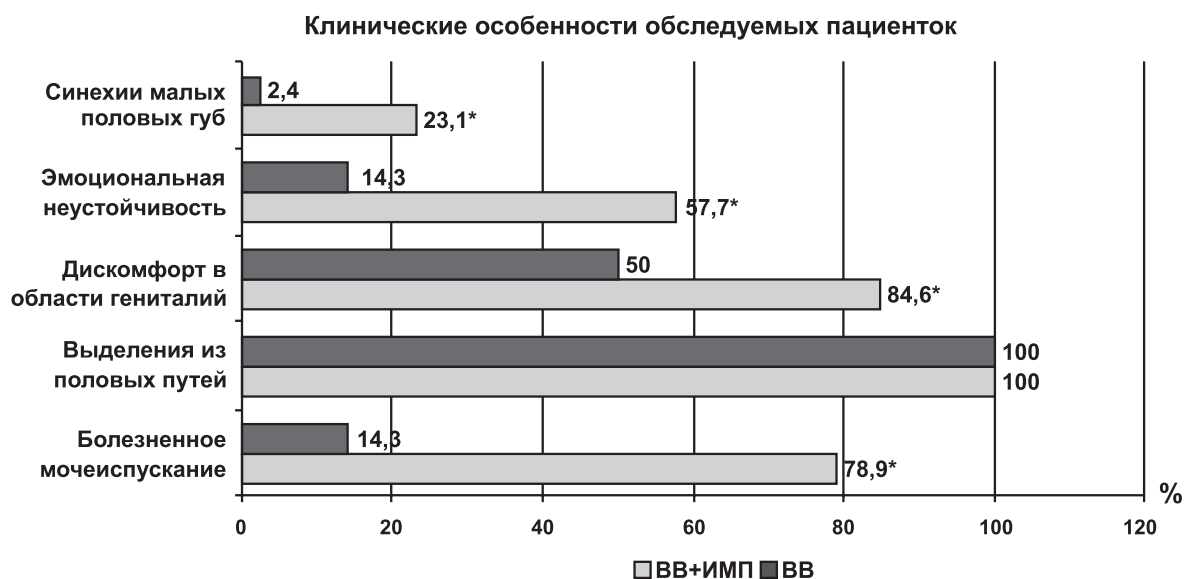


Рис. 1. Основные жалобы и клинические признаки в обследуемых группах, * $p_{1-2} < 0,05$.
Figure 1. The main complaints and clinical signs in the examined groups, * $p_{1-2} < 0,05$.

большим количеством лейкоцитов во всех полях зрения (III тип вагинального мазка).

При анализе количественной ПЦР вагинальной микрофлоры во всех группах был установлен логарифмический рост условно-патогенной микрофлоры, при этом преобладали микстинфекции (анаэробно-анаэробные, анаэробно-дрожжевые), обильное количество факультативных аэробов ($> 10^5$ КОЕ/мл). На рис. 2 приведена структура влажлищного микробиоценоза у обследуемых пациенток.

Выявлено, что у девочек с изолированным ВВ по сравнению с пациентками 1-й группы отмечалось достоверное увеличение частоты выделения *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis* (микробная обсемененность более 10^5 КОЕ/мл). При этом по сравнению с девочками с изолированным ВВ частоты обнаружения *Gardnerella vaginalis*, *Escherichia coli*, *Candida albicans* были достоверно выше в 1-й группе (микробная обсемененность более 10^5 КОЕ/мл).

При анализе базовой иммунограммы у девочек с ВВ на фоне ИМП в сравнении с пациентками с изолированным ВВ выявлено достоверное снижение абсолютного содержания $CD3^+CD8^+$ -лимфоцитов ($0,82 [0,79; 0,99] \times 10^9/\text{л}$ против $1,27 [1,01; 1,44] \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$), $CD3^+CD16^+CD56^+$ -лимфоцитов ($0,29 [0,26; 0,32] \times 10^9/\text{л}$ против $0,48 [0,41; 0,5] \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$), $CD3^+CD16^+$ -лимфоцитов ($0,54 [0,5; 0,61] \times 10^9/\text{л}$ против $0,98 [0,91; 1,14] \times 10^9/\text{л}$ в контроле, $p < 0,05$).

При оценке интерферонового статуса у девочек с ВВ на фоне ИМП в сравнении с пациентками с изолированным ВВ определены тенденции к снижению уровня ИФНа ($3,66 [2,11; 8,12]$ пг/мл

против $9,16 [5,11; 14,99]$ пг/мл, $p > 0,1$) и повышению – ИФН γ ($2,55 [1,1; 8,22]$ пг/мл против $1,09 [0; 4,99]$ пг/мл, $p > 0,1$). Эти данные свидетельствуют о неправильном, асинхронном ответе системы ИФН у девочек, страдающих ВВ на фоне ИМП, что требует дальнейшего уточнения.

Результаты сравнительного анализа данных микроскопически и ПЦР после лечения показали эффективность применения комплексной терапии ВВ на фоне использования ИФН. Так, после комплексного лечения в 1-й группе уменьшились микробные колонизации *E. coli* с $6,8 \pm 0,05 \times 10^6$ до $1,7 \pm 0,03 \times 10^2$ КОЕ/мл ($p < 0,05$); во 2-й группе: уменьшилась микробная колонизация *Staphylococcus epidermidis* с $3,6 \pm 0,02 \times 10^6$ до $1,5 \pm 0,2 \times 10^2$ КОЕ/мл ($p < 0,05$). После стандартной терапии достоверного снижения микробных колонизаций в 1-й группе выявлено не было, при этом во 2-й группе уменьшилась микробная обсемененность *Staphylococcus epidermidis* с $3,6 \pm 0,01 \times 10^5$ до $1,2 \pm 0,01 \times 10^2$ КОЕ/мл ($p < 0,05$). После лечения практически у всех пациенток обследуемых групп при микроскопии вагинального секрета отмечался нормоценоз. Однако при катamnестическом наблюдении в течение 1 года после стандартной терапии рецидивы ВВ в 1-й группе отмечались в 46% случаев, во 2-й группе – в 14,8%. После проведения комплексной терапии рецидивов ВВ не было, отмечалось наличие облигатной анаэробной микрофлоры, которая характеризовалась отсутствием роста (менее 10^2 КОЕ) и патогенных свойств. У девочек с ВВ на фоне ИМП общая микробная обсемененность снижалась с $\lg 5,6 \pm 0,07$ до $\lg 2,4 \pm 0,01$ КОЕ/мл (через 1 мес) и $\lg 2,1 \pm 0,1$ КОЕ/мл (через 12 мес) ($p < 0,05$).

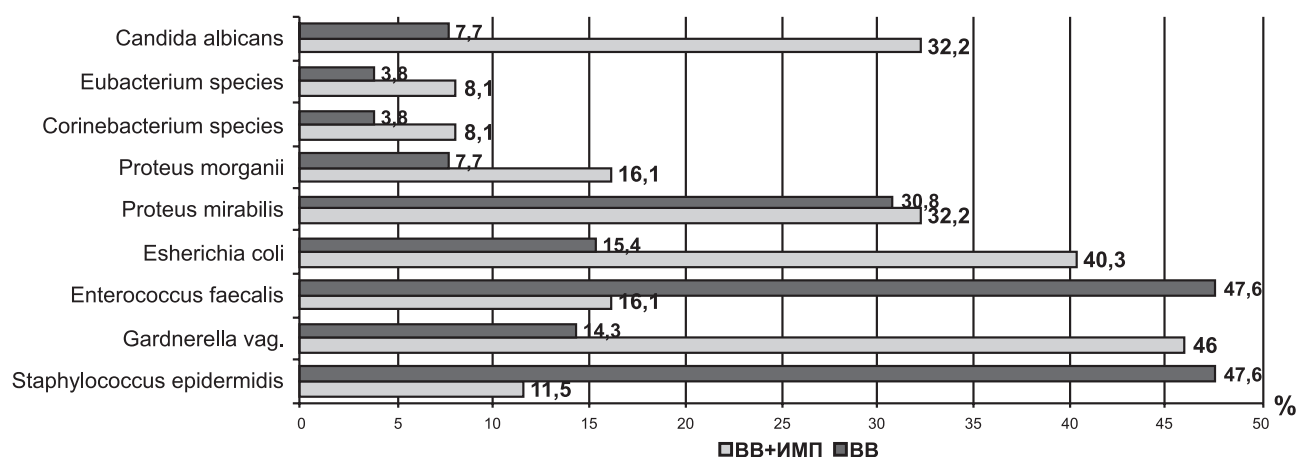


Рис. 2. Микробный спектр вагинального секрета при ВВ у дошкольниц, * $p_{1-2} < 0,05$.

Figure 2. The microbial spectrum of the vaginal secretion in BB in preschool children, * $p_{1-2} < 0,05$.

Позитивные клинические эффекты комбинированной иммунотерапии сопровождались положительной динамикой изменений иммунного статуса. У девочек с ВВ на фоне ИМП отмечалась нормализация ранее сниженного количества лимфоцитов с цитотоксической функцией ($CD3^+CD8^+$; $CD3^+CD16^+CD56^+$). Выявлено восстановление абсолютных значений $CD3^+CD19^+$. В результате проведения комбинированной иммунотерапии у девочек с ВВ на фоне ИМП установлена тенденция к повышению уровня ИФН α до 6,99 [5,11; 8,99] пг/мл по сравнению с 3,66 [2,11; 8,12] пг/мл до лечения ($p < 0,05$) при нормализации уровня ИФН γ до 1,06 [0; 4,67] пг/мл. Нормализация иммунного статуса клинически сопровождалась уменьшением частоты и выраженности воспаления урогенитального тракта.

ОБСУЖДЕНИЕ

Современные аспекты воспалительных урогенитальных заболеваний крайне дискуссионны. ВВ значительно осложняет течение воспалительных заболеваний органов мочевого выделения, способствуя хронизации процесса. Созданию порочного круга способствует не только анатомическая смежность органов урогенитального тракта, близость к прямой кишке, но и снижение общей реактивности организма ребенка, прием антибиотиков также приводит к нарушению вагинального микробиоценоза и длительной персистенции воспалительного процесса.

У девочек с ВВ на фоне ИМП отмечается дефицит цитотоксических Т- и В- лимфоцитов, естественных киллерных клеток, сывороточного ИФН α , что связано с отсутствием формирования правильных иммунных механизмов на фоне сочетанного урогенитального, часто хронического воспаления. Это является причиной частых рецидивов ВВ у девочек с ИМП.

Учитывая выявленные нарушения иммунного статуса при ВВ у девочек с ИМП, мы применили в комплексном лечении системную терапию с использованием ИФН- $\alpha 2b$ в комбинации с антиоксидантами («Виферон»). Комбинированная интерферонотерапия эффективна в иммунореабилитации иммунокомпрометированных детей [7, 8].

Приведенные нами данные свидетельствуют об эффективности применения ИФН в профилактике рецидивов ВВ у девочек с ИМП. Данная схема предопределяет и снижение потребности в длительном курсе антибактериальной терапии, что является наиболее значимой проблемой педиатрии. Продолжительное назначение анти-

бактериальных препаратов усиливает тяжесть дисбактериозов слизистых оболочек влагалища и кишечника, способствует их заселению факультативными условно-патогенными микроорганизмами и снижению колонизационной резистентности, что, в свою очередь, повышает риск развития хронических бактериальных инфекций. Девочки дошкольного возраста с ИМП относятся к группе риска развития хронических, рецидивирующих форм вульвовагинита [4]. У таких пациенток неэффективно стандартное противовоспалительное лечение. Эффект достигается применением комплексного лечения с использованием препарата, содержащего ИФН- $\alpha 2b$ и высокоактивные антиоксиданты – аскорбиновую кислоту и альфа-токоферол-ацетат. На фоне проведения комбинированной иммунотерапии отмечалась хорошая переносимость лечения, и побочные эффекты отсутствовали.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлены иммунные аспекты при вульвовагинитах у девочек с инфекциями мочевого выделения путей, лежащие в основе частых рецидивов и неэффективности стандартного лечения. Иммунные нарушения при данной патологии диктуют целесообразность включения в комплекс мероприятий системной комбинированной иммунотерапии. Комплексная противовоспалительная терапия вульвовагинита, включающая применение препарата, содержащего ИФН- $\alpha 2b$ и высокоактивные антиоксиданты – аскорбиновую кислоту и α -токоферол-ацетат, улучшает иммунный статус, состояние вагинального биотопа, снижает показатели микробной колонизации, количество рецидивов ВВ у девочек-дошкольниц, страдающих инфекциями мочевых путей.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Коколина ВФ. Урогенитальные инфекции детей и подростков. Диагностика и лечение: пособие для врачей. ИД «Медпрактика-М», М., 2014: 92 [Kokolina, V. F. Urogenital infections of children and adolescents. Diagnosis and treatment: manual for doctors /V. F. Kokolina. publishing house «Medpraktika-M», Moscow, 2014: 92]
2. Кохреидзе НА, Кутушева ГФ. Проблемные аспекты диагностики и терапии вульвовагинита у девочек. *Репродуктивное здоровье детей и подростков* 2013; 2 (49): 30-36 [Kukhreizde NA, Kutusheva GF. Problematic aspects of diagnosis and therapy of vulvovaginitis. *Reproductive health of children and adolescents*. 2013; 2(49): 30-36]
3. Кохреидзе НА, Кутушева ГФ. Ятрогенные причины затяжного течения вульвовагинита у детей. *Репродуктивное здоровье детей и подростков* 2015; 5 (64): 26-45 [Kokhreizde NA, Kutusheva GF. Iatrogenic causes prolonged course of vulvovaginitis in children. *Reproductive health of children and adolescents* 2015; 5 (64): 26-45]

4. Летилов ГМ, Чеботарева ЮЮ, Костоева ЗА. Особенности комплексного лечения вульвовагинита у девочек-дошкольниц с различными формами пиелонефрита. *Нефрология* 2017; 21(5): 59-64 [Letifov GM, Chebotarev YY, Kostoyev ZA. Features of complex treatment of candidiasis in girls doshkolnitsa with various forms of pyelonephritis. *Nephrology* 2017; 21(5): 59-64]

5. Уварова ЕВ, Батырова ЗК, Кумыкова ЗХ и др. Микробиоценоз и локальный иммунитет слизистой оболочки влагалища у девочек в раннем детстве: норма и патология. *Доктор Ру* 2017; 3(132): 59-65. [Uvarova EV, Batyrova ZK, Kumykov ZH etc. the Microbiocenosis and local immunity of the mucous membrane of the vagina in girls in early childhood: norm and pathology. *Doctor Ru* 2017; 3 (132): 59-65]

6. Паршина ОВ, Мазанкова ЛН, Малиновская ВВ и др. Особенности иммунитета часто болеющих детей: иммунодефицит или транзиторные нарушения? *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2010; 4: 70-74. [Parshina OV, Mazankova LN, Malinovskaya VV et al. features of immunity of often ill children: immunodeficiency or transient disorders? *Russian journal of Perinatology and Pediatrics* 2010; 4: 70-74]

7. Нестерова ИВ. Интерфероны в практике клинициста: лучшие друзья или опасные враги? *Аллергология и иммунология* 2016; 17 (3): 189-191. [Nesterova IV. Interferons in clinical practice: best friends or dangerous enemies? *Allergology and immunology* 2016; 17 (3): 189-191]

8. Нестерова ИВ, Ковалева СВ, Чудилова ГА и др. Оптимизация тактики интерфероно- и иммунотерапии в реабилитации иммунокомпрометированных детей с повторными респираторными и герпетическими вирусными инфекциями. *Педиатрия* 2014; 93(3): 66-72. [Nesterova IV, Kovaleva SV, Chudilova GA and others. Optimization of interferon and immunotherapy tactics in rehabilitation of immunocompromised children with repeated respiratory and herpes viral infections. *Pediatrics* 2014; 93 (3): 66-72.]

Сведения об авторах:

Доц. Чеботарева Юлия Юрьевна, д-р мед. наук 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29 Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии №2. Тел.: 8-928-100-60-55, E-mail: chebotarevajulia@inbox.ru

Associate professor Julia Ju. Chebotareva, PhD, DMedSci Affiliations: 344022, Russia, Rostov-on-don, the lane Nakhichevan, 29, Federal state budgetary educational institution of higher professional education "Rostov state medical University" Ministry of healthcare of the Russian Federation, Department of Obstetrics and Gynecology №2. Phone: 8-928-100-60-55, E-mail: chebotarevajulia@inbox.ru

Prof. Gadgy Letifov, MD, PhD, DMedSci Affiliations: 344022, Russia, Rostov-on-don, the lane Nakhichevan, 29, Federal state budgetary educational institution of higher professional education "Rostov state medical University" Ministry of healthcare of the Russian Federation, Department of Pediatrics, head. Phone: 8-909-438-11-13, E-mail: gmletifov@yandex.ru

Проф. Летилов Гаджи Муталибович, д-р мед. наук 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии ФПК и ППС. Тел.: 8-909-438-11-13, E-mail: gmletifov@yandex.ru

Prof. Gadgy Letifov, MD, PhD, DMedSci Affiliations: 344022, Russia, Rostov-on-don, the lane Nakhichevan, 29, Federal state budgetary educational institution of higher professional education "Rostov state medical University" Ministry of healthcare of the Russian Federation, Department of Pediatrics, head. Phone: 8-909-438-11-13, E-mail: gmletifov@yandex.ru

Костоева Зарета Абасовна, канд мед. наук 366130. г. Назрань, Республика Ингушетия, ГБУ «Центр охраны материнства и детства», врач-акушер-гинеколог. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии №2, докторант. Тел.: 8-928-096-56-06, E-mail: kostoeva.zareta@yandex.ru

Zareta A. Kostoyeva, MD, PhD Affiliations: 366130. Nazran, Ingushetia GBU "Center of protection of motherhood and childhood". 344022, Russia, Rostov-on-don, the lane Nakhichevan, 29, Federal state budgetary educational institution of higher professional education "Rostov state medical University" Ministry of healthcare of the Russian Federation, Department of Obstetrics and Gynecology №2. Phone: 8-928-096-56-06, E-mail: kostoeva.zareta@yandex.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 18.04.2018

Принята в печать: 27.08.2018

Article received: 18.04.2018

Accepted for publication: 27.08.2018

© Г.М.Летифов, Ю.Ю.Чеботарева, Е.Г.Горбань, З.А.Костоева, 2018

УДК [616.62 : 616.9] : 612.661-055.23

Для цитирования: Летифов Г.М., Чеботарева Ю.Ю., Горбань Е.Г., Костоева З.А. Особенности физического и полового развития девушек-подростков с рецидивирующими инфекциями мочевыделительной системы. Нефрология 2018; 22 (5): 77-82. DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-5-77-82

For citation: Letifov H. M., Chebotareva Ju. Ju., Gorban' E. G., Kostoeva Z. A. Physical and sexual development of adolescent girls with recurrent urinary tract infections. Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (5): 77-82 (In Russ.). DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-5-77-82

Г.М. Летифов^{1,}, Ю.Ю. Чеботарева², Е.Г. Горбань¹, З.А. Костоева²*

ОСОБЕННОСТИ ФИЗИЧЕСКОГО И ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ ДЕВУШЕК-ПОДРОСТКОВ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ ИНФЕКЦИЯМИ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

¹Кафедра педиатрии Ростовского государственного медицинского университета; ²кафедра акушерства и гинекологии №2 Ростовского государственного медицинского университета

G.M. Letifov¹, Yu. Yu. Chebotareva², E.G. Gorban'¹, Z.A. Kostoeva²

PHYSICAL AND SEXUAL DEVELOPMENT OF ADOLESCENT GIRLS WITH RECURRENT URINARY TRACT INFECTIONS

¹ Department of Pediatrics, Rostov State Medical University; ² Department of Obstetrics and Gynecology №2 Rostov State Medical University

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ – изучить особенности физического и полового развития девушек-подростков с рецидивирующими инфекциями мочевыделительной системы. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 70 девушек-подростков с обострением хронического пиелонефрита (ХП) в возрасте 16 – 18 лет: 1-я группа – 43 девушки с редкими рецидивами в анамнезе (рецидивы от 1 до 3 раз за период болезни, рХП) и 2-я группа – 27 девушек с частыми рецидивами (более 3 раз в год, чХП). Контрольную группу составили 30 практически здоровых девушек-подростков аналогичного возраста. Проводились антропометрия, оценка полового развития, специализированное гинекологическое обследование, определение гормонов сыворотки крови, ультразвуковое исследование органов репродукции. Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью пакетов прикладных программ «Statistica 6.0» («StatSoft Inc», США) и «Microsoft Excel 2003» («Microsoft Corporation», США). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Выявлено, что у пациенток с рХП по сравнению с девушками 1-й и контрольной групп отмечались более низкий рост, уменьшение основных размеров таза на фоне тенденции к увеличению массы тела, ИМТ и ОГК, имели место некоторые варианты нарушения полового развития, чаще, чем в других группах встречалось раннее пубархе и позднее менархе. Установлено значимое повышение уровня ЛГ, тестостерона и ДГЭА-С на фоне гипопрогестеронемии. Частота случаев гиперполименореи, маточных кровотечений и первичной олигоменореи была достоверно выше, нередко выявлялись синдром формирующихся поликистозных яичников и хронический вульвовагинит. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** У пациенток с частыми рецидивами инфекций мочевыделительных путей имеются разнообразие конституциональных особенностей, склонность к развитию метаболического синдрома, выраженные нарушения гормонального статуса. Выявленное повышение уровня тестостерона способствует развитию синдрома формирующихся поликистозных яичников.

Ключевые слова: инфекции мочевыделительных путей, репродуктивные нарушения, девушки-подростки

ABSTRACT

THE AIM: to study the peculiarities of physical and sexual development of adolescent girls with recurrent urinary tract infections. **PATIENTS AND METHODS.** Examined 70 adolescent girls aged 16 – 18 years with exacerbation of chronic pyelonephritis (CP): 1 group (n=43) – with rare relapse history (relapses pyelonephritis from 1 to 3 times during the period of the disease, rCP) and group 2 (n=27) with frequent relapses (more than 3 times a year, fCP). The control group (n=30) consisted of practically healthy adolescent girls of the same age. Anthropometry, evaluation of sexual development, specialized gynecological examination, determination of serum hormones, ultrasound examination of the reproductive organs were carried out. Statistical processing of research results was performed using the software packages Statistica 6.0 ("StatSoft Inc", USA) and statistical analysis Microsoft Office Excel 2003 ("Microsoft Corporation", USA). **RESULTS.** It was revealed that in patients with rCP, compared with girls of the 1st and control groups, there was a lower growth, a decrease in the basic pelvic dimensions, against the

* Летифов Г.М. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии ФПК и ППС. Тел.: 8-909-438-11-13, E-mail: gmletifov@yandex.ru

background of a tendency to increase weight, there were some variants of sexual disorders, more often than in other groups there were early pubarche and later menarche. Established significant increase in the level of LH, testosterone and DHEA-S in the background of hypoprogesteronemia. The rate of hyperpolymenorrhea, uterine bleeding and primary oligomenorrhea was significantly higher, were often found emerging polycystic ovary syndrome and chronic vulvovaginitis. **CONCLUSION.** Patients with frequent recurrence of urinary tract infections have a variety of constitutional features, a tendency to metabolic syndrome development, expressed hormonal status violations. The detected increase in testosterone levels contributes to the emerging polycystic ovaries syndrome development.

Keywords: urinary tract infections, reproductive disorders, adolescent girls

ВВЕДЕНИЕ

Отличительной чертой последнего десятилетия является ухудшение подросткового здоровья, при этом особое беспокойство вызывает репродуктивный потенциал девушек-подростков, страдающих рецидивирующими инфекциями мочевыделительных путей (ИМП) [1, 2]. За последние 10 лет частота заболеваний мочеполовой системы у девушек-подростков увеличилась в 1,5 раза [3]. В период полового развития девушки страдают ИМП чаще, чем юноши. У девушек-подростков с хроническим пиелонефритом (ХП) отмечаются значительные нарушения гормонального статуса, что может отразиться на правильной динамике физического и полового развития [4]. Наибольшее количество нарушений физического и полового развития выявлено именно у девушек-подростков с ХП, который в большей степени, чем другие нозологические формы почечной патологии, способствует задержке роста и развития подростков [4].

При исследовании состояния репродуктивного здоровья девушек-подростков с ИМП часто выявляется синдром формирующихся поликистозных яичников [5]. Сочетание гиперандрогенного синдрома и вторичных ИМП возможно связано с существованием общего эмбрионального зачатка коры надпочечников и почек, а также наличием в почках ферментов метаболизма андрогенов. Однако литературные данные, уточняющие механизмы появления начальных признаков гиперандрогенного синдрома у девушек с рецидивами ИМП, практически отсутствуют.

Установлена тесная связь ИМП с воспалительными заболеваниями вульвы и влагалища, при этом показана необходимость расширения алгоритма обследования девочек с клиническими симптомами вульвовагинита с целью уточнения причин их возникновения и комплексного подхода к лечению [6].

Цель исследования – изучить особенности физического и полового развития девушек-подростков с рецидивирующими инфекциями мочевыделительной системы.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проспективное контролируемое рандомизированное исследование проведено на кафедре педиатрии ФПК и ППС с курсом неонатологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава РФ (зав. каф., проф. Г.М. Летифов), на базе отделения нефрологии для детей МБУЗ ГБ № 20 (зав. – Л.Ф. Овсянникова), кабинета акушера-гинеколога МБУЗ «Детская городская поликлиника №45 г. Ростова-на-Дону» в период 2016–2017 гг.

Обследованы 70 девушек-подростков с обострением хронического пиелонефрита (ХП) в возрасте 16–18 лет: 1-я группа – 43 девушки с редкими рецидивами в анамнезе (рецидивы от 1 до 3 раз за период болезни, рХП) и 2-я группа – 27 девушек и частыми рецидивами (более 3 раз в год, чХП). Контрольную группу составили 30 практически здоровых девушек-подростков аналогичного возраста.

Диагноз ИМП был поставлен в результате обследования в условиях нефрологического отделения для детей. Всем проводилось УЗИ почек и мочевого пузыря, уточнение функции почек по уровню креатинина с расчетом СКФ, по показаниям проводили экскреторную урографию и микционную цистографию. Вторичный характер ИМП установлен у всех 27 девушек 2-й группы (внутрипочечная сосудистая компрессия с гидрокаликозом – у 9 пациенток, пузырно-мочеточниковые рефлюксы 1–2 ст. – у 6, удвоение мочевыводящих путей с одной стороны – у 5, сужение лоханочно-мочеточникового сегмента с пиелэктазией – у 2, гипоплазия одной почки – у 1, оксалатно-кальциевая кристаллурия – у 3).

Проводили антропометрию: рост, масса тела, индекс массы тела (ИМТ), окружность грудной клетки (ОГК), тазомером измеряли основные размеры таза (*distantia cristarum* – расстояние между наиболее отдаленными точками подвздошных костей, *distantia spinarum* – расстояние между передневерхними осями подвздошных костей, *distantia trochanterica* – расстояние между большими вертелами бедренных костей, *conjuncta externa* – прямой размер таза), с помощью калипера из-

меряли толщину жировых складок плеча, бедра, голени, спины, запястья, передней брюшной стенки. Оценивали половое развитие по стадиям (J. Tanner, 1969; S. Frasier, 1980), определяли гормоны сыворотки крови: лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), эстрадиол, тестостерон, кортизол – на 5–7-й день менструального цикла, прогестерон – на 22–24-й день методом иммуноферментного анализа (тест-системы ООО «Вектор-Бест», г. Ростов-на-Дону). Ультразвуковое исследование органов репродукции проводилось на аппарате «Philips Affiniti 50». Специализированное гинекологическое обследование проведено после получения информационного согласия пациенток.

Критерии включения в исследование: установленный диагноз ИМП, с момента менархе 2–3 года, *virgo*, отсутствие другой соматической патологии.

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью пакетов прикладных программ «Statistica 6.0» («StatSoft Inc», США). и «Microsoft Excel 2003» («Microsoft Corporation», США). Данные представлены как частоты и про-

центы для категориальных и среднего арифметического + ошибка средней для непрерывных показателей. Статистическую значимость различий двух средних определяли с помощью t-критерия Стьюдента; частот – χ^2 -критерия Пирсона. Оценку силы взаимосвязи между количественными признаками проводили с помощью коэффициента корреляции (r) Пирсона. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст ($M \pm m$) обследуемых девушек 1-, 2-й и контрольной групп был аналогичным и составил $16,2 \pm 1,1$; $16,1 \pm 1,0$; $16,2 \pm 1,1$ года. Антропометрические показатели обследуемых пациенток представлены в табл. 1.

Исходя из данных, приведенных в табл. 1, у пациенток с чХП по сравнению с девушками 1-й и контрольной групп отмечались более низкий рост, уменьшение основных размеров таза на фоне тенденции к увеличению массы тела, ИМТ и ОГК.

Таблица 1 / Table 1

Показатели физического развития обследуемых девушек-подростков ($M \pm m$)
The indices of the physical development of the surveyed adolescent girls ($M \pm m$)

Обследуемый показатель	1-я группа рХП, n = 43	2-я группа чХП, n = 27	Контроль n = 30
Рост, см	$162,3 \pm 0,28$	$156,2 \pm 0,8^{*^{\wedge}}$	$164,4 \pm 2,08$
Масса тела, кг	$57,2 \pm 1,12$	$64,2 \pm 1,44^{*^{\wedge}}$	$50,1 \pm 1,2$
ИМТ, кг/м ²	$23,35 \pm 0,59$	$25,7 \pm 1,66^{*^{\wedge}}$	$22,7 \pm 1,21$
ОГК, см	$74,6 \pm 4,01$	$79,9 \pm 0,2^{*^{\wedge}}$	$77,7 \pm 4,01$
<i>distantia spinarum</i> , см	$25,39 \pm 0,1$	$23,54 \pm 0,11^{*^{\wedge}}$	$25,34 \pm 0,14$
<i>distantia cristarum</i> , см	$26,9 \pm 0,11$	$23,01 \pm 0,1^{*^{\wedge}}$	$26,86 \pm 0,11$
<i>distantia trochanterica</i> , см	$30,45 \pm 0,1$	$27,1 \pm 0,55^{*^{\wedge}}$	$30,46 \pm 0,21$
<i>conjugata externa</i> , см	$18,11 \pm 0,1$	$16,22 \pm 0,23^{*^{\wedge}}$	$18,37 \pm 0,3$

Примечание. Значимость различий между группами $p < 0,05$; * достоверность различий по сравнению с контрольной группой; $\wedge$ достоверность различий между 1-й и 2-й группами.

Таблица 2 / Table 2

Морфометрические показатели у обследуемых девушек-подростков ($M \pm m$)
Morphometric parameters in the surveyed adolescent girls ($M \pm m$)

Показатели	1-я группа рХП, n = 43	2-я группа чХП, n = 27	Контрольная группа n = 30
Жировая складка плеча передняя, см	$1,6 \pm 0,07$	$2,8 \pm 0,12^{*^{\wedge}}$	$1,2 \pm 0,13$
Жировая складка плеча задняя, см	$1,26 \pm 0,07$	$1,28 \pm 0,12$	$1,1 \pm 0,12$
Жировая складка бедра верхняя, см	$1,62 \pm 0,08$	$1,76 \pm 0,17$	$1,6 \pm 0,15$
Жировая складка бедра нижняя, см	$1,32 \pm 0,13$	$1,79 \pm 0,16^{*^{\wedge}}$	$1,4 \pm 0,18$
Жировая складка спины, см	$1,15 \pm 0,13$	$2,11 \pm 0,13^{*^{\wedge}}$	$1,2 \pm 0,11$
Жировая складка запястья, см	$0,51 \pm 0,07$	$1,69 \pm 0,11^{*^{\wedge}}$	$0,7 \pm 0,12$
Жировая складка голени, см	$1,6 \pm 0,07$	$1,49 \pm 0,1^{*^{\wedge}}$	$1,05 \pm 0,12$
Жировая складка живота, см	$1,6 \pm 0,11$	$2,85 \pm 0,13^{*^{\wedge}}$	$1,5 \pm 0,16$

*Достоверность различий по сравнению с контрольной группой $p < 0,05$; $\wedge$ достоверность различий между 1–2-й группами, $p < 0,05$.

Таблица 3 / Table 3

Особенности формирования вторичных половых признаков в обследуемых группах ($M \pm m$)
Features of the formation of secondary sexual characteristics in the examined groups ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа рХП, n = 43	2-я группа чХП, n = 27	Контроль n=30
Телархе	10,2±0,1	11,0±1,7**^	10,2±0,7
Пубархе	10,5±0,5	7,9±0,5**^	10,8±0,2
Менархе	12,6±0,5	14,8±0,5**^	12,2±0,7
Стадия полового развития	IV–V	III–IV	V

Значимость различий между группами $p < 0,05$; * достоверность различий по сравнению с контрольной группой; ^ достоверность различий между 1-й и 2-й группами.

Таблица 4 / Table 4

Hormonal status in the examined groups ($M \pm m$)
Гормональный статус в обследуемых группах ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа рХП, n=43	2-я группа чХП, n=27	Контроль n=30
ЛГ, МЕ/л	6,1±0,2*	11,0±0,2^^	5,3±0,3
ФСГ, МЕ/л	5,2±0,2	7,4±0,3**^	5,5±0,2
Эстрадиол, пг/л	280,1±27,9	92,1±6,8^^	282,2±22,8
Тестостерон, нмоль/л	2,3±0,3	4,1±0,2**^	1,9±0,2
Кортизол, нмоль/л	385,0±56,1*	107,0±23,4**^	227,0±31,6
ДГЭА, мкмоль/л	3,9±0,5	4,9±0,3**^	3,4±0,3

Значимость различий между группами установлена, $p < 0,05$; * достоверность различий по сравнению с контрольной группой; ^ достоверность различий между 1-й и 2-й группами.

В табл. 2 приведены некоторые морфометрические показатели у обследованных девушек.

Данные табл. 2 свидетельствуют о том, что у пациенток с чХП имеется тенденция к изменению целого ряда морфометрических показателей, связанных с развитием ранних признаков избыточной массы тела.

Анализ полового развития в обследуемых группах показал, что в 1-й и контрольной груп-

пе развитие вторичных половых признаков соответствовало возрастной норме, в то время как при частых рецидивах ИМП имели место некоторые варианты нарушения полового развития (табл. 3).

Представленные данные свидетельствуют, что у пациенток с чХП достоверно чаще, чем в других группах, встречалось раннее пубархе и позднее менархе, при этом пубархе опережало телархе.

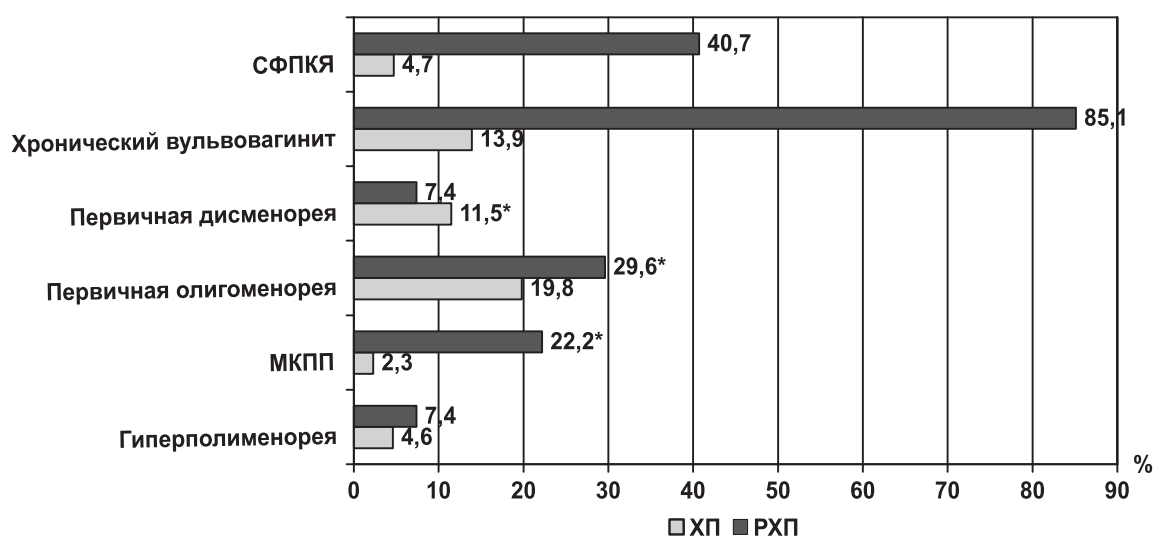


Рисунок. Структура гинекологической патологии в обследуемых группах (* $p^{1-2} < 0,05$).
 Figure. The structure of gynecological pathology in the examined groups (* $p^{1-2} < 0,05$).

Особенности гормонального статуса в обследуемых группах представлены в табл. 4.

Как видно из приведенной табл. 4, при часто рецидивирующем варианте заболевания установлено значимое повышение уровня ЛГ, тестостерона и ДГЭА-С на фоне снижения уровня других групп гормонов (ПРЛ, эстрадиола и кортизола). Уровни прогестерона, определяемые на 21–24-й день от начала менструации у девушек-подростков 1-й группы – $12,1 \pm 0,1$ нмоль/л; 3-й группы – $6,1 \pm 0,2$ нмоль/л и в контроле – $32,6 \pm 0,5$ нмоль/л – свидетельствовали, что ановуляторные циклы более характерны для девушек с частыми рецидивами ИМП ($p < 0,05$).

Особенности менструальных нарушений в обследуемых группах приведены на рисунке.

Как следует из рисунка, у девушек с чХП распространенность гиперполименореи, маточных кровотечений пубертатного периода (МКПП) и первичной олигоменореи были достоверно выше. Дисменорея отмечалась только в 1-й группе. У девушек с чХП нередко выявлялись синдром формирующихся поликистозных яичников (СФПКЯ) и хронический бактериальный вульвовагинит.

ОБСУЖДЕНИЕ

У пациенток с чХП имелись статистически значимые изменения антропометрических показателей. Обращала на себя внимание тенденция к увеличению ИМТ, массы тела и ОГК. Это согласуется с мнением о том, что девушек-подростков с различными вариантами ХП следует отнести к группе риска по формированию метаболического синдрома [4, 5]. У пациенток с чХП достоверно чаще, чем в других группах, встречалось раннее пубархе и позднее менархе. У девушек-подростков с частыми рецидивами пиелонефрита выявлены выраженные нарушения гормонального статуса, связанные с гипопрогестеронемией, повышением концентраций ЛГ, тестостерона, ДГЭА-С, снижением уровня кортизола. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что при частых рецидивах пиелонефрита отмечается дисрегуляция незрелой репродуктивной системы у девушек-подростков, что, по-видимому, поддерживает снижение резистентности организма, нарушение адаптационных реакций и рецидивирование хронического микробно-воспалительного процесса в мочевыделительной системе. Выявленное повышение уровня тестостерона у пациенток с чХП уточняет исследования о возможности кистозно-пролиферативных изменений гонад, подтверждает мнение о возможности развития

метаболического синдрома при рецидивирующем ХП [4, 5].

Наиболее частой патологией со стороны половой системы были рецидивирующие вульвовагиниты и нарушения ритма менструаций, которые у девушек-подростков с частыми рецидивами ХП дебютировали с менархе. Менструальный цикл протекал на фоне ановуляции практически у всех девушек с чХП, а также нередко выявляли синдром формирующихся поликистозных яичников. Это в какой-то мере дополняет исследования в плане уточнения кистозно-пролиферативного изменения гонад при ХП [4, 5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у пациенток с чХП имеется разнообразие конституциональных особенностей, что, возможно, подтверждает наличие диспластических и склонность к развитию метаболического синдрома. У девушек-подростков с частыми рецидивами ИМП имеются выраженные нарушения гормонального статуса. Выявленное повышение уровня тестостерона у пациенток с частыми рецидивами хронического пиелонефрита способствует развитию ряда гинекологических заболеваний, в том числе синдрома формирующихся поликистозных яичников.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Силенко ОН, Савенкова НД, Кутушева ГФ. Гинекологическая патология у девочек с инфекцией мочевой системы. *Педиатр* 2011; 2 (4): 7–11. [Silenko ON, Savenkova ND, Kutusheva GF. Gynecological pathology in girls with urinary tract infection. *Pediatr* 2011; 2 (4): Page 7–11]
2. Колодяжная ЕГ, Чеботарева ЮЮ, Летилов ГМ. К вопросу о этиопатогенезе развития репродуктивных нарушений на фоне хронического пиелонефрита у девочек-подростков (обзор литературы). *Медицинский вестник Юга России* 2014; (3): 43–46 [Kolodyazhnaya EG, Chebotareva YuYu, Latypov GM. on the pathogenesis of reproductive disorders on the background of chronic pyelonephritis in adolescent girls (literature review). *The Medical Bulletin of the South of Russia* 2014; (3): 43–46]
3. Радзинский ВЕ. Акушерская агрессия. v.2.0. Изд-во журнала Status Praesens, М., 2017: 45–68 [Radzinsky VE. Obstetric aggression. v.2.0. Publishing house of the magazine Status Praesens, М., 2017: 45–68]
4. Летилов ГМ, Чеботарева ЮЮ, Колодяжная ЕГ. Особенности формирования репродуктивной системы и гормонального статуса у девушек 16–18 лет, страдающих хроническим пиелонефритом. *Нефрология* 2014; 18(5):59–62 [Letifov GM, Chebotareva JJ, Kolodjaschnaja EG. Special aspects of reproductive system and hormonal status development in adolescents girls with chronic pyelonephritis. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2014; 18(5):59–62. (In Russ.)]
5. Лощенко МА, Учакина РВ, Козлов ВК. Корреляционные плеяды показателей гормонального статуса, физического и полового развития у подростков с хроническим пиелонефритом. *Дальневосточный медицинский журнал* 2014; (1): 70–74 [Losenko MA, Uchakina RV, Kozlov VK. the Correlation Pleiades of indicators of hormonal status, physical and sexual development in adolescents with chronic pyelonephritis. *Far Eastern medical*

journal 2014; (1): 70-74]

6. Летифов ГМ, Чеботарева ЮЮ, Костоева ЗА. Особенности комплексного лечения вульвовагинита у девочек-дошкольников с различными формами пиелонефрита. *Нефрология* 2017; 21(5):59-64. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-5-76-85> [Letifov GM, Chebotareva YY, Kostoeva ZA. Comprehensive treatment features of vulvovaginitis in preschool girls with various forms of pyelonephritis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2017; 21(5):59-64 (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-5-76-85>]

Сведения об авторах:

Проф. Летифов Гаджи Муталибович, д-р мед. наук
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии ФПК и ППС. Тел.: 8-909-438-11-13, E-mail: gmletifov@yandex.ru
Prof. Gadgy Letifov, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 344022, Russia, Rostov-on-don, the lane Nakhichevan, 29, Federal state budgetary educational institution of higher professional education "Rostov state medical University" Ministry of healthcare of the Russian Federation, Department of Pediatrics, head. Phone: 8-909-438-11-13, E-mail: gmletifov@yandex.ru

Доц. Чеботарева Юлия Юрьевна, д-р мед. наук
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии №2. Тел.: 8-928-100-60-55, E-mail: chebotarevajulia@inbox.ru
Associate professor Julia Ju. Chebotareva, PhD, DMedSci
Affiliations: 344022, Russia, Rostov-on-don, the lane Nakhichevan, 29, Federal state budgetary educational institution of higher

professional education "Rostov state medical University" Ministry of healthcare of the Russian Federation, Department of Obstetrics and Gynecology №2. Phone: 8-928-100-60-55, E-mail: chebotarevajulia@inbox.ru

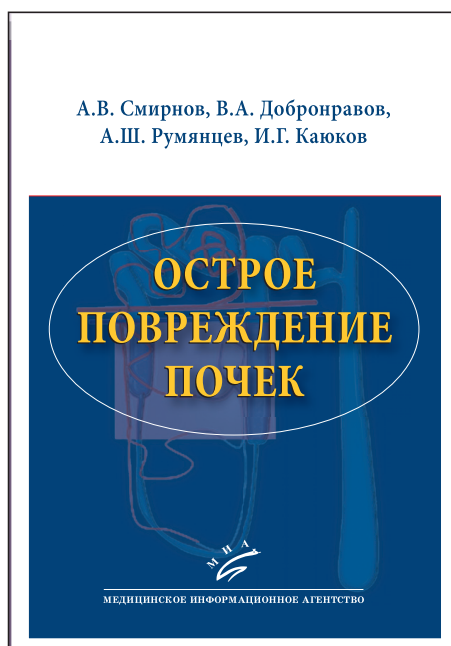
Горбань Елена Геннадьевна
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии ФПК и ППС, аспирант. Тел.: 8-908-186-47-32, E-mail: elenakoshe4ka@rambler.ru

Elena G. Gorban, MD
Affiliations: 344022, Rostov-on-Don, Nakhichevansky 29, the Federal State Budget Educational Educational Institution of Higher Education "Rostov State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Pediatrics, postgraduate student. Phone: 8-908-186-47-32, E-mail: elenakoshe4ka@rambler.ru

Костоева Зарета Абасовна, канд. мед. наук
366130, г. Назрань, Республика Ингушетия, ГБУ «Центр охраны материнства и детства», врач-акушер-гинеколог, докторант кафедры акушерства и гинекологии №2 РостГМУ. Тел.: 8-928-096-56-06, E-mail: kostoeva.zareta@yandex.ru
Zareta A. Kostoyeva, MD, PhD
Affiliations: 366130. Nazran, Ingushetia GBU "Center of protection of motherhood and childhood". Phone: 8-928-096-56-06, E-mail: kostoeva.zareta@yandex.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 04.05.2018
Принята в печать: 27.08.2018
Article received: 04.05.2018
Accepted for publication: 27.08.2018



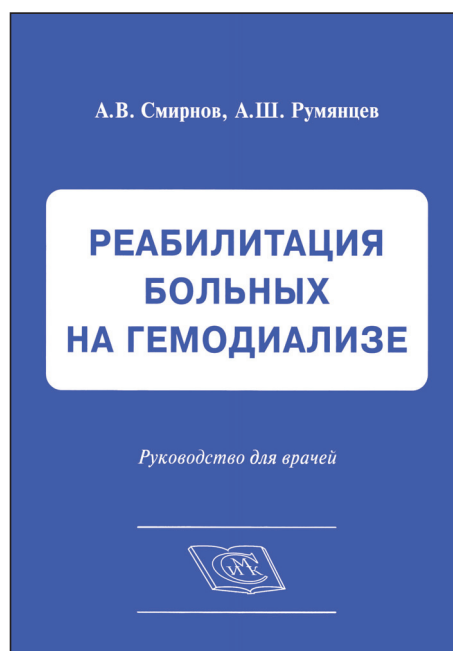
Глава 1.	Концепция, классификации, эпидемиология ОПП	
	(И.Г. Каюков, А.В. Смирнов).....	11
1.1.	Концептуальные проблемы ОПП.....	11
1.2.	Эпидемиология ОПП.....	21
1.3.	Исходы и прогноз ОПП.....	24
	Литература.....	27
Глава 2.	Обзор патофизиологии острого повреждения почек	
	(В.А. Добронравов).....	30
2.1.	Факторы, определяющие клубочковую фильтрацию.....	31
2.2.	Преренальное ОПП (преренальная азотемия).....	35
2.3.	Тубулярный некроз.....	40
2.3.1.	Механизмы ишемического повреждения тубулярного эпителия (ишемический тубулярный некроз).....	40
2.3.2.	Механизмы токсического повреждения тубулярного эпителия ОПП (токсический тубулярный некроз).....	52
2.3.3.	Пигментный острый тубулярный некроз.....	59
2.3.4.	Повреждение и регенерационные процессы при тубулярном некрозе.....	63
2.4.	Механизмы ОПП при повреждении клубочка (гломерулярное ОПП).....	65
2.4.1.	ОПП при воспалительном поражении клубочков.....	65
2.4.2.	ОПП при тромботической микроангиопатии.....	68
2.5.	ОПП на фоне интерстициального воспаления (острый интерстициальный нефрит).....	71
2.6.	Обструкция оттока мочи как причина ОПП.....	74
	Литература.....	76

А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев, И.Г. Каюков
ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

Глава 3.	Клиника и диагностика острого повреждения почек	
	(А.В. Смирнов).....	80
3.1.	Методологические принципы клинической диагностики острого повреждения почек. Концепция континуума клинической диагностики	80
3.2.	Предиктивная диагностика острого повреждения почек	84
3.2.1.	Клиническая эпидемиология вне- и внутрибольничного острого повреждения почек.....	84
3.2.2.	Факторы риска и ассоциированные состояния при остром повреждении почек.....	87
3.2.3.	Значение биомаркеров в предиктивной диагностике острого повреждения почек (Я.Ю. Пролетов, Е.С. Саганова, О.В. Галкина)	94
3.3.	Презентационная диагностика острого повреждения почек.....	106
3.3.1.	Варианты клинической презентации острого повреждения почек.....	107
3.3.2.	Семиологическая дифференциальная диагностика симптома олиго-/анурии.....	110
3.3.3.	Диагностика неолитургических вариантов острого повреждения почек. Дифференциальная диагностика ОПП и ХБП.....	147
3.3.4.	Клиническое течение, осложнения и прогноз острого повреждения почек.....	149
	Литература.....	194
Глава 4.	Клинические синдромы острого повреждения почек	
	(А.В. Смирнов).....	207
4.1.	Клинические синдромы гипоперфузии почек.....	207
4.1.1.	Патогенетические факторы гипоперфузии почек. Понятие о шоке.....	207
4.1.2.	Гиповолемический синдром.....	217
4.1.3.	Кардиоренальные синдромы	228
4.1.4.	Синдром интраабдоминальной гипертензии	238
4.1.5.	Гепаторенальный синдром (А.Ш. Румянцев).....	242
4.1.6.	Острый макроваскулярный синдром	252
4.1.7.	Острый ишемический тубулярный некроз и острый кортикальный некроз	254
4.2.	Гломерулярные синдромы при остром повреждении почек	255
4.2.1.	Острый и быстро прогрессирующий нефритические синдромы.....	256
4.2.2.	Острый микроваскулярный синдром.....	267
4.3.	Тубулоинтерстициальные синдромы острого повреждения почек	280
4.3.1.	Клинико-морфологические корреляции при поражении тубулоинтерстиция	280
4.3.2.	Синдром острого токсического тубулярного некроза	283
4.3.3.	Острый гем-пигментный синдром	286
4.3.4.	Острый тубулоинтерстициальный нефритический синдром.....	295
	Литература.....	298

А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев, И.Г. Каюков
ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

Глава 5.	Общие принципы лечения и профилактики ОПП (А.Ш. Румянцев).....	305
5.1.	Профилактика ОПП.....	305
5.2.	Лечение преренального ОПП	320
5.3.	Лечение ренального ОПП.....	329
5.4.	Лечение постренального ОПП	333
5.5.	Нутритивная поддержка при ОПП	334
5.6.	Заместительная почечная терапия при ОПП	339
5.7.	Перспективы профилактики и лечения ОПП	350
	Литература.....	352
Глава 6.	Частные вопросы диагностики и лечения острого повреждения почек.....	357
6.1.	Особенности острого повреждения почек у детей (Н.Д. Савенкова, М.А. Чемоданова)	357
6.1.1.	Терминология и классификация ОПП у детей.....	357
6.1.2.	Эпидемиология ОПП у детей	359
6.1.3.	Этиология ОПП у детей.....	359
6.1.4.	Диагностика ОПП у детей.....	361
6.1.5.	Степени тяжести ОПП у детей.....	364
6.1.6.	Терапия ОПП у детей	365
6.1.7.	Прогноз и исход ОПП у детей.....	368
	Литература	370
6.2.	Профилактика и лечение ОПП при сепсисе (А.Ш. Румянцев).....	371
6.2.1.	Эпидемиология и определение термина сепсис	371
6.2.2.	Патогенез ОПП при сепсисе	373
6.2.3.	Профилактика сепсиса.....	378
6.2.4.	Профилактика и лечение ОПП при сепсисе.....	379
	Литература	383
6.3.	Профилактика и лечение ОПП при ожоговой болезни (А.Ш. Румянцев).....	383
6.3.1.	Ожоги и ожоговая болезнь	383
6.3.2.	Патогенез ОПП при ожоговой болезни.....	387
6.3.3.	Лечение ожоговой болезни	388
	Литература	392
6.4.	Контраст-индуцированное ОПП (И.Г. Каюков, А.Ш. Румянцев)	393
6.4.1.	Терминология и определения	393
6.4.2.	Этиопатогенез	394
6.4.3.	Эпидемиология	395
6.4.4.	Клиника и диагностика.....	396
6.4.5.	Профилактика и лечение.....	397
6.4.6.	Заключение	411
	Литература	412
6.5.	Острое повреждение почек при лептоспирозе (Т.В. Антонова, И.Г. Каюков).....	415
	Литература	428
6.6.	Острое повреждение почек при хантавирусных инфекциях (И.Г. Каюков, Т.В. Антонова).....	430
	Литература	444
6.7.	Острое повреждение почек после трансплантации гемопозитических стволовых клеток (К.А. Смирнов)	446
	Литература	467
	Приложение (О.В. Галкина, И.Г. Каюков)	472



Авторский коллектив	8
Предисловие	9
Глава 1. Факторы ограничения жизнедеятельности и физической работоспособности пациентов с терминальной почечной недостаточностью.....	11
1.1. Белково-энергетическая недостаточность и воспалительный стресс (А.Ш. Румянцев)	19
1.2. Саркопения у больных, получающих заместительную почечную терапию (Р.В. Голубев, А.В. Смирнов)	19
Глава 2. Методология оценки нарушений функций организма и ограничения жизнедеятельности при терминальной почечной недостаточности	44
2.1. Методы оценки нарушений функций организма (К.А. Вишневский, А.Ш. Румянцев).....	44
2.1.1. Виды нарушений функций организма человека	44
2.1.2. Оценка ограничения жизнедеятельности	45
2.2. Оценка качества жизни пациентов с терминальной почечной недостаточностью (И.А. Васильева)	47
Приложение. Опросник KDQOL-SF™ 1.3	73
Глава 3. Антропометрические и лабораторные методы оценки физического состояния больного	91
3.1. Антропометрические и лабораторные методы диагностики белково-энергетической недостаточности (А.Ш. Румянцев)	91
3.1.1. Диетическая оценка	92
3.1.2. Субъективная глобальная оценка	95
3.1.3. Функциональные тесты	97
3.1.4. Лабораторная оценка	97
3.1.5. Антропометрические показатели и показатели состава тела.....	99
3.1.6. Основные принципы лечения белково-энергетической недостаточности питания у пациентов, получающих лечение хроническим гемодиализом.....	106

Приложения. Нормативы потребления основных питательных веществ у пациентов, получающих лечения хроническим гемодиализом	111
А. Потребление белка.....	111
Б. Калорийность диеты	112
В. Потребления основных минералов	113
3.2. Биоимпедансометрия (К.А. Вишневский, А.В. Смирнов)	115
3.3. Тест с 6-минутной ходьбой (К.А. Вишневский)	117
Глава 4. Физическая реабилитация пациентов с ХБП С5д	125
4.1. Общие принципы применения дозированных физических нагрузок и их эффективность (К.А. Вишневский, А.Ш. Румянцев).....	126
4.2. Влияние дозированных физических нагрузок в междиализный период на функциональное состояние организма пациентов с ХБП, получающих лечение гемодиализом (Н.Ю. Коростелева, А.В. Смирнов, А.Ш. Румянцев).....	135
4.2.1. Влияние дозированных физических нагрузок на показатели пищевого статуса.....	135
4.2.2. Влияние дозированных нагрузок на динамику физической работоспособности.....	139
4.2.3. Влияние дозированных физических нагрузок на состояние сердечно-сосудистой системы	146
4.2.4. Динамика артериального давления по результатам суточного мониторинга	149
4.2.5. Динамика пульсового давления по результатам суточного мониторинга	151
4.2.6. Влияние дозированных физических нагрузок на структурно-функциональные особенности миокарда левого желудочка.....	153
4.2.7. Влияние дозированных физических нагрузок на выраженность анемии.....	158
4.2.8. Влияние дозированных физических нагрузок на дислипидемию.....	159
4.2.9. Влияние дозированных ФН на состояние дыхательной системы.....	161
4.2.10. Причины нерегулярности занятий лечебной гимнастикой	169
4.2.11. Кумулятивная выживаемость больных на фоне дозированных физических нагрузок	174
4.2.12. Интердиализные тренировки: механизмы действия и возможные ограничения.....	176
Приложения	188
Примерный комплекс упражнений I двигательного режима	188
Примерный комплекс упражнений II двигательного режима	189
Примерный комплекс упражнений III двигательного режима.....	190
4.3. Дозированные физические нагрузки на велотренажере (К.А. Вишневский, А.В. Смирнов)	192
4.4. Накожная билатеральная электростимуляция мышц (НБЭМ) нижних конечностей (К.А. Вишневский, А.В. Смирнов)	195
Приложения	198
Опросник оценки выраженности ограничений жизнедеятельности Бартел, адаптированный для пациентов с ХБП 5Д	198
Шкала Борга для оценки восприятия тяжести физической нагрузки и выраженности одышки и усталости.....	203
Рекомендации по организации и выполнению дозированных физических нагрузок на велотренажере во время сеанса ГД	203
Рекомендации по выполнению накожной билатеральной электростимуляции мышц нижних конечностей во время сеанса ГД	204

Журнал «Нефрология» публикует сообщения по актуальным вопросам клинической и экспериментальной нефрологии и смежных областей (физиология и патология водно-солевого гомеостаза, состояние почек при других заболеваниях и т.д.). Кроме того, в каждом номере представлен раздел «Журнал в журнале», в котором публикуются сообщения по актуальным проблемам урологии и гериатрической нефрологии. С 2013 г. журнал издается в шести номерах. Три номера журнала – тематические:

№2 представляет материалы к Всемирному Дню Почки (выпускающий редактор д-р мед. наук профессор Бобкова Ирина Николаевна);

в №3 размещаются публикации нефрологов-педиатров (выпускающий редактор д-р мед. наук профессор Савенкова Надежда Дмитриевна);

в №5 – публикации нефрологов Южного и Северо-Кавказского Федеральных округов РФ (выпускающий редактор д-р мед. наук профессор Батюшин Михаил Михайлович).

Журнал представляет информацию в следующем виде:

- Передовые статьи
- Обзоры и лекции
- Оригинальные статьи
- Краткие сообщения
- Наблюдения из практики
- Методические сообщения

Дискуссия и информация (дискуссионные статьи, рецензии, письма в редакцию, сообщения о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов нефрологов в России и за рубежом, отчеты о них, аннотации новых книг по нефрологии и т.д.)

Материалы для последипломного образования по нефрологии

- Официальные документы
- Юбилей
- Реклама

В разделе «Передовые статьи» публикуются работы, имеющие, по мнению Редакции, важное научно-практическое или теоретическое значение.

Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются Редакционной Коллегией.

К публикации в журнале принимаются оригинальные статьи, выполненные на современном методическом и методологическом уровне, с соблюдением «Этических принципов проведения научных медицинских исследований с участием человека» и в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации», все упомянутые в работе люди должны дать информированное согласие на участие в исследовании. Научно-исследовательские проекты, требующие использования экспериментальных животных, должны выполняться с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации, в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Все медикаменты и изделия медицинского назна-

чения, используемые в исследованиях, должны иметь соответствующую регистрацию и сертификаты.

При публикации результатов клинического исследования (научное исследование с участием людей, которое проводится с целью оценки эффективности и безопасности лекарственного препарата) необходимо указание на разрешение соответствующего этического комитета.

Средний срок публикации от момента получения рукописи составляет не менее 6 месяцев. Как правило, статьи, направленные в журнал, публикуются в порядке поступления в Редакцию. *При прочих равных условиях подписчики (по предоставлению ксерокопии подписного абонемента) имеют право на первоочередное размещение материалов.* При этом преимущество отдается подписчикам журнала, являющимся докторантами, аспирантами или соискателям. Также вне очереди могут быть опубликованы статьи, подготовленные по заказу Редакции журнала «Нефрология» или по индивидуальной договоренности с редакцией журнала «Нефрология» на платной основе.

Общие правила. Рукопись статьи должна быть представлена зав. редакцией Карунной Анне Викторовне в двух экземплярах, напечатанной шрифтом не менее 12-го кегля через 2 интервала на одной стороне белой бумаги формата А4 (210×295 мм) с полями в 2,5 см по обе стороны текста, продублирована на электронном носителе или дополнительно прислана по электронной почте. Допустимо направление рукописей только по электронной почте (journal@nephrolog.ru). Однако каждый такой случай должен быть предварительно согласован с Редакцией.

Рукопись статьи должна включать В ОДНОМ ФАЙЛЕ: 1) титульный лист на русском и английском языках; 2) реферат на русском и английском языках; 3) ключевые слова на русском и английском языках; 4) текст статьи; 5) таблицы; 6) иллюстрации; 7) подписи к иллюстрациям; 8) библиографический список; 9) сведения о конфликте интересов; 10) сведения о каждом из авторов (аффилиацию).

Титульный лист должен содержать на русском и английском языках: 1) фамилию, имя, отчество всех авторов (полностью); 2) название статьи, которое должно быть информативным, достаточно кратким и соответствовать ее содержанию; 3) полное название учреждения и подразделения (кафедры, лаборатории и т.д.), где работает каждый из авторов. Аббревиатуры, например, НИИ, ПСПбГМУ и т.д. недопустимы; 4) контактные данные (страна, почтовый адрес учреждения с индексом, подразделение, должность, адрес электронной почты, телефон).

Сведения об авторах необходимо приводить в соответствии со следующим образцом:

Сведения об авторах:

Проф. Кротов Михаил Петрович

Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: +7(812) 346-39-26, E-mail: krotov@mail.ru

Prof. Mikhail P. Krotov MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: Russia, 197022 Saint-Petersburg, L. Tolstoy str., 17, build. 54, First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, Department of Propedeutics of Internal Diseases, professor. Phone +7(812) 346-39-26, E-mail krotov@mail.ru

Доц. Сергеев Роман Викторович, канд. мед. наук

Россия, 198125, Санкт-Петербург, Наб. реки Фонтанки, д.154. Северо-Западный региональный эндокринологический центр Санкт-Петербургского многопрофильного центра, отделение гемодиализа, руководитель. Тел.: +7 (812) 676-25-13, E-mail: yaddd@yandex.ru.

Associate prof. Roman V.Chernikov MD, PhD.

Affiliations: Russia 198125, Saint-Petersburg, Emb. Fontanka river, 154. Northern-Western regional endocrine center of Saint-Petersburg multidisciplinary center Hemodialysis unit, chair. Phone: +7(812) 679-35-97? E-mail: serg@mail.ru.

Следует указать, с кем из авторов Редакция и читатели могут вести переписку. Поскольку информация о контактном лице размещается в журнале, не рекомендуется указывать домашние адреса.

Реферат оригинальной статьи должен быть структурированным и включать пять обязательных рубрик: а) введение; б) цель исследования; в) пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ); г) результаты; д) заключение. Реферат должен быть информативным, соответствовать содержанию статьи и составлять не более 200–250 слов. После реферата размещаются «ключевые слова» (от 3 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

Текст оригинальной статьи должен иметь следующую структуру:

Введение. В нем кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации, формулируются необходимость проведения исследования и его цель.

Пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ). Приводятся количественные и качественные характеристики больных или других объектов исследования (здоровые люди, экспериментальные животные, патологоанатомический материал и т.д.). Упоминаются все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистического анализа данных. При упоминании аппаратуры, лекарственных препаратов, компьютерных программ в скобках необходимо указать производителя и страну.

Дается подробное описание статистических методов исследования: название пакета прикладных статистических программ (компания, страна-производитель); в каком виде представлены центральные тенденции в зависимости от вида распределения показателей; какие использованы критерии при использовании количественных и качественных показателей; какие критерии использованы для оценки силы взаимосвязи между показателями; какие многомерные методы исследования применяли; критерий отклонения нулевой статистической гипотезы.

Результаты. Следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), за исключением показателей, традиционно измеряемых в других единицах. Рисунки и таблицы размещаются в тексте статьи в месте их первого упоминания.

Обсуждение. Следует выделить новые и важные аспекты результатов исследования и по возможности сопоставить их с литературными данными, не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты».

Заключение должно кратко суммировать основные итоги работы. В этот раздел можно включить обоснованные рекомендации.

Объединение рубрик (например «Результаты и обсуждение») недопустимо! Подобные статьи не рассматриваются и не рецензируются.

Тексты и рубрикация, а также рефераты обзоров, лекций, дискуссионных статей, наблюдений из практики, методических сообщений могут быть произвольными.

При упоминании фамилий отдельных авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (инициалы и фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). Если статья написана более чем двумя авторами, в тексте указывают инициалы и фамилию только первого автора, после которой следует «и соавт.».

В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. **В библиографический список не рекомендуется включать ссылки на диссертационные работы**, так как подробное ознакомление с ними затруднительно и основные результаты должны быть представлены в открытой печати в виде журнальных статей.

Таблицы. Таблицы располагаются в тексте статьи в месте первого упоминания. Каждая таблица печатается через два интервала и должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Необходимо всегда указывать в каком виде представлены в таблице центральные тенденции (средняя арифметическая±ошибка средней и т.п.), величину показателя статистической значимости.

При наборе таблиц не надо использовать символы, имитирующие линейки (псевдографику, дефис, символ подчеркивания).

Иллюстрации (рисунки, схемы, диаграммы) располагаются в тексте статьи в месте первого упоминания. Они должны быть представлены в электронном виде в формате *TIF, *JPG, а фотографии – только в

формате *TIF. Рисунки не должны быть перегружены текстовыми надписями.

Иллюстрации, как правило, публикуются в черно-белом варианте. *Иллюстрации могут быть опубликованы в цветном формате только за счет авторов.* Авторы, желающие разместить иллюстрации в таком виде, должны предварительно согласовать вопрос с Редакцией.

Подписи к иллюстрациям печатаются через 2 интервала с нумерацией арабскими цифрами, соответствующей номерам рисунков. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов: стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения, способ окраски или импрегнации.

Источник финансирования. Приводятся данные об источнике финансирования (если имеется). Например, «Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 97-04-49434 и 00-04-49548)».

Конфликт интересов. В соответствии с рекомендациями Международного комитета редакторов медицинских журналов [International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication. URL: <http://www.icmje.org/index.html> (Updated April 2010)] конфликт интересов, касающийся конкретной рукописи, возникает в том случае, если один из участников процесса рецензирования или публикации – автор, рецензент или редактор имеет обязательства, которые могли бы повлиять на его или ее мнение (даже если это и не происходит на самом деле). Финансовые отношения (например, связанные с приемом на работу, консультациями, владением акциями, выплатой гонораров и заключениями экспертов), прямые или через близких родственников – наиболее частая причина возникновения конфликта интересов. Тем не менее, возможны и другие причины: личные отношения, научное соперничество и интеллектуальные пристрастия.

Доверие общественности к процессу рецензирования и достоверности публикуемых статей частично зависит от того, насколько успешно проблема конфликта интересов решалась во время их написания, рецензирования и редактирования. Предвзятость в статье часто можно выявить и устранить при тщательном изучении использованных научных методов и выводов. Предвзятость, связанную с финансовыми отношениями и их влияниями, выявить гораздо труднее. Участники процесса рецензирования и публикации должны сообщать о наличии конфликта интересов. Эта информация должна быть доступной, чтобы можно было оценить степень влияния этого конфликта на содержание статьи.

Выражение признательности

После раздела «Заключение» автор (авторы) могут выразить признательность за научную или техническую помощь в создании статьи;

поблагодарить за предоставленную финансовую и материальную поддержку с указанием ее характера;

раскрыть финансовые отношения, которые могут повлечь за собой «конфликт интересов» (см. «Конфликт интересов»).

В этом разделе могут быть названы лица, внесшие интеллектуальный вклад в написание статьи (с указанием их роли или характера вклада), который, однако, не был достаточным для включения их в число авторов. Характеристика может быть, например, следующей: «научный консультант», «рецензирование проекта исследования», «участие в сборе данных» или «участие в клиническом исследовании». Такие лица должны дать письменное согласие на обнародование своих имен. Авторы несут ответственность за его получение, так как читатели могут сделать заключение об одобрении этими людьми представленных данных или выводов статьи.

Библиографический список печатается через 2 интервала, каждый источник с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. Нежелательно включать в библиографический список авторефераты кандидатских и докторских диссертаций, а также тезисы докладов. Библиографический список должен содержать в основном ссылки на публикации не старше 5 лет. Приветствуются ссылки на статьи в журнале «Нефрология». Число ссылок на любые публикации старше 10 лет не может превышать 20% от библиографического списка. Порядок составления библиографического списка следующий: а) фамилия (и) и инициалы автора (ов) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные; г) цифровой индекс doi (при наличии). При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилии). При больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и др.» (в зарубежных источниках – «et al.»). В некоторых случаях, когда в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители, после фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках – «ed.»). Точки между и после инициалов авторов (за исключением последнего) не ставятся.

В библиографическом описании книги (после названия) приводятся название издательства, город, год издания (все через запятую), после точки с запятой – номера страниц, на которые конкретно ссылается автор. Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы и название главы, после точки – с заглавной буквы ставится «В:» («In:») и фамилия(и) автора(ов) или выступающего в его качестве редактора, затем название книги и ее выходные данные. Название книги выделяется курсивом.

В библиографическом описании статьи из журнала (после ее названия) приводится сокращенное название журнала (курсивом) и год издания (между ними знак препинания не ставится), затем после точки с запятой – № тома, в скобках № журнала), после двоеточия помещаются цифры первой и последней (через тире) страниц. В описаниях статей из журналов, имеющих

сквозную нумерацию страниц на протяжении тома, указание номера журнала необязательно. С 2018 г. в библиографическом списке после русскоязычного источника в квадратных скобках приводится его перевод в соответствии с данными на сайте Научной электронной библиотеки <https://elibrary.ru>.

Названия отечественных журналов в библиографическом списке следует приводить в общепринятых сокращениях, иностранных – в принятых в PubMed.

В библиографическом описании сборников трудов научных форумов приводятся фамилии и инициалы авторов, название работы, название издания (тезисы, материалы, труды и т.д. – курсивом), в скобках – место и точная дата проведения форума, место и год издания трудов форума, номера страниц.

Цитируемая в библиографическом списке ссылка должна завершаться цифровым идентификатором объекта (doi). Это касается всех публикаций на иностранных языках, так как пока не все издания в РФ снабжают статьи цифровым идентификатором объекта.

Точки в конце описания библиографического источника не ставятся.

При ссылке на русскоязычный источник обязательно в квадратных скобках после него привести перевод на английский язык.

За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут автор(ы).

ПРИМЕРЫ:

КНИГА

Смирнов АВ, Добронравов ВА, Румянцев АШ, Каюков ИГ. *Острое повреждение почек*. МИА, М., 2015; 488 с [Smirnov AV, Dobronravov VA, Rumyantsev ASH, Kayukov IG. *Acute kidney injury*. MIA, M., 2015; 488 p]

Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses*, 2nd ed. Delmar Publishers, Albany (N.Y.), 1996; 44–50

ГЛАВА ИЗ КНИГИ

Каюков ИГ, Смирнов АВ. Концепция, классификация, эпидемиология ОПП. В: Смирнов АВ, Добронравов ВА, Румянцев АШ, Каюков ИГ. *Острое повреждение почек*. МИА, М., 2015: 11–29 [Kayukov IG, Smirnov AV. The concept, classification, epidemiology of AKI. In: Smirnov AV, Dobronravov VA, Rumyantsev ASH, Kayukov IG. *Acute kidney injury*. M., MIA; 2015: 11–29]

Phillips SY, Whisnant YP. Hypertension and stroke. In: Laragh YH, Brenner BM, eds. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*, 2nd ed. Raven Press, New York, 1996; 465–478

СТАТЬЯ В ЖУРНАЛЕ

Смирнов АВ, Добронравов ВА, Кисина АА и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению диабетической нефропатии. *Нефрология* 2015; 19(1): 67–77 [Smirnov AV, Dobronravov VA, Kisina AA et al. Clinical practice guideline for diagnostics and treatment of diabetic nephropathy. *Nephrology* 2015; 19(1): 67–77]

Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med* 2010; 123(11):1001–1006. Doi: 10.1016/j.amjmed.2010.06.019

К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором проведена работа (его образец в электронном виде доступен на сайте журнала «Нефрология» <http://journal.nephrolog.ru>). На первой странице статьи должны быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов.

Ставя свою подпись, каждый автор тем самым передает права на издание своей статьи журналу «Нефрология».

Редакция может потребовать копию разрешения соответствующего этического комитета на проведение работы, результаты которой стали основой для статьи.

При направлении статьи только по электронной почте страницы, требующие подписей, печатей, разрешительных виз, должны быть сканированы с оригинала и в таком виде представлены в Редакцию.

Объем оригинальной статьи, как правило, не должен превышать 10–15 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 6–8 страниц, лекций и обзоров – 20–25 страниц.

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи, не изменяя их смысла.

Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал или сборник, не принимаются.

Работы, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

Редакция не предоставляет бесплатный экземпляр журнала автору/авторам публикации.

Авторские гонорары журнал не выплачивает. При соблюдении всех вышеперечисленных правил публикация статьи в журнале «Нефрология» является бесплатной для авторов и учреждений, в которых они работают. Редакция может потребовать оплату в следующих случаях:

1. За публикацию цветных иллюстраций.
2. При большом количестве иллюстративного материала (свыше 8 иллюстраций).
3. За публикацию статей, носящих рекламный характер.

Авторское право

Редакция рецензирует, редактирует и публикует переданные авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

1. Редакции передается право на оформление, издание, передачу журнала с опубликованным материалом автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНТИ, РНИЦ и Базах данных, распространение журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение журнала с опубликованным материалом автора (авторов) по подписке.

2. Редакции передается право на переработку материалов (создание на его основе нового, творчески самостоятельного произведения) и право на внесение изменений в материалы, не представляющие собой их переработку, а также право на публичное использование материалов и демонстрацию их в информационных, рекламных и прочих целях. При этом каждый экземпляр материалов должен содержать ссылку на автора (авторов).

3. Редакции передается право на воспроизведение (опубликование, обнародование, дублирование, тиражирование или иное размножение материалов) без ограничения тиража экземпляров. При этом каждый экземпляр материалов должен содержать ссылку на автора (авторов).

4. Редакции передается право сублицензионных соглашений в пределах тех прав и способов, которые указаны в настоящих Правилах, на весь срок действия исключительных прав без предварительного уведомления и без выплаты автору вознаграждения.

5. Журнал обязуется соблюдать предусмотренные действующим законодательством авторские права, права автора (авторов), а также осуществлять их защиту и принимать все возможные меры для предупреждения нарушения авторских прав третьими лицами.

6. Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав.

7. Автор (авторы) подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет.

8. Автор (авторы) гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного журналу «Нефрология» материала. В случае предъявления к журналу «Нефрология» требований третьими лицами, касающиеся нарушений их личных неимущественных и имущественных прав в отношении указанного материала, автор обязуется возместить журналу «Нефрология» понесенные убытки, связанные с такими требованиями третьих лиц.

9. Автор (авторы) передает права журналу на основе неисключительной лицензии.

10. При перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в журнале обязательна.

11. Допускается использование материалов всеми перечисленными способами на территории РФ, а также за ее пределами.

12. Направляя рукопись в журнал «Нефрология», автор (авторы) тем самым соглашаются на передачу

авторских прав в объеме и на условиях, изложенных в Правилах для авторов журнала «Нефрология». Права на материал считаются переданными журналу «Нефрология» с момента подписания в печать номера журнала, в котором он публикуется.

13. В том случае, когда автор (авторы) выступает в качестве исключительного правообладателя, а статья носит проблемный или аналитический характер и в ней не представлены материалы конкретного лечебного учреждения, с редакцией журнала «Нефрология» должен быть заключен договор, заверенный личной подписью автора (авторов) и отправленный в редакцию журнала на почтовый адрес: 197101, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, корп. 54, журнал «Нефрология». Текст договора размещен на сайте журнала «Нефрология».

Направление автором (авторами) материалов в журнал «Нефрология» для публикации считается согласием автора (авторов) на передачу журналу прав, перечисленных выше.

Рецензирование и редактирование

Все статьи, поступившие в Редакцию, проходят рецензирование независимыми экспертами. Оригиналы рецензий хранятся в Редакции и предоставляются по запросам Экспертных советов ВАК.

Если в рецензии имеется указание на необходимость исправления статьи, то она направляется автору (авторам) на доработку. В этом случае датой поступления в Редакцию считается дата возвращения доработанной статьи.

Статья, направленная автору (авторам) на доработку, должна быть возвращена в исправленном виде в максимально короткие сроки по электронной почте. К переработанной рукописи необходимо приложить письмо от авторов, содержащее ответы на все замечания и поясняющее все изменения, сделанные в статье. Доработанная статья при необходимости повторно направляется на рецензирование. Статья, требующая доработки после рецензирования, снимается с рассмотрения, если она не возвращается авторами более 1 месяца.

При отрицательном отзыве двух независимых рецензентов статья к печати не принимается.

В случае несогласия с мнением рецензента автор статьи имеет право предоставить аргументированный ответ в Редакцию журнала. По решению Редакционной Коллегии статья может быть направлена на повторное рецензирование другим специалистам.

Рукописи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Рукописи и электронные носители информации авторам не возвращаются.

ОБРАЗЕЦ СОПРОВОДИТЕЛЬНОГО ПИСЬМА
(размещен на сайте <http://journal.nephrolog.ru>)

Реквизиты направляющего учреждения

Главному редактору
журнала «Нефрология»
профессору А.В. Смирнову

Сопроводительное письмо к научной статье

Направляем научную статью (ФИО всех авторов, название статьи) для опубликования в журнале «Нефрология» (ISSN 1561-6274), входящем в Перечень журналов, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации основных положений диссертационного исследования.

Настоящим письмом гарантируем, что размещение научной статьи в журнале «Нефрология» не нарушает ничьих авторских прав. Авторы также гарантируют, что статья содержит все предусмотренные действующим законодательством об авторском праве ссылки на цитируемых авторов и издания, а также используемые в статье результаты и факты, полученные другими авторами или организациями. Авторы несут ответственность за научное содержание статьи и гарантируют оригинальность предоставляемого материала. Статья не включает материалы, не подлежащие опубликованию в открытой печати, в соответствии с действующими нормативными актами.

Направляя рукопись в журнал «Нефрология», авторы, тем самым, соглашаются на передачу журналу авторских прав в объеме и на условиях, изложенных в Правилах для авторов журнала «Нефрология».

Авторы передают на весь срок действия исключительных прав журналу «Нефрология» права на использование научной статьи путем ее воспроизведения, использования научной статьи целиком или фрагментарно в сочетании с любым текстом, фотографиями или рисунками, в том числе путем размещения полнотекстовых сетевых версий номеров на Интернет-сайте журнала «Нефрология».

Авторы в соответствии со ст. 6 Федерального закона «О персональных данных» от 27.07.2006 г. №152-ФЗ согласны на обработку своих персональных данных, а именно: фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание, должность, место(а) работы и/или обучения, контактная информация по месту работы и/или обучения, в целях опубликования представленной статьи в журнале «Нефрология».

Авторы подтверждают, что направляемая статья нигде ранее не была опубликована, не направлялась и не будет направляться для опубликования в другие научные издания без уведомления об этом Редакции журнала «Нефрология».

Также удостоверяем, что авторы научной статьи согласны с Правилами для авторов, утвержденными Редакцией журнала «Нефрология».

Переписку вести с (ФИО)

Почтовый адрес:

Телефон:

E-mail:

Авторы статьи: (Личные подписи всех авторов статьи)

Руководитель учреждения

Круглая печать учреждения

Подписка на журнал «НЕФРОЛОГИЯ» производится по каталогу агентства «Роспечать».
Подписные индексы: полугодовая подписка – **45860**; годовая подписка – **47959**.

	Абонемент на газету журнал	47959	индекс издания									
	НЕФРОЛОГИЯ											
	наименование издания											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	Куда почтовый индекс адрес											
Кому фамилия, инициалы												

	Доставочная на газету журнал	47959	индекс издания									
	НЕФРОЛОГИЯ											
	наименование издания											
	Стоимость подписки руб. коп.	Количество комплектов										
	на 20__ год по месяцам											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Куда почтовый индекс адрес												
Кому фамилия, инициалы												
Телефон:												

	Абонемент на газету журнал	45860	индекс издания									
	НЕФРОЛОГИЯ											
	наименование издания											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	Куда почтовый индекс адрес											
Кому фамилия, инициалы												

	Доставочная на газету журнал	45860	индекс издания									
	НЕФРОЛОГИЯ											
	наименование издания											
	Стоимость подписки руб. коп.	Количество комплектов										
	на 20__ год по месяцам											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Куда почтовый индекс адрес												
Кому фамилия, инициалы												
Телефон:												

