ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ им. акад. И.П.Павлова

ISSN 1561-6274 (print)
ISSN 2541-9439 (online)

НПО «НЕФРОН»

НЕФРОЛОГИЯ
NEPHROLOGY

АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ВОПРОСЫ РЕНОПРОТЕКЦИИ
Problems of Renoprotection in CKD

МИКРОБИОТА ПРИ ХБП
Microbiota in CKD

РЕНАЛЬНЫЕ «ОБОНЯТЕЛЬНЫЕ» РЕЦЕПТОРЫ
Renal “olfactory” receptors

ПРЕЭКЛАМПСИЯ И ХБП
Preeclampsia and CKD

БОЛЕЗНЬ ФАБРИ
Fabry disease

ГИПОТИРЕОЗ ПРИ ХБП
Hypothyroidism in CKD

ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ ПРИ ХБП 5Д
Features of metabolism in CKD 5D

ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА
Therapy features of secondary hyperparathyroidism

1 2019 ТОМ 23
VOL. 23

НЕФРОЛОГИЯ
NEPHROLOGY
(Saint-Petersburg)

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 01.12.2018 года)». Журнал включен в базу данных лучших научных журналов России Russian Science Citation Index (RSCI) на платформе Web of Science

Подробная информация о журнале, включая цели и задачи, состав редколлегии и редсовета, политику редакции, представлена на сайте журнала: https://journal.nephrolog.ru/jour/about

«Nephrology (Saint-Petersburg)» 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, DMedSci) dissertations should be published (01.12.2018 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

Detailed information about the Journal including Aims&Scope, Editorial Board, Policies etc. is present at the Journal's site: https://journal.nephrolog.ru/jour/about

---

« И З Д А Т Е Л Ь С Т В О
«ЛЕВША. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ»

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2019

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

NEPHROLOGY
(Saint-Petersburg)

SCIENTIFIC PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

ESTABLISHED IN NOVEMBER 1996

"NEPHROLOGY (SAINT-PETERSBURG)» " 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 (01.12.2018 YEAR)

EDITOR-IN-CHIEF
Prof. A.V. SMIRNOV, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg, Russia)

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

EDITORIAL BOARD
Prof. S.Ph. Bagnenko, MD, PhD, DMedSci, member of the RAS (St-Petersburg, Russia)
Prof. M.M. Batyushin, MD, PhD, DMedSci (Rostov-on-Don, Russia)
Prof. I.N. Bobkova, MD, PhD, DMedSci (Moscow, Russia)
Prof. A.V. Vatazin, MD, PhD, DMedSci (Moscow, Russia)
Prof. A.G. Gadaev, MD, PhD, DMedSci (Tashkent, Uzbekistan)
Prof. A.I. Gozhenko, MD, PhD, DMedSci (Odesa, Ukraine)
Prof. V.M. Ermolenko, MD, PhD, DMedSci (Moscow, Russia)
Prof. Ya.F. Zverev, MD, PhD, DMedSci (Barnaul, Russia)
Prof. D.D. Ivanov, MD, PhD, DMedSci (Kyiv, Ukraine)
Prof. I.G. Kayukov, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg, Russia)
Prof. A.V. Nabokov, PhD (Hanover-Muenden, Germany)
Prof. S. Naranchimeg, MD, PhD, DMedSci (Ulan-Bator, Mongolia)
Prof. N.D. Savenkova, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg, Russia)
Prof. M.E. Statsenko, MD, PhD, DMedSci (Volgograd, Russia)
Prof. A.V. Sukalo, MD, PhD, DMedSci, Academician of NAS of Belarus (Minsk, Byelorussia)
Prof. A.A. Totolyan, MD, PhD, DMedSci, member of the RAS (St-Petersburg, Russia)
Prof. U. Tsolmon, MD, PhD, DMedSci (Ulan-Bator, Mongolia)
Prof. A.N. Shishkin, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg, Russia)
Prof. A.M. Shutov, MD, PhD, DMedSci (Ulyanovsk, Russia)

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

EXECUTIVE MANAGING EDITOR
A.V. Karunnaya (St-Petersburg, Russia)

EDITORIAL COUNCIL
Prof. S.Kh. Al-Shukri, MD, PhD, DSC (St-Petersburg), Prof. O.Yu. Barysheva MD, PhD, DMedSci (Petrozavodsk, Russia); Prof. T.V. Zhdanova, MD, PhD, DMedSci (Ekaterinburg, Russia); Prof. A.J. Karabaeva, MD, PhD, DMedSci (Alma-Ata, Kazahstan); 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. Yu.V. Natochin, 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. D.Tsakiris, MD, PhD, DMedSci (Thessaloniki, Greece); Prof. VN.Tkachuk, MD, PhD, DMedSci (St.Petersburg, Russia); Prof. N.A. Tomilina, MD, PhD, DMedSci (Moscow, Russia); Prof. V.L. Emanuel, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg, Russia); Prof. O.D. Yagmourov, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg, 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 Dyalisis Association in publishing office "Levsha".

«PUBLISHER
«LEVSHA. ST.PETERSBURG»

Volume 23 • № 1 • 2019

ST.PETERSBURG • 2019

АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. акад. И.П. ПАВЛОВА
НПО«Нефрон»

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 01.12.2018 ГОДА)».

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
профессор доктор медицинских наук А.В. СМИРНОВ (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.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, А.Г. Гадаев (Ташкегт, Узбекистан) – доктор медицинских наук профессор, А.И. Гоженко (Одесса, Украина) – доктор медицинских наук профессор, В. М. Ермоленко (Москва, Россия) – доктор медицинских наук профессор, Я.Ф.Зверев (Барнаул, Россия) – доктор медицинских наук профессор, Д.Д.Иванов (Киев, Украина) – доктор медицинских наук профессор, И.Г. Каюков (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор, А.В. Набоков (Гановер- Мюнден, Германия) – доктор медицинских наук профессор, С. Наранчимэг (Улан-Батор, Монголия) – 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, академик НАН Беларуси, А.А. Тотолян (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор, академик РАН, У. Тсолмон (Улан-Батор, Монголия) – доктор медицинских наук профессор, А.Н. Шишкин (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор, А.М. Шутов (Ульяновск, Россия) – доктор медицинских наук профессор

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ
М.С. Храброва (Санкт-Петербург, Россия) – кандидат медицинских наук доцент

ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ
А.В. Карунная (Санкт-Петербург, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ
С.Х. Аль-Шукри (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; О.Ю. Барышева (Петрозаводск, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Т.В. Жданова (Екатеринбург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; А.Ж. Карабаева (Алма-Ата, Казахстан) – доктор медицинских наук профессор; Ф. Клим (Гановер-Мюнден, Германия) – доктор медицинских наук профессор; О.Б. Кузьмин (Оренбург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; СВ. 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; 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; В.Л. Эмануэль (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; О.Д. Ягмуров (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор

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

«ИЗДАТЕЛЬСТВО
«ЛЕВША. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ»

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2019

Том 23 • № 1 • 2019

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 14.01.2019. Подписан в печать 08.02.2019.
Формат бумаги 60x90⅛. 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, 2019
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 2019 ГОД
КАФЕДРА НЕФРОЛОГИИ И ДИАЛИЗА ФПО ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ

№ п/п	Название цикла	Вид обучение	Специальности	Дата проведения цикла (начало–окончание)	Кол-во слушателей (план)	Продолжительность обучения (часы)
1	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии»	ПК	Терапия	14.01.19.–09.02.19.	14	144 часа
2	«Клиническая нефрология и диализ»	ПК	Нефрология	14.01.19.–09.03.19.	10	288 часов
3	«Нефрология»	ПП	«Анестезиология-реаниматология», «Детская хирургия», «Детская урология-андрология», «Общая врачебная практика (семейная медицина)», «Педиатрия», «Терапия», «Урология», «Хирургия»	14.01.19.–20.04.19.	5	504 часа
4	17059-2018 «Основы консервативной нефрологии. Методы скрининга и диагностики основных заболеваний почек»	НМО	Нефрология. Лечебное дело. Общая врачебная практика (семейная медицина). Терапия	14.01.19.–19.01.19	Нефрологи – 15. Терапевты, врачи по специальности «Лечебное дело», врачи общей врачебной практики (семейная медицина) – 15	36 часов
5	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии»	ПК	Терапия	11.03.19.–06.04.19.	14	144 часа
6	«Клиническая нефрология и диализ»	ПК	Нефрология	11.03.19.–04.05.19.	10	288 часов
7	«Нефрология»	ПП	«Анестезиология-реаниматология», «Детская хирургия», «Детская урология-андрология», «Общая врачебная практика (семейная медицина)», «Педиатрия», «Терапия», «Урология», «Хирургия»	11.03.19.–15.06.19.	5	504 часа
8	17057-2018 «Редкие заболевания почек»	НМО	Нефрология. Лечебное дело. Общая врачебная практика (семейная медицина). Терапия.	01.04.19.–06.04.19.	Нефрологи – 15. Терапевты, врачи по специальности «Лечебное дело», врачи общей врачебной практики (семейная медицина) – 15	36 часов
9	«Сестринское дело в нефрологии и диализе»	ПК	Медицинские сестры нефрологических и диализных отделений	06.05.19.–01.06.19.	10	144 часа
10	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии»	ПК	Терапия	09.09.19.–05.10.19.	14	144 часа
11	«Клиническая нефрология и диализ»	ПК	Нефрология	09.09.19.–02.11.19.	10	288 часов
12	«Нефрология»	ПП	«Анестезиология-реаниматология», «Детская хирургия», «Детская урология-андрология», «Общая врачебная практика (семейная медицина)», «Педиатрия», «Терапия», «Урология», «Хирургия»	09.09.19.–14.12.19.	5	504 часа
13	01498-2016 «Диагностика, клиника и лечения негломерулярных заболеваний почек»	НМО	Нефрология. Общая врачебная практика (семейная медицина). Терапия	30.09.18.–05.10.19.	Нефрологи – 15. Терапевты и врачи общей врачебной практики (семейная медицина) – 15	36 часов
14	«Сестринское дело в нефрологии и диализе»	ПК	Медицинские сестры нефрологических и диализных отделений	04.11.19.–30.11.19.	10	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.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

ИВАНОВ Д.Д., ГОЖЕНКО А.И., САВИЦКАЯ Л.Н.
Индивидуализация ренопротекции в зависимости от расчетной скорости клубочковой фильтрации и функционального почечного резерва — 9

Комментарий редакции:
Д.Д. Иванов, А.И. Гоженко, Л.Н. Савицкая.
Индивидуализация ренопротекции в зависимости от расчетной скорости клубочковой фильтрации и функционального почечного резерва — 15

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

ЛУКИЧЕВ Б.Г., РУМЯНЦЕВ А.Ш., ПАНИНА И.Ю., АКИМЕНКО В.
Микробиота кишечника и хроническая болезнь почек. Сообщение второе — 18

МИНЕЕВ В.Н., ПФЕЙФЕР А.А.
Эктопические ренальные «обонятельные» рецепторы — 32

КУЗЬМИН О.Б., ЖЕЖА В.В., ЛАНДАРЬ Л.Н., САЛОВА О.А.
Резистентная артериальная гипертония у пациентов с хронической болезнью почек: распространенность, прогностическое значение, причины и подходы к антигипертензивной терапии — 37

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Клинические исследования

ТЕМИРБУЛАТОВ Р.Р., БЕЖЕНАРЬ В.Ф., СМИРНОВ А.В.
Дифференциальная диагностика преэклампсии у пациенток с хронической болезнью почек — 45

ВИШНЕВСКИЙ К.А., ФРОЛОВА Е.В., ДОМАШЕНКО О.М., ПРОШИНА Т.В., МАКАРОВА О.В., РУМЯНЦЕВ А.Ш., ЗЕМЧЕНКОВ А.Ю.
Скрининг-диагностика болезни Фабри среди пациентов с хронической болезнью почек в Северо-Западном регионе России — 51

ВОЛКОВА А.Р., ДЫГУН О.Д., АБРАМОВА И.М., НЕЧАЕВА Е.В., ГАЛКИНА О.В., БЕЛЯКОВА Л.А.
Дисфункция щитовидной железы при хронической болезни почек — 60

РУДАКОВА А.В.
Фармакоэкономические аспекты терапии пероральным парикальцитолом пациентов с хронической болезнью почек и вторичным гиперпаратиреозом — 67

LEADING ARTICLE

IVANOV D.D., GOZHENKO A.I., SAVYTSKA L.M.
Individualization of renoprotection in dependence from estimated glomerular filtration rate and renal functional reserve — 9

Editorial comment:
D.D. Ivanov, A.I. Gozhenko, L.M. Savytska
Individualization of renoprotection in dependence from estimated glomerular filtration rate and renal functional reserve — 15

REVIEWS AND LECTURES

LUKICHEV B.G., RUMYANTSEV A.Sh., PANINA I.Yu., AKIMENKO V.
Colonic microbiota and chronic kidney diseases intestinal microbiota and chronic kidney disease. Part II — 18

MINEEV V.N., PFEYFER A.A.
Ectopic renal “olfactory” receptors — 32

KUZMIN O.B., ZHEZHA V.V., LANDAR L.N., SALOVA O.A.
Resistant arterial hypertension in patients with chronic kidney disease: prevalence, prognostic significance, reasons and approaches to antihypertensive therapy — 37

ORIGINAL ARTICLES
Clinical investigations

TEMIRBULATOV R.R., BEZHENAR V.F., SMIRNOV A.V.
Differential diagnostics of preeclampsia in patients with chronic kidney disease — 45

VISHNEVSKII K.A., FROLOVA E.V., DOMASHENKO O.M., PROSHINA T.V., MAKAROVA O.V., RUMYANTSEV A.Sh., ZEMCHENKOV A.Yu.
Screening diagnostics of fabric disease among patients with chronic kidney disease in the North-Western region of Russia — 51

VOLKOVA A.R., DYGUN O.D., ABRAMOVA I.M., NECHAEVA E.V., GALKINA O.V., BELYAKOVA L.A.
Thyroid dysfunction in patients with chronic kidney disease — 60

RUDAKOVA A.V.
Pharmacoeconomics of oral paricalcitol therapy in patients with a chronic kidney disease and secondary hyperparathyroidism — 67

БОНДАРЕНКО Н.Б., БАТЮШИН М.М., ГАСАНОВ М.З., САРВИЛИНА И.В., ГОЛУБЕВА О.В. Убиквитин-независимая внутриклеточная деградация белка у пациентов с хронической болезнью почек 5Д стадии	73	BONDARENKO N.B., BATUSHIN M.M., GASANOV M.Z., SARVILINA I.V., GOLUBEVA O.V. Protein degradation by the ubiquitin-proteasome pathway in patients with chronic kidney disease stage 5D
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Экспериментальные исследования		**ORIGINAL ARTICLES Experimental investigations**
ЖАРИКОВ А.Ю., БАЛАНДОВИЧ Б.А., ЩЕКОЧИХИНА Р.О., ЖАРИКОВА Г.В. Функция почек в условиях экспериментального сахарного диабета	79	ZHARIKOV A.Yu., BALANDOVICH B.A., SHCHEKOCHIKHINA R.O., ZHARIKOVA G.V. Kidney function in experimental diabetes
ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ		**PROGRAM ON CONTINUOUS POSTGRADUATE EDUCATION ON NEPHROLOGY**
ФРИДЛ К., ЦИТТ Э. Место этелкальцетида в лечении вторичного гиперпаратиреоза у пациентов, получающих заместительную почечную терапию гемодиализом: обзор текущих данных	84	FRIEDL C., ZITT E. Role of etelcalcetide in the management of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients: a review on current data and place in therapy
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	101	GUIDELINES FOR AUTHORS

© Д.Д. Иванов, А.И. Гоженко, Л.Н. Савицкая, 2019
УДК 616.611-07-08
Для цитирования: Иванов Д.Д., Гоженко А.И., Савицкая Л.Н. Индивидуализация ренопротекции в зависимости от расчетной скорости клубочковой фильтрации и функционального почечного резерва. Нефрология 2019; 23 (1): 9–14. DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-1-9-14
For citation: Ivanov D.D., Gozhenko A.I., Savytska L.M. Individualization of renoprotection in dependence from estimated glomerular filtration rate and renal functional reserve. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (1): 9–14 (In Rus.). DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-1-9-14

Д.Д. Иванов[*1], *А.И. Гоженко*[2], *Л.Н. Савицкая*[3]

ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ РЕНОПРОТЕКЦИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАСЧЕТНОЙ СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ПОЧЕЧНОГО РЕЗЕРВА

[1]Национальная медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика, г. Киев, Украина, [2]Государственное предприятие «Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта МЗ Украины», г. Одесса, Украина, [3]Коммунальное учреждение Киевского областного совета «Киевская областная больница № 2», г. Киев, Украина

D.D. Ivanov[1], *A.I. Gozhenko*[2], *L.M. Savytska*[3]

INDIVIDUALIZATION OF RENOPROTECTION IN DEPENDENCE FROM ESTIMATED GLOMERULAR FILTRATION RATE AND RENAL FUNCTIONAL RESERVE

[1]National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk, Kyiv, Ukraine; [2]State enterprise «Ukrainian Scientific Research Institute of Transport of MH of Ukraine», Odesa, Ukraine; [3]Municipal institution of Kyiv Regional Council "Kyiv Regional Hospital № 2", Kyiv, Ukraine

РЕФЕРАТ
Ренопротекция – система мер преимущественно фармакологического контроля, способствующих продолжительному сохранению функции почек. Эффективность ренопротекции оценивается по степени сохранности скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Любые мероприятия или лекарственные средства, приводящие к замедлению, приостановлению или восстановлению СКФ, можно считать ренопротекторными. В настоящее время к ренопротекторным препаратам с доказанной эффективностью относятся блокаторы активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и, вероятно, ингибиторы SGLT2. Известно, что терапевтическая эффективность ренопротекторных препаратов зависит от исходной СКФ. Однако при выборе тактики лечения, очевидно, следует учитывать не только ее величину, но и оценивать функциональный почечный резерв. Физиологически обоснованной является методика определения почечного резерва с пероральным применением 0,45-0,50 % раствора натрия хлорида из расчета 0,5 % от массы тела. Определение почечного резерва на основе этой методики, как рутинного метода обследования нефрологических пациентов, позволяет получить дополнительную информацию не только о количестве функционирующих нефронов, но и об их состоянии. На основании ретроспективного анализа более чем 15-летнего использования блокаторов РААС и изучения функционального почечного резерва нами предложен дифференцированный подход к назначению ренопротекторных препаратов в монорежиме или их сочетании с учетом стадии заболевании и функционального почечного резерва для максимального сохранения функционирующих нефронов. Данная тактика используется нами на протяжении последних трех лет в клинической практике.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, ренопротекция, функциональный почечный резерв, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II

ABSTRACT
Renoprotection – a system of measures primarily pharmacological control, contributing to the continued preservation of renal function. Any medical activity or medicines that lead to a slowdown, suspension or reversion of eGFR could be considered as renoprotective. Currently, renoprotective drugs with evidence-based efficacy include angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs), and recently SGLT2 inhibitors. It is known that the therapeutic efficacy of renoprotective drugs depends on the initial eGFR. Hence, choosing renoprotection medicines, it is necessary to consider not only the estimated GFR (using the EPI formula), but also a functional renal reserve. Physiologically sound is the method of determining the renal reserve with oral administration of 0.45-0.50% sodium chloride solution at the rate of 0.5% of body weight. The definition of a renal reserve based on this technique, as a routine method for examining nephrological patients, provides additional information not only on the number of functioning nephrons, but also on their condition. Based on a retrospective analysis of more than 15 years of using ACEIs and studying the functional renal reserve, we proposed a differentiated approach to the appointment of renoprotective medicines in mono regime or drugs combination, taking into account the stage of the disease and the functional renal reserve for maximum preservation of functioning nephrons. This approach has been used by us for the past three years in clinical practice.

Keywords: chronic kidney disease, renorpotection, functional renal reserve, renin angiotensin aldosterone system blockers, inhibitors, angiotensin converting enzyme, angiotensin receptor blockers

*Иванов Д.Д. 604112, Украина, г. Киев, ул. Дорогожицкая, д. 9. Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика. E-mail: drivanovdd @ gmail; тел.: + 380-504-448-788

Ренопротекция – система мер преимущественно фармакологического контроля, способствующих продолжительному сохранению функции почек [1]. В узком смысле этот термин синонимичен защите почек от повреждающих факторов, таких как рентгеноконтрастные вещества, нестероидные противовоспалительные препараты [2], антибиотики [3], цитостатики. В медико-социальном смысле ренопротекция – это вся сопроводительная терапия для сохранения здоровья почек (рис.1).

Эффективность ренопротекции (таблица) оценивается по степени сохранности скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [4]. Другими словами, если вмешательство привело к замедлению, приостановлению или восстановлению СКФ, его можно считать ренопротекторным.

У здоровых лиц в состоянии функционального покоя СКФ не является максимальной [5]. В основном ее величина составляет в среднем около 50 % от возможных величин. Именно поэтому при конечной стадии заболевания почек достаточным для нормальной жизнедеятельности является трансплантация одной почки.

По мере прогрессирования ХБП количество функционирующих нефронов снижается [6] и при СКФ около 60 мл/мин/1,73 м^2 приближается критическая потеря функции, не имеющая обратного пути к восстановлению. Оставшиеся нефроны работают в повышенном компенсаторном режиме, и степень возможной компенсации определяется функциональным почечным резервом (ФПР).

Более чем за 20 лет с начала осознания понятия роли ФПР, это направление исследований не получило значительного практического развития. Считали, что определение ФПР позволит выявлять количество функционирующих нефронов, что будет способствовать уточнению диагностики стадии ХБП и степени ХПН, а следовательно, позволит мониторировать динамику заболеваний почек. Но этого не произошло, в первую очередь, вследствие методических недостатков всех ранее используемых в клинических исследованиях способов оценки ФПР.

Действительно, предложенные методики определения ФПР: мясная и белковая нагрузка, введение аминокислот, глюкагона, допамина [7] и другие были мало приспособлены к клиническим условиям. Практически не было известно, что является физиологической основой увеличения СКФ. Результаты наших исследований [8] позволили установить, что обмен натрия, очевидно, является ключевым механизмом в реализации гомеостатических функций почек. Известно, что увеличение или уменьшение содержания натрия в организме человека влияет на объем внеклеточной и клеточной жидкости и состояние центральной гемодинамики [8].

Действительно, активность РААС и нового класса ренопротекторных препаратов (ингибиторов SGLT2) [9] реализуется через оптимизацию транспорта натрия как ключевого элемента обеспечения ионорегулирующей, волюмо- и осморегулирующих систем.

Хорошо известно, что увеличение объема циркулирующей крови приводит к почечной реакции в виде стимуляции выведения из организма натрия, направленной на уменьшение объема жидкости во внеклеточном и сосудистом секторах. Такая почечная реакция происходит за счет появления и действия в основном натрийуретического фактора, который блокирует реабсорбцию натрия в канальцах нефрона за счет уменьшения активности NaK-АТФазы и активного транспорта натрия [10].

Нагрузка натрием, что особенно отчетливо документируется при сердечной недостаточности, сопровождается секрецией предсердного натрийуретического гормона. Именно его высокие значения обеспечивают неиссякаемый во времени диуретический эффект петлевых диуретиков [11].

Увеличение клубочковой фильтрации является важным базовым механизмом регуляторного ответа почек на рост объема крови, в том числе в результате повышенного поступления в организм натрия, что проявляется в форме ФПР. Сопутствующей реакцией является увеличение выведения из организма конечных продуктов обмена

Таблица / Table

Ренопротекция при хронической болезни почек

Renoprotection in chronic kidney disease

Меры, что достоверно тормозят потерю функции почек	Мероприятия, повышающие качество жизни
Блокада РААС • Ингибиторы АПФ • БРА • Антагонисты альдостерона Гипогликемические препараты при имеющемся диабете	• Лечение анемии • Коррекция нарушений костно-минерального обмена • Гипоазетомические препараты • Уход за кожей • Коррекция кислотно-основного состояния

веществ. Понимание механизма повышения СКФ за счет включения ФПР позволило разработать физиологически обоснованную методику определения последней. Было высказано и подтверждено мнение, что увеличение поступления натрия в организм человека и рост его во внеклеточном секторе сопровождаются увеличением СКФ [8].

В опытах на добровольцах было установлено, что для определения ФПР оптимальным является прием 0,45–0,50 % раствора хлорида натрия в объеме 0,5 % от массы тела. Такой объем жидкости составляет 1/40 от внеклеточной жидкости, т.е. 2,5 %. Причем, содержание натрия по отношению к его количеству во внеклеточной жидкости составляет около 1,3 %. Однако уже эти показатели определяют порог волюморегуляции.

Таким образом, было установлено, что система волюморегуляции срабатывает при отклонении в поступлении в организм человека количества натрия около 1 %, что сопровождается ростом СКФ за счет ФПР, т.е. впервые было установлено, что чувствительность волюморегуляционных механизмов гомеостаза практически совпадает с функциональными характеристиками осморегуляторных систем, которые также реагируют на 1 % отклонения осмолярности крови от нормы. Это дало возможность утверждать, что гомеостатические механизмы регуляции водно-солевого обмена, в том числе волюморегуляции, относятся к наиболее чувствительным. Вышесказанное позволило обосновать целесообразность и специфичность пробы с приемом 0,45–0,50 % хлорида натрия в объеме 0,5 % от массы тела для определения ФПР.

Адаптивная к практике методика оценки ФПР сегодня выглядит следующим образом. Пациенту делается забор венозной крови для определения креатинина и расчета СКФ, затем он выпивает 0,45–0,50 % раствор натрия хлорида из расчета 0,5 % от массы тела в течение 5–7 мин (в среднем 400 мл) [12]. Далее испытуемый находится в состоянии покоя в сидячем положении в течение одного часа. Через один час проводится повторный забор венозной крови для определения концентрации креатинина в сыворотке крови (в практическом здравоохранении можно не проводить, так как колебания креатинина в крови за 1 ч после нагрузки не превышают 5 %), а также опорожняется мочевой пузырь, определяются объем выделенной мочи и концентрация креатинина в ней. По формуле рассчитывается экскреция креатинина за один час:

ЕК = Uk × Д60,

где каждый из показателей означает следующее:

ЕК – экскреция креатинина;

Uk – концентрация креатинина в порции мочи индуцированного диуреза, собранной за 1 ч, выраженная в ммоль/л;

Д60 – количество мочи, собранное за 1 ч.

На основе показателей экскреции креатинина и уровня сывороточного креатинина, определенного через 1 ч после нагрузки 0,45–0,50 % раствором натрия хлорида, рассчитывается СКФ по клиренсу креатинина:

КК = ЕК / 60 / Рк,

где каждый из показателей означает следующее:

Рк – плазменная концентрация креатинина.

Функциональный почечный резерв определяется процентным соотношением стимулированной скорости клубочковой фильтрации к базовой:

ФНС = (СКФ с – СКФ б) / СКФ б × 100 % [13].

Оценка ФПР расценивается как «хорошая» при приросте более 50 %, «сохранная» при приросте 10–50 % и «отсутствие» – при значениях менее 10 %.

У части пациентов со сниженной рСКФ водно-солевая нагрузка позволяет выявить наличие ФПР, причем фильтрация иногда может увеличиваться до нормальных величин, характерных для показателей, наблюдаемых у здоровых лиц. Эти данные позволяют нам утверждать, что у таких пациентов общее количество нефронов еще не уменьшилось, тогда как падение СКФ в состоянии функционального покоя, скорее всего, было вызвано понижением фильтрации в действующих нефронах.

Такая реакция почек имеет место, например, при острых поражениях почек, когда адаптивное уменьшение СКФ направлено на то, чтобы объем клубочкового фильтрата не превысил способность канальцевого отдела нефрона, в первую очередь, к реабсорбции натрия, т.е. уменьшение СКФ – это способ регуляции гомеостатических функций почек путем снижения почечного кровообращения и приведения величины реабсорбции натрия к реальным возможностям канальцевого транспорта.

Можем утверждать, что в случае первичного повреждения, скорее всего на уровне проксимальных канальцев, к macula densa в дистальном отделе нефрона, поступает избыток натрия, хлоридов, жидкости, включающие в активный механизм регуляции СКФ, т.е. клубочково-канальцевый баланс [14]. За счет активации внутрипочечной РААС возникает спазм артериол с уменьшением СКФ. Такая адаптационная реакция почек позво-

ляет эффективно регулировать волемический гомеостаз (не терять натрий при повреждении канальцев), но в то же время уменьшение СКФ еще дополнительно может способствовать гипоксии в почках и в дальнейшем приводит к их вторичному повреждению. Можно предположить, что и при ХБП имеет место такой ход развития патологии, когда нефроны уже повреждены, но при определенных условиях почки могут повысить СКФ за счет блокады клубочково-канальцевого баланса. Это важно, так как при наличии таких поврежденных нефронов можно надеяться на то, что проведение нефропротекторной терапии дает надежду на возможность восстановления морфофункционального состояния нефронов.

Таким образом, определение ФПР дает возможность диагностировать наличие и характер поражения почек повреждения или уменьшения количества нефронов. При этом важно отметить, что если при определении ФПР его величина находится в нормальных пределах, то можно утверждать, что количество нефронов не уменьшено.

Накопленные данные позволили нам сформулировать следующие практические рекомендации.

ФПР следует рассматривать как рутинный дополнительный тест по отношению к расчетной СКФ (по формуле EPI), для индивидуализации ренопротекции у пациентов с ХБП. Его целесообразно проводить повторно, особенно при появлении признаков перехода к последующей стадии ХБП. Учитывая структуру нозологических причин ХБП, целесообразность проведения теста на ФПР показана, прежде всего, пациентам с гипертензией и диабетом.

Как известно, к препаратам ренопротекторного патогенетического действия можно относить только блокаторы РААС [15], так как они единственные имеют доказательную базу в сохранении СКФ. До настоящего времени мы использовали следующий алгоритм назначения ИАПФ/БРА в зависимости от рСКФ (см. рис. 1):

- при наличии гиперфильтрации и нормотензии целесообразно рассматривать терапию блокатором РААС (однократно на ночь в небольшой дозе) как средства, приводящего к нормализации рСКФ;

- с целью торможения прогрессирования ХБП при СКФ в пределах 110–90–60 мл/мин/м^2 (ХБП 0–2 стадий) возможно рассмотрение вопроса о комбинации ИАПФ+БРА либо прямого ингибитора ренина (алискирен), данное сочетание может иметь преимущества при выраженной протеинурии и (данные пациенты должны наблюдаться нефрологом; необходим тщательный регулярный мониторинг уровня креатинина и калия);

- при рСКФ 60–30 мл/мин/м^2 (ХБП 3а–3б) показана монотерапия блокатором РААС, возможно, приоритетным является назначение сартана;

- при снижении СКФ менее 30 мл/мин/м^2 (ХБП 4–5 стадий), вероятно, следует отказаться от назначения блокаторов РАС ввиду негативного влияния на рСКФ. В этом случае применяемая в нефрологической практике формула БРИМОНЕЛ [16] + (альдактон/еплеренон и торасемид/ксипамид) – БР(а)И(апф)МО(ксонидин)НЕ(биволол)Л(еркандипин) + заменяется на МОНЕЛ + урапидил/миноксидил;

- при любой рСКФ у пациентов, получающих почечно-заместительную терапию гемодиализом (ХБП 5Д), использование ИАПФ/БРА определяется кардиологическими показаниями (гипертензия, сердечная недостаточность, острый коронарный синдром). Стадия 5П требует, по возможности, отказа от ИАПФ/БРА как антигипертензивных препаратов (аналогично как при снижении рСКФ менее 30 мл/мин/м^2), но их использования при иных показаниях со стороны сердечно-сосудистой системы;

- при ХБП 5Т, вероятно, тактика определяется уровнем рСКФ как представлено выше.

При назначении блокаторов РААС предпочтение отдается сартанам над ИАПФ за исключением пациентов, перенесших коронарные события, где доказательная база ИАПФ остается предпочтительной [17]. Роль глифлозинов (SGLT-2 ингибиторов) однозначно не определена, но эти препараты уже используются в комбинации с ингибиторами РААС с целью ренопротекции. Их способность модулировать тонус приносящей артериолы реализуется в сохранении функции почек. Доказательные данные позволили рекомендовать ингибиторы SGLT-2 в качестве второй линии сахароснижающих препаратов после метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и сопутствующей ХБП или сердечной недостаточностью [18]. А это на сегодня каждый второй человек с сахарным диабетом 2 типа.

Выполнения теста на наличие ФПР вносит коррективы в описанную тактику ренопротекции ингибиторами РААС. 1,5-месячное мониторирование включает исследование креатинина и мочевины с расчетом СКФ каждые 2 нед (рис. 2).

Целесообразность отмены иРААС обусловлена возможностью почки сохранять имеющуюся остаточную функцию клубочковой фильтрации,

которую уменьшает терапия ИАПФ/БРА. Остается дискуссионным вопрос о целесообразности сохранения/назначения ингибиторов РААС при увеличении альбуминурии/протеинурии на фоне выполнения теста на ФПР.

На основании ретроспективного анализа более чем 15-летнего использования блокаторов РААС и изучения функционального почечного резерва нами предложен дифференцированный подход к назначению ренопротекторных препаратов в монорежиме или их сочетании с учетом стадии заболевании и функционального почечного резерва для максимального сохранения функционирующих нефронов. Данная тактика используется нами на протяжении последних трех лет в клинической практике.

Таким образом, исследование ФПР становится эффективным и целесообразным методом в дополнение к рСКФ для определения тактики ренопротекции и прогноза ХБП.

Ограничения: следует отметить, что ряд предлагаемых понятий являются рабочими и нуждаются в уточнении. Особенно это относится к определению количества функционирующих нефронов, так как прямого соответствия СКФ и действующих нефронов нет, хотя четкая взаимосвязь

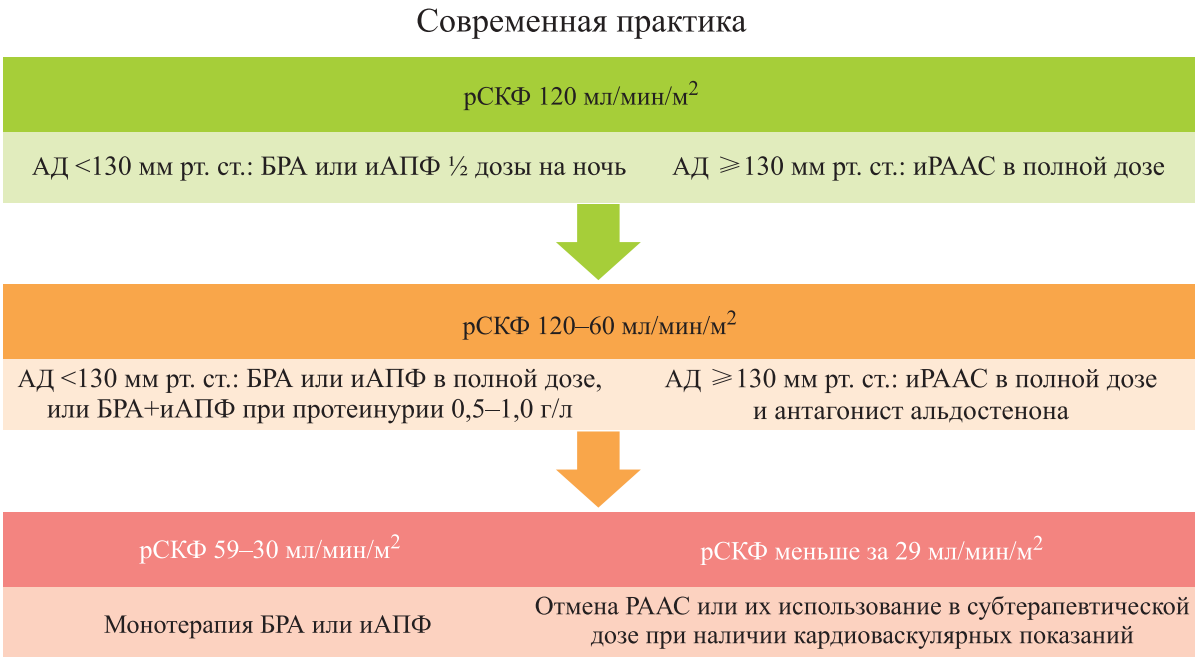


Рис.1. Современные подходы к ренопротекции.
Figure 1. Modern approaches to renoprotection.

Рис. 2. Тактика индивидуализации ренопротекции в зависимости от ФПР и рСКФ.
Figure 2. Tactics of an individualization of a renoprotection depending on FRR and eGFR.

имеется. Однако в настоящее время более точных критериев количества и функций действующих нефронов не существует.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Perico N, Codreanu I, Schieppati A et al. The future of renoprotection. *Kidney Int Suppl* 2005; 68:95–101. Doi:10.1111/j.1523-1755.2005.09716.x

2. Duke G.J. Renal protective agents: a review. *Crit Care Resusc*1999;1(3):265–275

3. Bamgbola O. Review of vancomycin-induced renal toxicity: an update. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2016; 7(3):136–147. Doi:10.1177/2042018816638223

4. van Baar MJB, van Raalte DH, Muskiet MHA. GLP-1 receptor agonists, CKD, and eGFR trajectory. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6(10):764–765. Doi:10.101687(18)30241-9

5. Ratanasrimetha P, Quirich M, Phisitkul S. Renal functional reserve. *The Southwest Respiratory and Critical Care Chronicles* 2018; 6(25):26–30. Doi: 10.12746/swrccc.v6i25.480

6. Schnaper HW. Remnant nephron physiology and the progression of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2014; 29(2):193–202.Doi:10.1007/s00467-013-2494-8

7. Molitoris BA. Rethinking CKD Evaluation: Should We Be Quantifying Basal or Stimulated GFR to Maximize Precision and Sensitivity? *Am J Kidney Dis* 2017; 69(5):675–683. Doi:10.1053/j.ajkd.2016.11.028

8. Gozhenko AI, Kravchuk OV, Nikitenko OP et al. Funkcional renal resrve. Odessa, 2015; 7–106

9. Andrianesis V, Glykofridi S, Doupis J. The renal effects of SGLT2 inhibitors and a mini-review of the literature. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2016; 7(5-6):212–228. Doi:10.1177/2042018816676239

10. Maack T. Role of atrial natriuretic factor in volume control. *Kidney Int* 1996; 49(6):1732–1737

11. Paterna S, Di Pasquale P, Parrinello G et al. Changes in brain natriuretic peptide levels and bioelectrical impedance measurements after treatment with high-dose furosemide and hypertonic saline solution versus high-dose furosemide alone in refractory congestive heart failure: a double-blind study. *J Am Coll Cardio* 2005;45(12):1997–2003. Doi:10.1016/j.jacc.2005.01.059

12. Ivanov DD, Gozhenko AI. Functional renal reserve. *UMJ* 2018; 3(1) (125):74–75

13. Gozhenko AI, Kravchuk AV, Sirman VM et al. Functional Renal Reserve: Physiological Value of Renal Reserve and Substantiation of the Method of Its Determination. *Kidneys* 2015; 4: 7–11

14. Schnermann J, Briggs JP. The macula densa is worth its salt. *J Clin Invest* 1999; 104(8):1007–1009. Doi:10.1172/jci8539

15. Rutkowski B, Tylicki L. Nephroprotective action of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in chronic kidney disease patients: the landscape after ALTITUDE and VA NEPHRON-D trails. *J Ren Nutr* 2015; 25(2):194–200. Doi:10.1053/j.jrn.2014.10.026

16. Ivanov DD. Renin-Angiotensin System Blockers and Renal Functional Reserve. Is There a Limit of Renoprotection? *Kidneys* 2015; 4 (14):12–15

17. Messerli FH, Bangalore S, Bavishi C et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Hypertension To Use or Not to Use? *J Am Coll Cardiol* 2018;71(13):1474–1482. Doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.058

18. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018; 1–38. Doi.org/10.2337/dci18-0033

Сведения об авторах:

Проф. Иванов Дмитрий Дмитриевич, д-р мед. наук
604112, Украина, г. Киев, ул. Дорогожицкая, д. 9. Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, зав. кафедрой нефрологии и почечно-заместительной терапии. E-mail: drivanovdd@gmail; тел.: +380-504-448-788
Prof. Dmytro D.Ivanov, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 604112 Ukraine, Kiev Dorogozhytska str, 9, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Head of Nephrology and RRT Dep. E-mail: drivanovdd@gmail; Phone: +380504448788

Проф. Гоженко Анатолий Иванович, д-р мед. наук
65000, Украина, г. Одесса, ул. Канатная, д. 92. Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта МЗ Украины, директор. E-mail: prof.gozhenko@gmail.com; тел.: +380-487-225-364
Prof. Anatoly I. Gozhenko, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 65000, Ukraine Odessa, Kanatnaya Street 92, Ukrainian Research Institute of Medicine of Transport of the Ministry of Health of Ukraine, Director, E-mail: prof.gozhenko@gmail.com; Phone: +380487225364

Савицкая Любовь Николаевна
604053, Украина, г. Киев, пр. Нестеровский, д. 13/19. Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика; кафедра нефрологии и почечно-заместительной терапии; Киевская областная больница № 2, заочный аспирант. E-mail: likar.l.savycka@gmail.com; тел.: +380-636-910-895
Postgraduate student Lyubov N. Savitskaya, MD
Affiliations: 604053 Ukraine, Kiev, pr. Nesterovsky, 13/19, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education; Dep Nephrology and RRT; Municipal policlinic of the Kiev Regional Council "Kiev Regional Hospital № 2", E-mail: likar.l.s.sckcka@gmail.com; Phone: +380636910895.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 16.10.2018
Принята в печать: 17.01.2019
Article received: 16.10.2018
Accepted for publication: 17.01.2019

КОММЕНТАРИЙ РЕДАКЦИИ:

Д,Д. Иванов, А.И. Гоженко, Л.Н. Савицкая. Индивидуализация ренопротекции в зависимости от расчетной скорости клубочковой фильтрации и функционального почечного резерва

Авторы рецензируемой работы, известные нефрологи Украины, предприняли попытку возродить интерес к давнему, сложному и так и не решенному вопросу – проблеме функционального резерва почек (ФПР). Идея самого подхода выглядела и выглядит чрезвычайно заманчивой. Казалось бы величина ФПР должна позволить с помощью относительно простых и недлительных по времени манипуляций оценить резервные способности почек по выполнению их важнейших функций. Если бы такой подход удалось осуществить, то открылись бы практически безграничные перспективы, дающие нефрологам небывалые возможности для прогнозирования течения нефропатий, выбора и оценки эффективности терапии, прежде всего «ренопротекторной». Беда в том, что ничего подобного на практике пока никому достичь не удалось.

Отчасти это связано с тем, что ранее «Практически не было известно, что является физиологической основой увеличения СКФ» при воздействиях, призванных вызвать это самое увеличение. Сейчас это не совсем так. Раскрыты ряд механизмов, ведущих к увеличению внутрипочечного кровотока и СКФ при использовании разных стимулов, применяемых для определения ФПР [1, 2]. Но, в целом, авторы правы, вопрос, во многом, остается открытым.

Дмитрий Дмитриевич Иванов и его коллеги предложили собственную методологию определения ФПР, основанную на пероральном назначении полуизотонического раствора хлорида натрия. Не отрицая возможность такого подхода в принципе, заметим, что не все его физиологические обоснования, приведенные в рассматриваемой статье, представляются нам бесспорными.

Ссылаясь на результаты, изложенные в монографии, к сожалению, недоступной нам [3], авторы статьи декларируют, что «Результаты наших исследований позволили установить, что обмен натрия, очевидно, является ключевым механизмом в реализации гомеостатических функции почек. Известно, что увеличение или уменьшение содержания натрия в организме человека влияет на объем внеклеточной и клеточной жидкости, объем крови и, наконец, состояние центральной гемодинамики». Не очень понятно, на что должен обменяться натрий, чтобы этот обмен стал «... ключевым механизмом в реализации гомеостатических функции почек». А вот с тем, что увеличение или уменьшение содержания натрия в организме влияет на многое, согласимся. Однако здесь возникает другой вопрос. Наши коллеги из Киева и Одессы предлагают в качестве нагрузки использовать пероральный прием примерно 400 мл полуизотонического раствора хлорида натрия, что эквивалентно примерно 3 г поваренной соли. На наш взгляд, этого недостаточно для того, чтобы вызвать серьезные возмущения в системе натриевого гомеостаза (тем более, что не вся принятая жидкость и соль могут абсорбироваться в кишечнике).

С рассмотренным выше вопросом тесно смыкается следующий. Насколько мы смогли понять авторы рецензируемой работы отдают решающую роль увеличению объема внеклеточной жидкости в нарастании СКФ после приема полуизотонического раствора хлорида натрия. Действительно, есть данные, которые указывают, что маневры, потенциально способные повлиять на объемный статус организма (например, водная депривация, массивная водная нагрузка – 22 мл/кг массы тела или инфузии изотонического раствора хлорида натрия – 1,5 л), сопровождаются, соответственно, снижением или нарастанием СКФ [4–6]. Хотя по данным ряда других исследователей инфузии изотонического раствора могут приводить, напротив, к уменьшению СКФ [7, 8]. Согласно же мнению авторов рассматриваемой работы «Такой объем жидкости [400 мл полуизотонического раствора NaCl – *комментаторы*] составляет 1/40 от внеклеточной жидкости, т.е. 2,5 %. Причем, содержание натрия по отношению к его количеству во внеклеточной жидкости составляет около 1,3 %. Однако уже эти показатели определяют порог волюморегуляции». Все так и есть, если принять объем внеклеточной жидкости равным 15–16 л и, главное – что вся нагрузка распределяется только в этом объеме. Последнее, однако, не вполне верно. В силу принципа изоосмолярности объем нагрузочной жидкости будет распределен в так называемой «общей воде организма» (около 40 л у

человека массой 70 кг). Поэтому все перерасчеты должны приводиться именно к этому объему, что, кстати говоря, и делается на практике, например, для оценки количества жидкости или натрия при коррекции гипер- и гипонатриемии. Отсюда несложно подсчитать, что прирост объема внеклеточной жидкости в данной ситуации составит не 2,5 %, а только около 1 %. Ситуация еще более осложняется у пациентов с ХБП, часть из которых, по крайней мере, могут оказаться гипергидратированными. Однако, если даже при столь незначительных возмущениях в системе объемного гомеостаза авторы наблюдали отчетливый рост СКФ (к сожалению, в статье не приведены полученные в исследованиях конкретные цифры), то это, наверное, соответствует реальности. Тем не менее, попытки обоснования той или иной методики должны опираться на правильные предпосылки и расчеты.

Дмитрий Дмитриевич, Анатолий Иванович и Любовь Николаевна при попытках обоснования метода и следствий определения ФПР часто (и справедливо) обращаются к механизму канальцеклубочковой обратной связи (МОС), который они именуют «клубочково-канальцевым балансом». Однако хотелось бы видеть более четкую трактовку, объясняющую, каким образом в общем-то незначительная водно-солевая гипотоническая нагрузка может в данной ситуации подавлять МОС. На наш взгляд, такое объяснение предложить можно. Например, мы полагаем, что основой для угнетения МОС как раз является гипотоничность нагрузки и, соответственно, низкая концентрация в ней хлора. Тогда в полном соответствии с представлениями украинских коллег можно ожидать, что организм будет вынужден экскретировать некий объем гипотоничной, гипохлоремической жидкости, которая в почечных канальцах, притекая к области плотного пятна, и запустит процесс подавления МОС. Заметим, что 0,9 % раствор хлорида натрия имеет концентрацию хлора, которая в полтора раза выше, чем концентрация этого аниона во внеклеточной жидкости (сыворотке, плазме крови). Поэтому можно ожидать от почек ровно обратной реакции, о которой мы уже упоминали – снижения почечного кровотока и СКФ в ответ на инфузию довольно значительных объемов изотонического раствора хлорида натрия [9].

Вызывает вопросы сама методология измерения ФПР, предлагаемая авторами статьи. Насколько можно понять в данной публикации наши коллеги предлагают оценивать СКФ по величине клиренса креатинина до и после нагрузки при часовом сборе мочи. Однако ранее в одной из доступных нам работ, на которую также ссылаются и Д.Д. Иванов и соавт. [10], читаем: «Методика определения ФПР предполагает: 1. Расчет СКФ по формуле CKD-EPI (National Kidney Foundation, 2009; Matsushita K. et al., 2012), например, используя приложение “yourGFR” (*play.google.com*, 2018). 2. Выполнение нагрузочной пробы 0,45 % раствором NaCl перорально. 3. Повторный расчет СКФ. 4. Сравнение полученных данных СКФ для оценки прироста». Стоит определиться, каким методом все-таки необходимо оценивать СКФ. При этом заметим, что согласно общепринятым взглядам расчет по формуле CKD-EPI (как и другие расчетные методы оценки СКФ неприемлемы в острых ситуациях, тогда как авторы пропагандируют именно острую нагрузку полуизотоническим раствором хлорида натрия. При этом необходимо иметь в виду, что оценка СКФ по клиренсу креатинина и формуле CKD-EPI может дать резко различающиеся результаты даже у одного и того же индивидуума. Мы, как и другие авторы [1], не приветствуем использование расчетных способов оценки СКФ, включая формулу CKD-EPI, в такого рода исследованиях. Считаем, что в данной ситуации лучше обратиться к стандартному клиренсу креатинина.

Так или иначе при трактовке результатов теста на ФПР возникают множество вопросов. В рассматриваемой работе приводится, в частности, такое положение: «У части пациентов со сниженной рСКФ водно-солевая нагрузка позволяет выявить наличие ФПР, причем фильтрация иногда может увеличиваться до нормальных величин характерных для показателей, наблюдаемых у здоровых лиц. Эти данные позволяют нам утверждать, что у таких пациентов общее количество нефронов еще не уменьшилась, тогда как падение СКФ в состоянии функционального покоя, скорее всего, было вызвано понижением фильтрации в действующих нефронах». Объяснение, на наш взгляд, вполне возможное, хотя допустимы и другие трактовки. В целом, при выполнении тестов на ФПР очень часто наблюдаются труднообъяснимые и даже парадоксальные реакции [11]. Иногда при анализе таких результатов возникает почти крамольное желание: хотя бы частично вернуться к концепции резервных (дремлющих, спящих, неактивных и т. д.) нефронов. Сейчас она рассматривается как анахронизм [1, 2, 11], и мы никогда не были сторонниками данной гипотезы применительно к ФПР. Тем не менее, хотелось бы узнать и мнение других коллег по этому вопросу.

Другим интересным и важным аспектом проблемы непредсказуемых реакций почек при исследовании ФПР может стать влияние имеющегося числа нефронов, которое даже у здоровых лиц может различаться почти на порядок [12, 13]. При этом именно число нефронов может служить истинным резервом почек, определяющим, например, различия в скорости прогрессирования одной и той же нефропатии у разных людей [13]. Характер ответа почек на стимулы, способные повлиять на почечную гемодинамику, в зависимости от числа нефронов, насколько нам известно, практически не изучался и не осмысливался.

Последнее положение, которое, по нашему мнению, требует внимания в рассматриваемой статье – некоторые практические рекомендации, которые приводят Дмитрий Дмитриевич и его коллеги. Читаем (рис. 3): «ФПР более 50 % ... При ХБП 5 после назначения блокаторов РААС показано 1.5 месячное мониторирование рСКФ, ее снижение на 30 % и более требует отмены блокаторов РААС или их минимальной дозы». Во-первых, ФПР более 50 %, согласно утверждением авторов рецензируемой статьи, – нормальный ФПР. Как он может наблюдаться при ХБП 5, когда почти все нефроны погибли, а оставшиеся должны трудиться с максимальной нагрузкой? Во-вторых, по всем действующим рекомендациям ХБП 5 – показание к началу заместительной почечной терапии. Откуда здесь взять время, чтобы мониторировать рСКФ 1.5 мес, затем манипулировать дозами блокаторов РААС и т. д. Не приведет ли все это к трагическому исходу? Не правильнее ли, как и положено, просто взять пациента на диализ?

Так или иначе мы полагаем, что статья Д.Д. Иванова, А.И. Гоженко и Л.Н. Савицкой, несмотря на определенные спорные моменты, имеет очень важное значение. Она привлекает наше внимание к интереснейшей и сложнейшей проблеме клинической нефрологии – проблеме функционального резерва почек, которая, судя по последним публикациям [1, 2], начинает переживать своеобразный ренессанс. Мы убеждены, что материалы, изложенные в рассматриваемой работе, как и данные других исследователей, работающих в данном направлении, открывают широкое поле для дискуссии в отношении физиологического обоснования и клинической значимости концепции функционального резерва почек. Журнал «Нефрология» готов предоставить свои страницы участникам такого обсуждения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. De Moor B, Vanwalleghem JF, Swennen Q et al. Haemodynamic or metabolic stimulation tests to reveal the renal functional response: requiem or revival? *Clin Kidney J* 2018;11(5):623–654. Doi: 10.1093/ckj/sfy022

2. Palsson R, Waikar SS. Renal functional reserve revisited. *Adv Chronic Kidney Dis* 2018;25(3):e1–e8. Doi: 10.1053/j.ackd.2018.03.001

3. Гоженко АИ, Кравчук ОВ, Никитенко ОП и др. Функциональный почечный резерв: Монографія. Гоженко АИ, ред. Феникс, Одесса, 2015; 7–106 [Gozhenko AI, Kravchuk OV, Nikitenko OP i dr. Functional renal reserve: Monograph. Gozhenko A.I., ed. Feniks, Odessa, 2015; 7–106]

4. Каюков ИГ, Дегтерева ОА. Методы диагностики функционального состояния почек: Методические рекомендации. СИ Рябов, ред. Л., 1988: 48 [Kayukov IG, Degtereva OA. Methods of diagnosis of the functional state of the kidneys. Guidelines. S.I. Ryabov, red. L., 1988: 48]

5. Каюков ИГ. Механизмы нарушений осмотического концентрирования и разведения мочи при хроническом гломерулонефрите. *Урология и нефрология* 1987; (5): 50 [Kayukov IG. Mechanisms of violations of osmotic concentration and dilution of urine in chronic glomerulonephritis. Urology and Nephrology 1987; (5): 50]

6. Hahn RG, Isacson MN, Fagerström T et al. Isotonic saline in elderly men: an open-labelled controlled infusion study of electrolyte balance, urine flow and kidney function. *Anaesthesia* 2016;71(2):155–162. Doi: 10.1111/anae.13301

7. Stenvinkel P, Saggar-Malik AK, Alvestrand A. Renal haemodynamics and tubular sodium handling following volume expansion with sodium chloride (NaCl) and glucose in healthy humans. *Scand J Clin Lab Invest* 1992; 52: 837–846

8. Wilcox C.S. Regulation of renal blood flow by plasma chloride. *J Clin Invest* 1983; 71: 726–735

9. Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9 % saline and plasma-lyte® 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg* 2012;256(1):18–24. Doi: 10.1097/SLA.0b013e318256be72

10. Иванов ДД, Гоженко АИ. Нефрология «под микроскопом». Функциональный почечный резерв.

https://www.umj.com.ua/article/126755/nefrologiya-pod-mikroskopom-funktsionalnyj-pochechnyj-rezerv [Ivanov DD, Gozhenko AI. Nephrology "under the microscope." Functional renal reserve.

https://www.umj.com.ua/.../nefrologiya-pod-mikroskopom-funktsionalnyj-pochechny...]

11. Кучер АГ, Каюков ИГ, Есаян АМ, Ермаков ЮА. Влияние количества и качества белка в рационе на деятельность почек. *Нефрология* 2004; 8(2): 14–34 [Kucher AG, Kayukov IG, Esayan AM, Ermakov YUA. The effect of quantity and quality of protein in the diet on kidney activity. Nephrology 2004; 8(2): 14–34]

12. Bertram JF, Douglas-Denton RN, Diouf B et al. Human nephron number: implications for health and disease. *Pediatr Nephrol* 2011; 26 (9):1529–1533. Doi: 10.1007/s00467-011-1843-8

13. Tsuboi N, Kanzaki G, Koike K et al. Clinicopathological assessment of the nephron number. *Clin Kidney J* 2014; 7(2):107–114. Doi: 10.1093/ckj/sfu018

Поступила в редакцию: 21.12.2018
Принята в печать: 17.01.2019
Article received: 21.12.2018
Accepted for publication: 17.01.2019

© Б.Г. Лукичев, А.Ш. Румянцев, И.Ю. Панина, В. Акименко, 2019
УДК 616.34-008.87 +616.61-036.12
Для цитирования: Лукичев Б.Г., Румянцев А.Ш., Панина И.Ю., Акименко В. Микробиота кишечника и хроническая болезнь почек. Сообщение второе. Нефрология 2019; 23 (1): 18–31. DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-1-18-31
For citation: Lukichev B.G., Rumyantsev A.Sh., Panina I.Yu., Akimenko V. Colonic microbiota and chronic kidney diseases intestinal microbiota and chronic kidney disease. Part II. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (1): 18–31 (In Russ.). DOI:10.24884/1561-6274-2018-23-1-18-31

*Б.Г. Лукичев[*1], А.Ш. Румянцев[1,2], И.Ю. Панина[1], В. Акименко[1]*

МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА И ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК. СООБЩЕНИЕ ВТОРОЕ

[1]Кафедра пропедевтики внутренних болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета; [2]кафедра факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного университета, Россия

B.G. Lukichev[1], A.Sh. Rumyantsev[1,2], I.Yu. Panina[1], V. Akimenko[1]

COLONIC MICROBIOTA AND CHRONIC KIDNEY DISEASES INTESTINAL MICROBIOTA AND CHRONIC KIDNEY DISEASE. PART II

[1]Department of propedeutics of internal diseases of First Pavlov St-Petersburg State Medical University, [2]Department of Faculty Therapy of Saint Petersburg State University, Russia

РЕФЕРАТ
Интерес к изучению роли желудочно-кишечного тракта в поддержании гомеостаза при хронической болезни почек является традиционным. Он послужил, в частности, отправной точкой для создания энтеросорбентов. Однако, если ранее основное внимание было обращено на механическое удаление ряда потенциально опасных биологически активных веществ, то в последнее время предметом интереса стала кишечная микробиота. Возрос интерес к коррекции дисбиоза с целью снижения уровня уремических токсинов, активности окислительного и воспалительного стресса. Вторая часть обзора литературы на эту тему посвящена вопросам применения пребиотиков, пробиотиков и синбиотиков.Подробно изложены современные трактовки терминов. Дана классификация средств, используемых при хронической болезни почек. Представлены потенциальные механизмы их действия. Обсуждены позитивные и негативные результаты экспериментальных и клинических исследований.

Ключевые слова: микробиота, дисбиоз, хроническая болезнь почек

ABSTRACT
Interest in studying the role of the gastrointestinal tract in maintaining homeostasis in chronic kidney disease is a traditional one. It served, in particular, as a starting point for the creation of enterosorbents. However, if earlier the main attention was paid to the mechanical removal of a number of potentially dangerous biologically active substances, recently an intestinal microbiota has become an object of interest. The first part of the review of the literature on this topic is devoted to questions of terminology, the normal physiology of the colon microbiota. A detailed description of dysbiosis is given. The features of the main groups of microorganisms are reflected. The hypothetical and confirmed interrelations of the intestine-kidney axis are presented. The pathogenetic mechanisms of the influence of colon dysbiosis on the processes of local and systemic inflammation are discussed. The influence of dysbiosis on the state of the kidney parenchyma and its participation in the progression of CKD are debated.

Keywords: microbiota, dysbiosis, chronic kidney disease

В первой части обзора литературы мы показали, что микробиота кишечника активно участвует в генерации уремических токсинов (УТ), концентрация которых в содержимом кишечника нарастает по мере прогрессирования хронической болезни почек (ХБП). В свою очередь, УТ оказывают не только местное, но и системное действие, вызывая развитие функциональных и структурных изменений в кишечнике с соответствующими патофизиологическими последствиями в виде повреждения плотных контактов эпителиоцитов, нарушения микроциркуляции кишечной стенки, а в случае тяжёлого уремического состояния – транслокацию бактерий в системный кровоток. Системное воспаление, тесно связанное с дисбиозом кишечника при ХБП вносит свой вклад в представленную картину.

Настоящее сообщение посвящено вопросам возможного воздействия на микробиоту при ХБП.

*Лукичев Б.Г. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812)-234-01-65

В последнее время возрос интерес к коррекции дисбиоза с целью снижения уровня УТ, активности окислительного и воспалительного стресса [1]. Признание роли изменений микробиоты в патогенезе системного воспаления при ХБП требует изучения возможностей их терапевтической коррекции. N.D. Waziri [2] выделяет следующие возможные направления коррекции микробиоты:

1. Введение живых микроорганизмов в количествах, оказывающих положительное влияние на состояние здоровья (пробиотики).

2. Применение углеродных сорбентов для удаления токсинов, продуцируемых микроорганизмами.

3. Использование селективно ферментированных ингредиентов, которые образуются при специфичных изменениях в составе и/или активности желудочно-кишечной микробиоты, и, таким образом, оказывают положительное действие на состояние здоровья хозяина (пребиотики).

4. Сочетание пребиотиков и пробиотиков (синбиотики).

К этому можно было бы добавить нормализацию времени транзита химуса по кишечнику [3]. Теоретически любое из перечисленных воздействий может способствовать уменьшению повышенной проницаемости кишечного барьера и содействовать улучшению клинической симптоматики, а также пищевого статуса пациентов [4]. В данном сообщении мы не будем касаться вопросов использования энтеросорбентов, трансплантации микробиоты, симптоматических мероприятий по нормализации стула.

Среди причин количественных и качественных микробиоты важное значение при ХБП придают особенностям питания больных, включая снижение квоты белка, потребления пищевых волокон, изменения транзита химуса, а также полипрагмазию [5–8]. С течением времени вышеперечисленные факторы начинают играть значимую роль в прогрессировании атеросклероза и других осложнений при ХБП [9, 10].

ПРЕБИОТИКИ

Предпосылкой возникновения понятия пребиотиков стала идея бифидус-фактора. В 1960-е годы был выявлен компонент женского молока, который стимулировал развитие бифидобактерий в кишечнике ребенка. Было установлено, что бифидус-фактор женского молока представляет собой сложный комплекс различных олигосахаридов и гликанов [11]. В дальнейшем бифидус- (или бифидогенными) факторами стали называть вещества, которые способствовали росту бактерий рода Bifidobacterium не только in vivo, но и in vitro. Бифидогенный эффект был отмечен при применении лактулозы, галакто- и фруктоолигосахаридов.

Концепция использования пребиотиков впервые была предложена G.R.Gibson и M.B. Roberfroid в 1995 г. [12], т.е. значительно позже по сравнению с пробиотиками. Ее оригинальность во многом связана с тем, что данные вещества не перевариваются в желудочно-кишечном тракте хозяина и при этом оказывают благоприятное воздействие на состав его микрофлоры. Пребиотики – это в основном некрахмальные полисахариды и олигосахариды пищи. В повседневной жизни они входят в состав круп, печенья, шоколада, молочных и многих других продуктов. Наиболее изученными являются [13–15]:

• олигофруктоза;

Таблица 1 / Table 1

Изменения в научной трактовке термина «пребиотик» с момента его появления

Changes in the scientific interpretation of the term «prebiotic» since its inception

Год	Определение	Авторы
1995	Неперевариваемые компоненты пищи, которые улучшают здоровье хозяина, избирательно стимулируя рост и/или активность одного или ограниченного числа видов бактерий в толстой кишке	[12]
2003	Неперевариваемые вещества, которые оказывают положительное физиологическое воздействие на организм хозяина, избирательно стимулируя благоприятные рост или активность ограниченного числа бактерий, обитающих в кишечнике в естественных условиях	[16]
2004	Избирательно ферментированные ингредиенты, которые вызывают специфические изменения как в составе, так и/или в активности микрофлоры желудочно-кишечного тракта, что приносит благотворно влияет на здоровье хозяина	[17]
2008	Нежизнеспособные компоненты пищи, которые приносят пользу для здоровья хозяина за счет модуляции микробиоты	[18]
2010	Избирательно ферментированные ингредиенты, которые вызывают специфические изменения в составе и/или активности микробиоты пищеварительного тракта и приносят пользу здоровью хозяина	[19]
2015	Неперевариваемые соединения, которые принимают участие в метаболизме микроорганизмов в кишечнике, за счет чего модулируют состав и/или активность микробиоты кишечника, оказывая благоприятное физиологическое воздействие на организм хозяина	[13]

• инулин;
• галакто-олигосахариды;
• лактулоза;
• соевые олигосахариды;
• ксилоолигосахариды;
• пиродекстрины;
• олигосахариды грудного молока.

Приходится признать, что единого мнения о критериях и классификации пребиотиков в настоящее время нет. В табл. 1 представлены изменения в научной трактовке термина с момента его появления.

Таким образом, понятие «пребиотик» становится более широким, и фокус смещается на его функциональные возможности. Перефразируя официальное определение, можно рассматривать пребиотики как неперевариваемые в верхних отделах пищеварительного тракта углеводы, которые ферментируются бактериями толстой кишки с образованием короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в качестве конечных продуктов [20]. При этом необходимо учитывать сложность состава кишечной микробиоты, недостаточное понимание взаимодействия разных видов и штаммов при метаболизме пребиотиков, неопределенности понятий «полезных» и «вредных» микроорганизмов, а также проблем с трактовкой понятия «польза для здоровья» [13, 21].

Несмотря на перечисленные дидактические трудности, есть общее понимание того, что пребиотик должен соответствовать нескольким критериям:

• не гидролизуется пищеварительными ферментами и не всасывается в верхних отделах желудочно-кишечного тракта;
• является селективным субстратом для одного или нескольких родов полезных бактерий;
• обладает способностью изменять баланс кишечной микрофлоры в сторону более благоприятного для организма хозяина состава;
• обладает системными эффектами, т.е. индуцирует полезные влияния на уровне организма в целом.

Основным в современной характеристике пребиотиков является их избирательное стимулирование развития полезных для человеческого организма представителей кишечной микрофлоры, к которым в первую очередь относят бифидобактерии и лактобациллы. Все пребиотики можно классифицировать по нескольким признакам (табл. 2) [22].

В отличие от научных формулировок правительственные и общественные структуры, отвечающие за здравоохранение, используют одно

Таблица 2 / Table 2

Классификация пребиотиков
Classification of prebiotics

Признак	Вид
По происхождению	Природный Натуральный Искусственный
По своей химической структуре	Углевод Белок Витамин Производное
По длине молекулы	Мономерный Димерный Олигомерный Полимерный
Для олигомерных и полимерных пребиотиков по основному типу химической связи	β-1-3 связь, β-1-6 связь, β-1-4 связь и т.д. по пропорциональным соотношениям этих связей в сложных молекулах
По способу получения	Выделение из природных источников (соя, сахарный тростник, сахарная свекла, топинамбур, цикорий, молочная сыворотка, водоросли, грибы и актиномицеты, злаковые и др.) Ферментативный или кислотный гидролиз Химический синтез

из следующих определений: пищевые волокна и пребиотики (табл. 3).

В настоящее время всем критериям классификации пребиотиков отвечают только бифидогенные неперевариваемые олигосахариды (в частности, инулин, продукт его гидролиза – олигофруктоза и транс- галактоолигосахариды) [25]. Применение пребиотиков теоретически может быть потенциально полезным в связи со следующими эффектами [26]:

1. Увеличение популяции бифидобактерий и лактобактерий.
2. Продукция метаболитов, необходимых для физиологических реакций.
3. Увеличение абсорбции кальция.
4. Снижение образования токсичных продуктов обмена белка.
5. Снижение количества патогенных бактерий.
6. Снижение риска аллергических реакций.
7. Нормализация проницаемости кишечного барьера.

Ферментация белка из непереваренных или эндогенных источников белка в отсутствие сбраживаемых углеводов может привести к образованию и накоплению потенциально вредных метаболитов, таких как сульфиды, амины, аммиак и различные фенолы [27]. В отсутствие сбраживаемых углеводов концентрация КЦЖК снижается, а pH среды увеличивается, что приводит к созданию

благоприятных условий в дистальном отделе толстой кишки для эффективной ферментации белка, выработке жирных кислот с разветвленной цепью, а также различных фенолов и индолов. Увеличение сахаролитической, а не протеолитической ферментации имеет ряд потенциальных преимуществ для здоровья. V. De Preter и соавт. [28] на фоне приема лактулозы в дозе 15 г/сут однократно или 10 г × 2 раза/сут обнаружили снижение аммиака в моче, тогда как концентрация аммиака в фекалиях не менялась. Такой же эффект был отмечен в отношение уровеня п-крезола в моче [29]. Четырехнедельное применение инулина при (5 г × 3 раза/сут) сопровождалось снижением концентрации аммиака как в моче, так и в фекалиях [30].

Слизистая оболочка кишечника и микробиота являются ключевыми игроками, препятствующими инвазии Escherichia coli, Salmonella spp, Campylobacter и других патогенных бактерий в желудочно-кишечном тракте. Пять потенциально реализуемых ими механизмов включают [31]:

• кислые конечные продукты метаболизма (кислоты), которые сдвигают pH толстой кишки ниже пороговых уровней патогенных бактерий;

• конкурентные эффекты из-за ограничений в количестве мест колонизации;

• антагонизм через ингибирующие пептиды (продуцируемые молочнокислыми бактериями);

• конкуренцию за компоненты питания;

• активацию иммунной системы.

Клетки кишечного эпителия продуцируют муцины, которые образуют гидратированный гель, препятствующий контакту крупных частиц (большинства бактерий) непосредственно с эпителиальным клеточным слоем. Однако даже при этом в среднем около 4 % крупных белковых молекул (например ферментов) проходят транскишечный барьер и попадают в кровь в неизмененном виде [32].

Практически все белки являются антигенами, стимулирующими иммунную систему. При этом небольшие полипептидные молекулы с молеку-

Таблица 3 / Table 3

Определения терминов «пищевые волокна» и «пребиотики», используемые в разных странах

Definitions of the terms «dietary fiber» and «prebiotics» used in different countries

Пищевые волокна	
FDA	Неусваиваемые растворимые и нерастворимые (как изолированные, так и синтетические) неперевариваемые углеводы, которые содержат не менее 3 мономерных единиц и обладают полезными для здоровья человека физиологическими эффектами.
WHO)/FAO	Пищевые волокна (клетчатка) представляют собой углеводные полимеры с 10 мономерными единицами или более, которые не гидролизуются эндогенными ферментами, обнаруживаемыми в тонкой кишке человека, и относятся к нижеуказанным категориям: 1. Пищевые углеводные полимеры, встречающиеся в природе в потребляемой пище. 2. Углеводные полимеры, которые были получены из пищевого сырья физическими, ферментативными или химическими способами. 3. Синтетические углеводные полимеры. Пищевые волокна имеют физиологическую пользу для здоровья, что подтверждается общепринятыми научными данными компетентных органов
Пребиотики	
FDA, не имеет собственного определения пребиотиков	Относятся к продуктам комплементарной и нетрадиционной медицины, подлежат регулированию FDA. Пребиотики включены в «биологически-основанную» группу продуктов, регулируемую Центром комплементарного и интегративного здоровья (подмножество NIH), используя определение 1995 года. Производители также могут самостоятельно подтвердить статус «Generally Recognized as safe» (GRAS, FDA) для продуктов, помеченных как пребиотики [23]
EFSA, не имеет собственного определения пребиотиков	Используют определение FAO: «Нежизнеспособные компоненты пищи, которые приносят пользу для здоровья хозяина за счет модуляции микробиоты» [24]
Canada Food Inspection Agency	Термин «пребиотик» допускается только для продуктов, которые удовлетворяют требованиям подтвержденной заявки в области охраны здоровья
FOSHU	Термин «пребиотик» не используется, используется определение – «продукты для модификации состояния желудочно-кишечного тракта. Под этим понимают продукты питания/ингредиенты: олигосахариды, лактоза, бифидобактерии, молочнокислые бактерии, неперевариваемые декстрины, полидекстроза, гуаровая камедь, подорожника семя и т. д.

Примечания. FDA – Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA, US FDA), правительственное агентство, подчинённое министерству здравоохранения США. WHO – Всемирная организация здравоохранения (World Health Organization, WHO). FAO – Продовольственная и сельскохозяйственная организация ООН (Food and Agriculture Organization, FAO). FOSHU – Food For Specified Health Uses (продукты питания для конкретных целей здравоохранения – терминология, принятая в Японии).

лярной массой менее 5 кДа, как правило, низкоиммуногенны. Минимальный расчетный размер олигопептида, способный индуцировать иммунный ответ, составляет 6–12 аминокислотных остатков с молекулярной массой около 450 Да. Как правило, размеры такой молекулы превышают 5–6 А, в связи с чем она не может пройти через плотное соединение эпителиоцитов.

Для оценки проницаемости кишечника у лиц с нормальной скоростью клубочковой фильтрации широко используют тест с маннитолом и лактулозой. Маннитол (молекулярная масса 182 Да) путем пассивного транспорта полностью реабсорбируется, тогда как лактулоза (молекулярная масса 342 Да) через плотные контакты практически не проходит. Поэтому в норме в моче отношение «маннитол/лактулоза» составляет менее 0,03. Увеличение этого соотношения расценивают как диагностический признак повышенной проницаемости кишечника («leaky gut» синдром, синдром «дырявой кишки»). Однако при снижении скорости клубочковой фильтрации данный тест неприменим. Поэтому при ХБП олриентируются на изменение концентрации УТ в сыворотке крови.

Барьерные механизмы эпителиальной выстилки пищеварительного тракта во многом определяются рядом белков плотных соединений, в частности, клаудином, окклюдином, белком зоны окклюдина-1. Их продукцию можно модулировать при помощи изменения рациона. Так, применение диет с высоким содержанием жира, фруктозы, а также употребление алкоголя сопровождаются снижением синтеза перечисленных белков [33]. Аналогичным эффектом обладает изменение микробиоты со снижением образования КЦЖК [34–36].

Применение индивидуально подобранных комбинированных смесей с КЦЖК у крыс сопровождалось увеличением трансэпителиального электрического сопротивления и уменьшением маркеров параклеточного транспорта в стенке слепой кишки [37]. Использование олигофруктозы способствовало селективному увеличению популяции Bifidobacterium spp, с чем исследователи связывали активацию выработки эндогенного глюкагоноподобного пептида-2, улучшего барьерную функцию кишечника [38].

Влияние первичных и вторичных метаболитов, которые образуются при прямой или косвенной ферментации отдельных соединений на здоровье человека, является предметом пристального внимания. Короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) – жирные кислоты с алифатической цепью менее шести атомов углерода синтезируются микробиотой из углеводов, аминокислот и других нутриентов, которые не абсорбируются в проксимальном отделе тонкой кишки. 90–95 % из них представлены ацетатом, пропионатом и бутиратом. Ацетат является предпочтительным источником обменной энергии для мышц [39]. Пропионат и бутират негативно взаимосвязаны с активностью воспаления слизистой оболочки кишки [40]. Стоит отметить, однако, что даже между здоровыми лицами в ответ на прием одного и того же пищевого волокна продукция КЦЖК широко варьирует [41].

Снижение риска остеопороза и переломов костей является критически важной проблемой во всем мире: в США более 28 миллионов человек страдают остеопорозом или низкой костной массой, а у каждого восьмого гражданина Евросоюза старше 50 лет ежегодно регистрируют спонтанные переломы позвоночника [42]. Повышение биодоступности и усвоения кальция при приеме пребиотиков является критической целью для здоровой структуры костей, по крайней мере у подростков и пожилых людей [43]. Дистальный отдел кишечника является одним из основных участков усвоения кальция, и его абсорбция стимулируется химическими изменениями содержимого, а также увеличением кислотной ферментации пищевых волокон различными бактериями. Клинические исследования по измерению абсорбции минералов в разных популяциях показали неоднозначные результаты. В 4 исследованиях было показано, что инулин, олигофруктоза, галактоолигосахариды и короткоцепочечные фруктоолигосахариды не оказывали существенного влияния на усвоение кальция, когда участники употребляли пребиотики в широком диапазоне 1–17 г/сут [44–47].

Вместе с тем, в нескольких клинических исследованиях с использованием пребиотиков в дозе 8–40 г/сут было показано значительное увеличение абсорбции кальция [48–51]. Такие разные результаты могут быть связаны с особенностями формирования групп воздействия: возраст, гендерное соотношение, перименопаузальный период у женщин, вариация состава микробиоты.

Потребление пребиотиков трудно измерить, так как они встречаются в разных пищевых группах, в широком диапазоне пищевых добавок, и для них не разработаны как единые аналитические тесты, так и универсально согласованные методы определения. Тем не менее, по оценкам аналитиков, рост рынка пребиотиков продолжит расти, превысив 7,5 млрд долларов к 2023 году [52].

В Бельгии было проведено 16-недельное рандомизированное, плацебо-контролируемое поперечное исследование, в котором 20 практически здоровых добровольцев принимали смеси инулина и фруктоолигосахаридов в объемном соотношении 50/50 («Synergy 1», «Orafti», Бельгия), Lactobacillus casei Shirota и Bifidobacterium breve Yakult. Прием пребиотиков сопровождался снижением в моче концентрации п-Кр и ^{15}N параллельно увеличению уровня п-Кр в фекалиях. Однако при приеме препарата более 1 мес этот эффект исчезал, несмотря на увеличение содержания бифидобактерий. Применение Lactobacillus casei Shirota и Bifidobacterium breve Yakult сопровождалось лишь тенденцией к снижению экскреции с мочой только ^{15}N [53]

Другим способом снижения образования бактериальных токсинов является ограничение или изменение соотношения доступных углеводов к азоту, которое отражает бактериальный метаболизм аминного азота. Поэтому для того, чтобы снизить выработку токсичных метаболитов, возникающих в результате ферментации белка, важно увеличить доступность углеводов в толстой кишке. Одним из возможных подходов к этому является модификация диеты с использованием фруктов и овощей, являющихся важными источниками пищевых волокон. Вегетарианская диета значимо снижает экскрецию с мочой индоксилсульфата и п-Кр [54]. Однако эти продукты, как правило, богаты калием, в связи с чем возможности их применения при ХБП весьма ограничены. Другая диетическая модификация, традиционно применяемая при дисфункции почек для уменьшения образования уремических токсинов, – ограничение потребления белка. Стоит отметить, что строгое ее выполнение с учетом практически отсутствия диетологов, знающих особенности ведения нефрологических больных, не всегда достаточно результативно и может в ряде случаев способствовать развитию белково-энергетической недостаточности.

Поэтому для изменения скорости ферментативных реакций, селективной стимуляции роста или активности определенных видов микроорганизмов по типу конкуренции за источники питания предпочтительным представляется применение официнальных пребиотиков. Так, применение олигофруктозного инулина в дозе 10 г/сут в течение 4 нед у пациентов с ХБП С5д способствовало росту штаммов рода Bifidobactera и Lactobacilla и сопровождалось снижением концентрации п-крезола в сыворотке крови на 20 % [55].

D.Z. Bliss и др. [56] в рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании у 16 пациентов с ХБП установили, что добавление к малобелковой диете гуммиарабика пребиотика («TICACEL MC HV», «TIC Gums, Belcamp, MD») в дозе 25 г × 2 раза/сут в течение 4 нед привело к увеличению экскреции фекального азота и снижению азота мочевины в сыворотке крови более чем в 1,5 раза по сравнению с группой плацебо.

T.L. Sirich и др. [57] в рандомизированном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании в течение 6 нед изучали влияние перорального приёма кукурузного амилопектина («Hi-maize-260», «Ingredion Incorporated», Великобритания) у 56 диализных пациентов. Группа сравнения получала перевариваемый кукурузный крахмал. Пищевые волокна пациенты получали в дозе 15 г/сут в виде саше однократно в течение первой недели и по 2 саше – в течение последующего времени. 5 пациентов в группе лечения и 5 пациентов в группе контроля сократили прием до одного саше в связи с появлением метеоризма и/или неоформленного на 3–5-й неделе наблюдения. В группе лечения сывороточная концентрация азота мочевины снизилась с 65±22 до 56±14 мг/дл, п-крезола – с 3,3±1,5 до 2,9±1,6 мг/дл, индоксил сульфата – с 3,5±0,9 до 2,9±1,4 мг/дл. В группе контроля изменений не произошло. N.D. Vaziri [2], комментируя результаты цитируемой выше работы, отмечает кратковременный период наблюдений и, вероятно, недостаточную дозу пребиотика, что, в целом, затрудняет однозначную оценку полученного эффекта.

Американские исследователи моделировали интерстициальный нефрит у 24 крыс линии Спрэг-Доули, используя кормление 0,7 % аденином в течение 2 нед. Далее 6 крыс получали стандартную диету, 9 – с добавкой перевариваемого кукурузного крахмала и 9 – с добавкой кукурузного амилопектина («Hi-maize-260», «Ingredion Incorporated», Великобритания). У крыс, потреблявших пищу с низким содержанием клетчатки, наблюдали активацию синтеза провоспалительных, прооксидантных и профиброзных маркерных молекул; подавление ферментов антиоксидантной защиты и повреждение плотных контактов эпителия толстой кишки. Применение «Hi-maize-260» значительно ослабляло выраженность окислительного и воспалительного стресса, способствовало улучшению состояния кишечного эпителия [58].

Возможным подходом к увеличению содержания углеводов в кишечнике является применение

ингибитора альфа-гликозидазы (акарбозы). Данный фермент участвует в метаболизме углеводов. Его супрессия в тонкой кишке сопровождается последующей их ферментацией бактериями толстой кишки и снижением уровня п-крезола в моче, плазме и фекалиях у лиц с нормальной функцией почек. В связи с этим можно предположить, что прием акарбозы может привести к снижению продукции микробно-связанных уремических токсинов у пациентов с ХБП [59].

ПРОБИОТИКИ

В 2014 году Международная научная ассоциация по пробиотикам и пребиотикам приняла консенсусное заявление, уточняющее сферу применения и надлежащее использование термина «пробиотик» [60]. В соответствии с ним пробиотики представляют собой природные или генетически модифицированные микроорганизмы, экспрессирующие специфические экзогенные ферменты и способные выживать в желудочном соке и желчи, повышать концентрацию симбиотонов в толстой кишке и приносить пользу для здоровья. С сожалением приходится признать, что, несмотря на это, термин «пробиотик» часто используется неправильно для маркетинга продукции, которая не соответствует приведенным выше критериям.

Механизмы, регулирующие реакции кишечного эпителия на пробиотики, сложны и плохо изучены. Некоторые штаммы могут блокировать проникновение патогена в эпителиальную клетку, обеспечивая физический барьер (устойчивость к колонизации) и конкуренцию за зону обитания, тем самым исключая сайт для репликации патогенов. Например, Lactobacillus helveticus обладает гидрофобными свойствами и, следовательно, способен неспецифически связываться с клетками эпителия [61]. Кроме того, большинство пробиотиков способствуют создают барьера слизи за счет увеличения синтеза и секреции муцина бокаловидными клетками [62].

Пробиотики могут повышать выживаемость клеток и уменьшать активность апоптоза при различных неблагоприятных воздействиях В частности, было обнаружено, что растворимые факторы, секретируемые Lactobacillus rhamnosus, активируют протеинкиназу В и предотвращают индуцированный цитокинами апоптоз в клетках кишечника человека и мыши [63]. На монослое клеток эпителия кишечника было показано, что добавление к культуре белков, выделенных из Lactobacillus Rhamnosus (LGG-s 1–10 мкг/мл; p40 0,1–1,0 мкг/мл; p75 0,1–1,0 мкг/мл), защищает кишечный барьер от повреждения, вызванного перекисью водорода [64].

Пробиотики поддерживают целостность кишечного эпителия путем увеличения стабильности межклеточных апикальных плотных соединений за счет усиления регуляции экспрессии белка зоны окклюдина-1 или путем предотвращения перераспределения белка в данной зоне [65]. Защитные эффекты пробиотиков на функцию кишечника были подтверждены в исследованиях in vivo с использованием инфекции Citrobacter rodentium на мышиной модели бактериального инфекционного колита [19]. Это наблюдение следует учитывать в клинических исследованиях у пациентов с ХБП, у которых часто наблюдается хроническое воспаление ЖКТ и где пробиотики могут усиливать барьерную функцию слизистой оболочки.

В нескольких исследованиях было подтверждено, что пробиотики могут повышать резистентность к пищевым инфекциям [66]. Это представляет особый интерес, поскольку пациенты с ХБП подвергаются более высокому риску инфекции Clostridium difficile [67]. Было показано, что некоторые пробиотические штаммы продуцируют сложные антибактериальные соединения, называемые бактериоцинами или антимикробными пептидами. Данные соединения могут действовать в качестве агентов, облегчающих конкуренцию пробиотика с резидентной микробиотой, как агенты, уничтожающие патогены, или служить сигнальными пептидами для других бактерий или иммунной системы. Аналогично функционируют лактобациллы, продуцирующие молочную кислоту, которая оказывает антимикробное действие, снижая местный pH в просвете кишечника. [68], а также стимулируя продукцию β-дефенсина энтероцитами [69].

Уменьшение присутствия патобионтов при применении пробиотиков позволяет предполагать, что с их помощью можно усиливать как врожденные, так и адаптивные силы иммунной системы хозяина. Например, некоторые пробиотические штаммы обладают способностью стимулировать дифференцировку В-клеток и увеличивать продукцию секреторного IgA. Полимерный IgA включается в слой слизи, покрывающей эпителий кишечника, и связывается с патогенными микроорганизмами, тем самым снижая их способность получать доступ к эндотелиальным клеткам. Другие пробиотические штаммы стимулируют систему врожденного иммунитета, передавая сигналы дендритным клеткам, которые затем перемещаются в брыжеечные лимфатические

узлы, где индуцируют регуляторные Т-клетки ($FoxP3^+$) и продуцируют противовоспалительные цитокины (интерлейкин-10 и трансформирующий фактор роста-β). Было показано, что Saccharomyces boulardii уменьшает активность воспаления кишечника за счет модуляции Т-клеточного ответа и уменьшения транспорта Th1-клеток, что приводит к снижению уровня провоспалительного цитокина-интерферона-γ [70]. Пробиотики также могут модулировать активацию провоспалительного ядерного фактора κB для предотвращения утечки липополисахарида и уменьшения секреции интерлейкина-8, который является мощным хемоаттрактантом нейтрофилов в местах повреждения кишечника [71].

Пробиотики способны влиять на метаболизм не только местно, но и на уровне организма. Штаммы Lactobacillus улучшают гомеостаз глюкозы и уменьшают активность воспаления и развитие стеатоза печени [72]. В эксперименте на мышах производили колонизацию кишечника трансформированной бактерией, которая увеличивает активность гидролазы желчных солей, влияет на метаболические процессы хозяина, уменьшает количество тауро-бета-муриколовой кислоты, мощного антагониста рецептора фарнезоида Х. Это приводило к синтезу холестерина в печени [73]. Поскольку многочисленные известные пробиотики повышают активность гидролазы желчных солей, это может частично объяснять их аналогичные метаболические эффекты [74].

В недавних исследованиях было показано, что Akkermansia muciniphila увеличивает содержание короткоцепочечных жирных кислот и улучшает гомеостаз глюкозы/инсулина, а также липидный обмен путем соединения со специфическими рецепторами, связанными с G-белком 41/43, увеличивая выработку глюкагоноподобного пептида-1 и пептида YY энтероэндокринной системой. клетки или противовоспалительное действие на выработку иммунных клеток [75].

К сожалению, рандомизированных клинических испытаний по применению пробиотиков при ХБП не проводилось. В отдельных исследованиях изучали суррогатные конечные точки, такие как изменения концентрации в сыворотке крови или экскреции с мочой ряда биомаркеров, например, уремических токсинов и цитокинов. Твердые клинические конечные точки не изучались. Объем и дизайн исследований, как правило, не соответствовали принципам доказательной медицины [76]. Кроме того, одним из ограничений для пробиотической терапии является отсутствие данных об устойчивом выживания пробиотиков в толстой кишке у пациентов с ХБП [77].

Однако существует мнение о благотворном влиянии пробиотиков на течение ХБП. В одной из ранних работ показано, что пероральный прием Lactobacillus acidofillus у 8 пациентов на гемодиализе сопровождался умеренным улучшением аппетита, увеличением калорийности рациона, массы тела, окружности мышц плеча, уровня альбумина в сыворотке крови. При этом отмечено снижение концентрации в сыворотке крови диметиламина с 224±47 до 154±47 мкг/дл и нитрозодиметиламина с 178±67 до 83±49 нг/кг [78].

N. Ranganathan и др. моделировали ХБП в эксперименте у 36 крыс линии Спрэг-Доули путем 5/6 нефрэктомии. Назначали Bacillus pasteurii и Lactobacillus sporogenes в течение 16 нед в дозе 5 г/сут. Отмечали замедление нарастания уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови, увеличение продолжительности жизни в среднем на 30 сут [79]. В последующем эта группа авторов опубликовала результаты исследований о воздействии смеси пробиотиков (Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium longum, Streptococcus thermophilus) в течение 12 нед на пациентов с ХБП С3–4 стадии. В частности, 86 % обследуемых отмечали улучшение качества жизни, зарегистрировано снижение уровня креатинина (у 43 %), мочевины (у 63 %) и мочевой кислоты (у 33 %)в сыворотке крови. Эти изменения носили характер тенденции [80, 81].

I.K. Wang и др. [82] провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, включавшее 39 больных, получавших заместительную почечную терапию перитонеаль-

Таблица 4 / Table 4

Представители микробиоты кишечника, обладающие уреазной активностью, как фактором вирулентности [87]

Representatives of the intestinal microbiota with urease activity as a virulence factor [87]

Бактерии	Грибы
Bifidobacterium longum subsp. Clostridium perfringens Helicobacter pylori Klebsiella spp Klebsiella pneumonie Proteus mirabilis Proteus spp. Salmonella spp. Staphylococcus saprophyticus Streptococcus pyogenes Streptococcus thermophilus Ureoplasma urealyticum Yersinia enterocolitica	Actinomyces naeslundii Cryptococcus neoformans Coccidioides posadasii

Таблица 5 / Table 5

Экспериментальные и клинические исследования с использованием пре- и пробиотических составов при ХБП

Experimental and clinical studies using pre- and probiotic formulations in CKD

№ пп	Авторы	Тип вмешательства	Профиль пациентов	Результат
1	Hida M. et al., 1996 [88]	Лебенин	25 больных на ГД	Снижение индикана в фекалиях и сыворотке крови. Снижение п-крезола в фекалиях
2	Simenhoff M.L. et al., 1996 [78]	Lactobacillus acidophilus	8 больных на ГД	Снижение диметиламина и нитрозодиметиламина в сыворотке крови
3	Prakash S., Chang T.M., 1996 [89]	Генетически модифицированная E.coli	Нефрэктомированные крысы	Снижение мочевины в сыворотке крови
4	Swanson K.S. et al., 2002 [90]	Фруктоолигосахариды или Lactobacillus acidophilus	Здоровые лица n=68	Уменьшение количества уремических токсинов в фекалиях при приеме фруктоолигосахаридов и увеличение при приеме Lactobacillus acidophilus
5	Ando Y. et al., 2003 [91]	Bifidobacterium longum	27 больных с ХБП	Замедление прогрессирования ХБП у пациентов с уровнем в сыворотке крови креатинина >4 мг/дл
6	Takayama F. et al., 2003 [92]	Bifidobacterium longum	22 больных на ГД	Снижение индоксилсульфата в сыворотке крови
7	Ranganathan N. et al., 2005 [79]	Различные комбинации пробиотиков	Нефрэктомированные крысы	Увеличение продолжительности жизни. Снижение уровня азота мочевины в сыворотке крови
8	Taki K. et al., 2005 [93]	Bifidobacterium longum	27 больных на ГД	Снижение в сыворотке крови индоксилсульфата, гомоцистеина и триглицеридов
9	de Preter V. et al., 2008 [94]	Олигофруктоза-инулин	5 здоровых добровольцев	Уменьшение выведения п-крезола с мочой
10	Ranganathan N. et al., 2009 [80]	Streptococcus thermophilus, Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium. longum	16 больных с ХБП С3–4 стадии	Снижение концентрации азота мочевины, мочевой кислоты. Повышение качества жизни
11	Ranganathan N. et al., 2010 [81]	Streptococcus thermophilus, Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium. longum	46 больных с ХБП С3–4 стадии	Снижение концентрации азота мочевины. Повышение качества жизни
12	Meijers B.K. et al., 2010 [55]	Олигофруктоза-инулин	22 больных на ГД	Снижение концентрации п-крезола в сыворотке крови
13	Nakabayashi I. et al., 2011 [95]	Lactobacillus casei shirota, Bifidobacterium breve Yakult, галактоолигосахариды	9 больных на ГД	Снижение в сыворотке крови концентрации п-крезола
14	Ogawa T. et al., 2012 [96]	Bifidobacterium longum и олигосахариды	15 больных на ГД	Снижение концентрации неорганического фосфата в сыворотке крови
15	Alatriste M.P.V. et al., 2014 [97]	Lactobacillus casei shirota	30 больных с ХБП С3–4	Снижение концентрации мочевины в сыворотке крови
16	Cruz-Mora J. et al., 2014 [98]	Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium lactis и инулин	18 больных на ГД	Увеличение числа бифидобактерий и снижение числа лактобактерий в фекалиях
17	Guida B. et al, 2014 [99]	Lactobacillus plantarum, Lactobacillus casei subsp. rhamnosus, Lactobacillus gasseri, Bifidobacterium infantis, Bifidobacterium longum, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus salivarius, Lactobacillus sporogenes, Streptococcus thermophilus, инулин и крахмал тапиоки	30 больных с ХБП С3–4 стадии	Снижение концентрации п-крезола в сыворотке крови
18	Natarajan R. et al., 2014 [100]	Streptococcus thermophilus Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium longum	22 больных на ГД	Нет улучшения качества жизни, тенденция к снижению индоксилглюкуронида, СРБ и лейкоцитоза
19	Wang I.-K. et al., 2015 [82]	Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium catenulatum, Bifidobacterium longum, Lactobacillus plantarum	39 больных на перитонеальном диализе	Снижение концентрации в сыворотке крови TNF-α, IL-5, IL-6 и эндотоксина Повышение концентрации в сыворотке крови IL-10 Сохранение остаточной функции почек
20	Viramontes-Hörner D. et al., 2015 [101]	Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium lactis, инулин	42 больных на ГД	Тенденция к снижению концентрации в сыворотке крови to diminish levels СРБ, TNF-α. Улучшение ЖКТ-симптомов
21	Pavan M., 2016 [102]	Streptococcus thermophiles, Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium longum, фруктоолигосахариды	24 больных с ХБП С3–4 стадии	Замедление прогрессирования ХБП
22	Rossi M. et al., 2016 [83]	Lactobacillus, bifidobacteria, Streptococcus generates, inulin, Fructooligosaccharides, galactooligosaccharides	37 больных с ХБП С4–5 стадии	Снижение концентрации в сыворотке крови п-крезилсульфата, увеличение числа бифидобактерий и снижение числа руминококков в фекалиях. Нет изменений показателей воспалительного и оксидативного стресса. Тенденция к увеличению концентрации альбумина в сыворотке крови

ным диализом. Пациенты в течение 6 мес принимали смесь пробиотиков (Bifobacterium bifidum, Bifidobacterium catenulatum, Bifidobacterium longum, Lactobacillus plantarum). Выявлено значительное снижение содержания эндотоксина и провоспалительных цитокинов, а также увеличение уровня противовоспалительного интерлейкина-10 в сыворотке крови и сохранение остаточной функции почек на фоне 6-месячной пробиотической терапии.

Однако не все исследователи столь оптимистичны. Ряд авторов весьма осторожно относятся к идее применения пробиотиков при ХБП. Возражения сводятся к нескольким обстоятельствам:

1. Возможность восстановить нормальную микроэкологию кишечника путем введения соответствующих микробов вызывает определенные сомнения и требует более серьезного подтверждения [83, 84].

2. Изменение состава микробиоты при ХБП заранее трудно предсказать с высокой точностью. Ряд микроорганизмов обладают уреазной активностью (см. табл. 1) и увеличение их популяции будет сопровождаться повышением концентрации внутрикишечного аммиака, а следовательно – увеличением риска повреждения плотных контактов и нарушением проницаемости гистогематического барьера кишечника [85].

3. Эффективность восстановления желаемого микробиома путём введения определённых микроорганизмов без одновременного улучшения биохимической среды кишки представляется сомнительной [86].

Учитывая полярность мнений, нам представилось целесообразным ознакомить читателя (табл. 5) с результатами применения пробиотиков при ХБП.

СИНБИОТИКИ

Несомненный интерес в рамках обсуждаемой темы вызывает новая группа средств – синбиотиков. Это продукты, которые содержат одновременно пребиотики и пробиотики. В аптечной сети они представлены следующими препаратами:

• «Бифилиз» (Bifidobacterium bifidum, Лизоцим), Россия.

• «Бифидум–мульти-1» (мальтодекстрин, мультипробиотический комплекс 6 штаммов бифидобактерий, относящихся к видам Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium breve, Bifidobacterium infantis), Россия.

• «Бифидум–мульти-2» (Пектин яблочный, Инулин, Олигофруктоза, Мультипробиотический комплекс бифидобактерий 6 штаммов, относящихся к видам: Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium breve, Bifidobacterium longum), Россия.

• «Бифидум–мульти-3» (Пектин яблочный, Инулин, Олигофруктоза, Мультипробиотический комплекс бифидобактерий 6 штамов, относящихся к видам: Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium longum, Bifidobacterium adolescentis), Россия.

• «Нормоспектрум» (мультипробиотический комплекс 9 штаммов бифидобактерий и лактобацилл, относящихся к видам Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium longum, Bifidobacterium adolescentis, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei; премикс витаминно-минеральный, стандартизованный по составу – витамины: E, C, B_1, B_2, B_6, B_{12}, никотинамид, пантотеновая кислота, фолиевая кислота, биотин; минеральные вещества: цинк, селен; инулин; олигофруктоза), Россия.

• «Нормофлорин-Б» [Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium longum, Bifidobacterium bifidum и их метаболиты – незаменимые аминокислоты, органические кислоты, витамины C, E, PP, H и группы B; микроэлементы (K, Na, Ca, Fe, Mg, Cu, Zn, F); лактит], Россия.

• «Нормофлорин-Л» [Lactobacillus acidophilus и их метаболиты – незаменимые аминокислоты; органические кислоты; витамины C, E, PP, H и группы B; микроэлементы – K, Na, Ca, Fe, Mg, Cu, Zn, F); лактит], Россия.

• «Бифилар» (Bifidobacterium longum, Lactobacillus acidophilus, фруктоолигосахариды, рисовый мальтодекстрин, стеарат магния), Россия.

• «Максилак» (Лиофилизат пробиотических бактерий: Lactobacillus helveticus, Lactococcus lactis, Bifidobacterium longum, Bifidobacterium breve, Streptococcus thermophilus, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus casei, Lactobacillus plantarum, Bifidobacterium bifidum, олигофруктоза), Польша.

Известны результаты трёх исследований применения симбиотического вмешательства у пациентов с ХБП.

Наиболее представительным из них, по нашему мнению, является исследование «SYNERGY» [83]. Дизайн исследования спланирован как одноцентровое двойное слепое рандомизированное перекрестное исследование. Целью явилось изучение эффективности применения симбиотиков для уменьшения микробного производства п-крезола и индоксилсульфата путём изменения формы и функции микробиоты кишечника. Отбор пациентов был произведён в узком диапазоне СКФ с исключением лиц, перенёсших трансплантацию почки, оперативное вмешательство

на желудочно-кишечном тракте, с заболеваниями кишечника, включая синдром раздражённой кишки, предшествующее применение пробиотиков и антибиотиков. Дизайн исследования состоял из 2-недельного вводного периода, во время которого проводили занятия с диетологом, направленные на стандартизацию потребления белка и клетчатки. Для уменьшения влияния микронутриентов в день, предшествующий забору крови, пациентам предоставляли стандартный ужин. Рандомизация производилась посредством специальной компьютерной программы внешним консультантом с защищённого сервера. Приём симбиотика/плацебо проводили в течение 6 нед с последующим забором крови, затем следовал 4-недельный период «вымывания», когда пациенты, находясь на стандартной диете, не получали симбиотик/плацебо с забором крови в конце данного периода, затем повторный 6-недельный курс приёма симбиотик/плацебо с контрольным забором крови. Дополнительно определяли концентрации воспалительных биомаркёров, показатели оксидативного стресса, профиль микробиоты стула и показатели общего здоровья. Пребиотический компонент симбиотической терапии состоял из комбинации высокомолекулярного инулина, фруктоолигосахаридов, галактоолигосахаридов. Пробиотический компонент включал девять различных штаммов Laktobacillus, Bifidobacteria и Streptococcus. Пребиотик был представлен в виде порошка, пробиотик в виде капсулы. В аналогичном виде представлено плацебо.

В результате исследования было установлено, что симбиотическая терапия достоверно снижала концентрацию п-крезола в сыворотке крови, но не влияла на индоксилсульфат. Авторы отметили максимальную эффективность применения симбиотиков при меньшей выраженности дисфункции почек. Зарегистрирован существенный сдвиг в составе микробиоты стула с 5-кратным увеличением количества бифидобактерий, снижение количества руминококков в фекалиях. Причём достигнутое изменение микробиоты сохранялось только на фоне терапии симбиотиком. Авторы поддерживают высказанную ранее гипотезу о том, что Bifidobacterium spp. регулирует рост бактериальных видов с высокими ферментативными способностями для продуцирования индоксил сульфата и п-крезола [12]. В кратком виде суть гипотезы в том, что способность симбиотиков снижать концентрации индоксилсульфата и п-крезола зависит от содержания в них бифидобактерий.

В двух других исследованиях [95, 99] эффективности применения симбиотиков также зарегистрировано значимое снижение концентрации п-крезола в сыворотке крови у пациентов с ХБП. Авторы считают, что поскольку высокие концентрации п-крезола в сыворотке крови на ранних стадиях ХБП являются достоверным признаком более быстрого снижения дисфункции почек, то применение симбиотиков может способствовать замедлению темпов прогрессирования ХБП.

Основным недостатком про- и симбиотической терапии является отсутствие устойчивой выживаемости введенных микробов в дисбиотической среде толстой кишки. Данное мнение разделяют все авторы. Далеко не во всех публикациях содержатся сведения о переносимости симбиотической терапии, о возможных её взаимовлияниях с лекарственной терапией и, наконец, об возможных осложнениях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данные литературных источников, касающихся применения пребиотиков, пробиотиков и синбиотиков, свидетельствуют о том, что, несмотря на определённые успехи в целенаправленной разработке и создании новых препаратов, решение вопроса ещё весьма далеко от завершения. Тем не менее, следует отметить достаточно глубокое изучение патофизиологических звеньев взаимоотношений микробиоты и хозяина с нарушением функции почек. Можно считать установленным, что чрезмерное поступление мочевины в пищеварительный тракт стимулирует рост числа бактерий с уреазной активностью, что приводит к избыточной продукции аммиака и растворимых солей аммония в толстой кишке и, соответственно, к сдвигу pH кишечного содержимого в щелочную сторону, а также угнетению бактерий, производящих КЦЖК, являющиеся энергетическим субстратом колоноцитов. Практически все вышеперечисленные факторы потенциируют эндотоксикоз, приводя к повышению проницаемости кишечного барьера для микробов и продуцируемых им веществ.

К сожалению, качество и доказательная база многих исследований являются дискуссионными, а результаты – противоречивыми. Однако это не означает, что попытки воздействия на микробиоту кишечника при ХБП бессмысленны. Тем более, что ряд авторов получили вполне оптимистичные результаты. Следовательно, можно говорить о перспективности данного направления с уровнем доказательств 2 и силы рекомендаций на уровне C–D. Необходимы хорошо продуманные, достаточно мощные рандомизированные

плацебо-контролируемые испытания, выполненные в сопоставимых группах, например, по выраженности дисфункции почек, в стандартизованных условиях потребления пищи, комплайнса и других влияющих факторах.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ramezani A, Raj DS. The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 657–670 Doi:10.1681/ASN.2013080905

2. Vaziri ND. Effect of Synbiotic Therapy on Gut-Derived Uremic Toxins and the Intestinal Microbiome in Patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11(2): 199–201. Doi: 10.2215/CJN.13631215

3. Wu MJ, Chang CS, ChengCH et al. Colonic transit time in long-term dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 322–327

4. Guldris SC, Parra EG, Amenos AC. Gut microbiota in chronic kidney disease. *Nefrología* 2017; 37 (1-2): 9–19 Doi: 10.1016/j.nefro.2016.05.008

5. Castillo-Rodriguez E, Fernandez-Prado R, Esteras R et al. Impact of Altered Intestinal Microbiota on Chronic Kidney Disease Progression. *Toxins (Basel)* 2018; 10 (7): 300. Doi:10.3390/toxins10070300

6. Koppe L, Fouque D, Soulage CO. The Role of Gut Microbiota and Diet on Uremic Retention Solutes Production in the Context of Chronic Kidney Disease. *Toxins (Basel)* 2018;10(4):155. Doi:10.3390/toxins10040155

7. Jakobsson HE, Jemberg C, Andersson AF et al. Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. *PLoS ONE* 2010; 5: e9836. Doi.org/10.1371/journal.pone.0009836

8. Jemberg C, Lofmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term impact of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology* 2010; 156: 3216–3223. Doi: 10.1099/mic.0.040618-0

9. Aron-Wisnewsky JA, Clement K. The gut microbiome, diet, and links to cardiometabolic and chronic disorders. *Nat Rev Nephrol* 2016;12: 169–181. Doi: 10.1038/nrneph.2015

10. Mafra D, Lobo JC, Barros F et al. Role of altered intestinal microbiota in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Future Microbiol* 2014;9: 399–410. Doi.org/10.2217/fmb.13.165. 10.2217/fmb.13.165

11. Coppa GV, Bruni S, Morelli L et al. The first prebiotics in humans: human milk oligosaccharides. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38, suppl. 6: S80–S83

12. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995;125:1401–1412

13. Bindels LB, Delzenne NM, Cani PD et al. Towards a more comprehensive concept for prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 303–310

14. Louis P, Flint HJ, Michel C. How to Manipulate the Microbiota: Prebiotics. *Adv Exp Med Biol* 2016; 902: 119–142. Doi: 10.1007/978-3-319-31248-4_9

15. Singla V, Chakkaravarthi S. Applications of prebiotics in food industry: A review. *Food Sci Technol Int* 2017 Dec; 23(8): 649–667. Doi: 10.1177/1082013217721769

16. Reid G, Sanders M, Gaskins H. New scientific paradigms for probiotics and prebiotics. *J Clin* 2003;37(2):105–118

17. Gibson GR, Probert HM, Van Loo J et al. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutr Res Rev* 2004;17(2):259–275

18. Pineiro M, Asp N-G, Reid G et al. FAO technical meeting on prebiotics. *J Clin Gastroenterol* 2008;42: S156–159

19. Gibson GR, Scott KP, Rastall RA et al. Dietary prebiotics: current status and new definition. *Food Sci Technol Bull Funct Foods* 2010;7(1):1–19

20. Bird AR, Conlon MA, Christophersen CT et al. Resistant starch, large bowel fermentation and a broader perspective of prebiotics and probiotics. *Benef Microbes* 2010; 1: 423–431. Doi: 10.3920/BM2010.0041

21. Hutkins RW, Krumbeck JA, Bindels LB et al. Prebiotics: why definitions matter. *Curr Opin Biotechnol* 2016; 37: 1–7

22. Тарасенко НА, Филиппова ЕВ. Кратко о пребиотиках: история, классификация, получение, применение. *Фундаментальные исследования*; 2014; (6-1): 45–48

23. United States Food and Drug Administration. Guidance for Industry on Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Devices and Radiological Health (CDRH) Center for Food Safety and Applied Nutrition (CFSAN). Off Commun Training, Manuf Assist 2007

24. van Loveren H, Sanz Y, Salminen S. Health claims in Europe: probiotics and prebiotics as case examples. *Annu Rev Food Sci Tech* 2012;3:247–261

25. de Vrese M, Schrezenmeir J. Probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Adv Biochem Eng Biotechnol* 2008; 111: 1–66

26. Carlson JL, Erickson JM, Lloyd BB, Slavin JL. Health Effects and Sources of Prebiotic Dietary Fiber. *Curr Dev Nutr* 2018; 2: nzy005. Doi: 10.1093/cdn/nzy005

27. Windey K, De Preter V, Verbeke K. Relevance of protein fermentation to gut health. *Mol Nutr Food Res* 2012; 56(1):184–196. Doi: 10.1002/mnfr.201100542

28. De Preter V, Vanhoutte T, Huys G et al. Effect of lactulose and Saccharomyces boulardii administration on the colonic urea-nitrogen metabolism and the bifidobacteria concentration in healthy human subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23(7): 963–974

29. De Preter V, Coopmans T, Rutgeerts P, Verbeke K. Influence of long-term administration of lactulose and Saccharomyces boulardii on the colonic generation of phenolic compounds in healthy human subjects. *J Am Coll Nutr* 2006;25(6):541–549

30. Geboes KP, De Hertogh G, De Preter V et al. The influence of inulin on the absorption of nitrogen and the production of metabolites of protein fermentation in the colon. *Br J Nutr* 2006; 96(6):1078–1086

31. Gibson GR, McCartney AL, Rastall RA. Prebiotics and resistance to gastrointestinal infections. *Br J Nutr* 2005; 93(Suppl 1): S31–34

32. Husby S, Jensenius JC, Svehag SE. Passage of undegraded dietary antigen in to the blood of adults. Quantification, estimarion of size distribution, and relation of antibodies. *Scand J Immunol* 1985; 22:83–92

33. Shimizu M. Interaction between food substances and the intestinal epithelium. *Biosci Biotechnol Biochem* 2010; 74: 232–241

34. Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009 Nov; 9(11):799–809. Doi: 10.1038/nri2653

35. Patel S, Behara R, Swanson GR et al. Alcohol and the intestine. *Biomolecules* 2015; 5:2573–2588

36. Raybould HE. Gut microbiota, epithelial function and derangements in obesity. *J Physiol* 2012; 590:441–446

37. Suzuki T, Yoshida S, Hara H. Physiological concentrations of short-chain fatty acids immediately suppress colonic epithelial permeability. *Br J Nutr* 2008;100(2):297–305

38. Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut* 2009;58(8):1091–1103

39. Wong JMW, de Souza R, Kendall CWC et al. Ovid: colonic health: fermentation and short chain fatty acids. *Clin Gastroenterol* 2006;40(3):235–243

40. Machiels K, Joossens M, Sabino J et al. A decrease of the butyrate-producing species Roseburia hominis and Faecalibacterium prausnitzii defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut* 2014;63(8):1275–1283

41. Carlson J, Esparza J, Swan J et al. In vitro analysis of partially hydrolyzed guar gum fermentation differences between six individuals. *Food Funct* 2016;7(4):1833–1838

42. Cashman KD. Calcium intake, calcium bioavailability and bone health. *Br J Nutr* 2002;87 (Suppl 2): S169–177

43. Whisner CM, Martin BR, Schoterman MHC et al. Galacto-

oligosaccharides increase calcium absorption and gut bifidobacteria in young girls: a double-blind cross-over trial. *Br J Nutr* 2013;110(7): 1292–1303. Doi: 10.1017/S000711451300055X

44. Ellegard L, Andersson H, Bosaeus I. Inulin and oligofructose do not influence the absorption of cholesterol, or the excretion of cholesterol, Ca, Mg, Zn, Fe, or bile acids but increases energy excretion in ileostomy subjects. *Eur J Clin Nutr* 1997;51(1):1–5

45. van den Heuvel EG, Schoterman MH, Muijs T. Transgalactooligosaccharides stimulate calcium absorption in postmenopausal women. *J Nutr* 2000;130(12):2938–2942

46. Tahiri M, Tressol JC, Arnaud J et al. Effect of short-chain fructooligosaccharides on intestinal calcium absorption and calcium status in postmenopausal women: a stable-isotope study. *Am J Clin Nutr* 2003;77(2):449–457

47. Lopez-Huertas E, Teucher B, Boza JJ et al. Absorption of calcium from milks enriched with fructo-oligosaccharides, caseinophosphopeptides, tricalcium phosphate, and milk solids. *Am J Clin Nutr* 2006;83(2):310–316

48. van den Heuvel EG, Schaafsma G, Muys T et al. Nondigestible oligosaccharides do not interfere with calcium and nonheme-iron absorption in young, healthy men. *Am J Clin Nutr* 1998;67(3): 445–451

49. Tahiri M, Tressol JC, Arnaud J et al. Five-week intake of short-chain fructo-oligosaccharides increases intestinal absorption and status of magnesium in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2001;16(11):2152–2160

50. Griffin I, Davila P, Abrams S. Non-digestible oligosaccharides and calcium absorption in girls with adequate calcium intakes. *Br J Nutr* 2002;87(Suppl 2):S187–191

51. Abrams S, Griffin I, Hawthorne K. A combination of prebiotic short- and long-chain inulin-type fructans enhances calcium absorption and bone mineralization in young adolescents. *Am J Clin Nutr* 2005;82(2):471–476

52. Global Market Insights. Prebiotics market size by ingredient (inulin, GOS, FOS, MOS), by application (animal feed, food & beverages [dairy, cereals, baked goods, fermented meat, dry foods], dietary supplements [food, nutrition, infant formulations]), industry analysis report, regional outlook, application potential, price trends, competitive market share & forecast, 2017–2024 [Internet]. 2017. Available from: https://www.gminsights.com/industry-analysis/prebiotics-market

53. De Preter V, Vanhoutte T, Huys G et al. Effects of Lactobacillus casei Shirota, Bifidobacterium breve, and oligofructose-enriched inulin on colonic nitrogen–protein metabolism in healthy humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G358–G368

54. Patel K, Luo F, Recht N et al. A vegetarian diet reduces production of colon-derived uremic solutes [abstract]. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 488A

55. Meijers BK, De Preter V, Verbeke K et al. P-Cresyl sulfate serum concentrations in haemodialysis patients are reduced by the prebiotic oligofructose-enriched inulin. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 219–224

56. Bliss DZ, Stein TP, Schleifer CR, Settle RG. Supplementation with gum arabic fiber increases fecal nitrogen excretion and lowers serum urea nitrogen concentration in chronic renal failure patients consuming a low-protein diet. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 392–391

57. Sirich TL, Plummer NS, Gardner CD et al. Effect of increasing dietary fiber on plasma levels of colon-derived solutes in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9: 1603–1610. Doi: 10.2215/CJN.00490114

58. Vaziri ND, Liu SM, Lau WL et al. High amylose resistant starch diet ameliorates oxidative stress, inflammation, and progression of chronic kidney disease. *PLoS One* 2014;9: e114881. Doi.org/10.1371/journal.pone.0114881

59. Vaziri ND, Zhao Y, Pahl MV. Altered intestinal microbial flora and impaired epithelial barrier structure and function in CKD: the nature, mechanisms, consequences and potential treatment. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2016;31(5):737–746. Doi: 10.1093/ndt/gfv095. Doi: 10.1093/ndt/gfv095

60. Hill C, Guarner F, Reid G et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 506–514. Doi: 10.1038/nrgastro.2014.66

61. Johnson-Henry KC, Hagen KE, Gordonpour M et al. Surface-layer protein extracts from Lactobacillus helveticus inhibit enterohaemorrhagic Escherichia coli O157:H7 adhesion to epithelial cells. *Cell Microbiol* 2007; 9: 356–367

62. Mack DR, Ahrne S, Hyde L, Wei S et al. Extracellular MUC3 mucin secretion follows adherence of Lactobacillus strains to intestinal epithelial cells in vitro. *Gut* 2003; 52: 827–833

63. Yan F, Cao H, Cover TL et al. Soluble proteins produced by probiotic bacteria regulate intestinal epithelial cell survival and growth. *Gastroenterology* 2007; 132: 562–575

64. Seth A, Yan F, Polk DB, Rao RK. Probiotics ameliorate the hydrogen peroxide-induced epithelial barrier disruption by a PKC- and MAP kinase-dependent mechanism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G1060–G1069

65. Mennigen R, Nolte K, Rijcken E et al. Probiotic mixture VSL#3 protects the epithelial barrier by maintaining tight junction protein expression and preventing apoptosis in a murine model of colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 296: G1140–G1149

66. Power SE, O'Toole PW, Stanton C et al. Intestinal microbiota, diet and health. *Br J Nutr* 2014; 111: 387–402. Doi: 10.1017/S0007114513002560

67. Keddis MT, Khanna S, Noheria A et al. Clostridium difficile infection in patients with chronic kidney disease. *Mayo Clin Proc* 2012; 87: 1046–1053. Doi: 10.1016/j.mayocp.2012.05.025

68. Fayol-Messaoudi D, Berger CN, Coconnier-Polter M-H et al. pH-, Lactic acid-, and non-lactic acid-dependent activities of probiotic Lactobacilli against Salmonella enterica Serovar Typhimurium. *Appl Environ Microbiol* 2005; 71: 6008–6013

69. Schlee M, Harder J, Koten B et al. Probiotic lactobacilli and VSL#3 induce enterocyte beta-defensin 2. *Clin Exp Immunol* 2008; 151: 528–535

70. Dalmasso G, Cottrez F, Imbert V et al. Saccharomyces boulardii inhibits inflammatory bowel disease by trapping T cells in mesenteric lymph nodes. *Gastroenterology* 2006; 131: 1812–1825

71. Artis D. Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 411–420

72. Delzenne NM, Neyrinck AM, Backhed F et al. Targeting gut microbiota in obesity: effects of prebiotics and probiotics. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 639–646. Doi: 10.1038/nrendo.2011.126

73. Sayin SI, Wahlstrom A, Felin J et al. Gut microbiota regulates bile acid metabolism by reducing the levels of tauro-beta-muricholic acid, a naturally occurring FXR antagonist. *Cell Metab* 2013; 17: 225–235. Doi: 10.1016/j.cmet.2013.01.003

74. Begley M, Hill C, Gahan CGM. Bile salt hydrolase activity in probiotics. *Appl Environ Microbiol* 2006; 72: 1729–1738

75. Everard A, Belzer C, Geurts L et al. Cross-talk between Akkermansia muciniphila and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 9066–9071. Doi.org/10.1073/pnas.1219451110

76. Hempel S, Newberry S, Ruelaz A et al. Safety of probiotics used to reduce risk and prevent or treat disease. *Evid Rep Technol Assess (Full rep)* 2011:2000;1–645

77. Ramezani A, Massy ZA, Meijers B et al. Role of the Gut Microbiome in Uremia: A Potential Therapeutic Target. *Am J Kidney Dis* 2016; 67(3): 483–498.Doi: 10.1053/j.ajkd.2015.09.027

78. Simenhoff ML, Dunn SR, Zollner GP et al. Biomodulation of the toxic and nutritional effects of small bowel bacterial overgrowth in end-stage kidney disease using freeze-dried Lactobacillus acidophilus. *Miner Electrolyte Metab* 1996; 22: 92–96

79. Ranganathan N, Patel B, Ranganathan P et al. Probiotic amelioration of azotemia in 5/6th nephrectomized Sprague-Dawley rats. *Scietific World Journal* 2005; 5: 652–660

80. Ranganathan N, Friedman EA, Tam P et al. Probiotic dietary supplementation in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease: a 6-month pilot scale trial in Canada. *Curr Med Res Opin* 2009;25: 1919–1930

81. Ranganathan N, Ranganathan P, Friedman EA et al. Pilot study of probiotic dietary supplementation for promoting healthy kidney function in patients with chronic kidney disease. *Adv Ther* 2010; 27:634–647

82. Wang IK, Wu YY, Yang YF et al. The effect of probiotics on serum levels of cytokine and endotoxin in peritoneal dialysis patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Benef Microbes* 2015; 6(4):423–430. doi: 10.3920/BM2014.0088

83. Rossi M, Johnson DW, Morrison M et al. Synbiotics Easing Renal Failure by Improving Gut Microbiology (SYNERGY): A Randomized Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(2):223–231

84. Vanholder R, Glorieux G. The intestine and the kidneys: A bad marriage can be hazardous. *Clin Kidney J* 2015; 8: 168–179

85. Mishima E, Fukuda Sh, Mukawa Ch. Evaluation of the impact of gut microbiota on uremic solute accumulation by a CE-TOFMS–based metabolomics approach. *Kidney International* 2017; 92 (2): 634–645

86. Vaziri ND. CKD impairs barrier function and alters microbial flora of the intestine: a major link to inflammation and uremic toxicity. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012; 21: 587–592

87. Mora D, Arioli S. Microbial urease in health and disease. *PLoS Pathog* 2014;10(12):e1004472. doi: 10.1371/journal.ppat.1004472; Rutherford JC. The emerging role of urease as a general microbial virulence factor. *PLoS Pathog* 2014;10(5):e1004062. doi:10.1371/journal.ppat.1004062

88. Hida M, Aiba Y, Sawamura S et al. Inhibition of the accumulation of uremic toxins in the blood and their precursors in the feces after oral administration of Lebenin, a lactic acid bacteria preparation, to uremic patients undergoing hemodialysis. *Nephron* 1996;74:349–355

89. Prakash S, Chang TM. Microencapsulated genetically engineered live E. coli DH5 cells administered orally to maintain normal plasma urea level in uremic rats. *Nat Med* 1996; 2: 883–887

90. Swanson KS, Grieshop CM, Flickinger EA. Fructooligosaccharides and Lactobacillus acidophilus modify bowel function and protein catabolites excreted by healthy humans. *J Nutr* 2002; 132: 3042–3050

91. Ando Y, Miyata Y, Tanba K et al. Effect of oral intake of an enteric capsule preparation containing Bifidobacterium longum on the progression щf chronic renal failure. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 2003;45:759–764

92. Takayama F, Taki K, Niwa T. Bifidobacterium in gastro-resistant seamless capsule reduces serum levels of indoxylsulfate in patients on hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003;41:S142–145

93. Taki K, Takayama F, Niwa T. Beneficial effects of Bifidobacteria in a gastroresistant seamless capsule on hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2005;15:77–80

94. de Preter V, Vanhoutte T, Huys G et al. Baseline microbiota activity and initial bifidobacteria counts influence responses to prebiotic dosing in healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 504–513

95. Nakabayashi I, Nakamura M, Kawakami K et al. Effects of synbiotic treatment on serum level of p-cresol in haemodialysis patients: a preliminary study. Nephrol Dial Transplant. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(3):1094–1098. doi: 10.1093/ndt/gfq624

96. Ogawa T, Shimada M, Nagano N et al. Oral administration of Bifidobacterium longum in a gastro-resistant seamless capsule decreases serum phosphate levels in patients receiving haemodialysis. *Clin Kidney J* 2012;5:373–374

97. Alatriste MPV, Arronte UR, Espinosa GCO et al. Effect of probiotics on human blood urea levels in patients with chronic renal failure. *Nutr Hosp* 2014;29:582–590

98. Cruz-Mora J, Martínez-Hernández NE, Martín del Campo-López F et al. Effects of a symbiotic on gut microbiota in Mexican patients with end-stage renal. *J Ren Nutr* 2014 Sep;24(5): 330–335. doi: 10.1053/j.jrn.2014.05.006

99. Guida B, Germano R, Trio R et al. Effect of short – term symbiotic treatment on plasma p-cresol levels in patients with chronic renal failure: A ranlomized clinical trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014; 24: 1043–1049

100. Natarajan R, Pechenyak B, Vyas U et al. Randomized controlled trial of strain-specific probiotic fórmulation (Renadyl) in dialysis patients. *Biomed Res Int* 2014;2014:568–571

101. Viramontes-Hörner D, Márquez-Sandoval F, Martín-del-Campo F et al. Effect of a symbiotic gel (Lactobacillus acidophilus + Bifidobacterium Lactis + Inulin) on presence and severity of gastrointestinal symptoms in hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2015; 25:284–291

102. Pavan M. Influence of prebiotic and probiotic supplementation on the progression of chronic kidney disease. *Minerva Urol Nephrol* 2016;68(2):222–226

Сведения об авторах:

Проф. Лукичев Борис Георгиевич, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812)-234-01-65
Prof. Boris G. Lukichev MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54, First Pavlov St-Petersburg State Medical University, Department of propedeutics of internal diseases. Phone: (812)-234-01-65

Проф. Румянцев Александр Шаликович, д-р мед. наук
Россия, 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. Тел.: +7 (812) 326-03-26, E-mail: rash.56@mail.ru
Prof. Alexandr Sh.Rumyantsev MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 199106 Russia, Saint Petersburg, V.O., 21 line 8a. Saint Petersburg State University Department of Faculty Therapy Phone: +7(812) 326-03-26 E-mail: rash.56@mail.ru

Проф. Панина Ирина Юревна, д-р мед наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812)-234-01-65
Affiliations: Prof. Irina Yu. Panina MD, PhD, DMedSci
197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54, First Pavlov St-Petersburg State Medical University, Department of propedeutics of internal diseases. Phone: (812)-234-01-65

Акименко Вера
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней, студент. Тел.: (812)-234-01-65
Akimenko V.
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54, First Pavlov St-Petersburg State Medical University, Department of propedeutics of internal diseases. Phone: (812)-234-01-65

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 12.11.2018
Принята в печать: 17.01.2019
Article received: 12.11.2018
Accepted for publication: 17.01.2019

© В.Н. Минеев, А.А. Пфейфер, 2019
УДК [612.84/.88 +612.86] : 611.61
Для цитирования: Минеев В.Н., Пфейфер А.А. Эктопические ренальные «обонятельные» рецепторы. Нефрология 2019; 23 (1): 32–36. DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-1-32-36
For citation: Mineev V.N., Pfeyfer A.A. Ectopic renal "olfactory" receptors. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (1): 32–36. (In Rus.). DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-1-32-36

В.Н. Минеев, А.А. Пфейфер*

ЭКТОПИЧЕСКИЕ РЕНАЛЬНЫЕ «ОБОНЯТЕЛЬНЫЕ» РЕЦЕПТОРЫ

Кафедра госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноруцкого Научно-исследовательского института ревматологии и аллергологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

V.N. Mineev, A.A. Pfeyfer*

ECTOPIC RENAL "OLFACTORY" RECEPTORS

The Department of hospital therapy named after academician M.V.Chernorutskii, Research Institute of rheumatology and allergology Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Russia

РЕФЕРАТ

К настоящему времени в различных структурно-функциональных отделах почки обнаружена экспрессия как самих «обонятельных» рецепторов (OR), так и компонентов обонятельной сигнальной системы: «обонятельной» аденилатциклазы (AC3) и «обонятельного» G-белка (G_{olf}). В почках человека экспрессировано, по крайней мере, 13 генов различных «обонятельных» рецепторов, исключая псевдогены. Было обнаружено, что «обонятельные» рецепторы Olfr 78, Gpr41, Gpr43 , OR51E1, OR11H7 играют роль в регуляции артериального давления в ответ на изменение концентрации короткоцепочечных жирных кислот в крови, большая часть из которых продуцируются кишечной микробиотой. Показана роль AC3 и G_{olf} в секреции ренина, контроле СКФ, а также в предрасположенности к ожирению. Предполагается, что «обонятельный» рецептор Olfr1393 участвует в реабсорбции глюкозы в проксимальном канальце почек, являясь модулятором функции котранспортера натрия-глюкозы в почечном проксимальном канальце – Sglt1, на долю которого приходится реабсорбция 3–10 % глюкозы. Приводятся гипотезы о связи дефектов «обонятельных» сигнальных компонентов с развитием патологических синдромов, таких как заболевания почек и цилиопатии, представленные синдромами Барде–Бидля (Bardet–Biedl), Жубера (Joubert) и Меккеля (Meckel), а также ассоциированного с приемом вальпроата синдрома Фанкони. Изучение «обонятельных» сигнальных компонентов в структуре почки, а также их роли как в физиологических функциях, так и в развитии почечной патологии, создает научный базис, который будет полезен не только нефрологам и фармакологам, но и клиницистам других специальностей с точки зрения разработки новых фармакологических подходов с целью таргетного воздействия на обнаруженные дефекты.

Ключевые слова: эктопические ренальные «обонятельные» рецепторы, SCFA, аденилатциклаза 3, G_{olf}, ренин, СКФ, реабсорбция глюкозы, синдром Фанкони, поликистозные заболевания почек, цилиопатии

ABSTRACT

To date, the expression of both the "olfactory" receptors (OR) themselves and the components of the olfactory signaling system, «olfactory» adenylate cyclase (AC3) and "olfactory" G protein (G_{olf}), has been found in various structural and functional parts of the kidney. In the human kidney, at least 13 genes of various "olfactory" receptors are expressed, excluding pseudogenes. Olfr 78, Gpr41, Gpr43, OR51E1, OR11H7 "olfactory" receptors have been found to play a role in the regulation of blood pressure in response to changes in the blood concentration of short-chain fatty acids, mostly produced by intestinal microbiota. The role of AC3 and G_{olf} in renin secretion, control of SCF and obesity predisposition is shown. Olfr1393 "olfactory" receptor is supposed to be involved in glucose reabsorption in the proximal tubule of the kidney due to functional modulation of sodium glucose cotransporter Sglt1 responsible to 3–10 % glucose reabsorption in proximal tubule. Hypotheses on the relationship of "olfactory" signaling component defects with the development of pathological syndromes, such as kidney diseases, different types of ciliopathy (Bardet–Biedl, Joubert, Meckel syndromes) and valproate administration associated Fanconi syndrome, are given. The study of "olfactory" signaling components in the structure of the kidney, as well as their role, both in physiological functions and in the development of renal pathology, creates a scientific basis that will be useful not only for nephrologists and pharmacologists, but also for clinicians of other specialties from the point of view of developing new pharmacological approaches in order to target the detected defects.

Keywords: ectopic renal "olfactory" receptors, SCFA, adenylate cyclase 3, G_{olf}, renin, GFR, glucose reabsorption, Fanconi syndrome, polycystic kidney disease, ciliopathy

*Минеев В.Н. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 10. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра госпитальной терапии, профессор. Тел.: 8(921)3596295, E-mail: vnmineev@mail.ru

How does your kidney smell?... [1]

ВВЕДЕНИЕ

«Как Ваши почки ощущают запах?» – такой вопрос вынесен в заголовок одной из статей Jennifer L. Pluznick [1], руководителя лаборатории физиологии почек в Школе медицины Университета Джонса Хопкинса (Johns Hopkins University School of Medicine), в которой занимаются сенсорными биологическими системами в нефрологии, в частности, сигнальными системами, опосредующими обоняние.

Наш интерес пульмонологов, астмологов, занимающихся коморбидной патологией (сочетанием бронхиальной астмы и хронической болезни почек [2]), к проблеме возможного патогенетического участия эктопических обонятельных рецепторов в нефрологии связан с теми новыми, необычными фактами об обнаружении иных эктопических нейросенсорных рецепторов и сигнальных систем, прежде всего, вкусовых рецепторов к горькому вкусу [3] и сладкому вкусу [4] в респираторной системе.

Данный обзор основан на материалах исследований эктопической обонятельной сигнальной системы, прежде всего, экспериментального характера, однако понимание новых молекулярно-клеточных, физиологических механизмов регуляции почечной функции может открыть новые перспективы как для диагностики, так и для новых лечебных подходов.

К настоящему времени в различных структурно-функциональных отделах почки обнаружена экспрессия как самих обонятельных рецепторов (OR), так и компонентов обонятельной сигнальной системы: обонятельной аденилатциклазы (AC3) и обонятельного G-белка [5].

Известно, что Ors представляют собой G-белковые рецепторы (GPCR), которые образуют наиболее известное суперсемейство генов в геноме человека. Их экспрессия была впервые описана в обонятельном эпителии [6]. Позднее были открыты экстраназальные локализации обонятельных рецепторов в несенсорных тканях, хотя их функции не вполне понятны, но есть и исключения. Так, в частности, было выявлено, что подвижность сперматозоидов человека зависит от экспрессии обонятельных рецепторов (hOR 17-4), что определяет их химическую коммуникацию с яйцеклеткой и создает научный базис для управления фертильностью [7].

В геноме млекопитающих (мышей) кодируется около 1000 обонятельных рецепторов, а у человека – примерно 350 рецепторов, с помощью которых возможно различать огромное количество запахов [1, 5, 8]. При этом в почках человека экспрессировано, по-крайней мере, 13 генов различных обонятельных рецепторов, исключая псевдогены (таблица) [1].

В обонятельных сенсорных нейронах связывание одоранта с OR приводит к активации цАМФ-опосредованного сигнального пути. Обонятельный специфический G-белок $G\alpha_{olf}$ активируется после конформационного изменения рецептора и, в свою очередь, активирует аденилатциклазу 3 (AC3), которая преобразует АТФ в цАМФ. Образование цАМФ приводит к открытию каналов, регулируемых циклическими нуклеотидами (CNG), и притоку ионов Ca^{2+} в сенсорный нейрон [9]. Оба компонента AC3 и G_{olf} являются обязательными составляющими обонятельной сигнальной системы, о чем свидетельствует тот факт, что мышей, у которых отсутствует AC3 или G_{olf}, лишены способности к восприятию запаха [5, 8].

Рассмотрим известные к настоящему времени физиологические функции обонятельной сигнальной системы, относящейся к почкам.

При проведении ряда исследований [1, 5, 8] удалось обнаружить, что компоненты сигнальной

Таблица / Table

Идентифицированные обонятельные рецепторы (Ors) в почках человека (модифицировано из [1])

Identified olfactorial receptors (Ors) in human kidneys (modification [1])

OR	Метод обнаружения	Лиганды
OR10A2	RNA-seq	–
OR1L8	RNA-seq	–
OR2A1	RNA-seq	–
OR2A42	RNA-seq	–
OR2A7	RNA-seq	–
OR2AG1	RNA-seq	амил бутират (амиловый эфир масляной кислоты)
OR2T10	RNA-seq	мальтил изобутират, коричный альдегид (cinnamaldehyde), ванилин, терпинилацетат, α-дамаскон
OR51E1	RNA-seq	метиловый эфир валериановой кислоты, валериановая кислота, изовалериановая кислота
OR51I1	RNA-seq	–
OR51I2	RNA-seq	–
OR56B1	RNA-seq	–
OR9A4	RNA-seq	–
OR51E2 (ортолог рецептора мышей Olfr78)	RNA-seq	пропионат, ацетат, β-ионон стероидные гормоны

Примечание. RNA-seq – секвенирование РНК.

системы AC3 и G_{olf} экспрессируются в почках мышей, что было показано как на уровне мРНК, так и на уровне белков, и обнаруживаются совместно в дистальных почечных канальцах, начальной части собирательной трубочки и клетках macula densa, которые модулируют скорость клубочковой фильтрации (СКФ).

СКФ значительно снижается у группы мышей, лишенных AC3, что, по мнению авторов [1, 8], указывает на то, что AC3 участвует в регуляции СКФ. Кроме этого, в группе мышей, лишенных AC3, выявляли значительно сниженный уровень ренина в плазме, а также предрасположенность к ожирению по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, авторы исследований [1, 5, 8] делают вывод, что ключевые компоненты обоняния, обнаруженные в дистальном отделе нефрона, могут играть сенсорную роль в клетках macula densa для модуляции как секреции ренина, так и СКФ.

Идентификация рецептора Olfr78 (ранее, кстати, считавшегося орфанным), как нового рецептора к короткоцепочечным жирным кислотам, и выявление его локализации как в афферентной артериоле, так и в стенках *малых* резистивных сосудов [10], привело к формированию новой гипотезы, которая постулирует, что рецептор Olfr78 может играть роль в регуляции артериального давления посредством взаимодействия с короткоцепочечными жирными кислотами [1, 8–12].

С другой стороны – было выявлено парадоксальное явление, когда рецептор к короткоцепочечным жирным кислотам Olfr78 опосредует повышение артериального давления при активации пропионатом (эндогенный метаболит кишечной микробиоты), а другие рецепторы к короткоцепочечным жирным кислотам, а именно, Gpr41 и Gpr43 – антигипертензивный эффект при активации тем же лигандом [1, 12].

Предполагается, что противоположные эффекты, которые опосредуют рецептор Olfr78 и рецепторы Gpr41 и Gpr43, обеспечивают тонкую регуляторную настройку артериального давления (рассмотрена детально в [8]), в частности при изменении биомассы микробиоты при применении антибиотиков [10]. Так, интересно, что некоторые авторы [10] подчеркивают, что «cross-talk» между кишечной микробиотой и ренально-кардиоваскулярной системой создает уникальный механизм патогенеза и лечебного подхода при артериальной гипертензии. Так, рецепторы Olfr78 и Gpr41, Gpr43 осуществляют свое влияние через различные G-белки: рецептор Olfr78 – через Gαs с последующим подъемом уровня цАМФ, а рецепторы Gpr41 и Gpr43 – через Gαi с последующим снижением уровня цАМФ [10]. О.М. Драпкиной и А.Н. Кабуровой в своей статье «Кишечная микробиота – новый спутник на маршруте сердечно-сосудистых заболеваний: неожиданные роли старых соседей» подчеркивают, «...что стратегия влияния метаболизма микрофлоры успешно протестирована только в отношении уремических токсинов на мышиных моделях с почечной недостаточностью» [13].

Еще один интересный аспект исследований взаимосвязи кишечной микробиоты и обонятельных рецепторов в почках – исследования плазменного уровня ренина. Показано, что мыши с выключенными (-) Olfr78 рецепторами, получавшие стандартную диету, богатую растительными полисахаридами, имели значительно более низкие уровни ренина в плазме по сравнению с мышами дикого типа, которые получали аналогичное питание [10].

В 2016 году ученые из Германии впервые обнаружили в почечной ткани человека OR и обонятельные сигнальные компоненты [14]. Так, рецепторы OR51E1 и OR11H7, оба из которых активируются изовалериановой кислотой, экспрессируются в HK-2 клеточной линии проксимальных канальцев почек человека [14]. Авторы [14] выявили транзиторное увеличение содержания внутриклеточного Ca^{2+}, когда к клеткам HK-2 добавляли изовалериановую и 4-метилвалериановую кислоту. Кроме этого, важно, что была выявлена совместная локализация рецептора OR51E1 и канонических обонятельных сигнальных компонентов $G\alpha_{olf}$ и AC3. Авторы [14] выдвигают предположение, что OR51E1 человека, по аналогии с Olfr078 мышей, оказывает влияние на регуляцию артериального давления in vivo.

Интересно, что увеличение концентрации внутриклеточного Ca^{2+} может непосредственно активировать киназу Aurora A (AurA) посредством связывания кальмодулина (CaM), что сопряжено, как показано [14], с развитием поликистозного заболевания почек. Отметим, что, как известно, киназа Aurora ассоциирована с микротрубочками во время движения хромосом и их сегрегации, что может приводить к нарушению механизма контроля пролиферации почечного эпителия.

В результате проведенных исследований в лаборатории физиологии почек, руководимой Jennifer L. Pluznick [15], выяснилось, что еще один из обонятельных рецепторов, Olfr1393, локализуется в почечном проксимальном канальце. Известно, что реабсорбция глюкозы осуществляется двумя ко-транспортерами натрия-глюкозы в

почечном проксимальном канальце – Sglt2 [16] и Sglt1 [17]. На долю Sglt2 приходится более 90 % реабсорбированной глюкозы, тогда как с участием Sglt1 реабсорбируется 3–10 %. Было показано, что мыши с выключенными (-) Olfr1393 имеют эугликемическую глюкозурию. Авторы [15] предполагают, что умеренная глюкозурия, наблюдаемая у мышей с одновременно выключенными (-) Sglt1 и (-) Olfr1393, указывает на то, что рецептор Olfr1393 служит модулятором функции Sglt1. Роль рецептора Olfr1393 заключается в том, чтобы регулировать заключительную стадию реабсорбции почечной глюкозы посредством Sglt1 [15].

Учитывая тот факт, что ингибиторы Sglt в настоящее время используются в клинической практике у пациентов с сахарным диабетом [18, 19], идентификация нового регулятора Sglt1, а именно, почечного обонятельного рецептора Olfr1393, перспективна, по мнению авторов [15], в плане контроля уровня глюкозы в крови.

Представляет интерес с клинической точки зрения исследование возможного участия обонятельного рецептора в развитии ряда патологических синдромов. Так, известно, что у пациентов, получавших вальпроат в качестве противоэпилептического препарата, развивался синдром Фанкони [20], при котором повреждаются почечные проксимальные канальцы, что приводит к чрезмерной экскреции аминокислот, фосфатов, глюкозы, бикарбоната и мочевой кислоты с мочой. На возможное участие обонятельного рецептора Olfr691 указывает тот факт, что удалось осуществить у мышей амплификацию Olfr691 в кольцевой ДНК, выделенной из сегмента S1 и S3 проксимального канальца [21].

Также любопытны и интересны данные с точки зрения возможного участия обонятельных рецепторов в развитии почечной патологии о том, что некоторые цилиопатии, такие как синдром Барде–Бидля (Bardet–Biedl) и синдромы Жубера (Joubert) и Меккеля (Meckel) [5], связаны с обонятельным дефицитом. В частности, при синдроме Барде–Бидля сочетаются патология носа (аносмия), почек (кисты), а также ожирение [5]. При этом авторы [5] предполагают, что в качестве единого механизма может быть дефект обонятельной аденилатциклазы 3, экспрессируемой в почках.

На рисунке суммированы основные данные о возможной регуляторной роли эктопических ренальных компонентов обонятельной сигнальной системы.

Напрашивается вопрос, есть ли нарушения обоняния в области канонических рецепторов в носу при ХБП? На сегодняшний день ответ заключается в том, что гипоосмия или аносмия наблюдаются лишь при тяжелых стадиях ХБП, это выявлено в целом ряде исследований [22–24].

Весьма интересно исследование [24], в котором приводятся данные об обонятельном дефиците (термин, используемый в литературе для описания снижения чувствительности к запахам), который наиболее часто встречается у пациентов с ХБП С5д. Данная работа интересна, пожалуй, еще и тем, что в ней была сделана первая успешная попытка лечения обонятельного дефицита у диализных больных путем введения 20 мкг теофиллина интраназально 1 раз в день в каждую ноздрю в течение 6 нед. Снижение обонятельного дефицита у данной категории больных авторы связывают со свойствами теофиллина как ингибитора фермента фосфодиэстеразы, катализирующей гидролиз цАМФ. Думается, что это вполне логичный эффект, учитывая опосредование влияния одорантов на обонятельную сигнальную си-

Рисунок. Возможное участие ренальных обонятельных рецепторов в физиологии и патофизиологии почек (детали см. в тексте).
Figure. Possible participation of renal olfactorial receptors in kidneys physiology and pathophysiology (details in text).

стему повышением уровня цАМФ. Нельзя, кстати, не сказать о том, что системное применение теофиллина в нефрологии в составе комплексной терапии обсуждается давно и, в частности, у больных при трансплантации почек [25].

Нет пока клинических исследований, где бы сопоставляли чувствительность канонических и эктопических обонятельных почечных рецепторов. Во всяком случае, изучение обонятельных сигнальных компонентов в структуре почки, а также их роли как в физиологических функциях, так и в развитии почечной патологии, создает научный базис, который будет полезен не только нефрологам и фармакологам, но и клиницистам других специальностей с точки зрения разработки новых фармакологических препаратов с целью таргетного воздействия на обнаруженные дефекты.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Shepard BD, Pluznick JL. How does your kidney smell? Emerging roles for olfactory receptors in renal function. *Pediatr Nephrol* 2016;31(5): 715–723

2. Минеев ВН, Васильева ТС, Деев ДМ. Существует ли риск развития хронической болезни почек у пациентов с бронхиальной астмой? *Нефрология* 2017;21(4): 40–47 [Mineev VN, Vasiljeva TS, Deev DM. Is there any risk of developing chronic kidney disease in patients with bronchial asthma? *Nephrology* (Saint-Petersburg) 2017;21(4):40–47]

3. Минеев ВН, Супранович ИЮ, Кузикова АА. Порог чувствительности к горькому вкусу при бронхиальной астме. *Клин мед* 2017; 95(9): 843–846 [Mineev VN, Supranovich IU, Kuzikova AA. Threshold of sensitivity to bitter taste in bronchial asthma. Clin med 2017; 95(9): 843–846]

4. Минеев ВН, Брюханова ПВ, Кокшарова ДЕ. Экстраоральные вкусовые рецепторы к сладкому вкусу в респираторной системе. *Медицинский академический журнал* 2018; 18(1): 27–33 [Mineev VN, Bruhanova PV, Koksharova DE. Extraoral receptors to sweet taste in respiratory system. *Medical academic journal* 2018; 18(1): 27–33]

5. Pluznick JL, Zou D-J, Zhang X et al. Functional expression of the olfactory signaling system in the kidney. *PNAS* 2009; 106(6): 2059–2064

6. Buck L, Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell* 1991;65: 175–187

7. Spehr M, Gisselmann G, Poplawski A et al. Identification of a testicular odorant receptor mediating human sperm chemotaxis. *Science* 2003;80: 2054–2058

8. Pluznick JL. Renal and cardiovascular sensory receptors and blood pressure regulation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013;305: 439–444

9. Pluznick J. A novel SCFA receptor, the microbiota, and blood pressure regulation. *Gut Microbes* 2014;5(2): 202–207

10. Pluznick JL, Protzko RJ, Gevorgyan H et al. Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110: 4410–4415

11. Pluznick JL. «Extra» sensory Perception: The role of Gpr receptors in the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014; 23(5): 507–512

12. Natarajan N, Pluznick JL. Olfaction in the kidney: 'smelling' gut microbial metabolites. *Exp Physiol* 2016;101(4): 478–481

13. Драпкина ОМ, Кабурова АН. Кишечная микробиота – новый спутник на маршруте сердечно-сосудистых заболеваний: неожиданные роли старых соседей. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(1): 66–71 [Drapkina OM, Kaburova AN. Gut microbiota – a new companion on the path of cardiovascular diseases progression: surprising roles of long-time neighbors. *Rational pharmacotherapy in cardiology* 2016;12(1): 66–71]

14. Kalbe B, Schlimm M, Wojcik S et al. Olfactory signaling components and olfactory receptors are expressed in tubule cells of the human kidney. *Arch Biochem Biophys* 2016;610: 8–15

15. Shepard BD, Cheval L, Peterlin Z et al. A renal olfactory receptor aids in kidney glucose handling. *Sci Rep* 2016;6:35215

16. Vallon V, Platt KA, Cunard R et al. SGLT2 mediates glucose reabsorption in the early proximal tubule. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(1):104–112

17. Rieg T, Masuda T, Gerasimova M et al. Increase in SGLT1-mediated transport explains renal glucose reabsorption during genetic and pharmacological SGLT2 inhibition in euglycemia. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014; 306(2): 188–193

18. De Nicola L, Gabbai FB, Liberti ME et al. Sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors and prevention of diabetic nephropathy: targeting the renal tubule in diabetes. *Am J Kidney Dis* 2014; 64: 16–24

19. Whalen K, Miller S, Onge ES. The role of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Clin Ther* 2015;37(6): 1150–1166

20. Endo A, Fujita Y, Fuchigami T et al. Fanconi syndrome caused by valproic acid. *Pediatr Neurol* 2010;42: 287–290

21. Rajkumar P, Aisenberg WH, Acres OW et al. Identification and characterization of novel renal sensory receptors. *PLoS One* 2014; 9(10): e111053

22. Corwin J. Olfactory identification in hemodialysis: Acute and chronic effects on discrimination and response bias. *Neuropsychologia* 1989;27: 513–522

23. Raff AC, Lieu S, Melamed ML et al. Relationship of impaired olfactory function in ESRD to malnutrition and retained uremic molecules. *Am J Kidney* 2008; 52(1):102–110

24. Nigwekar SU, Weiser JM, Kalim S et al. Characterization and correction of olfactory deficits in kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(11):3395–3403

25. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Ending. *Nephrology* 2011;15(4): 70–92

Сведения об авторах:

Проф. Минеев Валерий Николаевич, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 10. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра госпитальной терапии. Тел.: 8(921)359-62-95, E-mail: vnmineev@mail.ru

Prof. Valeriy N. Mineev, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 197022 Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54 First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Hospital Therapy. Phone 8(921)3596295, E-mail: vnmineev@mail.ru

Пфейфер Александр Андреевич
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 10. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, студент VI курса лечебного факультета. Тел.: 8(967)968-92-00, E-mail: pfeyfer_a@mail.ru

Aleksandr A. Pfeyfer, medical student
Affiliations: 197022 Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54 First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, student, VI course, medical faculty. Phone 8(967)9689200, E-mail: pfeyfer_a@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 21.11.2018
Принята в печать: 17.01.2019
Article received: 21.11.2018
Accepted for publication: 17.01.2019

© О.Б. Кузьмин, В.В. Жежа, Л.Н. Ландарь, О.А. Салова, 2019
УДК[616.12-008.331.1 : 616.61-036.12]-036.8-08.224
Для цитирования: Кузьмин О.Б., Жежа В.В., Ландарь Л.Н., Салова О.А. Резистентная артериальная гипертония у пациентов с хронической болезнью почек: распространенность, прогностическое значение, причины и подходы к антигипертензивной терапии. Нефрология 2019; 23 (1): 37–44. DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-1-37-44
For citation: Kuzmin O.B., Zhezha V.V., Landar L.N., Salova O.A. Resistant arterial hypertension in patients with chronic kidney disease: prevalence, prognostic significance, reasons and approaches to antihypertensive therapy. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (1): 37–44 (In Rus.). DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-1-37-44

О.Б. Кузьмин[*1], В.В. Жежа[1], Л.Н. Ландарь[1], О.А. Салова[2]*

РЕЗИСТЕНТНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ, ПРИЧИНЫ И ПОДХОДЫ К АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

[1]Кафедра фармакологии Оренбургского государственного медицинского университета, Россия; [2]Городская клиническая больница №1 г. Оренбурга, Россия

O.B. Kuzmin[1], V.V. Zhezha[1], L.N. Landar[1], O.A. Salova[2]

RESISTANT ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE: PREVALENCE, PROGNOSTIC SIGNIFICANCE, REASONS AND APPROACHES TO ANTIHYPERTENSIVE THERAPY

[1]Departament of pharmacology Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia, [2]Orenburg City Clinical Hospital №1, Orenburg, Russia

РЕФЕРАТ
Резистентная к лекарственной терапии артериальная гипертензия (АГ) представляет собой фенотип неконтролируемой АГ, при которой у пациентов, получающих не менее 3-х антигипертензивных препаратов, включая диуретик, сохраняется АД выше целевого уровня. Первоначально для обозначения резистентной АГ использовался также термин «рефрактерная АГ». Однако в последнее время рефрактерная АГ выделена в отдельный фенотип трудно поддающейся лечению АГ, который определяется как недостаточный контроль целевого АД, несмотря на применение не менее 5-ти различных по механизму антигипертензивного действия препаратов, включая длительно действующий диуретик и антагонист минералкортикоидных рецепторов. Резистентная АГ выявляется у 10–15 % всех гипертензивных больных, получающих медикаментозную терапию, и часто встречается у лиц с хронической болезнью почек. АГ может быть причиной и/или следствием повреждения почек и характерна для большинства пациентов с хронической болезнью почек. Отсутствие контроля целевого АД у значительной части гипертензивных больных с ХБП, получающих не менее 3-х антигипертензивных препаратов различного механизма действия, свидетельствует о недостаточной эффективности антигипертензивной терапии, которая не только ускоряет потерю функции почек, но и существенно ухудшает прогноз, способствуя у таких лиц повышению риска сердечно-сосудистых и почечных осложнений. В обзоре представлены данные о распространенности, прогностическом значении резистентной АГ у пациентов с хронической болезнью почек, особенностях ее формирования и подходах к повышению эффективности антигипертензивной терапии в этой популяции больных.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, резистентная артериальная гипертензия, распространенность, прогноз, антигипертензивная терапия

ABSTRACT
Arterial hypertension (AH) resistant to drug therapy is the phenotype of uncontrolled AH, in which patients receiving at least 3 antihypertensive drugs, including a diuretic, maintain blood pressure above the target level. Initially, the term refractory hypertension was also used to refer to resistant hypertension. Recently, however, refractory hypertension has been isolated into a separate phenotype of difficult to treat hypertension, which is defined as insufficient control of target blood pressure, despite the use of at least 5 different mechanisms of antihypertensive drugs, including long-acting diuretic and antagonist of mineralcorticoid receptors. Resistant hypertension is detected in 10–15 % of all hypertensive patients receiving drug therapy, and is often found in patients with chronic kidney disease. Hypertension can be a cause and/or consequence of kidney damage and is typical of most patients with chronic kidney disease. The lack of control of target blood pressure in a significant proportion of hypertensive patients with CKD who receive at least 3 antihypertensive drugs of different mechanisms of action indicates a lack of effectiveness of antihypertensive therapy, which not only accelerates the loss of renal function, but also significantly worsens the prognosis, contributing to such people risk of cardiovascular and renal complica-

*Кузьмин О.Б. 460000, Россия, г. Оренбург, Парковый пр., д. 7. Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии. Тел.: (3532)774-966; E-mail: kuzmin.orgma@mail.ru

tions. The review presents data on the prevalence, prognostic value of resistant hypertension in patients with chronic kidney disease, features of its formation and approaches to increasing the effectiveness of antihypertensive therapy in this patient population.

Keywords: chronic kidney disease, resistant arterial hypertension, prevalence, prognosis, antihypertensive therapy

Резистентная к лекарственной терапии артериальная гипертензия (АГ) представляет собой фенотип неконтролируемой АГ, при которой у пациентов, получающих не менее 3 антигипертензивных препаратов, включая диуретик, сохраняется АД выше целевого уровня [1–3]. Первоначально для обозначения резистентной АГ использовался также термин «рефрактерная АГ». Однако в последнее время рефрактерная АГ выделена в отдельный фенотип трудно поддающейся лечению АГ, который определяется как недостаточный контроль целевого АД, несмотря на применение не менее 5 различных по механизму антигипертензивного действия препаратов, включая длительно действующий диуретик и антагонист минералкортикоидных (МК) рецепторов [2, 3, 5]. Согласно результатам, полученным в крупных популяционных исследованиях, резистентная АГ выявляется у 10–15 % всех гипертензивных больных, получающих медикаментозную терапию, и наиболее часто встречается у лиц с ожирением, сахарным диабетом (СД) и хронической болезнью почек (ХБП) [6–8].

Артериальная гипертензия может быть причиной и/или следствием повреждения почек и характерна для большинства пациентов с ХБП. По данным исследования CRIC, включавшего 3367 больных с С2–С4 стадиями ХБП, АГ встречается у 85,7 % пациентов, из которых 40,4 % составляют лица с АД ≥ 140/90 мм рт. ст., несмотря на длительный прием ≥ 3 антигипертензивных препаратов, включая тиазидный или петлевой диуретик [9]. Отсутствие контроля целевого АД у значительной части гипертензивных больных с ХБП, получающих ≥ 3 антигипертензивных препаратов различного механизма действия, свидетельствует о недостаточной эффективности антигипертензивной терапии, которая не только ускоряет потерю почечной функции, но и существенно ухудшает прогноз, способствуя у таких лиц повышению риска сердечно-сосудистых и почечных осложнений.

В обзоре представлены данные о распространенности, прогностическом значении резистентной АГ у больных с ХБП, особенностях ее формирования и подходах к повышению эффективности антигипертензивной терапии в этой популяции пациентов.

Распространенность и прогностическое значение резистентной АГ у больных с хронической болезнью почек

В последнее время выполнены ряд крупных клинических исследований, посвященных оценке распространенности резистентной АГ и ее связи с клиническими исходами в популяции больных с ХБП.

Одной из первых таких работ стал фрагмент исследования REGARDS, в котором оценивалась распространенность резистентной АГ в зависимости от тяжести повреждения почек у 3134 гипертензивных больных с ХБП, выделенных из 10 700 участников исследования. В результате выяснилось, что количество выявленных пациентов с некотролируемой АГ до уровня 140/90 мм рт. ст. возрастает по мере потери почечной функции и в группах больных с СКФ ≥ 60, 45–59 и < 45 мл/мин/1,73 м^2 составляет 15,8, 24,9 и 33,4 % соответственно. Аналогичные показатели в группах лиц с отношением альбумин/креатинин в моче 10-29, 30-299 и ≥ 300 мг/г креатинина составили 20,8, 27,7 и 48,3 % соответственно. Проведенные расчеты подтвердили, что в указанных группах больных с альбуминурией риск выявления резистентной АГ увеличивается по сравнению с пациентами, имеющими отношение альбумин/креатинин мочи < 10 мг/г креатинина, в 1,54, 1,76 и 2,44 раза соответственно [10].

В популяционном исследовании MASTERPLAN, посвященном выяснению распространенности резистентной АГ и оценке ее влияния на смертность, сердечно-сосудистые и почечные исходы, участвовали 788 пациентов преимущественно с С2–С4 стадиями ХБП. Частота выявления резистентной АГ, оцениваемой как сохранение АД выше 130/80 мм рт. ст. при назначении ≥ 3 антигипертензивных средств, включая диуретик, составила 34 %. К концу 5-летнего периода наблюдения установлено, что риск общей смертности у таких больных по сравнению с лицами с контролируемой АГ увеличивается в 1,86 раза, в то время как риск достижения суммарной конечной точки, включающей инфаркт миокарда, мозговые инсульты, смерть от сердечно-сосудистых причин, и риск перехода ХБП в конечную стадию заболевания возрастают в 1,53 и 2,27 раза соответственно [11].

Наиболее крупным стало исследование CRIC, в одном из фрагментов которого специально изучалась частота выявления резистентной АГ и ее связь с факторами риска и клиническими исходами у 3367 гипертензивных пациентов с С2–С4 стадиями ХБП. В этой популяции больных количество лиц с АД выше 140/90 мм рт. ст., несмотря на длительный прием ≥ 3 антигипертензивных препаратов, включая диуретик, составило в среднем 40,4 % и пропорционально увеличивалось по мере нарушения функции почек, достигая 54,2 % в группе пациентов с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2. Расчеты показали, что снижение СКФ на 5 мл/мин/1,73 м^2 в течение 57 мес наблюдения сопровождается увеличением риска выявления неконтролируемой АГ на 14 %. Полученные результаты подтвердили также, что между резистентной АГ у больных с ХБП и неблагоприятными сердечно-сосудистыми и почечными исходами существует прямая связь. Для таких пациентов риск общей смертности возрастает в 1,66 раза, риск достижения суммарной конечной точки, включающей основные сердечно-сосудистые осложнения, – в 1,38 раза и риск неблагоприятных почечных исходов (снижение СКФ ≥ 50 % и переход в конечную стадию ХБП) – в 1,28 раза [9].

Вполне очевидно, что резистентная к лекарственной терапии АГ, которая встречается у 30–50 % гипертензивных больных с ХБП и характеризуется повышенным риском неблагоприятных сердечно-сосудистых и почечных исходов, остается во многом нерешенной клинической проблемой нефрологии.

Особенности формирования резистентной АГ у пациентов с хронической болезнью почек

Резистентная АГ характерна в основном для вторичных форм АГ, к которым относится и нефрогенная АГ, формирующаяся у больных с ХБП [1]. Включение почек в патогенез нефрогенной АГ в значительной степени обусловлено нарушением механизма прессорного натрийуреза, благодаря которому почки выполняют функцию «баростата» сердечно-сосудистой системы, поддерживающего АД на уровне, необходимом для сохранения водно-солевого и циркуляторного гомеостаза организма. Воздействие на почки генетических, нейрогуморальных и других факторов, увеличивающих реабсорбцию натрия в различных сегментах нефрона, ведет к подавлению механизма прессорного натрийуреза и сдвигу кривой перфузионное давление/натрийурез в сторону более высокого уровня АД, который обеспечивает восстановление способности почек поддерживать в организме нормальный баланс натрия и объем внеклеточной жидкости [12].

Патогенетические механизмы, участвующие в формировании резистентной АГ у пациентов с ХБП, недостаточно изучены, но предполагается, что основной ее причиной является солечувствительная АГ, которая протекает на фоне повышенного потребления соли и нормальной или даже сниженной активности ренина в плазме крови [13]. Подавление прессорного натрийуреза при этой форме АГ происходит в отличие от солерезистентной АГ в основном благодаря избыточному увеличению реабсорбции натрия в дистальном сегменте нефрона, включая толстое восходящее колено петли Генле, и сопровождается задержкой жидкости, характерной для резистентной АГ [14–16].

Во многих случаях формирование АГ у таких лиц связано с повышенной активностью Na^+,Cl^--котранспортера апикальных мембран клеток дистальных канальцев и/или дисфункцией МК-рецепторов и чувствительных к диуретику амилориду эпителиальных натриевых каналов (ENaC), осуществляющих транспорт натрия через апикальную мембрану клеток собирательных трубок. Экспериментальные данные, полученные в последнее время, подтверждают, что в патогенез солечувствительной АГ включаются, в частности, внутриклеточные сигнальные пути, связанные с возбуждением β_2-адренорецепторов, контролирующих активность Na^+,Cl^--котранспортера в клетках дистальных канальцев, и активация ENaC, обусловленная стимуляцией альдостероном МК-рецепторов клеток собирательных трубок [17, 18]. Становится поэтому все более очевидным, что альдостерон не только участвует в воспалительном и фибротическом повреждении почечной ткани, но и прямо вовлекается в механизм повышения АД у гипертензивных больных с ХБП. Об этом говорят результаты мета-анализа 21 клинического исследования, в которых добавление блокаторов МК-рецепторов спиронолактона или эплеренона к обычной лекарственной терапии, включающей ингибиторы АПФ (иАПФ) или блокаторы AT_1-ангиотензиновых рецепторов (БРА), вызывает к концу наблюдения у пациентов с ХБП дополнительный антигипертензивный эффект, который сопровождается значительным снижением потери альбуминов с мочой [19]. Аналогичные данные получены и при оценке результатов применения этих препаратов у 1549 больных с ХБП из почечного регистра Cochrane, получавших ранее в течение длительного времени иАПФ/БРА и другие антигипертензивные средства [20].

Характерной чертой резистентной АГ является избыточная задержка жидкости, которая способствует формированию объем-зависимой АГ [5]. Потеря функции почек у больных с ХБП, ведущая к снижению фильтрации натрия в клубочках и непропорциональному увеличению его реабсорбции в почечных канальцах, также сопровождается нарастающим увеличением объема внеклеточной жидкости. По данным, полученным с помощью биоимпедансной спектроскопии, из 338 обследованных больных с С3–С5 стадиями ХБП объемная перегрузка, превышающая 7 % от эуволюмического объема внеклеточной жидкости, выявляется у 52 % пациентов и тесно коррелирует в течение 2,1 года наблюдения с маркерами воспаления, циркулирующими в крови, повышением систолического АД и величиной альбуминурии [21]. Количество пациентов с избыточной задержкой жидкости, так же как и тяжесть гипергидратации, увеличивается по мере ухудшения функции почек, достигая максимального значения 60,3 % у додиализных больных с С5 стадией ХБП [22]. Объемная перегрузка, выявляемая у больных с ХБП с помощью биоимпедансной спектроскопии, ассоциирована с более высоким АД, повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений и ускоренной потерей функции почек, оцениваемой по суммарной конечной точке, включающей снижение СКФ ≥ 50 % и переход ХБП в конечную стадию заболевания [22–24].

С учетом этих данных имеются основания полагать, что в патогенезе резистентной АГ у пациентов с ХБП могут участвовать такие факторы, как повышенная чувствительность к соли, увеличение реабсорбции натрия в дистальных сегментах нефрона, связанное с избыточным действием альдостерона, и задержка жидкости, способствующая формированию объем-зависимой АГ.

Подходы к антигипертензивной терапии резистентной АГ у больных с хронической болезнью почек

Согласно последним рекомендациям по ведению больных с нарушенной функцией почек, целевое АД для пациентов с ХБП диабетического и недиабетического происхождения и альбуминурией А1 (< 30 мг/24 ч) составляет ≤ 140/90 мм рт. ст., снижаясь до рекомендуемого при условии мониторирования СКФ ≤ 130/80 мм рт. ст., если у таких лиц альбуминурия возрастает до степени А2 (> 30 мг/24 ч) или, тем более, достигает степени альбуминурии А3 (> 300 мг/24 ч) [25, 26].

У большинства гипертензивных больных с ХБП для эффективного контроля целевых значений АД и уровня потери альбуминов с мочой необходимы, по крайней мере, два антигипертензивных лекарственных препарата. С этой целью в качестве препаратов первой линии используются иАПФ или заменяющие их БРА, которые, помимо антигипертензивного эффекта, обладают выраженным нефропротективным действием, замедляют прогрессирование диабетической и недиабетической нефропатии и снижают риск сердечно-сосудистых осложнений. Для достижения целевого АД и улучшения клинических исходов к ингибиторам ренин-ангиотензиновой системы (РАС) обычно добавляют с учетом уровня СКФ тиазидные (петлевые) диуретики и/или дигидропиридиновые блокаторы потенциал-зависимых Ca^{2+}-каналов L-типа (чаще всего амлодипин). Блокаторы β_1-адренорецепторов, агонисты I_1-имидазолиновых рецепторов и α-адреноблокаторы используются при тяжелой ХБП в качестве препаратов 3–4-го ряда [26].

Выявление у лиц с ХБП при назначении ≥ 3 антигипертензивных препаратов, включая диуретик, неконтролируемого АД предполагает необходимость использования для лечения резистентной АГ других подходов, основанных на патогенетических особенностях ее формирования.

Устранение задержки жидкости

Сохранение у гипертензивных больных с ХБП избыточной стимуляции реабсорбции натрия в дистальных сегментах нефрона, несмотря на интенсивную антигипертензивную терапию, включающую тиазидный или петлевой диуретик, является основной причиной формирующейся у них резистентной АГ. Поскольку у таких пациентов не восстанавливается способность почек экскретировать натрий и, более того, наблюдается нарастающая по мере потери функции почек задержка жидкости, главный подход к преодолению резистентной АГ должен быть, прежде всего, основан на создании в организме отрицательного баланса натрия с помощью ограничения его потребления и повышения эффективности диуретической терапии.

В связи с этим вновь обращено внимание на тиазидоподобный диуретик длительного действия хлорталидон (отечественный аналог – оксодолин), который, подобно гидрохлортиазиду, тормозит реабсорбцию натрия, подавляя активность Na^+,Cl^--котранспортера в клетках дистальных канальцев, но по силе действия превосходит его в 1,5–2 раза. Длительность действия хлорталидона превышает 40 ч, что при однократном назначении, в отличие от гидрохлортиазида, действующего до 12 ч, обеспечивает полноценный диуретический и антигипертензивный эффекты в течение бли-

жайших суток. Более того, гидрохлортиазид эффективен при уровне СКФ > 50 мл/мин/1,73 м^2, в то время как хлорталидон сохраняет свою активность при СКФ 30–40 мл/мин/1,73 м^2 при условии отсутствия гипоальбуминемии [27]. Благодаря этим особенностям фармакодинамики, а также наличию антиоксидантных свойств, подавлению агрегации тромбоцитов, снижению проницаемости сосудистой стенки и стимуляции процессов ангиогенеза [28], хлорталидон, имея такой же профиль безопасности, превосходит гидрохлортиазид по эффективности антигипертензивной терапии и некоторым клиническим исходам в общей популяции у больных с АГ [29–31].

Первоначальные данные, полученные в небольших группах пациентов, подтверждают возможность использования хлорталидона для преодоления резистентной АГ у больных с нарушенной функцией почек, включая лиц с С3б и, возможно, С4 стадией ХБП.

В одной из таких работ изучалась эффективность хлорталидона у 58 больных с ХБП разной степени тяжести, у которых, несмотря на прием иАПФ/БРА и других недиуретических препаратов, АД сохранялось на уровне ≥ 140/90 мм рт. ст. Для сравнения пациенты были разделены на группы с СКФ 45–59 (n=21), 30-44 (n=28) и 15–29 мл/мин/1,73 м^2 (n=9), в которых диуретик дополнительно назначался в фиксированной дозе 25 мг/сутки в течение 8 нед. В результате в каждой группе пациентов к концу наблюдения было отмечено достоверное снижение АД, которое в среднем составило –18,7/7,1, –19,2/9,3 и –20,3/8,9 мм рт. ст. соответственно. Эти данные показывают, что хлорталидон при краткосрочном добавлении к иАПФ/БРА и другим антигипертензивным средствам может сохранять высокую эффективность у лиц с С3б и даже С4 стадиями ХБП, хотя у них чаще встречается гипокалиемия и другие побочные эффекты [32].

В другое исследование были включены 26 больных с СКФ 20–45 мл/мин/1,73 м^2, у которых на фоне длительного приема 4 антигипертензивных препаратов, включая торасемид, сохранялось АД на уровне 152,4/82,6 мм рт. ст. Дополнительное назначение хлорталидона «сверху» в стартовой дозе 25 мг/день, которая удваивалась каждые 4 нед, сопровождалось спустя 12 нед лечения снижением АД в среднем на 9,4/3,7 мм рт. ст. ($p< 0,05$) и ослаблением альбуминурии на 40–45 %. У 7 пациентов было выявлено 18 побочных эффектов преимущественно в виде гипокалиемии, гипонатриемии и гиперурикемии [33].

Для более точной оценки эффективности и безопасности применения хлорталидона (оксодолина) с целью устранения резистентной АГ у больных с выраженной ХБП, получающих петлевой диуретик, необходимы более крупные клинические исследования. Остается также неясным, может ли хлорталидон при назначении вместо гидрохлортиазида вызывать значимый антигипертензивный эффект у лиц с резистентной АГ с более ранними стадиями ХБП.

Ослабление избыточного действия альдостерона на почки

Прямое участие альдостерона в патогенезе резистентной АГ при ХБП связано, прежде всего, с сохранением под его влиянием избыточной стимуляции реабсорбции натрия в дистальных сегментах нефрона, которая вносит свой вклад в задержку жидкости и способствует сдвигу кривой перфузионное давление/натрийурез в сторону повышенного АД. Эти неблагоприятные эффекты обусловлены возбуждением альдостероном цитозольных МК-рецепторов, активацией в ядре процессов транскрипции и индукцией синтеза специфических белков, выполняющих функцию ENaC в клетках собирательных трубок [15, 32]. В почках больных с ХБП альдостерон вызывает также ряд неблагоприятных негеномных эффектов, которые проявляются в стимуляции процессов вялотекущего воспаления, оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и прямо участвуют в потере подоцитов, увеличении проницаемости клубочкового фильтра и фибротическом повреждении тубулоинтерстициальной ткани [34, 35].

В общей популяции больных с АГ с сохраненной функцией почек добавление антагонистов МК-рецепторов спиронолактона или эплеренона к антигипертензивной терапии, включающей 3–4 лекарственных препарата, рассматривается сейчас как один из основных подходов к преодолению резистентной АГ, несмотря на относительный риск развития гиперкалиемии [36, 37].

В последнее время предприняты попытки оценить возможность применения антагонистов МК-рецепторов для лечения резистентной АГ у пациентов с ХБП различного происхождения, получающих ингибиторы РАС и диуретики, обладающие калийуретическим действием.

В одно из таких исследований были включены 45 больных с СД с резистентной АГ и ХБП С2–С3 стадий (средняя СКФ 56,5 мл/мин/1,73 м^2), которые в течение 45 дней в дополнение к обычной терапии получали спиронолактон в дозе 25–50 мг/сут. К концу исследования было отмечено сни-

жение систолического АД в среднем на 14,7 мм рт. ст. (p = 0,001). У 39 % пациентов наблюдались эпизоды ухудшения функции почек со снижением СКФ более чем на 30 %, у 17 % больных, имевших СКФ ≤ 45 мл/мин/1,73 м^2, выявлена гиперкалиемия, особенно у лиц с исходным содержанием калия в сыворотке крови > 4,5 ммоль/л [38].

В другой небольшой группе, состоявшей из 30 диабетических и недиабетических больных с С2–С3 стадиями ХБП (средняя СКФ 55,8 мл/мин/1,73 м^2), сравнивалась клиническая эффективность двух подходов к ведению резистентной АГ: интенсификация диуретической терапии или назначение антагонистов альдостерона. С этой целью были выделены 2 группы пациентов, в одной из которых доза фуросемида была увеличена до 40 мг/сут, а в другой больные дополнительно получали спиронолактон в дозе 25 мг/сут. К концу 6-месячного периода лечения снижение систолического АД в группе спиронолактона составило в среднем –13,8 против –2,4 мм рт. ст. в группе фуросемида (p<0,01). Аналогичные значения для диастолического АД составили –11,0 и –5,2 мм рт. ст. соответственно. (p<0,01). Антагонист альдостерона оказывал также выраженный антиальбуминурический эффект, снижая потерю альбуминов с мочой с 179 до 14 мг/г креатинина в моче (p<0,01). Регрессивный анализ данных показал, что назначение спиронолактона в отличие от увеличения дозы фуросемида позволяет достичь у пациентов с резистентной АГ целевого АД ≤ 140/90 мм рт. ст. Гиперкалиемии или других тяжелых побочных эффектов не было зарегистрировано [39].

Проведена также предварительная оценка эффективности и безопасности длительного применения спиронолактона и эплеренона у 32 больных с резистентной АГ с С3 стадией ХБП (средняя СКФ 48,6 мл/мин/1,73 м^2), которые получали 4 антигипертензивных препарата, включая петлевой диуретик. Спиронолактон и эплеренон назначались в средних дозах 23,6 и 60,4 мг/сут соответственно, медиана наблюдения составила 312 дней. Включение препаратов в терапию вызывало к концу наблюдения снижение АД с 162/87 до 137/ 74 мм рт. ст. (p<0,001), которое сопровождалось одновременным уменьшением СКФ с 48,6 до 41,2 мл/мин/м^2 (p=0,0002). За этот же период времени у больных был отмечен 1 эпизод ухудшения функции почек, связанный со снижением АД, и 3 случая гиперкалиемии [40].

Таким образом, к настоящему времени подтверждена эффективность применения спиронолактона и эплеренона в небольших дозах для преодоления резистентной АГ у пациентов с С2–С3а стадиями ХБП, получающих длительное время 3–4 антигипертензивных препарата, включая петлевой или тиазидный диуретик, обладающий выраженным калийуретическим действием. Вместе с тем, очевидно, что добавление к медикаментозной терапии таких пациентов антагонистов МК-рецепторов, задерживающих калий в организме, должно сопровождаться тщательным мониторированием уровня СКФ, гиперкалиемии и других побочных эффектов, характерных для этой группы препаратов. Для разработки практических рекомендаций по использованию антагонистов альдостерона у больных с резистентной АГ с нарушенной функцией почек необходимы более крупные клинические исследования.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Calhoun DA, Jones D, Textor S et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for high blood pressure research. *Hypertension* 2008; 51 (6): 1403–1419. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.189141

2. Wheiton PK, Carey RM, Aronow WS et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018; 71 (6):1269–1324. Doi: 10.1161/HYP.0000000000000066

3. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; ehy 339. Doi: 10.1093/eurheartj/ehy339

4. Calhoun DA, Booth JN, Oparil S et al. Refractory hypertension: determination of prevalence, risk factors, and comorbidies in a large, population-based cohort. *Hypertension* 2014; 63 (3): 451–458. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02016

5. Dudenbostel T, Siddiqui M, Gharpure N, Calhoun DA. Refractory versus resistant hypertension: novel distinctive phenotypes. *J Nat Sci* 2017; 3 (9), pii: e430

6. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2011; 57 (5): 898–902. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.168948

7. Sim JJ, Bhandari SK, Shi J et al. Characteristics of resistant hypertension in a large, ethnically diverse hypertension population of an integrated health system. *Mayo Clin Proc* 2013; 88 (10): 1099–1107. Doi: 10.1016/j.mayocp.2013.06.017

8. Muntner P, Davis BR, Cushman WC et al. Treated-resistant hypertension and incidence of cardiovascular disease and end-stage renal disease. Results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Hypertension* 2014; 64 (5): 1012–1021. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03850

9. Thomas J, Xie D, Chen HY et al. Prevalence and prognostic significance of apparent treatment resistant hypertension in chronic kidney disease: report from the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *Hypertension* 2016; 67 (2): 387–396. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06487

10. Tanner RM, Calhoun DA, Bell EK et al. Prevalence of apparent treatment-resistant hypertension among individuals with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8 (9): 1583–1590. Doi: 10.2215/CJN.00550113

11. de Beus E, Bots ML, van Zuilen AD et al. Prevalence of apparent therapy-resistant hypertension and its effect on outcome in patients with chronic kidney disease. *Hypertension* 2015; 66 (5): 998–1005. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05694

12. Ivy JR, Bailey MA. Pressure natriuresis and the renal control of arterial blood pressure. *J Physiol* 2014; 592 (18): 3955–3967. Doi: 10.1113/jphysiol.2014.271676

13. Weinberger MH. Salt sensitivity of blood pressure in humans. *Hypertension* 1996; 27 (3): 381–390. Doi: 10.1161/01.HYP.27.3.481

14. Кузьмин ОБ, Пугаева МО, Бучнева НВ. Почечные механизмы нефрогенной артериальной гипертонии. *Нефрология* 2008; 12 (2): 39–45 [Kuz'min OB, Pugaeva MO, Buchneva NV. Pochechnyie mehanizmyi nefrogennoj arterialnoy gipertonii. *Nefrologiya* 2008; 12 (2): 39–45]

15. Graham LA, Domoniczak AF, Ferreri NR. Role of renal transporters and novel regulatory interactions in the TAL that control blood pressure. *Physiol Genomics* 2017; 49 (5): 261–276. Doi: 10.1152/physiolgenomics.00017.2017

16. Pavlov TC, Staruschenko A. Involvement of ENaC in the development of salt-sensitive hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017; 313 (2): F135–F140. Doi: 10.1152/ajprenal.00427.2016

17. Nashimoto M, Fujita T. Renal mechanisms of salt-sensitive hypertension: contribution of two steroid receptor-associated pathways. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015; 308 (5): F377–F387. Doi: 10.1152/ajprenal.00477.2013

18. Walsh KR, Kowabara JT, Shim JW, Wainford RD. Norepinephrine-evoked salt-sensitive hypertension requires impaired renal sodium chloride cotransporter activity in Sprague-Dawley rats. *Am J Physiol Regul Integr Com Physiol* 2016; 310 (2): R115–R124. Doi: 10.1152/ajpregu.00514.2014

19. Currie G, Taylor AH, Fujita T et al. Effect of mineralcorticoid receptor antagonists on proteinuria and progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2016; 17 (1): 127. Doi: 10.1186/s12882-016-0337-0

20. Bolignano D, Palmer SC, Navaneethan SD, Strippoli GF. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 29 (4): CD007004. Doi: 10.1002/14651858.CD007004

21. Hung SC, Kuo KL, Peng CH et al. Volume overload correlates with cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2014; 85 (3):703–709. Doi: 10.1038/ki.2013.336

22. Yilmaz Z, Yildrim Y, Oto F et al. Evaluation of volume overload by bioelectrical impedance analysis, NT-proBNP and inferior vena cava diameter in patients with stage 3–4 and 5 chronic kidney disease*. Ren Fail* 2014; 36 (4): 495–501. Doi: 10.3109/0886022X.2013.875815

23. Hung SC, Lai YS, Kuo KL, Tamg DC. Volume overload and adverse outcomes in chronic kidney disease: clinical observational and animal studies. *J Am Heart Assoc* 2015; 5 (4): pii. e001918. Doi: 10.1161/JAHA.115.001918

24. Hassan MO, Duarte R, Dix-Peek T et al. Volume overload and its risk factors in South African chronic kidney disease patients: an appraisal of bioimpedance spectroscopy and inferior vena cava measurements. *Clin Nephrol* 2016; 86 (7): 27–34. Doi: 10.5414/CN108778

25. Inker LA, Astor BC, Fox CH et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIQO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis* 2014; 63 (5): 713–735. Doi: 10.1053/j.ajkd.2014.01.416

26. Моисеев ВС, Мухин НА, Смирнов АВ и др. Национальные рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионефропротекции. *Клиническая фармакология и терапия* 2014; 23 (3): 4–27 [Moiseev VS, Mukhin NA, Smirnov AV i dr. National'nye rekomendacii. Serdechno-sosudistyj risk i hronicheskaya bolesn' pochek: strategii kardionephroprotekcii. *Klinicheskaya Farmakologiya i Therapiya 2014;* 23 (3): 4–27]

27. Cooney D, Milfred-LaForest S, Rahman M. Diuretics for hypertension: hydrochlorothiazide or chlorthalidone? *Cleve Clin J Med* 2015; 82 (8): 527–533. Doi: 10.3949/ccjm.82a.14091

28. Kountz DS, Goldman A, Mikhail J, Ezer M. Chlortalidone: the forgotten diuretic. *Postgrad Med* 2012; 124 (1): 60–66. Doi: 10.3810/pgm.2012.01.2518

29. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB et al. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension* 2015; 65 (5): 1041–1046. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05021

30. Liang W, Ma H, Cao L et al. Comparison of thiazide-like diuretics versus thiazide-type diuretics: a meta-analysis. *J Cell Mol Med* 2017; 21 (11): 2634–2642. Doi: 10.1111/jcmm.13205

31. Чазова ИЕ, Мартынюк ТВ. Диуретики в составе комбинированной антигипертензивной терапии: фокус на прогноз. *Системные гипертензии* 2016; 13 (2): 6–10 [Chasova IE, Martynyuk TV. Diuretiki v sostave kombinirovannoj antigipertenzivnoj terapii: focus na prognoz. Sistemnye gipertenzii 2016; 13 (2): 6–10]

32. Cirillo M, Marcarelli F, Mele AA et al. Parallel-group 8-week study on chlorthalidone effects in hypertensives with low kidney function. *Hypertension* 2015; 65 (5): 1041–1046. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02793

33. Agarwal R, Sinha AD, Pappas MK, Ammous F. Chlorthalidone for poorly controlled hypertension in chronic kidney disease: an interventional pilot study. *Am J Nephrol* 2014; 39 (2): 171–182. Doi: 10.1159/000358603

34. Schrier RW, Masoumi A, Elhassan E. Aldosterone: role in edematous disorders, hypertension, chronic renal failure and metabolic syndrome. *Clin J AM Soc Nephrol* 2010; 5 (6): 1132–1140. Doi: 10.2215/CJN.01410210

35. Кузьмин ОБ, Пугаева МО, Бучнева НВ. Блокада почечных минералкортикоидных рецепторов: новый подход к нефропротективной терапии гипертензивных больных с хронической болезнью почек. *Нефрология* 2005; 9 (4): 19–24 [Kuz'min OB, Pugaeva MO, Buchneva NV. Blokada pochechnyh mineralkortikoidnyh receptorov: novyj podhod k nefroprotektivnoj terapii bol'nyh s hronicheskoj bolezn'yu pochek. *Nefrologiya* 2005; 9 (4): 19–24]

36. Liu G, Zheng XX, Xu YL et al. Effects of aldosterone antagonists on blood pressure in patients with resistant hypertension. *J Hum Hypertens* 2015; 29 (3): 159–166. Doi: 10.1038/jhh.2014.64

37. Yugar-Toledo JC, Modolo R, de Faria AP, Moreno H. Managing resistant hypertension: focus on mineralcorticoid-receptor antagonists. *Vasc Health Risk Manag* 2017; 13: 403–411. Doi: 10.2147/VHRM.S138599

38. Khosla N, Kalaitzidis R, Bakris GL. Predictors of hyperkaliemia risk following hypertension control with aldosterone blockade. *J Nephrol* 2009; 30 (5): 418–424. Doi: 10.1159/000237742

39. Verdalles U, Garcia de Vinuesa S, Goicoechera M et al. Management of resistant hypertension: aldosterone antagonists or intensification of diuretic therapy? *Nephrology (Carlton)* 2015; 20 (8): 567–571. Doi: 10.1111/nep.12475

40. Pisoni R, Acelajado MC, Cortmile FR et al. Long-term effects of aldosterone blockade in resistant hypertension associated with chronic kidney disease. *J Hum Hypertens* 2012; 26 (8): 502–506. Doi: 10.1038/jhh.2011/60

Сведения об авторах:

Проф. Кузьмин Олег Борисович, д-р мед. наук
460000, Россия, г. Оренбург, Парковый пр., д. 7. Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии. Тел.: (3532)774966; E-mail: kuzmin.orgma@mail.ru
Prof. Oleg B. Kuzmin MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 460000 Russia, Orenburg, Park st., 7. Orenburg State Medical University, Department of Pharmacology. Phone: (3532)774966; E-mail: kuzmin.orgma@mail.ru

Жежа Владислав Викторович, канд. мед. наук
46000, Россия, г. Оренбург, Парковый пр., д. 7. Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии. Тел.: (3532)774966; E-mail: zhezha56@mail.ru

Vladislav V. Zhezha
Affiliations: 460000 Russia, Orenburg, Park st., 7. Orenburg State Medical University, Department of Pharmacology. Phone: (3532)774966; E-mail: zhezha56@mail.ru

Ландарь Лариса Николаевна, канд. мед. наук
46000, Россия, г. Оренбург, Парковый пр., д. 7. Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии
Larisa N. Landar
Affiliations: 460000 Russia, Orenburg, Park st., 7. Orenburg State Medical University, Department of Pharmacology. Phone: (3532)774966; E-mail: Landar@mail.ru

Салова Ольга Александровна
460040 Россия, г. Оренбург, пр. Гагарина, д. 23. Городская клиническая больница №1 г. Оренбурга, отделение нефрологии
Salova O.A.
Affiliations: 460040 Russia, Orenburg, Gagarin st., 23. City clinical hospital №1, Department of Nephrology.
Phone: (3532) 349319; E-mail: Salova_olga_21@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 12.10.2018
Принята в печать: 17.01.2019
Article received: 12.10.2018
Accepted for publication: 17.01.2019

© Р.Р. Темирбулатов, В.Ф. Беженарь, А.В. Смирнов, 2019
УДК [618.3-06 : 616.61-036.12]-079.4
Для цитирования: Темирбулатов Р.Р., Беженарь В.Ф., Смирнов А.В. Дифференциальная диагностика преэклампсии у пациенток с хронической болезнью почек. Нефрология 2019; 23 (1): 45–50. DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-1-45-50
For citation: Temirbulatov R.R., Bezhenar V.F., Smirnov A.V. Differential diagnostics of preeclampsia in patients with chronic kidney disease. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (1): 45–50 (In Rus.). DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-1-45-50

Р.Р. Темирбулатов[*1,3], *В.Ф. Беженарь*[1,2,3], *А.В. Смирнов*[4,5]

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПРЕЭКЛАМПСИИ У ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

[1]Кафедра акушерства, гинекологии и неонатологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; [2]кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; [3]Клиника акушерства и гинекологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; [4]Научно-исследовательский институт нефрологии Научно-клинического исследовательского центра Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; [5]кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

R.R. Temirbulatov[1,3], *V.F. Bezhenar*[1,2,3], *A.V. Smirnov*[4,5]

DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF PREECLAMPSIA IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

[1]Department of obstetrics, gynecology and neonatology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St.-Petersburg, Russia; [2]Department of obstetrics, gynecology and reproductology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St.-Petersburg, Russia; [3]Clinic of obstetrics and gynecology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St.-Petersburg, Russia; [4]Research Institute of Nephrology, Scientific and Clinical Research Center, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St.-Petersburg, Russia; [5]Department of Propaedeutics of Internal diseases, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St.-Petersburg, Russia

РЕФЕРАТ
ЦЕЛЬ: оценить значимость прогностических маркеров преэклампсии – sFlt-1 и PlGF в дифференциальной диагностике преэклампсии и хронической болезни почек. *ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:* произведён отбор пациенток, у которых было получено и подписано информированное добровольное согласие с последующим забором образца крови в III триместре беременности. В исследуемую группу вошли 36 пациенток с преэклампсией (ПЭ), в группу сравнения – 46 беременных женщин с ХБП и в контрольную группу (КГ) – 40 соматически здоровых пациенток с физиологически протекающей беременностью. *РЕЗУЛЬТАТЫ:* Были выявлены существенные различия уровней сывороточного sFlt-1 и PlGF: между ПЭ и группой сравнения (ХБП), а также между ПЭ и контрольной группой (КГ), тогда как между КГ и ХБП не было обнаружено различий. Уровень белка sFlt-1 был значительно увеличен в ПЭ по сравнению с ХБП и КГ (5.12- и 4.25-кратно выше соответственно). Уровни сывороточного PlGF были значительно уменьшены в ПЭ относительно ХБП и КГ (в 17,4 и 12,5 раза ниже соответственно). Отношение sFlt-1/PlGF было значительно увеличено в ПЭ по сравнению с ХБП и контрольной группой (примерно в 25 раз выше в обеих группах), но существенной разницы между группой с ХБП и КГ не было выявлено. *ЗАКЛЮЧЕНИЕ:* Таким образом, определение отношения sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF может быть использовано при дифференциальной диагностике преэклампсии и хронической болезни почек.

Ключевые слова: преэклампсия, хроническая болезнь почек, дифференциальный диагноз, ангиогенные факторы

ABSTRACT
THE AIM: To assess the significance of prognostic markers of preeclampsia – sFlt-1 and PlGF in the differential diagnosis of preeclampsia and chronic kidney disease. *PATIENTS AND METHODS:* patients whom signed informed consent, was taken samples of blood in the third trimester of pregnancy. The study group included 36 patients with preeclampsia, the comparison group of 46 pregnant women with CKD and the control group included 40 healthy patients, with pregnancy without complication. *RESULTS*: Significant differences in the levels of serum sFlt-1 and PlGF were found: between the PE and the comparison group (CKD), as well as between the PE and the control group (CG), whereas no differences were found between the CG and CKD. The sFlt-1 level was significantly increased in PE compared with CKD and KG (5.12-fold and 4.25-fold higher, respectively). Serum PlGF levels were significantly reduced in PE relative to both CKD and KG (17.4 and 12.5 times lower, respectively). The sFlt-1/PlGF ratio was significantly increased in PE compared with CKD and the control group (approximately 25 times higher in both groups), but there was no significant difference between CKD and CG. *CONCLUSION:* Thus, the definition of the relationship sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF can be used in the differential diagnosis of preeclampsia and chronic kidney disease.

Keywords: preeclampsia, chronic kidney disease, differential diagnosis, angiogenic factors

*Темирбулатов Р.Р. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корп. 4. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра акушерства, гинекологии и неонатологии. Тел.: 8(931)223-40-93, E-mail: rinattmr@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Интерес к сложной взаимосвязи между почками и плацентой появился с самого начала развития современной медицины. Важность дифференциального диагноза между существующей патологией почек, усугубляющейся во время гестации и беременностью, осложненной протеинурией и гипертензией, была подчеркнута более века назад [1]. Распространенность хронической болезни почек (ХБП) и преэклампсии (ПЭ) увеличивается. Преэклампсия осложняет 12–21 % всех беременностей [1, 2], в то время как хроническая болезнь почек поражает 2–3 % женщин детородного возраста [3, 5].

Дифференциальная диагностика между ПЭ и ХБП по-прежнему остаётся актуальной проблемой. Определения обоих этих заболеваний были недавно пересмотрены, и в одном, и в другом направлениях ведутся активные исследования в поисках путей ранней диагностики [4, 5]. Гломерулонефрит, так же как и другие системные воспалительные заболевания, может дебютировать, рецидивировать и прогрессировать во время беременности. Поражения клубочков, такие как IgA-нефропатия, могут вызывать протеинурию или гипертензию, в том числе во время беременности [6, 7]. Отличие преэклампсии от ХБП имеет важное клиническое значение. Так как для клинической картины ПЭ характерно более агрессивное и бурное течение, то при тяжёлых формах рационально досрочное родоразрешение, в то время как в случае ХБП целесообразна тактика выжидания и наблюдения [2].

Недавние исследования подчеркнули связь между ПЭ и развитием терминальной стадии почечной недостаточности (тПН) в отдалённом периоде [5, 7]. В частности, в одном из проведённых когортных исследований более чем одного миллиона женщин с наличием от одной до трёх беременностей, сообщается, что ПЭ можно считать клиническим маркером увеличения риска последующего развития тПН. В основе связи ПЭ с высоким риском развития тПН, по-видимому, лежит генерализованная эндотелиальная дисфункция, возникшая при ПЭ и персистирующая в дальнейшем на протяжении всей жизни. Этот риск особенно высокий, если последствием ПЭ стало рождение ребёнка с задержкой внутриутробного роста или преждевременные роды, либо если ПЭ встречалась более чем в одной беременности [5].

Несмотря на большой интерес к этому сложному вопросу, на данный момент отсутствуют достоверные клинические критерии или биомаркеры, необходимые для проведения дифференциального диагноза между ХБП и ПЭ.

Вопросы этиологии и патогенеза преэклампсии до сих пор остаются дискутабельными. Существуют доказательства, указывающие на то, что гипертензия, протеинурия и генерализованная эндотелиальная дисфункция непосредственно вызваны дисбалансом в синтезе плацентарных про- и антиангиогенных молекул. В частности, дисбаланс sFlt-1 и PlGF, как маркер генерализованной эндотелиальной дисфункции, как полагают, имеет решающее значение в патогенезе развития преэклампсии [8, 9]. При нормальном развитии плаценты ключевую роль в регуляции роста и дифференциации трофобласта, ангиогенезе ворсин хориона и ремоделировании материнских спиральных артерий играют васкулоэндотелиальный фактор роста и PlGF [8, 9]. При преэклампсии недостаточная инвазия трофобласта приводит к нарушению перфузии, гипоксии/ишемии и окислительному стрессу [10]. Такое состояние вызывает гиперактивацию гипоксия-индуцируемого фактора 1a, который является основным фактором клеточного ответа на гипоксию [11]. Гипоксия-индуцируемый фактор 1a активирует гены, способствующие повышенной экспрессии проангиогенного васкулоэндотелиального фактора роста и антиангиогенного sFlt-1 [12]. Аномально повышенные концентрации плацентарного и циркулирующего sFlt-1, индуцированнного гипоксией и окислительным стрессом, ингибируют свободный васулоэндотелиальный фактор роста и PlGF, внося свой вклад в патологический плацентарный ангиогенез и генерализованную эндотелиальную дисфункцию [12]. В последнее время отмечается, что васкулоэндотелиальный фактор роста, специфически продуцируемый подоцитами, необходим для поддержания целостности клубочкового фильтрационного барьера [13].

Выявление дисбаланса sFlt-1/PlGF в качестве ключевого звена патогенеза преэклампсии привело к появлению новых диагностических и терапевтических перспектив. Оба фактора можно обнаружить в материнском кровотоке как минимум за пять недель до начала клинической картины преэклампсии [14, 15]. При нормально протекающей беременности, уровень sFlt-1 в сыворотке матери непрерывно увеличивается на протяжении всей беременности тогда как уровень PlGF увеличивается до середины III триместра, а затем уменьшается к концу беременности [16]. С патофизиологической точки зрения можно предположить, что серологическая картина при ХБП будет

отличаться от таковой при преэклампсии в связи с тем, что у пациенток с ХБП отсутствует патологический вариант инвазии трофобласта. Согласно этой гипотезе, отношение sFlt-1/PlGF должно быть нормальным у беременных с ХБП, несмотря на протеинурию или гипертензию, что позволит дифференцировать эти состояния.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в отделении патологии беременности клиники акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Согласно критериям включения, произведён отбор пациенток, у которых было получено и подписано информированное согласие с последующим забором образца крови.

В исследуемую группу вошли 36 пациенток с ПЭ, в контрольную группу (КГ) – 46 беременных женщин с ХБП и в группу сравнения – 40 соматически здоровых пациенток с физиологически протекающей беременностью.

Критериями преэклампсии являлась гипертензия с систолическим артериальным давлением ≥140 мм рт. ст. и/или диастолическим артериальным давлением ≥90 мм рт. ст., наличие протеинурии ≥0,3 г/24 ч после 20 нед беременности у женщины без эпизодов подъёма артериального давления в анамнезе. Критериями включения в КГ беременных с наличием ХБП являлись продолжающиеся в течение ≥3 мес нарушения анатомического строения или функции почек (по данным лабораторных данных) или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 60 мл/мин. СКФ была рассчитана по формулам Кокрофта–Голта и MDRD по данным, полученным за 3 мес до зачатия, либо по данным креатинина сыворотки, измеренном при первом визите на сроке беременности до 20 нед. В интересах исследования были включены только пациенты с ранее установленным диагнозом ХБП и наличием симптоматики в виде гипертензии и протеинурии не менее 0,3 г/24 ч. Таким образом, клиническая и лабораторная картина была аналогична критериям преэклампсии. Структура пациенток с ХБП была представлена следующей патологией: верифицированная до беременности патология клубочков (IgA-нефропатия) (23,9 %), диффузные заболевания соединительной ткани (23,9 %), хронический нефритический синдром (13 %), мультикистозное поражение почек (4,3 %), трансплантированная почка (13 %), гипоплазия почки (4,3 %) и единственная почка (17,5 %). У всех пациенток в КГ и группе ПЭ функция почек была нормальной (СКФ > 90 мл/мин); в группе сравнения – у 38 пациенток с ХБП I стадии, у 4 пациенток – ХБП II ст., у двух пациенток – ХБП IIIa ст., у двух пациенток – ХБП IV ст. Одна пациентка из группы сравнения с ХБП IV стадии была исключена в связи антенатальной гибелью плода. Пациентки группы сравнения имели нормально протекающую беременность без признаков преэклампсии, ХБП или других заболеваний матери или плода. Критериями невключения являлись беременность двойней, врождённые пороки развития плода.

Во всех трёх группах был осуществлён анализ следующих показателей: суточная протеинурия, сывороточный креатинин, скорость клубочковой фильтрации, альбумин сыворотки, артериальное давление, возраст, паритет, срок гестации в момент исследования, срок и способ родоразрешения, осложнения беременности и родов, масса плода при рождении, оценка по шкале Апгар. У каждой пациентки был осуществлён забор венозной крови в объеме 2 мл. Все образцы анализировались одновременно. Уровни сыворотки sFlt-1 и PlGF были определены параллельно с помощью иммуноанализа (Elecsys, Roche, Penzberg, Germany) с использованием иммуноанализатора Cobas-e-411 согласно инструкциям изготовителя.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Для анализа и оценки полученных данных применяли стандартные методы описательной статистики. Центральные тенденции при нормальном распределении признака оценивали по величине средних значений и среднеквадратического отклонения (M±σ); при асимметричном – по медиане и квартилям. Статистическую значимость межгрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), критерия Манна–Уитни или Уилкоксона, бинарных переменных – с помощью χ^2-критерия. Определение поправки Бонферрони использовалось для ретроспективного анализа между двумя группами параметрических данных, для непараметрических данных использовался критерий Краскела–Уоллиса и хи-квадрат. ROC-анализ был использован для определения пороговых значений измерений sFlt-1, PlGF и их оотношения. Нулевую гипотезу (ошибка первого рода) отвергали при $p<0,05$. Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ «Statistica Ver. 8.0» («StatSoft, Inc.», США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Были выявлены существенные различия уровней сывороточного sFlt-1 и PlGF между ПЭ и группой сравнения (ХБП) и между ПЭ и контрольной группой (КГ), тогда как между КГ и ХБП не было обнаружено различий (табл. 1). Уровень белка sFlt-1 был значительно увеличен в ПЭ по сравнению с ХБП и КГ (5.12- и 4.25-кратно выше соответственно, p<0,0001). Уровни сывороточного PlGF были значительно уменьшены в ПЭ относительно как ХБП, так и КГ (в 17,4 и 12,5 раза ниже соответственно, p<0,0001). Анализ ROC-кривой показал, что пороговая концентрация (cut off point) sFlt-1 для различения ПЭ и ХБП была равна 7715 пг/мл (чувствительность 97 %, специфичность 96 %), а для PlGF – 88,15 пг/мл (чувствительность 90 %, специфичность 100 %). Отношение sFlt-1/PlGF было значительно увеличено в ПЭ по сравнению с ХБП и контролем (примерно в 25 раз выше в обеих группах, p<0,0001), но существенной разницы между ХБП и КГ не было выявлено (см. табл. 1, рисунок) При анализе ROC-кривой было выявлено пороговое значение отношения sFlt-1/PlGF для различия ПЭ и ХБП, равное 150,75 (чувствительность 100 %, специфичность 100 %). Тем не менее, поскольку

Таблица 1 / Table 1

Сравнение концентрации биомаркеров в группах

Comparison of biomarker concentrations in groups

Показатель	ПЭ (n=36)	ХБП (n=46)	КГ (n=40)	p-value
sFlt-1 (пг/мл) (пределы)	13519,5 (6059–34398)	1988 (692–11172)	2499 (823–14833)	p<0,0001 p¹<0,0001 p²=НЗ
PlGF (пг/мл) (пределы)	32,6 (11–86,9)	426,5 (55,9–2632)	279,3 (43,5–1262)	p<0,0001 p¹<0,0001 p²=НЗ
sFlt-1/PlGF (пределы)	435,79 (160,90–1153,53)	4,003 (0,51–137,69)	9,36 (1,38–126,83)	p<0,0001 p¹<0,0001 p²=НЗ

Примечание. p = ПЭ в сравнении с ХБП; p¹ = ПЭ в сравнении с КГ; p² = ХБП в сравнении с КГ; НЗ – статистически незначимое различие.

Таблица 2 / Table 2

Результаты сравнительной характеристики групп

The results of the comparative characteristics of the groups

Показатель	ПЭ (n=36)	ХБП (n=46)	КГ (n=40)	p-value
Возраст на момент начала беременности	34,5±4,88	29,5±5,87	31,5±5,37	p=0,03 p¹=НЗ p²=НЗ
Первобеременные (%)	19 (52,8%)	24 (52,2%)	17 (42,5%)	p=НЗ p¹=НЗ p²=НЗ
Суточная протеинурия (г/24ч)	2,62 (0,45–18,36)	0,75 (0,3–6,83)	–	p=0,0002
Частота тяжёлой преэклампсии, %	10 (27,8%)	–	–	
Срок родоразрешения (нед)	35,6±2,15	37,1±2,82	40,1±1,41	p<0,0001 p¹<0,0001 p²<0,0001
Преждевременные роды (<37 нед)	10 (27,8%)	4 (12,5%)	3 (7,9%)	p<0,0001 p¹<0,0001 p²=НЗ
Кесарево сечение	11 (30,5%)	3 (9,4%)	1(2,6%)	p<0,0001 p¹=0,0001 p²=НЗ
Масса при рождении (г)	2263±545,8	2531,2±633,17	3212,4±486,35	p=НЗ p¹<0,0001 p²<0,0001
Частота СЗВРП (< 10 перцентили)	46,7%*	21,7%*	6,80%	p=НЗ p¹<0,005 p²=НЗ

Примечание. p = ПЭ в сравнении с ХБП; p¹ = ПЭ в сравнении с КГ; p² = ХБП в сравнении с КГ; НЗ – статистически незначимое различие; СЗВРП – синдром задержки внутриутробного роста плода.

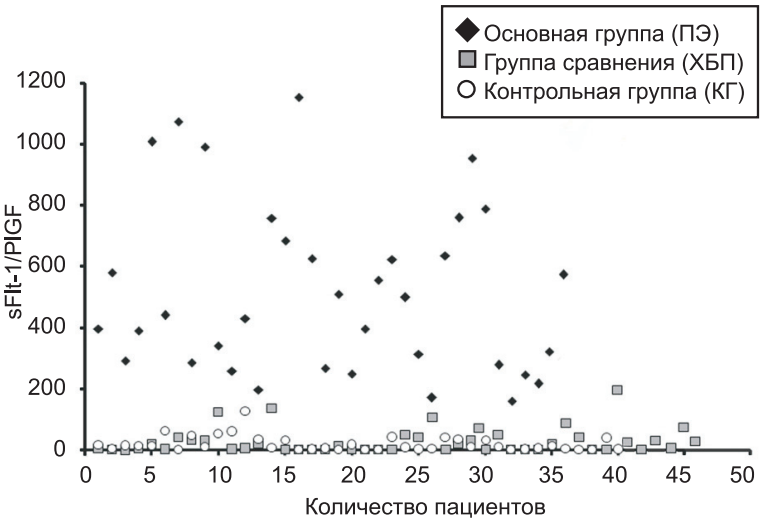


Рисунок. Диаграмма распределения.
Figure. Dispersion diagram.

нет перекрытия пределов, любое значение между 137,69 и 160,9 может быть в равной степени использовано для дифференциального диагноза двух патологий.

Данные сравнительной популяционной характеристики приведены в табл. 2. Протеинурия, по определению, отсутствующая в контрольной группе, была значительно выше в группе пациенток, у которых развилась ПЭ, чем в группе пациенток с ХБП и ГС. Клинические исходы отличались у пациенток с ПЭ и были менее благоприятными по сравнению с КГ и ГС (см. табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Основные результаты нашего исследования должны были подтвердить наличие разницы в исходах беременности при ПЭ и ХБП, а также возможности дифференциальной диагностики с помощью специфических циркулирующих биомаркеров (см. табл. 1, рисунок). Метод определения отношения sFlt-1/PlGF позволил дифференцировать два этих состояния, а превышение порогового значения более 150 может быть использовано в клинической практике в качестве лабораторного дифференциально-диагностического критерия преэклампсии.

Таким образом, наше исследование демонстрирует разницу патогенеза осложнений беременности при ХБП и ПЭ. В первом случае они связаны с экстрагенитальной патологией, при которой концентрация маркеров плацентации не отличается от уровней маркеров в сыворотке пациенток с нормально протекающей беременностью. При ПЭ патогенез осложнений связан с первичным дефектом плацентации.

Своевременное выявление пациенток с ХБП должно способствовать разработке оптимальной стратегии ведения беременности. При строгом контроле лабораторных показателей, даже при выраженной протеинурии, возможно пролонгирование беременности у пациенток с ХБП и достижение оптимального срока гестации на момент родоразрешения, в то время как при тяжёлой ПЭ агрессивное течение заболевания и высокий риск ассоциированных с ПЭ осложнений требуют досрочного прерывания беременности. Установленный диагноз ХБП в послеродовом периоде может дать возможность планирования путей диагностики и терапии для пациентов, которые, в противном случае, могли бы остаться без внимания узких специалистов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, определение отношения sFlt-1/PlGF на данный момент является единственным дифференциально-диагностическим биомаркером преэклампсии. Наше исследование показывает различия, связанные с беременностью осложнений при ХБП и ПЭ. Можно предположить, что sFlt-1 является распространенным антиангиогенным маркером, который, как ожидается, будет увеличен при обоих патологических состояниях. Вероятно, при ХБП сосудистое повреждение ограничено почкой, тогда как ишимезированная плацента при ПЭ высвобождает антиангиогенные и провоспалительные молекулы в материнское кровообращение, вызывающее генерализованное повреждение эндотелия.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Савельева ГМ, Серов ВН, Сухих ГТ. Акушерство и гинекология: Клинические рекомендации. ГЭОТАР-Медиа, М., 2015. 1024 с. [Saveleva GM, Serov VN, Suhih GT. Akusherstvo i ginekologiya: Klinicheskie rekomendacii.: GEHOTAR-Media, M., 2015. 1024 s.]

2. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 159–167

3. Williams D, Davison J. Chronic kidney disease in pregnancy. *BMJ* 2008; 336: 211–215

4. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1–266

5. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T et al. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 800–809

6. Jones DC, Hayslett JP. Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996; 335: 226–232

7. Murakami S, Saitoh M, Kubo T et al. Renal disease in women with severe preeclampsia or gestational proteinuria. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 945–949

8. Demir R, Seval Y, Huppertz B. Vasculogenesis and angiogenesis in the early human placenta. *Acta Histochem* 2007; 109: 257–265

9. Huppertz B, Peeters LL. Vascular biology in implantation and placentation. *Angiogenesis* 2005; 8: 157–167

10. Hung TH, Skepper JN, Burton GJ. In vitro ischemia-reperfusion injury in term human placenta as a model for oxidative stress in pathological pregnancies. *Am J Pathol* 2001; 159: 1031–1043

11. Li H, Gu B, Zhang Y et al. Hypoxia-induced increase in soluble Flt-1 production correlates with enhanced oxidative stress in trophoblast cells from the human placenta. *Placenta* 2005; 26: 210–217

12. Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1: master regulator of O2 homeostasis. *Curr Opin Genet Dev* 1998; 8: 588–594

13. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2008; 358: 1129–1136

14. De Vivo A, Baviera G, Giordano D et al. Endoglin, PlGF and sFlt-1 as markers for predicting pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87: 837–842

15. Levine RJ, Maynard SE, Qian C et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004; 350: 672–683

16. Verlohren S, Galindo A, Schlembach D et al. An automated method for the determination of the sFlt-1/PlGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 161 e161–161 e111

Сведения об авторах:

Темирбулатов Ринат Рафаилевич, врач-акушер-гинеколог
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корп. 4. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра акушерства, гинекологии и неонатологии. Тел.: 8(931)223-40-93, E-mail: rinattmr@gmail.com
R.R. Temirbulatov, MD
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 6-8, build. 4. First Pavlov St.-Petersburg I.P. Pavlov State Medical University, Department of obstetrics, gynecology and neonatology. Phone: 8(931)2234093; E-mail rinattmr@gmail.com

Проф. Беженарь Виталий Фёдорович, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корп. 4. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, руководитель клиники акушерства и гинекологии, заведующий кафедрами акушерства, гинекологии и неонатологии; акушерства, гинекологии и репродуктологии. Тел.: (812)338-67-15, E-mail: bez-vitaly@yandex.ru
Vitaliy F. Bezhenar, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 6–8, build. 4. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, head of clinic of obstetrics and gynecology, head of department of obstetrics, gynecology and neonatology, head of department of obstetrics, gynecology and reproductology. Phone: (812)3386715, E-mail: bez-vitaly@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. акад. И.П. Павлова, директор НИИ нефрологии, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой. Тел.: (812)338-69-01, E-mail: smirnov@nephrolog.ru
Alexey V. Smirnov, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, director of the scientific research institute of nephrology, head of department of propaedeutics of internal diseases. Phone: (812)338-69-01, E-mail: smirnov@nephrolog.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 29.11.2018
Принята в печать: 17.01.2019
Article received: 29.11.2018
Accepted for publication: 17.01.2019

© К.А. Вишневский, Е.В. Фролова, О.М. Домашенко, Т.В. Прошина, О.В. Макарова, А.Ш. Румянцев, А.Ю. Земченков, 2019
УДК 616.5-008.921 : 575.1-07(470.2)
Для цитирования: Вишневский К.А., Фролова Е.В., Домашенко О.М., Прошина Т.В., Макарова О.В., Румянцев А.Ш., Земченков А.Ю. Скрининг-диагностика болезни Фабри среди пациентов с хронической болезнью почек в Северо-Западном регионе России. Нефрология 2019; 23 (1): 51–59. DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-1-51-59
For citation: Vishnevskii K.A., Frolova E.V., Domashenko O.M., Proshina T.V., Makarova O.V., Rumyantsev A.Sh., Zemchenkov A.Yu. Screening diagnostics of Fabry disease among patients with chronic kidney disease in the North-Western region of Russia. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (1): 51–59 (In Rus.). DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-1-51-59

К.А. Вишневский[*1], *Е.В. Фролова*[1], *О.М. Домашенко*[1], *Т.В. Прошина*[1], *О.В. Макарова*[2], *А.Ш. Румянцев*[3,4], *А.Ю. Земченков*[5,6]

СКРИНИНГ-ДИАГНОСТИКА БОЛЕЗНИ ФАБРИ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ РЕГИОНЕ РОССИИ

[1]Отделение хронического гемодиализа Городской больницы №15, Санкт-Петербург; [2]Центр амбулаторного гемодиализа «Б. Браун Авитум Руссланд Клиникс», Невский нефрологический центр, Санкт-Петербург; [3]кафедра факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного университета; [4]кафедра пропедевтики внутренних болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; [5]кафедра внутренних болезней и нефрологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; [6]кафедра нефрологии и диализа Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

K.A. Vishnevskii[*1], *E.V. Frolova*[1], *O.M. Domashenko*[1], *T.V. Proshina*[1], *O.V. Makarova*[2], *A.Sh. Rumyantsev*[3,4], *A.Yu. Zemchenkov*[5,6]

SCREENING DIAGNOSTICS OF FABRIC DISEASE AMONG PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE IN THE NORTH-WESTERN REGION OF RUSSIA

[1]Hemodialysis unit City Hospital №15, Saint-Petersburg; [2]Outpatient hemodialysis center "B. Brown Avitum Russland Clinics", Nevsky Nephrology Center, Saint-Petersburg; [3]Department of Faculty Therapy, Saint-Petersburg State University; [4]Department of Propedeutics of Internal Diseases, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University; [5]Department of internal diseases and nephrology North-Western I.I.Mechnikov State medical university, Saint-Petersburg; [6]Department of Nephrology and dialysis, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: Болезнь Фабри (БФ) – прогрессирующее полиорганное заболевание, ведущее к развитию сердечно-сосудистых, цереброваскулярных осложнений, прогрессированию почечной недостаточности. Неспецифичность клинических признаков часто приводит к поздней диагностике БФ, что обуславливает высокую диагностическую ценность скрининга в группах высокого риска, особенно среди пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). По результатам программ скрининга во многих странах средняя распространенность БФ среди пациентов с ХБП составляет около 0,26 %. Целью этого исследования было исследование распространенности ФД у пациентов с ХБП в Северо-Западном регионе Российской Федерации. *ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:* В проспективном исследовании определена активность α-галактозидазы А (α-Gal A) в высушенных пятнах крови у 1835 пациентов с ХБП С1–5д (15 % – додиализные пациенты), 74 % мужчин, средний возраст 55 ± 12 лет. Обследование проводилось независимо от пола, возраста и первичного диагноза. Активность α-Gal A более 1,89 мкмоль/л/ч считалась нормальной. В случае выявления сниженной активности фермента выполнялся анализ мутации гена GLA. *РЕЗУЛЬТАТЫ*: Средний уровень α-Gal A составил 5,39 ± 2,69 мкмоль/л/ч. Активность α-Gal A была достоверно выше у пациентов с додиализными стадиями ХБП по сравнению с пациентами, получавшими диализ (7,5 ± 3 против 4,3 ± 2,3 мкмоль/л/ч, p <0,001), а также у мужчин выше, чем в женщин (5,9 ± 3,4 против 3,4 ± 2,3 мкмоль/л/ч, p <0,001). Снижение активности α-Gal A было обнаружено у 6 пациентов, из которых 3 имели мутации гена GLA (c.427G> A, c.818T> C, c.895G> C). Один пациент (c.508G>T) на момент скрининга имел подтвержденную БФ и получал фермент-замещающую терапию. Все выявленные больные были мужчинами, постоянно получали терапию гемодиализом. Таким образом, распространенность БФ у пациентов с ХБП С5д составила 1:392 (0,26%). Обследование родственников позволило выявить БФ в двух дополнительных случаях. *ЗАКЛЮЧЕНИЕ:* Распространенность БФ в обследованной группе пациентов с ХБП в Северо-Западном регионе Российской Федерации не отличается от среднего мирового уровня. Во всех случаях БФ не была своевременно диагностирована, что привело к тяжелому полиорганному повреждению и отсрочке начала ферментной заместительной терапии. Таким образом, скрининг БФ необходим на ранних стадиях ХБП.

Ключевые слова: Болезнь Фабри, хроническая болезнь почек, скрининг

*Вишневский К.А. 191104, Россия, Санкт-Петербург, Авангардная ул., д. 4. Тел.: (812) 736-93-42. E-mail: hd15gb@mail.ru

ABSTRACT
Fabry disease (FD) is a progressive multi-organ disease leading to the development of cardiovascular and cerebrovascular complications and progression of renal failure. Nonspecificity of clinical signs often leads to late diagnosis of the FD that causes high diagnostic relevance of screening in high risk groups, particularly among patients with chronic kidney disease (CKD). According to the results of screening programs in many countries, the average prevalence of FD among patients with CKD is about 0.26%. *THE AIM* of this study was to investigate the prevalence of FD in patients with CKD in the northern west region of Russian Federation. *PATIENTS AND METHODS*. This prospective study assessed α-galactosidase A (α-Gal A) activity in dried blood spots in 1835 stage 1-5 CKD (85% – dialysis, 15% – pre-dialysis) patients, 74% males, mean age 55±12 years. The survey was carried out regardless of gender, age and primary diagnosis leading to CKD. The activity of α-Gal A more than 1.89 umol/l/hr was considered as normal. In the case of identifying the decreased activity of the enzyme the diagnosis was confirmed by GLA gene mutation analysis. *RESULTS.* The average level of α-Gal A was 5.39±2.69 umol/l/h. The level of α-Gal A was significantly higher in patients with pre-dialysis stages of CKD compared with patients receiving dialysis (7.5±3 vs 4.3±2.3 umol/l/h, p<0.001) as well as in males higher than in females (5.9±3.4 vs 3.4±2.3 umol/l/h, p <0.001). The decrease in α-Gal A activity was detected in 6 patients, of which 3 had the GLA gene mutations (c.427G>A, c.818T>C, c.895G>C). One patient (p.508G> T) had a confirmed FD and received an enzyme-replacement therapy at the time of screening. All patients with identified FD were males treated by hemodialysis. Thus, the prevalence of FD in patients with CKD C5d was 1:392 (0.26%). A survey of relatives revealed the disease in two additional cases. *CONCLUSION.* The prevalence of Fabry disease in selected CKD patients of northern west region of Russian Federation is in the mean worldwide range. In all cases, the FD was not timely diagnosed, leading to serious organ damage and delaying the onset of enzyme replacement therapy. Thus, the screening of FD is necessary at the early stages of CKD.

Keywords: Fabry disease, chronic kidney disease, screening

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Фабри (БФ) является прогрессирующим полиорганным заболеванием, обусловленным врожденным дефектом гена лизосомального фермента α-галактозидазы А (α-Gal A), принимающим участие в метаболизме гликосфинголипидов. Дефицит α-Gal A приводит к прогрессивному накоплению глоботриаозилцерамида (Gb3) в лизосомах различных типов клеток (эндотелиальные клетки капилляров, клетки почек, сердца, нервные клетки) [1]. Накопление гликосфинголипидов ведет к необратимым фиброзным изменениям в органах-мишенях, развитию сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений, прогрессированию почечной недостаточности. Ввиду сцепленности наследования БФ с Х-хромосомой, у мужчин изменение гена α-Gal A практически всегда приводит к прогрессивному развитию данной болезни накопления, в то время как у женщин дефект гена α-Gal A может обусловить клинические проявления заболевания только вследствие инактивации Х-хромосомы [2]. Ранние характерные симптомы заболевания, такие как ангиокератомы, акропарастезии, гипогидроз, нейропатическая боль, желудочно-кишечные симптомы, обычно проявляются уже в детском возрасте [3]. В дальнейшем в зависимости от фенотипа болезни наблюдается преимущественное поражение сердечно-сосудистой, центральной нервной системы, почек или сочетанное поражение органов-мишеней [4]. Типичные проявления БФ в зависимости от возраста пациентов представлены в табл. 1.

Следует отметить, что нарушение функции почек, вплоть до развития диализ-зависимой стадии хронической болезни почек (ХБП С5д), наблюдается у большинства пациентов с БФ, что обуславливает высокую настороженность в отношении данного заболевания среди пациентов с ХБП, в особенности молодого возраста (до 40 лет) и с морфологически не верифицированной почечной патологией [6]. Ранние признаки поражения почек при БФ (альбуминурия, гиперфильтрация [7]) не являются специфичными и позволяют заподозрить заболевание только при наличии совокупности симптомов. Специфичным критерием в этом случае является определение уровня Gb3 в моче, однако выполнение данного исследования также подразумевает наличие других симптомов БФ и требует участия специальной лаборатории.

Такие факторы, как неспецифичность большинства симптомов БФ, сложности в диагностике и дифференциальной диагностике, а также низкая осведомленность специалистов о характерных признаках болезни, обуславливают тот факт, что БФ редко de novo выявляется на ранних этапах заболевания. Часто наиболее эффективным методом выявления заболевания является скрининг-диагностика в группах высокого риска, в частности среди пациентов, уже получающих заместительную почечную терапию ввиду необратимой утраты функции почек. Более того, согласно рекомендациям European Renal Best Practice, у многих пациентов такая диагностика необходима: «*…В нефрологических клиниках рекомендуется скрининг-диагностика болезни Фабри у пациентов, причина развития хронической болезни почек которых неизвестна: у мужчин моложе 50 лет и женщин любого возраста. У мужчин скрининг может быть выполнен путем измерения актив-*

Таблица 1 / Table 1

Проявления болезни Фабри (адаптировано из Schiffmann R. et al., 2017) [5]

Manifestations of Fabry disease (adapted from Schiffmann R. et al, 2017) [5]

Возраст	Симптомы
Детство и юность (≤16 лет)	• Акропарастезии / болевые кризы: хронические или эпизодические ощущения жжения в ладонях рук и/или подошвах ног, усугубляется при изменениях температуры, лихорадке, стрессе, физических упражнениях • Ангиокератомы: небольшие темно-красные папулы на ягодицах, гениталиях, внутренних поверхностях бедер, спине, полости рта • Офтальмологические аномалии: воронковидная кератопатия (полосовидные помутнения роговицы), двустороннее помутнение задней капсулы хрусталика (катаракта Фабри), извилистые сосудистые поражения сетчатки и конъюнктивы, аневризматические расширения вен • Нейросенсорная потеря слуха • Гипогидроз или ангидроз • Альбуминурия • Неспецифические желудочно-кишечные симптомы • Слабость, повышенная утомляемость
Ранний зрелый возраст (17–30 лет)	• Распространение ангиокератом • Высокая альбуминурия (> 1 г / 24 ч) • Отеки или лимфедема • Лихорадка • Гипогидроз или ангидроз • Лимфаденопатия • Нарушение термочувствительности • Диарея, боли в животе • Сердечно-сосудистые симптомы: брадикардия, укороченный интервал PR, гипертрофия левого желудочка, нарушения проводимости
Поздний зрелый возраст (> 30 лет)	• Сердечно-сосудистые заболевания: гипертрофия левого и правого желудочков, аномалии клапанов сердца, аритмии, внезапная сердечная смерть, стенокардия, диастолическая сердечная недостаточность, необходимость трансплантации сердца • Хроническая болезнь почек, включая диализ-зависимую стадию хронической болезни почек или необходимость трансплантации почек • Инсульт или транзиторные ишемические атаки • Глухота

ности α-галактозидазы А в плазме, лейкоцитах или по методу сухого пятна крови». [8]

Программы скрининг-диагностики БФ среди пациентов, получающих программный гемодиализ, успешно были выполнены во многих странах и позволили не только выявить заболевание у больных, уже имеющих органные поражения в виде ХБП, но и диагностировать БФ у родственников пациентов, часто еще не имевших выраженных симптомов болезни [9]. Высокая актуальность сринига также обусловлена тем, что выявление БФ на любом этапе заболевания позволяет назначить специфическую фермент-замещающую терапию (агалсидаза-α или -β) и значительно снизить темпы прогрессирования болезни.

Распространенность БФ в общей популяции различных стран значительно варьирует: от 1 на 3100 человек до 1 на 117000 человек [10]. Существенно различаются и результаты скрининговых исследований среди пациентов с ХБП С5д в разных странах, что не позволяет однозначно определить распространенность БФ в этой нозологической группе. В представленных на текущий момент работах распространенность БФ среди пациентов с ХБП С5д составляла от 0 до 1,17 % (табл. 2). С учетом различий в дизайнах исследований, характеристиках пациентов и методах скрининга совокупный анализ данных не может являться полностью корректным, однако с известным допущением можно определить что среди скринированных пациентов с ХБП распространенность БФ составляет около 0,26 %, или 1 случай на 378 пациентов.

В недавно опубликованной работе С.В. Моисеева и соавт. (2017) скрининг-диагностика БФ была выполнена среди 5572 пациентов, получающих постоянную терапию диализом в России [12]. Учитывая число обследованных, данный скрининг можно считать самым крупным в мире на момент публикации материала. Однако следует отметить, что в формате описанного в данной статье скрининга, кроме больных с ХБП С5д, определение активности α-Gal A выполнялось также пациентам с додиализными стадиями ХБП. Кроме того, ввиду скудности клинических данных, скринируемых по причине отсутствия требований к анамнезу заболевания, или клинической картины на этапе лаборатории, нельзя исключить вероятности попадания в эту же выборку пациентов неврологического и кардиологического профиля без признаков ХБП. Тем не менее, по результатам данной работы БФ была диагностирована у 20 па-

циентов с ХБП С5д, распространенность заболевания по данным авторов составила 0,36 %.

Таким образом, по результатам скрининг-исследований в различных странах мира, в том числе в России, можно с уверенностью сказать, что встречаемость БФ среди пациентов с ХБП значительно выше, чем в общей популяции. Целью данной работы было уточнение распространенности БФ среди пациентов с различными стадиями ХБП в Северо-Западном регионе Российской Федерации.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование были включены 1835 пациентов с ХБП из различных диализных и нефрологических центров Северо-Западного региона РФ (Республика Коми, Мурманск, Вологда, Череповец, Архангельск, Псков, Санкт-Петербург). Обследование выполнялось вне зависимости от пола, возраста и основного диагноза, приведшего к ХБП. Оценка активности α-Gal A выполнялась по методу тандемной масс-спектрометрии с ионизацией распылением в высушенных каплях крови, в аккредитованных лабораториях (Научный центр здоровья детей, лабораторный отдел НИИ педиатрии, лаборатория молекулярной генетики и клеточной биологии, Москва или ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва). Нормальной считалась активность фермента более 1,89 мкмоль/л/ч (0,8–15 мкмоль/л/ч). Одинаковое значение «отсечки» использовалось для женщин и мужчин. При выявлении снижения активности α-Gal A в той же лаборатории выполнялся анализ мутации гена GLA методом прямого автоматического секвенирования (экзоны 1–7 гена GLA, а также прилегающие интронные области). При обследовании членов семьи больных с БФ одновременно проводился как ферментативный, так и генетический анализ, учитывая более высокую вероятность заболевания и тот факт, что ферментативная активность может быть нормальной у женщин с БФ.

На поздних этапах скрининга у ряда пациентов, помимо исследования активности α-Gal A, также выполнялось количественное определение глоботриазилсфингозина (Lyso-Gb3). «Положительным» являлось выявление повышения Lyso-Gb3 более 5,0 нг/мл. Однако с учетом относительно небольшого числа выполненных анализов Lyso-Gb3 эти данные в приведенном анализе не учитывались.

Таблица 2 / Table 2

Общие данные по скрининг-исследованиям БФ среди больных с ХБП в различных странах (адаптировано из Trachoo O. et al., 2017) [11])

General data on screening studies of BF among patients with CKD in various countries (adapted from Trachoo O. et al., 2017) [11]

Страна	Пол	Число пациентов	Выявлено случаев БФ	Распространенность (%)	Ссылка
Япония	М и Ж	722	2	0,28	Utsumi et al., 2000
Япония	М	514	6	1,17	Nakao et al., 2003
Голландия	М	508	1	0,2	Linthorst et al., 2003
Австрия	М и Ж	2480	4	0,16	Kotanko et al., 2004
Франция	М и Ж	106	1	0,94	Bekri et al., 2005
Япония	М	450	1	0,22	Ichinose et al., 2005
Япония	М и Ж	696	5	0,72	Tanaka et al., 2005
Чехия	М и Ж	3370	5	0,15	Merta et al., 2007
Литва	М	536	0	0	Maslauskiene et al., 2007
Канада	М	499	0	0	Andrade et al., 2008
Бразилия	М	558	2	0,36	Porsch et al., 2008
Голландия	М и Ж	922	3	0,33	Terryn et al., 2008
Испания	М и Ж	911	5	0,55	Gaspar et al., 2010
Англия	М	155	0	0	Wallin et al., 2011
Япония	М и Ж	933	3	0,32	Nishino et al., 2012
Япония	М	1080	2	0,19	Doi et al., 2012
Турция	М	808	2	0,25	Kalkan Ucar et al., 2012
Япония	М	1453	3	0,21	Maruyama et al., 2013
Турция	М и Ж	1136	2	0,18	Okur et al., 2013
Ливан	М	275	0	0	Kabalan et al., 2013
Испания	М и Ж	3650	11	0,3	Hererra and Miranda, 2014
Тайланд	М и Ж	142	0	0	Trachoo et al., 2017
Итого		**21904**	**58**	**0,26**	

Диапазон нормальных значений α-Gal A и Lyso-Gb3 был предоставлен соответствующими лабораториями согласно используемым анализаторам и реактивам.

Статистический анализ выполняли с использованием пакета прикладных статистических программ «SPSS 17.0, SPSS Ink» (США). Применяли стандартные методы описательной статистики: вычисление средних значений и стандартного отклонения (X±σ). Достоверность различий количественных параметров определяли с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Достоверными считали различия при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациентов, принявших участие в скрининге, составил 55 ± 12 лет, большинство (74 %) – мужского пола. 269 пациентов (15 % от общего числа) имели додиализные стадии ХБП. По результатам обследования средний уровень α-Gal A в когорте составил 5,39 ± 2,69 мкмоль/л/ч. Активность α-Gal A у додиализных пациентов была достоверно выше (7,5 ± 3 мкмоль/л/ч), чем у больных, получающих постоянную ЗПТ (4,3 ± 2,3 мкмоль/л/ч, $p<0,001$). Также были выявлены достоверно более высокие значения α-Gal A у мужчин (5,9 ± 3,4 мкмоль/л/ч) по сравнению с женщинами (3,4±2,3 мкмоль/л/ч, $p<0,001$).

Снижение активности α-Gal A было выявлено у 6 пациентов, постоянно получавших ЗПТ. При генетическом исследовании у одного пациента обнаружен полиморфизм (c.-10C>T—c.640-16A>G—c.1000-22C>T – гемизигота, гаплотип, описанный у пациентов с фенотипическими проявлениями БФ [13]). Еще у двух пациентов при дальнейшем генетическом обследовании не было выявлено изменений, характерных для БФ. При генетическом обследовании троих пациентов выявлена ранее не диагностированная БФ (c.427G>A, c.818T>C, c.895G>C). Для валидного расчета распространённости заболевания в выбранном регионе в анализ был включен один больной с ХБП С5д с ранее диагностированной БФ с назначенной фермент-замещающей терапией (c.508G>T). Ввиду отсутствия положительных результатов среди пациентов с додиализными стадиями ХБП, расчет распространенности БФ касался только больных с ХБП С5д (n=1566). Таким образом, распространенность БФ в изученной когорте больных составила 0,26 % (1/392).

Сводная информация по выявленным случаям БФ представлена в табл. 3. Пациент № 3 на момент выполнения скрининга длительно получал фермент-замещающую терапию, среди родственников мутация была выявлена еще в одном случае. Пациент № 4 от фермент-замещающей терапии категорически отказался, среди родственников новых случаев БФ выявлено не было.

Мы приводим более подробное описание двух клинических случаев (пациенты № 1 и 2) выявления БФ:

Больной Е., 1987 г.р., с детства предъявлял жалобы на низкое потоотделение, плохо переносил жару (повышение температуры тела до 38 °С). С 9 лет беспокоили боли в кистях и стопах без видимой причины, продолжавшиеся до 1 нед и возникавшие один раз в 2–3 мес. Прием нестероидных противовоспалительных средств не помогал. С 10 лет отмечались задержка роста, изменения черт лица. С этого же момента – изменения в анализах мочи (протеинурия), поставлен диагноз: врожденная дисплазия почек. С 14 лет – снижение функции почек, артериальная гипертензия, анемия. Ввиду прогрессивного снижения функции почек, в 16 лет начата постоянная заместительная почечная терапия гемодиализом.

В 25 лет – повторные судорожные приступы, поставлен диагноз эпилепсии, назначена терапия трилептал, после чего приступы не беспокоили. По результатам ЭКГ – признаки выраженной гипертрофии миокарда левого желудочка. При эхокардиографии и МРТ сердца выявлено утолщение миокарда задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки до 14–15 мм. МРТ головного мозга – мелкая кавернома в левой центральной доле.

В 28 лет при скрининге выявлено снижение активности α-Gal A (0,93 мкмоль/л/ч) и мутация гена GLA (c.818T>C), установлен диагноз: болезнь Фабри (му-

Таблица 3 / Table 3

Информация по выявленным случаям БФ

Information on identified cases of CF

№	Возраст, лет	Диагноз	Длительность ЗПТ на момент выявления БФ, лет	Активность α-Gal A, мкмоль/л/ч	Мутация гена GLA
1	28	Врожденная дисплазия почек	16	0,93	c.818T>C
2	35	Хронический нефритический синдром – неуточненное изменение	7	1,14	c.427G>A
3	29	Хронический гломерулонефрит	2	0,84	c.508G>T
4	68	Нефросклероз	1	1,04	c.895G>C

тация в гене GLA, снижение активности α-Gal A) с поражением почек (ХБП С5д, гемодиализ с 2003 г.), периферической нервной системы (акропарастезии), сердца (концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка), гипогидрозом. При консультации окулистом вортексная кератопия не обнаружена. Назначена фермент-замещающая терапия: агалсидаза-альфа («Реплагал») в дозе 0,2 мг/кг 1 раз в 2 нед после сеанса гемодиализа. При обследовании родственников новых подтвержденных случаев БФ не выявлено.

Больной П., 1980 г.р. Подробное выяснение анамнеза заболевания и жизни затруднено ввиду интеллектуально-мнестических изменений. Терапия гемодиализом начата в 2009 году, основной диагноз – хронический нефритический синдром – неуточненное изменение. С 2005 года – эпилептическая болезнь, состоит на учете у эпилептолога. С противосудорожной целью постоянно назначен депакин, который принимает нерегулярно. На фоне нерегулярного приема депакина увеличилась судорожная активность, частота приступов достигает до 3 раз/нед в ходе процедуры ГД, о приступах в домашних условиях не сообщает. На фоне частых судорожных припадков произошли изменения личности: агрессия, расторможенность в поведении, снижение критики к своему состоянию, к окружающим. Дважды за период 2013–2015 гг. госпитализации в психоневрологический диспансер. В ходе госпитализации была суицидная попытка. Продолжает принимать противосудорожную, седативную терапию. По результатам ЭКГ – выраженная гипертрофия левого желудочка с дистрофией миокарда.

В 35 лет при скрининге выявлено снижение активности α-Gal A (1,14 мкмоль/л/ч) и мутация гена GLA (c.427G>A), установлен диагноз: болезнь Фабри (мутация в гене GLA, снижение активности α-Gal A) с поражением почек (ХБП С5д, гемодиализ с 2009 г.), центральной нервной системы (эпилептическая болезнь), сердца (концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка). При дальнейшем обследовании родственников у матери пациента П., 1961 года рождения, выявлена мутация c.427G>A в гетерозиготном состоянии, приводящая к аминокислотной замене p.Ala143Thr. Фермент-замещающая терапия не назначена ввиду выраженных интеллектуально-мнестических изменений и низкой комплаентности больного.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основными результатами данного исследования можно считать следующие:

1. Распространенность болезни Фабри в изученной когорте больных ХБП С5д в Российской Федерации составила 0,26 % (1/392).

2. Определение активности α-Gal A в формате скрининга в группах высокого риска является эффективным способом выявления БФ.

3. Во всех случаях БФ не была своевременно диагностирована, что привело к тяжелым органным поражениям и отсрочке начала фермент-замещающей терапии.

Распространенность болезни Фабри по результатам скрининг-обследования в различных странах варьирует в широких приделах, что, однако, говорит скорее о эффективности определенного дизайна и методов исследования, чем о какой-либо эндемичности заболевания [11]. По результатам нашего исследования распространённость БФ в исследованной когорте в Российской Федерации составила 0,26 %, что достоверно не отличается от средних значений по результатам скрининга в других станах. В одном из выявленных по результатам скрининга случае пациенту была начата фермент-замещающая терапия Агалсидазой-альфа (Реплагал), что способствует замедлению накопления гликосфинголипидов и улучшает долгосрочный прогноз при БФ. Несмотря на то, что функция почек у данного пациента безвозвратно утрачена, назначение фермент-замещающей терапии в этом случае принципиально с позиции профилактики жизнеугрожающих сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений [14]. Кроме того, с учетом молодого возраста больного наличие диализной стадии ХБП ставит актуальный вопрос о трансплантации почки, результаты которой могут принципиально зависеть от проводимой фермент-замещающей терапии как профилактике рецидивов заболевания в трансплантате [15].

Часто диагноз болезнь Фабри ставится с опозданием, что подтверждают как данные нашего исследования, так и данные регистра БФ [9]. В двух описанных ранее случаях исходный диагноз не был подтвержден морфологически. К моменту выявления БФ оба пациента длительно получали заместительную почечную терапию, имели осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы (ГЛЖ), а также центральной нервной системы (эпилептическая болезнь). Таким образом, несвоевременное выявления БФ привело к развитию тяжелого полиорганного поражения.

Следует отметить, что в обоих случаях симптомы заболевания не были ярко специфичными и заподозрить БФ на ее ранних этапах было затруднительно. Тем более актуальным представляется скрининг-обследование на БФ больных с ХБП на самых ранних этапах развития заболевания. В нашем исследовании была убедительно продемонстрирована эффективность скрининга БФ с определением активности α-Gal A по методу «сухого пятна» у пациентов, получавших постоянную терапию гемодиализом. Во многих работах, связанных с выявлением БФ в группах высокого риска,

данный метод зарекомендовал себя положительно, как оправданный с позиции «затраты–эффективность», простой в выполнении, не требующий особых условий при транспортировке в лабораторию [16].

Необходимо подчеркнуть, что проблема скрининга БФ в группах высокого риска не ограничивается обследованием пациентов с ХБП. Полиорганный характер заболевания обуславливает различные фенотипические варианты течения, при которых манифестация болезни может проявиться в виде жизнеугрожающих сердечно-сосудистых или цереброваскулярных событий. Тот факт, что основная масса работ по скринингу БФ выполнена именно среди пациентов с ХБП, объясняется лишь тем, что при адекватной заместительной почечной терапии больные с БФ имеют относительно удовлетворительный прогноз для длительного лечения, а также сравнительной простотой в скрининге среди больных, регулярно посещающих процедуры гемодиализа. Однако наличие данных о выявлении БФ, как причине криптогенных инсультов [17], инфарктов и гипертрофической кардиомиопатии [18], рассеянного склероза [19], в особенности – у пациентов молодого возраста, обуславливает необходимость более широкого подхода в отношении выполнения программ скрининга в группах высокого риска по БФ.

В нашем исследовании имели место два основных ограничения. Во-первых, скрининг больных женского пола производился по стандартной методике с определением активности α-Gal A по методу «сухого пятна», в то время как, согласно рекомендациям European Renal Best Practice, «…У женщин необходимо проводить генетический анализ мутаций, так как исключительно измерение активности фермента может давать ложноотрицательный результат у более чем одной трети общего числа пациенток с болезнью Фабри» [8]. Кроме того, согласно некоторым недавним работам [20, 21], по сравнению с определением активности α-Gal A большей чувствительностью и специфичностью в отношении скрининг-выявления БФ, в том числе среди женщин, обладает методика количественного определения глоботриазилсфингозина (Lyso-Gb3), анализ которого производился лишь на поздних этапах скрининга. Таким образом, мы не исключаем возможности ложноотрицательных результатов в скринированной группе женского пола и необходимости дальнейшего их генетического обследования.

Вторым существенным ограничением может являться использование уровней скрининговой «отсечки» (cutoff) α-Gal A и Lyso-Gb3 исходно соответствующих диапазону нормальных значений, предоставленных соответствующими лабораториями [активность фермента более 1,89 мкмоль/л/ч (0,8–15 мкмоль/л/ч), концентрация Lyso-Gb3 более 5,0 нг/мл]. В некоторых ранних работах использовались более низкие значение cutoff α-Gal A, такие как 1,5 мкмоль/л/ч [22, 23], и высокие значения диапазона нормы Lyso-Gb3, такие как диапазон от 3,88 до 9,87 нг/мл [24]. Согласно данным ряда недавних исследований, имеется тенденция к пересмотру уровня нормы либо к гендер-ориентированному подходу к скринингу с целью предупреждения ложноотрицательных результатов. Так, в работе Objoon Trachoo et al. (2017), в которой для выполнения скрининга использовался алгоритм диагностики БФ клиники Mayo [25], пороговыми значениями α-Gal A являлись 1,2 мкмоль/л/ч для мужчин и 2,8 мкмоль/л/ч для женщин [11]. В то же время, в работе Hiroki Maruyama et al. (2018) положительным считался результат определения α-Gal A меньше 4 мкмоль/л/ч и Lyso-Gb3 более 2 нг/мл [20]. Безусловно, выбор пороговых значений во многом определялся методикой, используемой в конкретной лаборатории. В большинстве скрининговых программ также учитывались вероятные популяционные вариации нормы. Полученные в нашем исследовании достоверные различия уровней α-Gal A у больных с ХБП С5д и додиализных пациентов могут говорить о необходимости дифференцированной трактовки результатов в этих группах, а различия в уровнях между мужчинами и женщинами подтверждают рекомендации Mayo по гендерным отличиям cutoff. Таким образом, мы не можем исключить ложноотрицательных результатов в процессе проведения скрининга с использованием выбранных диапазонов нормы, в особенности среди женщин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования подтверждают тот факт, что болезнь Фабри среди пациентов с ХБП С5д не является столь редким заболеванием, как в общей популяции, и подтверждают необходимость скрининга в данной когорте высокого риска. Предпочтительным является осуществление скрининг-диагностики на ранних, додиализных стадиях развития как ХБП, так и болезни Фабри.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Фомин ВВ, Пулин АА, Мухин НА. Нефропатия при болезни Фабри: возможности радикального улучшения

прогноза при орфанных заболеваниях. *Тер арх* 2013; 6: 4–9 [Fomin VV, Pulin AA, Mukhin NA. Nefropatiya pri bolezni Fabri: vozmozhnosti radikal'nogo uluchsheniya prognoza pri orfannykh zabolevaniyakh. *Ter arkh* 2013; 6: 4–9]

2. Mehta A, Beck M, Eyskens F et al. Fabry disease: a review of current management strategies. *QJM* 2010; 103(9):641–659

3. Ramaswami U, Whybra C, Parini R et al. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr* 2006; 95(1):86–92

4. Фомин ВВ, Пулин АА, Аксенова ОА и др. Тяжелое поражение подоцитов, выявленное при электронной микроскопии почечного биоптата, у пациента с болезнью Фабри без выраженных изменений мочи и почечной недостаточности. *Клин нефрол* 2012; 1: 55–58 [Fomin VV, Pulin AA, Aksenova OA i dr. Tyazheloye porazheniye podotsitov, vyyavlennoye pri elektronnoy mikroskopii pochechnogo bioptata, u patsiyenta s bolezn'yu Fabri bez vyrazhennykh izmeneniy mochi i pochechnoy nedostatochnosti. *Klin nefrol* 2012; 1: 55–58]

5. Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE et al. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017; 91(2):284–293. Doi: 10.1016/j.kint.2016.10.004

6. Ortiz A, Cianciaruso B, Cizmarik M et al. End-stage renal disease in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 769–775

7. West M, Nicholls K, Mehta A et al. Agalsidase alfa and kidney dysfunction in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1132–1139

8. Terryn W, Cochat P, Froissart R et al. Fabry nephropathy: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment by the European Renal Best Practice. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(3):505–517

9. Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR et al. Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:184–192

10. Barba-Romero MA, Rivera-Gallego A, Pintos-Morell G. Fabry disease in Spain: description of Spanish patients and a comparison with other European countries using data from the Fabry Outcome Survey (FOS). *Int J Clin Pract* 2011;65:903–910

11. Trachoo O, Jittorntam P, Pibalyart S et al. Screening of Fabry disease in patients with end-stage renal disease of unknown etiology: the first Thailand study. *J Biomed Res* 2016; 31(1):17–24 Doi: 10.7555/JBR.31.20160063

12. Моисеев СВ, Намазова-Баранова ЛС, Савостьянов КВ и др. Болезнь Фабри у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом. *Нефрология и диализ* 2017; 3:382–388 [Moiseyev SV, Namazova-Baranova LS, Savost'yanov KV i dr. Bolezn' Fabri u patsiyentov, poluchayushchikh lecheniye programmnym gemodializom. *Nefrologiya i dializ* 2017;3:382–388] Doi: 10.28996/1680-4422-2017-3-382-388

13. Bono C, Nuzzo D, Albeggiani G et al. Genetic screening of Fabry patients with EcoTILLING and HRM technology. *BMC Res Notes* 2011; 4:323. Doi: 10.1186/1756-0500-4-323

14. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M et al. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med* 2006; 8(9): 539–548

15. Niaudet P. Living donor kidney transplantation in patients with hereditary nephropathies. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6(12): 736–743

16. Chamoles NA, Blanco M, Gaggioli D. Fabry disease: enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper. *Clin Chim Acta* 2001; 308(1-2): 195–196

17. Shi Q, Chen J, Pongmoragot J et al. Prevalence of Fabry disease in stroke patients – a systematic review and metaanalysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23(5): 985–992

18. Seo J, Kim M, Hong GR et al. Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a practical approach to diagnosis. *J Hum Genet* 2016; 61(9): 775–780

19. Saip S, Uluduz D, Erkol G. Fabry disease mimicking multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2007; 109(4): 361–363

20. Maruyama H, Miyata K, Mikame M et al. Effectiveness of plasma lyso-Gb3 as a biomarker for selecting high-risk patients with Fabry disease from multispecialty clinics for genetic analysis. *Genet Med* 2018; 15. Doi: 10.1038/gim.2018.31. [Epub ahead of print]

21. Ouyang Y, Chen B, Pan X et al. Clinical significance of plasma globotriaosylsphingosine levels in Chinese patients with Fabry disease. *Exp Ther Med* 2018;15(4):3733–3742. Doi: 10.3892/etm.2018.5889. Epub 2018 Feb 26

22. Kotanko P, Kramar R, Devrnja D et al. Results of a nationwide screening for Anderson-Fabry disease among dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(5):1323–1329

23. Merta M, Reiterova J, Ledvinova J et al. A nationwide blood spot screening study for Fabry disease in the Czech Republic haemodialysis patient population. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(1):179–186

24. Kim JY, Hyun YY, Lee JE et al. Serum globotriaosylceramide assay as a screening test for fabry disease in patients with ESRD on maintenance dialysis in Korea. *Korean J Intern Med* 2010;25(4):415–421. Doi: 10.3904/kjim.2010.25.4.415. Ep

25. https://www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog/Clinical+and+Interpretive/89407

Сведения об авторах:

Вишневский Константин Александрович, канд. мед. наук
198205, Россия, Санкт-Петербург, ул. Авангардная, д. 4. Городская больница №15, заведующий отделением хронического гемодиализа; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812)736-93-42, E-mail: hd15gb@mail.ru
Konstantin A. Vishnevskii, PhD
198205, Russian Federation, St.-Petersburg, Avangardnaya str. 4, City hospital №15, head of hemodialysis unit; 197022, Russian Federation, St.-Petersburg, L`va Tolstogo str. 17, First Saint-Petersburg I.P. Pavlov State medical university, propedeutics of internal diseases chair. Phone: (812)7369342, E-mail: hd15gb@mail.ru

Фролова Екатерина Валентиновна
198205, Россия, Санкт-Петербург, ул. Авангардная, д. 4. Городская больница №15, отделение хронического гемодиализа. Тел.: (812)736-93-42, E-mail: ekat_frolova@mail.ru
Ekaterina V. Frolova
198205, Russian Federation, St.-Petersburg, Avangardnaya str. 4, City hospital №15, hemodialysis unit. Phone: (812)7369342, E-mail: ekat_frolova@mail.ru

Домашенко Ольга Михайловна
198205, Россия, Санкт-Петербург, ул. Авангардная, д. 4. Санкт-Петербургское Городское Бюджетное Учреждение Здравоохранения «Городская больница №15», отделение хронического гемодиализа. Тел.: (812)736-93-42, E-mail: Dr-dialis@mail.ru
Olga M. Domashenko
198205, Russian Federation, St.-Petersburg, Avangardnaya str. 4, City hospital №15, hemodialysis unit. Phone: (812)7369342, E-mail: Dr-dialis@mail.ru

Прошина Татьяна Викторовна
191104, Россия, Санкт-Петербург, ул. Жуковского, д. 1. Городской Нефрологический Центр. Тел.: (812)275-73-37, E-mail: litle84@yandex.ru
Tatyana V. Proshina
191104, Russian Federation, St.-Petersburg, Zhukovsky str, 1, City Nephrology Center. Phone: (812)275-73-37, E-mail: litle84@yandex.ru

Макарова Оксана Валерьевна
193318, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бадаева, д. 1, корп. 1, лит А. Центр амбулаторного гемодиализа «Б. Браун Авитум Руссланд Клиникс», Невский нефрологический центр. Тел.: (812) 640-13-04, E-mail: boicova_oksana@mail.ru
Oksana V. Makarova
193318, Russian Federation, St.-Petersburg, Badaeva str, 1/1, Lt A, Outpatient hemodialysis center "B. Brown Avitum Russland Clinics", Nevsky Nephrological Center, Phone: (812) 640-13-04, E-mail: boicova_oksana@mail.ru

Проф. Румянцев Александр Шаликович, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7/9. Кафедра факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного университета. Тел.: (812)234-01-65, E-mail: rash.56@mail.ru
Alexander S. Rumyantsev, MD, PhD, DMedSci
197022, Russian Federation, St.-Petersburg, L`va Tolstogo str. 17, First Saint-Petersburg I.P. Pavlov State medical university, propedeutics of internal diseases chair; 199034, Russian Federation, St.-Petersburg, Universitetskaya emb. 7/9, Department of Faculty therapy St. Petersburg University, Phone: (812)2340165, E-mail: rash.56@mail.ru

Земченков Александр Юрьевич, канд. мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, доцент кафедры нефрологии и диализа; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, доцент кафедры внутренних болезней и нефрологии. Тел.: (812)275-73-28, E-mail: kletk@inbox.ru
Alexander Y. Zemchenkov, PhD
197022, Russian Federation, St.-Petersburg, L`va Tolstogo str. 17, First Saint-Petersburg I.P. Pavlov State medical university, nephrology and dialysis chair; 191015, Russian Federation, St.-Petersburg, Kirochnaya str. 41, North-Western I.I.Mechnikov State medical university, internal diseases and nephrology chair. Phone: (812)2757328, E-mail: kletk@inbox.ru.

Конфликт интересов

Вишневский К.А. участвует в научных, исследовательских и образовательных проектах, поддерживаемых компанией «Шайер».

Поступила в редакцию: 10.12.2018
Принята в печать: 17.01.2019
Article received: 10.12.2018
Accepted for publication: 17.01.2019

© А.Р. Волкова, О.Д. Дыгун, И.М. Абрамова, Е.В. Нечаева, О.В. Галкина, Л.А. Белякова, 2019
УДК[616.61`-036.12-06 : 616.441] : 615.859 (470.2)
Для цитирования: Волкова А.Р., Дыгун О.Д., Абрамова И.М., Нечаева Е.В., Галкина О.В., Белякова Л.А. Дисфункция щитовидной железы при хронической болезни почек. Нефрология 2019; 23 (1): 60–66. DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-1-60-66
For citation Volkova A.R., Dygun O.D., Abramova I.M., Nechaeva E.V., Galkina O.V., Belyakova L.A. Thyroid dysfunction in patients with chronic kidney disease. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (1): 60–66 (In Rus.). DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-1-60-66

А.Р. Волкова[*1], *О.Д. Дыгун*[1], *И.М. Абрамова*[1], *Е.В. Нечаева*[1], *О.В. Галкина*[2], *Л.А. Белякова*[3]

ДИСФУНКЦИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

[1]Кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия; [2]лаборатория биохимического гомеостаза Научно-исследовательского института нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия; [3]отдел фармакоэпидемиологии и биомедицинской статистики Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

A.R. Volkova[1], *O.D. Dygun*[1], *I.M. Abramova*[1], *E.V. Nechaeva*[1], *O.V. Galkina*[2], *L.A. Belyakova*[3]

THYROID DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

[1]The Faculty therapy department, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, St.-Petersburg, Russia; [2]Laboratory of biochemical homeostasis of the Scientific Research Institute of Nephrology, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, St.-Petersburg, Russia; [3]Department of Pharmacoepidemiology and Biomedical Statistics, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, St.-Petersburg, Russia

РЕФЕРАТ
Известно, что у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) часто отмечаются гипотиреоз, а также нарушение выведение йода с мочой. Высокое содержание йода в щитовидной железе и тканях приводит к нарушению синтеза и периферического метаболизма тиреоидных гормонов. В условиях гипотиреоза происходит нарушение реабсорбции натрия и воды в проксимальном канальце, увеличивается объем фильтрата. *ЦЕЛЬ:* изучить встречаемость гипотиреоза в условиях стационара у пациентов с различными стадиями ХБП. *ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.* Обследовано 953 больных клиник ПСПбГМУ (группа скрининга). Всем проводили определение ТТГ, Т4 св., сывороточного креатинина и рассчитывали СКФ по формуле CKD-EPI. Группу больных гипотиреозом составили 466 пациентов. *РЕЗУЛЬТАТЫ*. СКФ в группе скрининга и группе больных гипотиреозом коррелировала с возрастом. Гипотиреоз был ассоциирован с женским полом и старшим возрастом. В группе больных с продвинутой стадией ХБП (3Б-5) частота выявления субклинического и манифестного гипотиреоза была в 3 раза выше, чем в группе больных с нормальной СКФ (p=0,007). В группе больных гипотиреозом частота продвинутых стадий ХБП (3Б-5) была в 2 раза выше, чем в группе сравнения (p=0,02). У больных с ХБП была выявлена прямая корреляционная связь между СКФ и Т3 св. (r=0,34, p=0,02). Антитела к тиреопероксидазе были выявлены у 64 % больных с ХБП с гипотиреозом. *ЗАКЛЮЧЕНИЕ.* Для больных с ХБП характерно наличие синдрома эутиреоидной патологии (синдром «низкого Т3»). Гипотиреоз у больных с ХБП не всегда является исходом аутоиммунного тиреоидита.

Ключевые слова: гипотиреоз, хроническая болезнь почек, тиреотропный гормон гипофиза, скорость клубочковой фильтрации, синдром «низкого Т3», антитела к тиреопероксидазе

ABSTRACT
It is known that patients with chronic kidney disease (CKD) often have hypothyroidism. In patients with CKD, iodine excretion in the urine is disrupted. The high content of iodine in the thyroid gland and tissues leads to a disruption in the synthesis and peripheral metabolism of thyroid hormones. In hypothyroidism, there is a disruption of sodium and water reabsorption in the proximal tubule, the volume of the filtrate increases, the volume of the tubular apparatus overloads, and the eGFR decreases. *THE AIM:* to study the occurrence of hypothyroidism in patients with different stages of CKD, to evaluate the parameters of thyroid status and antithyroid antibodies in patients with CKD. *PATIENTS AND METHODS.* 953 patients from I.P. Pavlov SPb-SMU clinics (screening group) were examined. TSH, free T4, serum creatinine were defined and eGFR was calculated using the formula CKD-EPI in all patients. A group of patients with hypothyroidism accounted for 466 patients. Patients with a normal TSH of 0.4-2.5 mIU / L (comparison group) were selected from the screening group. *RESULTS.* eGFR in the screening group and in the group of hypothyroid patients correlated with age. Hypothyroidism was associated with female sex and older age. In the group of patients with advanced stage CKD (3B-5), the incidence of subclinical and manifest hypothyroidism was 3 times

* Волкова А.Р. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корп. 11. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой. Тел.: +7921-334-29-63; E-mail: volkovaa@mail.ru

higher than in the group with normal GFR (GFR> 90 ml / min, p = 0.007). In the group of patients with hypothyroidism, the frequency of advanced stages of CKD (3B-5) was 2 times higher than in the comparison group (p = 0.02). In patients with CKD, a direct correlation was found between GFR and free T3 (r = 0.34, p = 0.02). Thyroid peroxidase antibodies were revealed in 64% of patients with CKD with hypothyroidism. *CONCLUSION.* Hypothyroidism is associated with chronic kidney disease. For patients with CKD, there is a syndrome of euthyroid pathology ("low T3" syndrome). Hypothyroidism in patients with CKD is not always the outcome of autoimmune thyroiditis.

Keywords: hypothyroidism, chronic kidney disease, thyroid-stimulating hormone, estimated glomerular filtration rate, "low T3" syndrome, thyroid peroxidase antibody

ВВЕДЕНИЕ

Нарушение функционального состояния щитовидной железы часто выявляют у пациентов различных профилей. При этом ведущее место занимает гипотиреоз, особенно у женщин старших возрастных групп. Он является независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий. Большинство специалистов считают необходимым скрининговое определение уровня ТТГ у больных сердечно-сосудистого риска. Активно изучаются преимущества заместительной терапии гипотиреоза у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Роль дисфункции щитовидной железы в формировании и прогрессии ХБП изучена недостаточно. Большое число зарубежных эпидемиологических исследований свидетельствует о том, что у больных с ХБП часто выявляется гипотиреоз. Так, учеными США было обследовано 461607 больных с различными стадиями ХБП (от 3 до 5). По результатам исследования исходно 68,9, 25,5, 25,3 и 0,3 % больных имели 3А, 3Б, 4 и 5 стадию ХБП соответственно. На каждые 10 мл/мин/1,73 м^2 снижения СКФ риск гипотиреоза увеличивался на 18 % (ОР 1,18, 95 % ДИ 1,17–1,20; p<0,001). Было показано, что снижение СКФ на 10 мл/мин/1,73 м^2 ассоциировано с увеличением ТТГ на 0,11 мМЕ/л (95 % ДИ 0,10–0,11, p<0,001). [1]. В крупное ретроспективное когортное исследование в г. Тайпей (Япония) [2] были включены 41454 пациента старше 65 лет. Риск смерти от всех причин был увеличен в группе повышенного ТТГ (ОР 1,30; 95 % ДИ 1,00–1,69) по сравнению с референсной группой больных (средненормальный уровень ТТГ). Была выявлена высокозначимая ассоциация между повышением уровня ТТГ и смертностью от всех причин у больных старшей возрастной группы с ХБП. Тем не менее, авторы полагают, что преимущества лечения субклинического гипотиреоза у пожилых больных с ХБП требуют уточнения в хорошо спланированных рандомизированных контролируемых исследованиях. Крупные эпидемиологические исследования по изучению взаимосвязи дисфункции щитовидной железы и ХБП представлены учеными Кореи [3], Индии [4], Нидерландов [5], Китая [6], США [7,8]. Отечественных исследований по распространённости и лечебной тактике гипотиреоза у больных с ХБП не проводилось.

Как правило, первичный гипотиреоз развивается в результате исхода аутоиммунного тиреоидита. Повышение уровня ТТГ ассоциировано с повышением уровня антител к тиреоидной пероксидазе (АТ к ТПО). Известно, что АТ к ТПО обладают цитолитической активностью, в результате чего происходит уменьшение функционирующей ткани щитовидной железы, формирование фиброза. Однако у больных с ХБП механизмы формирования гипотиреоза могут быть другими [9–11]. В условиях ХБП нарушается экскреция йода с мочой, и большие концентрации йода накапливаются в тканях, в том числе и в самой щитовидной железе. Высокое интратиреоидное содержание йода подавляет процессы органификации и синтеза гормонов щитовидной железы (эффект Вольфа-Чайкова). Высокое содержание йода в тканях подавляет активность дейодиназы 1 типа, нарушается образование свободного Т3. Также активность дейодиназ угнетается в условиях ацидоза [12, 13].

Имеется большое количество экспериментальных работ, в которых показан вклад гипотиреоза в формирование и прогрессирование ХБП. Типичными осложнениями гипотиреоза являются гипонатриемия, нарушение экскреции свободной воды, снижение СКФ, реабсорбции натрия, повышение секреции вазопрессина и увеличение чувствительности почки к действию АДГ [14–17].

Вопросы скринингового определения функционального состояния щитовидной железы у больных с ХБП не разработаны [18], и каких-либо рекомендаций по лечебной тактике у больных с ХБП в сочетании с гипотиреозом не существует. Поэтому изучение встречаемости гипотиреоза у больных с ХБП, уточнение показаний к скрининговому определению уровня ТТГ у больных с ХБП, разработка рекомендаций по лечебной тактике представляются актуальными.

Цель исследования: изучить встречаемость гипотиреоза в условиях стационара у больных с различными стадиями ХБП.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 953 больных, госпитализированных в клиники ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (группа скрининга). Всем больным проводили скрининговое определение уровня ТТГ, Т4 св. в крови, сывороточного креатинина и рассчитывали СКФ по формуле CKD-EPI (модификация 2011 г.). В соответствии с существующими рекомендациями [19] нормальным уровнем ТТГ считали 0,4–4,0 мМЕ/л. Субклиническим гипотиреозом считали повышение уровня ТТГ более 4,0 мМЕ/л при условии нормального уровня Т4 св. При уровне ТТГ более 10 мМЕ/л и/или снижении уровня Т4 св. ниже референсных значений функциональное состояние щитовидной железы считали манифестным гипотиреозом. Оценку уровня ТТГ и Т4 св. проводили методом ИФА реагентами 3-го поколения на аппарате «Beckman Coulter». Уровень креатинина определяли кинетическим методом (метод Яффе) по стандартной методике. У всех пациентов с продвинутыми стадиями ХБП СКФ рассчитывали клиренсовыми методиками (клиренс креатинина в пробе Реберга). Из группы скрининга на последующем этапе были отобраны пациенты с «идеально» нормальным уровнем ТТГ (уровень ТТГ 0,4–2,5 мМЕ/л).

Статистический анализ данных производили с использованием программы SAS Enterprise Guide версии 6.1. Применяли методы параметрической и непараметрической статистики. Проверка на нормальность распределения производилась при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. Данные, отвечающие критериям нормального распределения, были представлены в виде среднего ± среднеквадратического отклонения. Данные, не отвечающие критериям нормального распределения, представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей. Распространенность определенных состояний представлена в виде процентов от общего числа. Взаимосвязь между признаками оценивалась при помощи корреляционного анализа с использованием коэффициента Спирмена (Rs). Для сравнения двух независимых выборок по уровню какого-либо признака использовался U-критерий Манна–Уитни. Нулевую гипотезу (ошибка первого рода) отвергали при $p<0,05$.

Таблица 1 / Table 1

Скорость клубочковой фильтрации у обследованных больных различного возраста

Estimated glomerular filtration rate in examined patients

Группы по возрасту	Число больных (n)	Значение СКФ (мл/мин/1,73 м^2)	p
0 (18–24 года)	40	114,62±2,54	p=0,05
1 (25–43 года)	110	97,05±2,66	$p_{0,1}$=0,07
2 (44–59 года)	224	89,81±1,35	$p_{0,2}$<0,0001
3 (60–74 года)	266	75,56±1,38	$p_{0,3}$<0,0001
4 (75–90 года)	110	65,93±1,93	$p_{3,4}$=0,002

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди обследованных 953 пациентов было 327 (32,77 %) мужчин и 626 (62,73 %) женщин. Средний возраст больных был 55,22±0,56 года (мужчины 57,17±0,91 года, женщины 54,20±0,70 года). Значимых различий по возрасту между группами женщин и мужчин не было. По возрасту все пациенты были разделены в соответствии с рекомендациями ВОЗ (табл. 1): 25–43 – молодой возраст; 44–59 – средний возраст; 60–74 – пожилой возраст; 75–90 – старческий возраст; старше 90 – долгожители. В группе обследованных больных было 4 человека старше 90 лет (долгожители), поэтому в общий анализ их не включали. Была выявлена высокозначимая корреляция между возрастом больных и СКФ ($Rs=–0,56$, $p<0,05$).

Как видно из представленных данных, по мере увеличения возраста больных уменьшалось значение СКФ. Так, в группе больных пожилого и старческого возраста значимо чаще встречались продвинутые стадии ХБП (больных с СКФ<45 мл/мин).

Взаимосвязи между уровнем ТТГ и значением СКФ в общей группе больных выявлено не было. Среди обследованных больных группы скрининга было 9,9 % больных с субклиническим гипотиреозом и 1,9 % больных с манифестным гипотиреозом. В группе больных с продвинутой стадией ХБП (3Б–5) частота выявления субклинического и манифестного гипотиреоза была в 3 раза выше, чем в группе больных с нормальной СКФ ($p=0,007$) (табл. 2).

Таким образом, из приведенных выше данных следует, что снижение функциональной активности щитовидной железы (как манифестный, так и субклинический гипотиреоз) ассоциировано с нарушением функции почек и часто выявляется у больных с ХБП.

Представлялось важным изучить функциональное состояние почек у больных гипотиреозом. Проанализировано 466 больных с гипоти-

реозом. У 9,9 % пациентов был манифестный гипотиреоз, 90,1 % пациентов имели субклинический гипотиреоз. Средний возраст в этой группе больных был 61,22±15,06 года. Группу сравнения составили 484 пациента с нормальным уровнем ТТГ (0,4–2,5 мМЕ/л) из группы скрининга. Средний возраст в этой группе был 56,35±16,66 года. Больные гипотиреозом были значимо старше (p=0,01). Число женщин было значимо больше в группе гипотиреоидных больных (p=0,002). Была также выявлена отрицательная корреляция между возрастом больных и СКФ (r=–0,46). Также не было выявлено значимой корреляции между СКФ и ТТГ. Значимых различий по СКФ между группами манифестного и субклинического гипотиреоза выявлено не было (p=0,34). Медиана СКФ в группе субклинического и манифестного гипотиреоза составила: 71,11±1,1 и 75,07±0,35 мл/мин/1,73 м^2 соответственно. Далее пациенты были разделены на 3 группы в соответствии со значением СКФ: 0–44 мл/мин/1,73 м^2, 45–89 мл/мин/1,73 м^2, ≥90 мл/мин/1,73 м^2. В группе эутиреоидных больных частота продвинутых стадий ХБП была в 2 раза меньше, чем в группе гипотиреоидных больных, а пациентов с нормальной СКФ было в 3 раза больше, чем в группе пациентов с гипотиреозом (p=0,02), табл. 3.

Были выявлены прямая корреляционная зависимость между СКФ и уровнем Т3 св. (Rs=0,34, p<0,05) и слабая связь между СКФ и Т4 св. (Rs=–0,1 p<0,05). Результаты изучения свободного Т3 и свободного Т4 у больных с различными стадиями ХБП представлены в табл. 4.

Таким образом, по результатам обследования большой группы больных гипотиреозом было показано, что гипотиреоз чаще сопряжен с женским полом, старшим возрастом. В группе больных гипотиреозом значимо чаще выявлялись продвинутые стадии ХБП по сравнению с группой сравнения (группа эутиреоидных больных). Для больных гипотиреозом характерен синдром низкого Т3. Значимые корреляции между уровнем ТТГ и СКФ выявлены не были.

У 93 человек был оценен уровень реверсивного Т3 (rT3). У части больных (10,8 %, n=10) уровень реверсивного Т3 был равен 0 нг/мл. У 8 % больных реверсивный Т3 был выше референсного диапазона значений. У остальных больных уровень реверсивного Т3 был в пределах референсного диапазона значений.

Были проанализированы АТ к ТПО у больных с ХБП и гипотиреозом. Тиреоидная пероксидаза является ключевым ферментом гормоногенеза в щитовидной железе. Известно, что АТ к ТПО не выявляют у здоровых лиц и ассоциированы с повышением уровня ТТГ в популяции. АТ к ТПО фиксируют комплемент и опосредуют реакции антителозависимой клеточной цитотоксичности. По данным эпидемиологических исследований, АТ к ТПО являются предиктором развития гипо-

Таблица 2 / Table 2

Частота субклинического и манифестного гипотиреоза у больных с различными стадиями хронической болезни почек

Subclinical and overt hypothyroidism prevalence in patients with different stages of chronic kidney disease

Стадия ХБП	Число больных	Частота субклинического гипотиреоза, %	Частота манифестного гипотиреоза, %	p
1 (≥90 мл/мин/1,73 м^2)	337	7,42	1,48	0,033
2–3А (45–89 мл/мин/1,73 м^2)	344	10,76	1,74	0,033
3Б–5 (0–44 мл/мин/1,73 м^2)	63	19,05	4,78	0,033
Всего больных	744	74	14	$P_{1,3}$=0,007

Таблица 3 / Table 3

Частота выявления различных стадий хронической болезни почек у больных гипотиреозом и нормальной функцией щитовидной железы

Prevalence of various stages of chronic kidney disease in patients with hypothyroidism and normal thyroid function

Стадия ХБП	СКФ	Нормальный уровень ТТГ (ТТГ 0,5–2,5 мМЕ/л) n = 484	Субклинический гипотиреоз (ТТГ 4,0–10,0 мМЕ/л) n = 417	Манифестный гипотиреоз (ТТГ>10 мМЕ/л) n = 49
ХБП 3Б–5	0–44 мл/мин/1,73 м^2	7,23% (n=35)	14,63% (n=61)	14,29% (n=7)
ХБП 2–3А	45–89 мл/мин/1,73 м^2	47,11% (n=228)	70,74% (n=295)	59,18% (n=29)
ХБП 1	≥90 мл/мин/1,73 м^2	45,66% (n=221)	14,63% (n=61)	26,53% (n=13)
		100 ,00%	100,00%	100,00%

тиреоза. Так, в известном Викгемском исследовании (the Whickham survey) было показано, что у лиц с АТ к ТПО и пограничными значениеми ТТГ в последующем в половине случаев разовьется манифестный гипотиреоз [20].

Была выявлена слабая корреляционная связь между уровнем АТ к ТПО и ТТГ (Rs=0,29), Т4 св. (Rs=–0,26). В дальнейшем пациенты были разделены на 2 группы: пациенты с нормальным уровнем АТ к ТПО (36 %) и пациенты с повышенным уровнем АТ к ТПО (64 %). Результаты сопоставляения этих групп больных представлены в табл. 5.

Как видно из представленных данных, пациенты с высоким уровнем АТ к ТПО имели более высокий уровень ТТГ, значимое снижение уровня Т4 св. По уровню Т3 св. и rT3 различий не было. По СКФ значимых различий не было. Изменения представляются закономерными, так как повышение антитиреоидных антител, как правило, ассоциировано с гипотиреозом, характерно повышение уровня ТТГ и снижение уровня Т4 св. В то же время, у больных с ХБП наличие гипотиреоза не всегда обусловлено исходом аутоиммунного тиреоидита.

ОБСУЖДЕНИЕ

В работе представлены результаты обследования большой группы больных, обратившихся за помощью в клиники ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (группа скрининга) и проанализирована большая группа больных с первичным гипотиреозом (субклиническим и манифестным). Как в группе скрининга, так и в группе гипотиреоза была выявлена зависимость между СКФ и возрастом пациентов (по мере увеличения возраста больных прогрессивно снижалось значение СКФ). Повышение уровня ТТГ (так называемый гипотиреоз) и в той, и в другой группе было ассоциировано с женским полом и старшим возрастом. По данным крупных эпидемиологических исследований [20, 21], повышение уровня ТТГ в популяции, как правило, выявляют у женщин старшего возраста и связывают с исходом аутоиммунного тиреоидита. В то же время, такие закономерности при обследовании функционального состояния щитовидной железы у больных с ХБП выявляются не всегда. Как указывалось ранее, у больных с ХБП механизмы формирования гипотиреоза несколько иные. Поэтому в некоторых исследованиях не прослеживается зависимости между повышением ТТГ и полом и возрастом больных.

В группе скрининга были выявлены высокозначимые различия по частоте встречаемости гипотиреоза как манифестного, так и субклинического у больных с продвинутыми стадиями ХБП. При анализе группы скрининга (953 больных) было показано, что частота субклинического и манифестного гипотиреоза у больных с продвинутой стадией ХБП в 2 раза выше, чем у больных с нормальной СКФ. По имеющимся литературным данным, прямой зависимости между ТТГ и

Таблица 4 / Table 4

Концетрация свободных Т3 и Т4 у больных с различными стадиями хронической болезни почек

Concentration of free T3 and T4 in patients with different stages of chronic kidney disease

Стадия ХБП	СКФ	Медиана Т3 св. (пмоль/л) (n=212)	Медиана Т4 св. (пмоль/л) (n=461)
ХБП 3Б–5	0–44 мл/мин/1,73 м^2	4,1 [3,85;4,35]	11,65 [9,6;13,0]
ХБП 2–3А	45–89 мл/мин/1,73 м^2	4,6 [4,1;5,1]	10,71 [9,3;12,3]
ХБП 1	≥90 мл/мин/1,73 м^2	4,95 [4,5; 5,5]	10,6 [9,4; 11,6]
p		$p_{1,3}$=0,02	$p_{1,3}$=0,046

Таблица 5 / Table 5

Сравнительная характеристика показателей тиреоидного статуса и функции почки у больных с нормальным и повышенным уровнем антител к тиреоидной пероксидазе

Characteristics of thyroid status and kidney function in patients with normal and elevated levels of thyroid peroxidase antibody

Показатель	Больные с нормальным уровнем АТ к ТПО (n=27)	Больные с повышенным уровнем АТ к ТПО (n=48)	p
Возраст	62,48±19,24	60,48±14,31	0,83
ТТГ (мЕД/л)	6,14 [5,02; 7,66]	8,08 [5,40; 15,56]	0,04
Т4 св.	11,70 [9,95; 12,85]	10,10 [8,50; 12,00]	0,01
Т3 св.	4,70 [4,40; 5,10]	4,60 [3,90; 5,10]	0,28
Т3 реверсивный	0,102 [0,037; 0,186]	0,057 [0,026; 0,145]	0,29
СКФ	67,00 [54,00; 82,00]	75,45 [53,50; 89,00]	0,24

СКФ, как правило, не выявляют, однако частота гипотиреоза как манифестного, так и субклинического значимо больше у больных с продвинутыми стадиями ХБП. Известно, что у больных с продвинутыми стадиями ХБП нарушен суточный ритм секреции ТТГ, сглажен пик секреции ТТГ в позднее вечернее время и ранние утренние часы. Пульсовая амплитуда секреции ТТГ в целом меньше, и вечернее повышение уровня ТТГ либо уменьшено, либо отсутствует. Известно, что у больных с ХБП клиренс ТТГ сокращен на 57 % от нормы. Однако эти механизмы центральной дисрегуляции ТТГ не сокращают продукцию Т4 св. щитовидной железой. Низкий уровень Т4 в сыворотке у больных с ХБП может быть обусловлен нарушением связывания Т4 с белками плазмы.

Концентрация общего и свободного Т3 у пациентов с ХБП чаще уменьшена, как и в случае других нетиреоидных заболеваний. В группе обследованных больных гипотиреозом была выявлена высокозначимая зависимость снижения СКФ со снижением свободного Т3 крови (так называемый «синдром низкого Т3»). По имеющимся литературным данным, такие нарушения характерны для больных с ХБП с гипотиреозом. Известно, что в условиях ХБП нарушается периферическая конверсия Т4 в Т3 за счет нескольких механизмов [12, 22, 23]. Прежде всего, происходит подавление активности дейодиназы 1 типа на фоне высоких концентраций неорганического йода, так как выведение йода с мочой у таких больных резко снижено. Имеет значение также различной степени выраженности метаболический ацидоз на фоне ХБП. В условиях ацидоза активность дейодиназы также снижается. Фракции общих и свободных Т3 и Т4 могут существенно меняться из-за нарушения связи с белками плазмы. Имеются научные данные о том, что у больных с ХБП увеличивается накопление реверсивного (неактивного) Т3. Однако известно, что у больных с ХБП повышение сывороточного реверсивного Т3 выявляют не всегда. Имеется определенный шифт реверсивного Т3 из сосудов в экстраваскулярные пространства. Происходит увеличение связывания реверсивного Т3 в тканях. Низкий уровень Т3 связывают с нарушением периферической конверсии Т4 в Т3, в то время как синтез и секреция Т3 щитовидной железой не нарушены. У больных с тяжелыми заболеваниями (в том числе ХБП) чаще увеличен синтез реверсивного (неактивного) Т3.

Таким образом, в представленной работе показано, что у больных с ХБП имеется большая частота выявления гипотиреоза (как манифестного, так и субклинического), что позволяет обосновать целесообразность скринингового определения уровней ТТГ и Т4 св. у больных с ХБП. Выявление гипотиреоза у больных с ХБП, вероятно, позволит оптимизировать лечебную тактику и улучшить прогноз у больных с ХБП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гипотиреоз как субклинический, так и манифестный ассоциирован с женским полом и старшим возрастом. Гипотиреоз ассоциирован с хронической болезнью почек. В группе больных с продвинутой стадией ХБП частота субклинического гипотиреоза в 2 раза выше, чем в группе больных с нормальной функцией почек. Частота гипотиреоза в группе больных с нормальной функцией почек в 3 раза меньше. Для больных с ХБП характерно наличие синдрома эутиреоидной патологии (синдром «низкого Т3»). АТ к ТПО были увеличены у 64 % больных с ХБП и гипотиреозом. Гипотиреоз у больных с ХБП не всегда является исходом аутоиммуного тиреоидита.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Rhee CM, Kalantar-Zadeh K, Streja E et al. The relationship between thyroid function and estimated glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 282–287. Doi: 10.1093/ndt/gfu303

2. Chuang M-H, Liao K-M, Hung Y-M et al. Abnormal Thyroid-Stimulating Hormone and Chronic Kidney Disease in Elderly Adults in Taipei City. *J Am Geriatr Soc* 2016; 64: 1267–1273. Doi: 10.1111/jgs.14102

3. Lee DY, Jee JH, Jun JE et al. The effect of TSH change per year on the risk of incident chronic kidney disease in euthyroid subjects. *Endocrine* 2017; 55: 503–512. Doi: 10.1007/s12020-016-1138-8

4. Chandra A. Prevalence of hypothyroidism in patients with chronic kidney disease: a cross-sectional study from North India. *Kidney Res Clin Pract* 2016; 35: 165–168. Doi: 10.1016/j.krcp.2016.06.003

5. Chonchol M, Lippi G, Salvagno G et al. Prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1296–1300. Doi: 10.2215/CJN.00800208

6. Lo JC, Chertow GM, Go AS et al. Increased prevalence of subclinical and clinical hypothyroidism in persons with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 67: 1047–1052. Doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00169.x

7. Schultheiss UT, Daya N, Grams ME et al. Thyroid function, reduced kidney function and incident chronic kidney disease in a community-based population: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32: 1874–1881. Doi: 10.1093/ndt/gfw301

8. Rhee CM, Ravel VA, Streja E et al. Thyroid Functional Disease and Mortality in a National Peritoneal Dialysis Cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 4054–4061. Doi: 10.1210/jc.2016-1691

9. Gardner DF, Mars DR, Thomas RG et al. Iodine retention and thyroid dysfunction in patients on hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1986; 7: 471–476

10. Sato K, Okamura K, Yoshinari M et al. Reversible primary hypothyroidism and elevated serum iodine level in patients with renal dysfunction. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1992; 126: 253–259

11. Кеттайл ВМ, Арки РА. *Патофизиология эндокринной системы*. BINOM Publishers 2001 [Kettai`l VM, Arki RA. *Patofiziologiia e`ndokrinnoi` sistemy`*. BINOM Publishers 2001]

12. Lim VS, Fang VS, Katz AI et al. Thyroid dysfunction in chronic renal failure. A study of the pituitary-thyroid axis and peripheral turnover kinetics of thyroxine and triiodothyronine. *J Clin Invest* 1977; 60: 522–534. Doi:10.1172/JCI108804

13. Wartofsky L, Burman KD. Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: the 'euthyroid sick syndrome'. *Endocr Rev* 1982; 3: 164–217. Doi: 10.1210/edrv-3-2-164

14. Barlet C, Doucet A. Lack of stimulation of kidney Na-K-ATPase by thyroid hormones in long-term thyroidectomized rabbits. *Pflugers Arch* 1986; 407: 428–431

15. Suher M, Koc E, Ata N et al. Relation of thyroid disfunction, thyroid autoantibodies, and renal function. *Ren Fail* 2005; 27: 739–742

16. Michael UF, Barenberg RL, Chavez R et al. Renal handling of sodium and water in the hypothyroid rat. Clearance and micropuncture studies. *J Clin Invest* 1972; 51: 1405–1412. Doi: 10.1172/JCI106936

17. Hanna FW, Scanlon MF. Hyponatraemia, hypothyroidism, and role of arginine-vasopressin. *Lancet (London, England)* 1997; 350: 755–756. Doi: 10.1016/S0140-6736(05)62563-9

18. Смирнов АВ, Шилов ЕМ, Добронравов ВА и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Клиническая нефрология* 2012; 4: 4–26 [Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA et al. Natcional`ny`e rekomendatcii. Khronicheskaia bolezn` pochek: osnovny`e printcipy` skrininga, diagnostiki, profilaktiki i podhody` k lecheniiu. *Clinicheskaia nefrologiia* 2012; 4: 4–26]

19. Фадеев ВВ. По материалам клинических рекомендаций Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американской тиреоидной ассоциации по диагностике и лечению гипотиреоза у взрослых. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология* 2012; 8: 9–16. Doi: 10.4158/EP12280.GL [Fadeev VV. Po materialam clinicheskikh rekomendatcii` Amerikanskoi` assotciatcii clinicheskikh e`ndokrinologov i Amerikanskoi` tireoidnoi` assotciatcii po diagnostike i lecheniiu gipotireoza u vzrosly`kh. *Clinicheskaia i e`ksperimental`naia tireoidologiia* 2012; 8: 9–16. Doi: 10.4158/EP12280.GL]

20. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 55–68

21. Hak AE, Pols HA, Visser TJ et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 270–278

22. Faber J, Heaf J, Kirkegaard C et al. Simultaneous turnover studies of thyroxine, 3,5,3' and 3,3',5'-triiodothyronine, 3,5-, 3,3'-, and 3',5'- diiodothyronine, and 3'-monoiodothyronine in chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 211–217. Doi: 10.1210/jcem-56-2-211

23. Kaptein EM, Quion-Verde H, Chooljian CJ et al. The thyroid in end-stage renal disease. *Medicine (Baltimore)* 1988; 67: 187–197

Сведения об авторах:

Проф. Волкова Анна Ральфовна
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корп. 11. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой. Тел.: +7921-334-29-63; E-mail: volkovaa@mail.ru
Prof. Anna R. Volkova MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 6-8, build. 11. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, The Faculty therapy department. Phone: +79213342963; E-mail: volkovaa@mail.ru

Дыгун Ольга Дмитриевна
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корп. 11. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ассистент. Тел.: +7965-797-11-79; E-mail: dod.90@mail.ru
Ass. Olga D. Dygun MD
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 6-8, build. 11. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, The Faculty therapy department. Phone: +79657971179; E-mail: dod.90@mail.ru

Абрамова Инна Михайловна
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корп. 11. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, клинический ординатор. Тел.: +7950-006-29-40; E-mail: vortexgin7@mail.ru
Inna M. Abramova
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 6-8, build. 11. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, The Faculty therapy department, resident. Phone: +79500062940; E-mail: vortexgin7@mail.ru

Нечаева Евгения Владимировна
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, студентка VI курса. Тел.: +7931-583-73-13
Evgenia V. Nechaeva
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 6-8, build. 11. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, student. Phone: +79315837313

Галкина Ольга Владимировна, канд. мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, лаборатория биохимического гомеостаза Научно-исследовательского института нефрологии, заведующая. Тел.: +7921-385-52-86; E-mail: ovgalkina@mail.ru
Olga V. Galkina MD, PhD
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, head of laboratory of biochemical homeostasis of the Scientific Research Institute of Nephrology. Phone: +79213855286; E-mail: ovgalkina@mail.ru

Белякова Людмила Анатольевна
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, отдел фармакоэпидемиологии и биомедицинской статистики, старший научный сотрудник. Тел.: +7906-264-92-57
Lyudmila A. Belyakova
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 6-8. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Pharmacoepidemiology and Biomedical Statistics, Senior Researcher. Phone: +79062649257

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 29.06.2018
Принята в печать: 17.01.2019
Article received: 29.06.2018
Accepted for publication: 17.01.2019

© А.В. Рудакова, 2019
УДК 616.61-036.12 + 616.447-022.15] : 615.003.1
Для цитирования: Рудакова А.В. Фармакоэкономические аспекты терапии пероральным парикальцитолом пациентов с хронической болезнью почек и вторичным гиперпаратиреозом. Нефрология 2019; 23 (1): 67–72. DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-1-67-72
For citation: Rudakova A.V. Pharmacoeconomics of oral paricalcitol therapy in patients with a chronic kidney disease and secondary hyperparathyroidism. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (1): 67–72 (In Rus.). DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-1-67-72

*А.В. Рудакова**

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ ПЕРОРАЛЬНЫМ ПАРИКАЛЬЦИТОЛОМ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК И ВТОРИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ

Кафедра управления и экономики фармации Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, Россия

A.V. Rudakova

PHARMACOECONOMICS OF ORAL PARICALCITOL THERAPY IN PATIENTS WITH A CHRONIC KIDNEY DISEASE AND SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM

Department of management and economy of pharmacy, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Russia

РЕФЕРАТ
Селективный агонист рецепторов к витамину D парикальцитол может увеличить веро-ятность снижения протеинурии у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и вторичным гиперпаратиреозом по сравнению с плацебо. *ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:* оценка эффективности затрат на пероральный парикальцитол при ХБП и вторичном гиперпаратиреозе и анализ влияния на бюджет его применения в данной клинической ситуации. *МЕТОДЫ*: Анализ осуществляли с позиции системы здравоохранения. Временной горизонт исследования – 5 лет. Осуществлено марковское моделирование на основе резуль-татов двойных слепых исследований, в которых оценивалась эффективность парикальцитола у пациентов с ХБП. Анализ проведен с учетом тарифов ОМС по Санкт-Петербургу на 2018 г. Затраты на парикальцитол соответствовали зарегистрированной цене препарата на 2018 г. с учетом НДС и 10 % торговой надбавки (5061,27 руб. за 28 капс. по 1 мкг). При оценке фармакоэкономической эффективности затраты и продол-жительность жизни дисконтировали на 3,5 % в год. Анализ влияния на бюджет осуще-ствляли без дисконтирования. *РЕЗУЛЬТАТЫ.* Назначение перорального парикальцитола пациентам с ХБП 3–4 стадии и вторичным гиперпаратиреозом позволяет увеличить продолжительность периода до перехода на диализ и продолжительность жизни в среднем на 0,049–0,134 и на 0,033–0,144 года соответственно (при расчете без дисконтирования). Эффективность затрат на пероральный парикальцитол максимальна при начальных стадиях нефропатии – 1,377 млн руб./ дополнительный год без диализа, 1,408 млн руб./дополнительный год жизни и 1,647 млн руб./дополнительный год жизни с учетом качества (QALY). При этом терапия парикальцитолом пациентов в данной клинической ситуации требует увеличения нагрузки на бюджет в 2,24 раза за 5 лет. *ЗАКЛЮЧЕНИЕ.* Терапия пероральным парикальцитолом пациентов с вторичным гиперпаратиреозом и ХБП, в соответствии с результатами моделирования, позволяет отдалить переход пациентов на диализ и с учетом сделанных допущений может рассматриваться у пациентов с начальными стадиями нефропатии и вторичным гиперпаратиреозом как экономически приемлемое вмешательство.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, вторичный гиперпаратиреоз, парикальцитол, эффективность затрат, влияние на бюджет

ABSTRACT
Selective vitamin D receptors agonist paricalcitol can increase probability of proteinuria reduction at patients with the chronic kidney disease (CKD) and secondary hyperparathyroid-ism. *THE AIM* of this study was to determine the cost effectiveness of oral paricalcitol in patients with a CKD and secondary hyperparathyroidism and to carry out the budget impact analysis to understand the potential financial effect of introducing this drug in a health plan. *MATERIALS AND METHODS*. Assessment was carried out from a health care payer per-spective with use of the 5-year temporary horizon. Markov modeling on the basis of results of double blind trials at whom the efficacy of a paricalcitol at patients with hyperparathyroidism was estimated is carried out. The analysis is carried out taking into account tariffs of compulsory health insurances across St. Petersburg for 2018. Cost of paricalcitol corresponded to the price of registration including VAT for 2018 and 10% of a trade extra charge (5061.27 rub for 28 caps. on 1 mcg). During cost-effectiveness assessment clinical and economic outcomes were discounted at 3,5% a year. The budget impact analysis was carried out without discount-ing. *RESULTS*. Purpose of an oral paricalcitol to patients with CKD stage 3-4 and secondary hyperparathyroidism allows to increase time before transition to dialysis and life expectancy on average for 0,049-0,134 and for 0,033-0,144 year, respectively (when calculating without dis-counting). The cost effec-

*Рудакова А.В. 197022, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, лит. А. Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет. Тел.: +7(921)908-73-49, E-mail: rudakova_a@mail.ru

tiveness of an oral paricalcitol is higher at early stages of a nephropathy – 1,377 million rubles / year without dialysis gained, 1,408 million rubles / life year gained and 1,647 million rubles / QALY. At the same time paricalcitol therapy of patients with early stages of a nephropathy demands increase of cumulative expenses in 5 years by 2,24 times. *CONCLUSIONS.* Oral paricalcitol therapy in patients with a CKD and secondary hyperparathyroidism, according to results of modeling, allows to postpone transition of patients to dial-ysis and, taking into account the made assumptions, can be considered in patients with early stages of a nephropathy as economically acceptable intervention.

Keywords: chronic kidney disease. hyperparathyroidism, paricalcitol. cost-effectiveness, budget impact

Эффективность перорального парикальцитола у пациентов с ХБП изучалась в 3 двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях (РКИ), включавших 220 пациентов из 46 центров в США и Польше [1]. Длительность наблюдения за пациентами – 24 нед. Средняя доза парикальцитола – 9,5 мкг/нед. Исследования показали, что, наряду со снижением интактного паратиреоидного гормона, парикальцитол обеспечивает статистически достоверное снижение протеинурии по сравнению с плацебо как в общей популяции (51 % по сравнению с 25 %; p=0,004), так и в группе пациентов, получавших ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов к ангиотензину II (52 % по сравнению с 27 %; p=0,025) [1]. Снижение протеинурии у пациентов с ХБП при терапии пероральным парикальцитолом было продемонстрировано и в других клинических исследованиях [2, 3].

В то же время, необходимо отметить, что данные по клинической эффективности парикальцитола достаточно противоречивы [4]. Что касается других эффектов терапии, то по сравнению с плацебо парикальцитол статистически значимо снижает риск сердечно-сосудистых событий (ОР 0,55; 95 % ДИ 0,35–0,87; p = 0,01) [4].

Кроме того, было показано, что в соответствии с мета-анализом 5 РКИ (1 исследование с холекальциферолом и 4 исследования с парикальцитолом), препараты витамина D, назначаемые в течение 12–16 нед, оказывают позитивное влияние на эндотелиальную функцию, оцениваемую с помощью поток-опосредованной вазодилатации (FMD) у пациентов с ХБП 3–4 стадии [5]. При этом субанализ исследования PENNY показал, что эффект парикальцитола более выражен у пациентов без изменений концентрации фосфатов на протяжении исследования по сравнению с пациентами с гиперфосфатемией [6].

В реальной клинической практике было продемонстрировано снижение уровня паратиреоидного гормона и щелочной фосфатазы у пациентов с ХБП 3–4 стадии при терапии парикальцитолом [7]. При этом несколько увеличивается риск гиперкальциемии по сравнению с плацебо [4].

Было показано также, что терапия парикальцитолом у пациентов с ХБП до их перевода на диализ снижает частоту госпитализации в первый год после перехода на диализ на 22 % по сравнению с группой пациентов, не получавших агонисты рецепторов к витамину D [8].

Вследствие достаточно низкого уровня доказательной базы по применению аналогов витамина D у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом без доказанного дефицита витамина D или подозрения на его наличие, не находящихся на диализе, в рекомендациях KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) указывается на нецелесообразность рутинного назначения препаратов данного класса для снижения уровня паратиреоидного гормона [9].

В то же время, в рекомендациях Ассоциации нефрологов и Научного общества нефрологов России «Минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек (МКН-ХБП) (2015 г.) отмечается, что парикальцитол уменьшает риски гиперкальциемии, внекостной кальцификации и является препаратом выбора на додиализных стадиях ХБП при:

• вторичном гиперпаратиреозе, резистентном к терапии кальцитриолом или альфа-кальцидолом (2B);

• кальциемии, близкой к верхней границе целевого диапазона (2B);

• эпизодах гиперкальциемии на фоне терапии неселективными агонистами рецепторов витамина D (2B);

• внекостной кальцификации (2C);

• диабетической нефропатии (2B) [10].

Целью работы являлась оценка эффективности затрат на пероральный парикальцитол при ХБП и вторичном гиперпаратиреозе и анализ влияния на бюджет его применения в данной клинической ситуации.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Анализ проводили с позиции системы здравоохранения. Осуществляли оценку эффективности затрат с горизонтом 5 лет. При проведении исследования использован метод марковского моделирования (программа TreeAge Pro) на основе объединенных результатов 3 двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований [1]. При разработке модели использована модифицированная модель PRIME (рисунок) [11, 12].

Предполагали, что улучшение функции почек при применении парикальцитола отмечалось только в первые 24 нед терапии (реальный период наблюдения в клинических исследованиях). В дальнейшем предполагали прогрессирование заболевания с одинаковой скоростью в обеих группах сравнения.

Оценка проводилась для пациентов с микроальбуминурией, начальными стадиями нефропатии и тяжелой нефропатией.

Поскольку в обсервационном исследовании, прове-

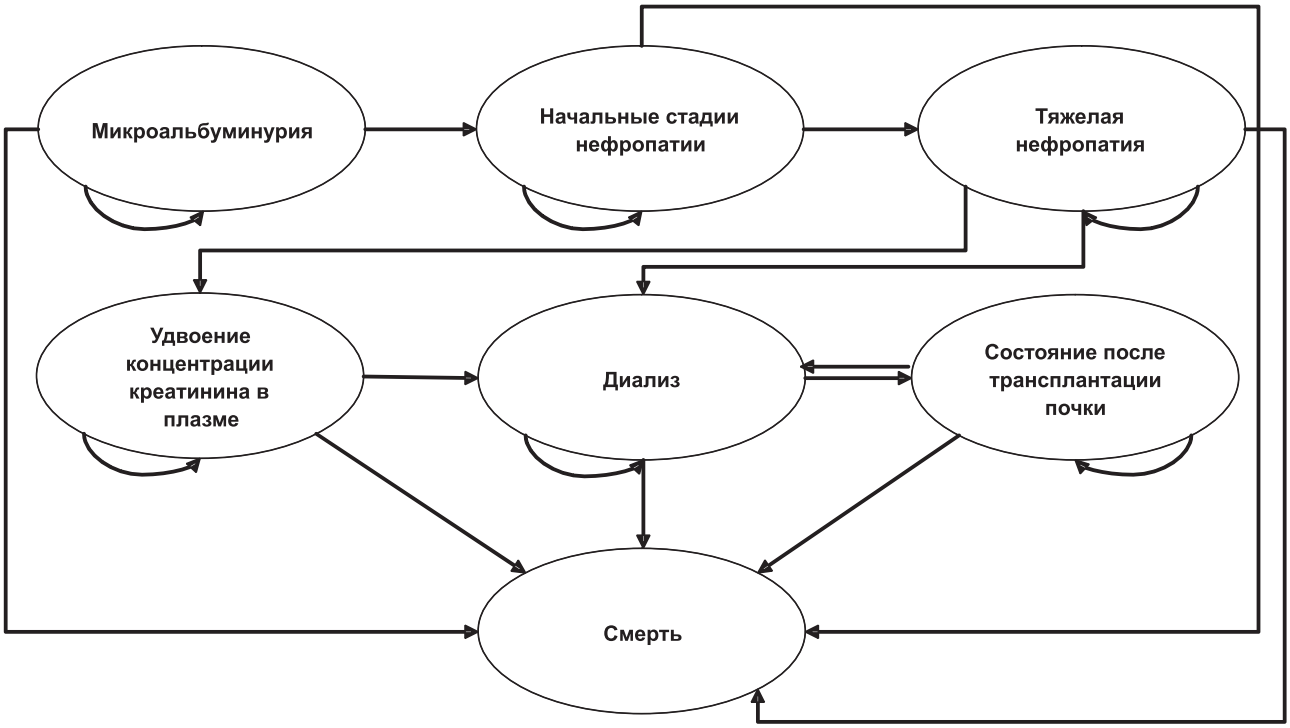


Рисунок. Модель прогрессирования ХБП у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом.
Figure 1. Model of CKD progression in patients with secondary hyperparathyroidism.

денном в Германии и Австрии, было показано, что медианная доза перорального парикальцитола у пациентов с ХПН на додиализных стадиях – 7 мкг/нед (средняя доза – 6,5 мкг/нед) [13], в базовом варианте анализа предполагали, что доза парикальцитола – 1 мкг/сут.

Оценка эффективности затрат проводилась в расчете на отсрочку на 1 год перевода пациентов на гемодиализ и 1 дополнительный год жизни с учетом и без учета качества. Расчет затрат проведен на основе тарифов ОМС по Санкт-Петербургу на 2018 г. с учетом одной госпитализации в год у пациентов на начальных стадиях нефропатии и 2 госпитализаций в год у пациентов с тяжелой нефропатией [14].

Стоимость парикальцитола соответствовала зарегистрированной цене препарата на 2018 г. с учетом НДС и 10 % торговой надбавки (5061,27 руб. за 28 капс. по 1 мкг).

Несмотря на то, что протеинурия в значительной степени снижает физические и психические способности пациентов [15], при моделировании предполагали, что качество жизни пациентов неизменно во всех клинических состояниях, предшествующих переходу на гемодиализ (0,88) [16, 17]. Качество жизни пациентов на гемодиализе – 0,462 [17].

При проведении анализа фармакоэкономической эффективности затраты и продолжительность жизни дисконтировали на 3,5 % в год. Это означает, что при анализе предполагали, что затраты и клинические преимущества в настоящее время важнее, чем те затраты и клинические преимущества, которые будут осуществлены или получены через определенный промежуток времени. Анализ влияния на бюджет осуществляли без дисконтирования.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты анализа эффективности затрат представлены в табл. 1.

Анализ показал, что при назначении парикальцитола увеличение промежутка времени до перехода на диализ (без дисконтирования) в среднем составляет 0,089 года у пациентов с микроальбуминурией, 0,134 года – при начальных стадиях нефропатии, 0,049 года – при тяжелой нефропатии. Таким образом, наиболее эффективно назначение препарата на начальных стадиях нефропатии, так как оно обеспечивает увеличение промежутка времени до начала диализа на 1,6 мес, тогда как при тяжелой нефропатии пероральный парикальцитол уже не позволяет существенно отсрочить диализ (интервал составляет около 0,6 мес).

Общее увеличение продолжительности жизни без дисконтирования при назначении парикальцитола составит в соответствии с результатами моделирования 0,086, 0,144 и 0,033 года у пациентов с микроальбуминурией, начальными стадиями нефропатии и тяжелой нефропатией соответственно.

Доля пациентов, проживших 5 лет без перехода на диализ и трансплантацию почки, увеличивается при терапии парикальцитолом на стадии микроальбуминурии на 2,5 %, на стадии ранней нефропатии – на 3,3 %, при тяжелой нефропатии – на 2,0 %.

Экономическая эффективность терапии парикальцитолом максимальна при назначении препарата паци-

Таблица 1 / Table 1

Эффективность затрат на парикальцитол у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом и ХБП

Cost-effectiveness of paricalcitol in patients with secondary hyperparathyroidism and CKD

Параметры	Пациенты с микроальбуминурией	Пациенты с начальными стадиями нефропатии	Пациенты с тяжелой нефропатией
Дополнительные затраты при терапии парикальцитолом, тыс. руб. (дисконтирование – 0 %)	223,53	198,62	175,9
Дополнительные затраты при терапии парикальцитолом, тыс. руб. (дисконтирование – 3,5 % в год)	207,06	184,48	163,54
Дополнительная продолжительность периода до перехода на гемодиализ при назначении парикальцитола, лет (дисконтирование – 0 % в год)	0,089	0,134	0,049
Дополнительная продолжительность периода до перехода на гемодиализ при назначении парикальцитола, лет (дисконтирование – 3,5 % в год)	0,081	0,121	0,043
Дополнительная продолжительность жизни, лет (дисконтирование – 0 %)	0,086	0,144	0,033
Дополнительная продолжительность жизни, лет (дисконтирование – 3,5 % в год)	0,078	0,131	0,030
Дополнительная продолжительность жизни с учетом качества, QALY (дисконтирование – 3,5 % в год)	0,069	0,112	0,032
Эффективность затрат, тыс. руб./дополнительный год жизни до перехода на диализ (дисконтирование – 3,5 % в год)	2326,5	1376,7	3337,5
Эффективность затрат, тыс. руб./дополнительный год жизни (дисконтирование – 3,5 % в год)	2654,6	1408,2	5451,3
Эффективность затрат, тыс. руб./QALY (дисконтирование – 3,5 % в год)	3000,8	1647,1	5110,6

Таблица 2 / Table 2

Анализ влияния на бюджет включения парикальцитола в схемы лечения пациентов с начальными стадиями нефропатии и вторичным гиперпаратиреозом (в расчете на 1000 пациентов, млн руб.)

Analysis of the impact on the budget of the inclusion of paricalcitol in the treatment regimen of patients with the initial stages of nephropathy and secondary hyperparathyroidism (calculated per 1000 patients, million rubles)

Год	Стандартная терапия	Стандартная терапия + парикальцитол	Различия (стандартная терапия + парикальцитол vs стандартная терапия)
1	34,92	86,22	51,30
2	31,96	76,62	44,66
3	31,90	71,08	39,18
4	31,26	65,31	34,05
5	30,26	59,69	29,43
Всего за 5 лет	160,30	358,92	198,62

ентам с начальными стадиями нефропатии. Поскольку оценка эффективности затрат на парикальцитол показала, что клинически и экономически наиболее эффективно назначение препарата пациентам с начальными стадиями нефропатии, анализ влияния на бюджет проводили именно для данной категории пациентов. Результаты анализа представлены в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что терапия парикальцитолом требует увеличения нагрузки на бюджет по сравнению со стандартной терапией (совокупные затраты за 5 лет возрастут в 2,24 раза), но при этом дополнительные затраты по сравнению со стандартной терапией с каждым годом будут снижаться как в абсолютном, так и в относительном выражении. Так, в первый год затраты при терапии парикальцитолом будут в 2,47 раза выше, чем при использовании стандартной терапии, а на 5-й год это увеличение составит 1,97 раза. Это объясняется более быстрым переходом на диализ при использовании стандартной терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с рекомендациями ВОЗ, медицинское вмешательство может рассматриваться как экономически приемлемое, если затраты на 1 дополнительный год качественной жизни (QALY) не превышают утроенной величины валового внутреннего продукта на душу населения. В РФ, по данным Росстата за 2017 г., величина ВВП на душу населения составила

около 627 тыс. руб. Таким образом, порог готовности платить за 1 QALY равен 1,88 млн руб., и терапия парикальцитолом пациентов с ранними стадиями нефропатии и вторичным гиперпаратиреозом, при которой затраты на 1 QALY составляют 1647,1 тыс. руб., является экономически приемлемой.

Если говорить о сравнении различных препаратов, относящихся к классу агонистов рецепторов к витамину D и применяемых при терапии вторичного гиперпаратиреоза, необходимо учитывать, что они характеризуются разным уровнем селективности. В связи с этим весьма интересно открытое многоцентровое прямое сравнительное исследование применения перорального парикальцитола (1 мкг/сут) и кальцитриола (0,25 мкг/сут) у пациентов с ХБП 3–4 стадии, проведенное в США. Длительность исследования – 24 нед. Оба препарата эффективно снижали уровень паратиреоидного гормона (снижение составило 52 % в группе парикальцитола и 46 % в группе кальцитриола; p=0,17), однако снижение уровня паратиреоидного гормона как минимум на 40 % достигалось в группе парикальцитола в течение меньшего времени (медиана – 8 и 12 нед в группах парикальцитола и кальцитриола, соответственно; p=0,02). Частота гиперкальциемии была низкой и сопоставимой в обеих группах (6,7 и 2,2 % в группах парикальцитола и кальцитриола соответственно; p=0,36) [18]. Отсутствие существенных различий между кальцитриолом и селективными агонистами рецепторов к витамину D было ранее выявлено и в мета-анализе, авторы которого, впрочем, подчеркнули наличие лишь небольшого количества сравнительных исследований [19]. Позже близкие результаты были получены в мета-анализе, включавшем 10 рандомизированных и квазирандомизированных исследований (734 пациента) [20].

Проведенный анализ характеризуется рядом ограничений, к числу которых относится существенная гетерогенность доказательной базы по влиянию парикальцитола на функцию почек. Кроме того, в исследованиях, положенных в его основу, оценка протеинурии осуществлялась полуколичественным методом. Еще одним ограничением является то, что при проведении анализа предполагали, что позитивное влияние парикальцитола сохраняется лишь на протяжении 24 нед (в соответствии со сроком наблюдения в клинических исследованиях, положенных в основу при моделировании). При проведении анализа также не учитывали выявленное в мета-анализе [4] снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений при терапии парикальцитолом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия пероральным парикальцитолом пациентов с вторичным гиперпаратиреозом и 3–4 стадиями ХБП, в соответствии с результатами моделирования, позволяет отдалить переход пациентов на диализ. Терапия пероральным парикальцитолом пациентов с начальными стадиями нефропатии и вторичным гиперпаратиреозом с учетом сделанных допущений может рассматриваться как экономически приемлемое вмешательство.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Agarwal R, Acharya M, Tian J et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney International* 2005; 68: 2823–2828. Doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00755.x

2. Alborzi P, Patel N, Peterson C et al. Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease. A randomized double-blind pilot trial. *Hypertension* 2008; 52: 249–255. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.113159

3. de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376 (9752): 1543–1551. Doi: 10.1016/S0140-6736(10)61032-X

4. Hu X, Shang J, Yuan W et al. Effects of paricalcitol on cardiovascular outcomes and renal function in patients with chronic kidney disease: A meta-analysis. *Herz* 2018;43(6):518–528. Doi: 10.1007/s00059-017-4605-y

5. Lundwall K, Jacobson SH, Jörneskog G, Spaak J. Treating endothelial dysfunction with vitamin D in chronic kidney disease: a meta-analysis. *BMC Nephrology* 2018;19:247 Doi: 10.1186/s12882-018-1042-y

6. Zoccali C, Curatola G, Panuccio V et al. Paricalcitol and endothelial function in chronic kidney disease trial. *Hypertension* 2014; 64(5):1005–1011. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03748

7. Marx SE, Frye C, Khan S et al. Dialysis health outcomes associated with pre-dialysis use of paricalcitol for secondary hyperparathyroidism (SHPT). International Society for Pharmacoeconomics & Outcomes Research Atlanta, Georgia May 17–19, 2010

8. Hadjiyannakos D, Filiopoulos V, Trompouki S et al. Treatment with oral paricalcitol in daily clinical practice for patients with chronic kidney disease stage 3–4: a preliminary study. *Clin Kidney J* 2013; 6: 164–168. Doi: 10.1093/ckj/sfs188

9. Guideline for the Evaluation and Management of KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International* 2013; 3(1). Doi:10.1038/kisup.2012.73

10. Рекомендации Ассоциации нефрологов и Научного общества нефрологов России «Минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек (МКН-ХБП) (2015 г.) www.non.ru [Rekomendacii Associacii nefrologov i Nauchnogo obshchestva nefrologov Rossii «Mineral'nye i kostnye narusheniya pri hronicheskoj bolezni pochek (MKN–HBP) (2015 g.) www.non.ru]

11. Palmer AJ, Annemans L, Roze S et al. Cost-effectiveness of early irbesartan treatment versus control (standard antihypertensive medications excluding ACE inhibitors, other angiotensin-2 receptor antagonists, and dihydropyridine calcium channel blockers) or late irbesartan treatment in patients with type 2 diabetes, hypertension, and renal disease. *Diabetes Care* 2004; 27 (8): 1897–903. Doi: 10.2337/diacare.27.8.1897

12. Рудакова АВ. Фармакоэкономические аспекты терапии алискиреном артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и нефропатией. *Клиническая фармакология и терапия* 2009; 4: 48–50 [Rudakova AV. Farmakoehkonomicheskie aspekty terapii aliskirenom arterial'noj gipertenzii u pacientov s saharnym diabetom 2 tipa i nefropatiej. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2009; 4: 48–50]

13. Obermüller N, Rosenkranz A, Müller H-W et al. Long-Term Therapy Outcomes When Treating Chronic Kidney Disease Patients with Paricalcitol in German and Austrian Clinical Practice (TOP Study). *Int J Mol Sci* 2017; 18: 2057. Doi: 10.3390/ijms18102057

14. Приложения к Генеральному тарифному соглашению по тарифам на медицинскую помощь (медицинские услуги) и условиям оплаты медицинской помощи, оказываемой в рамках действующей Территориальной программы обязательного медицинского страхования граждан Российской Федерации в Санкт-Петербурге на 2018 г. (www.spboms.ru) [Prilozheniya k General'nomu tarifnomu soglasheniyu po tarifam na medicinskuyu pomoshch' (medicinskie uslugi) i usloviyam oplaty medicinskoj pomoshchi, okazyvaemoj v ramkah dejstvuyushchej Territorial'noj programmy obyazatel'nogo medicinskogo strahovaniya grazh-

dan Rossijskoj Federacii v Sankt-Peterburge na 2018 g. (www.spboms.ru)]

15. Kelley K, Aricak O, Light R, Agarwal R. Proteinuria is a determinant of quality of life in diabetic nephropathy: modeling lagged effects with path analysis. *Am J Nephrol* 2007; 27 (5): 488–494. Doi: 10.1159/000106672

16. Brown GC, Brown MM, Sharma S et al. Quality of life associated with diabetes mellitus in an adult population. *J Diabetes Complications* 2000; 14 (1): 18–24. Doi: 10.1016/S1056-8727(00)00061-1

17. Tengs TO, Wallace A. One thousand health-related quality-of-life estimates. *Med Care* 2000; 38 (6): 583–637. Doi: 10.1097/00005650-200006000-00004

18. Coyne D, Goldberg S, Faber M et al. A Randomized Multicenter Trial of Paricalcitol versus Calcitriol for Secondary Hyperparathyroidism in Stages 3–4 CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: 1620–1626. Doi: 10.2215/CJN.10661013

19. Palmer SC, McGregor DO, Macaskill P et al. Meta-analysis: Vitamin D compounds in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2007; 147: 840–853. Doi:10.2215/CJN.04520908

20. Cai P, Tang X, Qin W et al. Comparison between paricalcitol and active non-selective vitamin D receptor activator for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *International Urology and Nephrology* 2016; 48(4):571–584. Doi:10.1007/s11255-015-1195-6

Сведения об авторе:
Проф. Рудакова Алла Всеволодовна, д-р фармацевтических наук
197022, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, лит. А. Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, кафедра управления и экономики фармации. Тел.: +7(921)908-73-49, E-mail: rudakova_a@mail.ru

Alla V. Rudakova, PhD, DPharmSci
Affiliations: 197022, Saint Petersburg, Professora Popova Str., 14 A, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Department of management and economy of pharmacy. Phone: +7(921)908-73-49, E-mail rudakova_a@mail.ru

Конфликт интересов: исследование проводилось при финансовой поддержке компании «Abbvie»

Поступила в редакцию: 19.09.2018
Принята в печать: 17.01.2019
Article received: 19.09.2018
Accepted for publication: 17.01.2019

© Н.Б. Бондаренко, М.М. Батюшин, М.З. Гасанов, И.В. Сарвилина, О.В. Голубева, 2019
УДК 616.61-036.12-06 : 616-003.811
Для цитирования: Бондаренко Н.Б., Батюшин М.М., Гасанов М.З., Сарвилина И.В., Голубева О.В. Убиквитин-независимая внутриклеточная деградация белка у пациентов с хронической болезнью почек 5Д стадии. Нефрология 2019; 23 (1): 73–78. DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-1-73-78
For citation: Bondarenko N.B., Batushin M.M., Gasanov M.Z., Sarvilina I.V., Golubeva O.V. Protein degradation by the ubiquitin-proteasome pathway in patients with chronic kidney disease stage 5D. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (1): 73–78 (In Rus.). DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-1-73-78

Н.Б. Бондаренко[*1], *М.М. Батюшин*[1], *М.З. Гасанов*[2], *И.В. Сарвилина*[3], *О.В. Голубева*[4]

УБИКВИТИН-НЕЗАВИСИМАЯ ВНУТРИКЛЕТОЧНАЯ ДЕГРАДАЦИЯ БЕЛКА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК 5Д СТАДИИ

[1]Кафедра внутренних болезней №2 Ростовского государственного медицинского университета; [2]кафедра внутренних болезней №1 Ростовского государственного медицинского университета; [3]Медицинский центр «Новомедицина», г. Ростов-на-Дону; [4]«Гемодиализный центр Ростов», г. Ростов-на-Дону, Россия

N.B. Bondarenko[*1], *M.M. Batushin*[1], *M.Z. Gasanov*[2], *I.V. Sarvilina*[3], *O.V. Golubeva*[4]

PROTEIN DEGRADATION BY THE UBIQUITIN-PROTEASOME PATHWAY IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGE 5D

[1] Department of Internal Medicine №2, Rostov State Medical University; [2] Department of Internal Medicine №1, Rostov State Medical University; [3]Medical center «Novomedicine», Rostov-on-Don; [4]«Hemodialysis Centre Rostov», Rostov-on-Don, Russia

РЕФЕРАТ
ЦЕЛЬ: оценка влияния убиквитин-независимой деградации белка на развитие нарушений белкового обмена у пациентов с ХБП, получающих лечение гемодиализом. *ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:* обследовано 80 пациентов с ХБП, получающих лечение гемодиализом. В исследуемую группу вошли: 47 мужчин и 33 женщины, средний возраст которых составил 51,7±11,6 года, длительность диализа – 33,5 (0,5; 236) мес. Всем пациентам было проведено антропометрическое исследование, биоимпедансометрия, определение мышечной силы, биохимический анализ крови и открытый ИФА на наличие 20S-протеасомы (20S-PSM) в крови. *РЕЗУЛЬТАТЫ:* При построении моделей регрессионного анализа значимое влияние на мышечную силу оказывали возраст, длительность диализа, уровень сывороточного альбумина, 20S-протеасомы. Статистически значимой корреляционной связи между уровнем 20S-PSM и сывороточного альбумина и общего белка как самостоятельного результата протеасомной деградации белка получено не было (p=0,78; p=0,80). *ЗАКЛЮЧЕНИЕ*: В ходе исследования продемонстрирована взаимосвязь уровня 20S-протеасомы с особенностями проведения диализного лечения, уровнем хронического воспаления. Изменение компонентного состава тела в виде компенсаторного увеличения абсолютного содержания жировой ткани на фоне саркопении по результатам биоимпедансометрии выявлено не было, что требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, убиквитин-протеасомная система, саркопения, 20S-протеасома, С-реактивный белок

ABSTRACT
THE AIM: to assess the effect of ubiquitin-independent protein degradation on the development of protein metabolism disorders in patients with CKD who are treated with hemodialysis. *PATIENTS AND METHODS*: 80 patients with CKD treated with hemodialysis were examined. The study group included: 47 men and 33 women, whose average age was 51.7 ± 11.6 years, the duration of dialysis were 33.5 (0.5; 236) months. An anthropometric study, bioimpedancemetry, determination of muscle strength, biochemical blood analysis and an open ELISA for the presence of a 20S proteasome (20S-PSM) in the blood were carried out to all patients. *RESULTS*: When building regression analysis models, age, duration of dialysis, serum albumin, 20S proteasomes had a significant effect on muscle strength. There was no statistically significant correlation between the level of 20S-PSM and serum albumin and total protein as an independent result of proteasome protein degradation (p = 0.78; p = 0.80). *CONCLUSION:* The study demonstrated the relationship of the level of 20S proteasome with the features of dialysis treatment, the level of chronic inflammation. The change in body composition in the form of a compensatory increase in the absolute content of adipose tissue on the background of sarcopenia was not revealed according to the results of bio-impedance, which requires further study.

Keywords: chronic kidney disease, ubiquitin-proteasome system, sarcopenia, 20S proteasome, C-reactive protein.

*Бондаренко Н.Б. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней № 2. Тел.: +7950-851-15-62; E-mail: n.bondarenko61@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время хроническая болезнь почек (ХБП), в том числе ее терминальная стадия, рассматривается как важная медико-социальная проблема, что обусловлено ее распространенностью, высоким сердечно-сосудистым риском, влиянием на продолжительность и качество жизни, которое зависит в том числе от необходимости в проведении постоянной заместительной почечной терапии (ЗПТ). Наиболее распространенным способом ЗПТ является гемодиализ (ГД), применение которого у пациентов с ХБП 5 стадии ассоциировано с развитием различных осложнений, в частности, дисбаланса компонентного состава тела в результате нарушений белкового обмена [1]. Эти изменения на ранних стадиях болезни могут протекать незаметно и в дальнейшем приводить к развитию опасного клинического состояния – саркопении, как результата дисбаланса катаболических и анаболических процессов. Ее развитие связано с высокой сердечно-сосудистой смертностью в обсуждаемой группе пациентов [2]. Факторами риска саркопении являются пожилой возраст, наличие сахарного диабета, повышенный уровень креатинина и сывороточного фосфата крови, длительность диализного лечения [3, 4].

В процессе катаболизма мышечных белков принимают участие следующие внутриклеточные системы: лизиосомная (аутофагическая), каспазная, кальпаиновая и убиквитин-протеасомная. Последней у пациентов с ХБП принадлежит особая роль, как ведущей в развитии дефицита мышечной ткани. В качестве активирующих ее факторов зачастую выступают провоспалительные медиаторы (С-реактивный белок, IL-6 и др.), оксидативный стресс, дефицит витамина D и др. [5].

Известно, что деградации белка в протеасоме предшествует ее убиквитинирование – АТФ-зависимое присоединение остатков низкомолекулярного белка убиквитина с участием трех типов ферментов: убиквитин-активирующего, убиквитин-конъюгирующего и убиквитин-лигазы. Меченые таким образом белки цитоплазмы и нуклеоплазмы подвергаются расщеплению в 26S протеасомах. Однако в последние годы становится всё более очевидным, что таким образом клетка избавляется лишь от части нежелательных белков. Многие белки могут расщепляться 20S-протеасомой АТФ-независимым способом и без предварительного убиквитинирования [6, 7]. Вместе с тем, лишь около 30 % протеасом в клетках млекопитающих представлены 26S-протеасомами, тогда как большая их часть приходится на 20S-комплексы [6, 7]. В рамках работы убиквитин-протеасомной модели особое внимание уделялось активности убиквитин-лигаз [8, 9], работа которых опосредована через 26S-протеасомы. Имеются данные об определении активности убиквитин-независимой деградации, опосредованной через 20S-протеасому, с моделированием на мышах [9], однако, ее роль у пациентов с ХБП до конца не ясна. Таким образом, истинное значение 20S-комплексов в процессах убиквитин-независимой деградации белков (к примеру, в условиях окислительного стресса, хронического воспаления) остается недостаточно изученным и представляет научный интерес.

Целью исследования явилась оценка влияния убиквитин-независимой деградации белка на развитие нарушений белкового обмена у пациентов с ХБП, получающих лечение гемодиализом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 80 пациентов с ХБП 5 стадии, находящихся на лечении программным гемодиализом в ООО «ГЦ Ростов». Исследуемая группа была представлена 47 мужчинами и 33 женщинами, средний возраст которых составил 51,7±11,6 года, длительность диализа – 33,5 (0,5; 236) мес.

В исследование не включались пациенты моложе 18 и старше 80 лет, страдающие ХБП 1–4 стадии и 5 стадии, не получающие заместительной почечной терапии, имеющие патологию мышечной ткани, алкоголизм или наркоманию в анамнезе или подтвержденные психические нарушения. Гемодиализ проводился 12 ч в неделю. Клиническое обследование включало в себя сбор жалоб, оценку объективного статуса, в том числе измерение мышечной силы на бесфистульной руке с использованием кистевого динамометра ДМЭР-120-0,5 (Россия) трехкратно (для расчетов использовался лучший результат), биоимпедансометрию аппаратом «Диамант АИСТ-мини» (Россия). Определение уровня 20S-протеасомы проводилось методом количественного иммуноферментного анализа однократно всем пациентам исследуемой группы с использованием набора «20S-Proteasome» (20S-PSM) «ELISA Kit» (США). Статистический анализ данных проводился с помощью пакета прикладных программ «Statistica 10,0» («StatSoft», США). Статистическая значимость различий двух средних определялась с помощью критерия Манна–Уитни. Оценка силы взаимодействия между количественными признаками при нормальном распределении осу-

ществлялась с помощью коэффициента Пирсона, при ненормальном – коэффициента Спирмена. Для анализа связей между различными показателями использовался критерий χ^2-квадрат для категориальных признаков. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей опровергали при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты были разделены по гендерному признаку на 2 группы, в каждой из которых были выделены 2 подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия снижения мышечной силы.

В подгруппе женщин была определена достоверная связь между сниженной мышечной силой, длительностью диализа и уровнем альбумина ($\chi^2=8,38$; $p=0,015$, рис. 1). У мужчин возраст коррелировал с уровнем 20S-протеасомы ($\chi^2=7,4$, $p=0,024$, рис. 2). Других статистически достоверных связей в подгруппах, а также в общей исследуемой группе обнаружено не было. Тем не менее, для общей группы подтверждается влияние нарушения белкового обмена на функциональное состояние скелетной мускулатуры. Так, было установлено, что с увеличением уровня 20S-протеасомы и снижением уровня сывороточного альбумина значительно возрастает дисфункция мышечной ткани (рис. 3).

Достоверных различий в средних значениях уровней 20S-протеасомы у пациентов в группах с нормальной и сниженной мышечной силой, а также в соответствующих группах по гендерному признаку не установлено ($p=0,88$; $p=0,83$ в подгруппе мужчин; $p=0,77$ в подгруппе женщин).

Статистически значимой корреляционной связи между уровнем 20S-протеасомы и сывороточного альбумина, общего белка получено не было ($p=0,78$; $p=0,80$). Однако в моделях множественной регрессии была определена дополнительная зависимость 20S-протеасомы от уровня С-реактивного белка, что свидетельствует о вкладе воспаления не только в активацию катаболизма, но и в торможение анаболических процессов (табл. 2, 3).

Несмотря на имеющиеся литературные данные в пользу увеличения объема жировой ткани при потере мышечной массы, у пациентов со сниженной мышечной силой по сравнению с группой с сохранными показателями, по данным биоимпедансометрии, имелись статистически недостоверные отклонения по процентному содержанию жировой массы (25,9±7,57; 22,26±10,56, $p=0,22$).

Таблица 1 / Table 1

Характеристика группы

Characteristic of the group

	Мужчины, n=47		Женщины, n=33	
Показатель	Сохранная мышечная сила, n=41	Снижение мышечной силы, n=6	Сохранная мышечная сила, n=24	Снижение мышечной силы, n=9
САД, мм рт. ст.	142±15,13	137,83±20,094	144,8±13,8	139,22±16,56
ДАД, мм рт. ст.	79,41±10,28	74,17±22,534	73,3±9	71,1±15,4
ИМТ, кг/м^2	26,32±4,41	26,40±4,479	28,4±4,61*	27,37±4,24*
Сухая масса, кг	78,62±15,89	79,88±19,905	72,7±13,1	65,57±9,78
Жировая масса, %	18,07±9,81	21,17±8,010	29,4±7,64	29,1±5,64
	Лабораторные показатели			
Гемоглобин, г/л	110,44±12,27*	121,17±10,61*	106,8±12,8	112,33±9,15
Лейкоциты,10^9/л	6,72±2,06	6,05±2,17	6,4±1,98	5,96±1,87
Лимфоциты, 10^9/л	1,61±0,50	1,52±0,48	1,47±0,46	1,58±0,64
Альбумин, г/л	43,59±2,90	41±3,16	43,8±1,88	42,22±2,33
Общий белок, г/л	69,51±5,17	68±6,48	67,38±3,6	66,89±3,76
СРБ. мг/л	9,83±8,10	16,68±6,43	4,48±5,37	6,17±3,83
В2-микроглобулин, мг/л	26,84±5,84	26,8±6,14	24,97±5,38	26,33±4,62
20S-PSM, нг/мл	54,18±15,12	48,5±9,47	59,64±5,37	58,52±12,3
	Сопутствующая патология			
Сахарный диабет	3/41	–	3/24	1/9
Артериальная гипертензия	36/41	5/6	23/24	8/9
ХСН	10/41	1/6	5/24	3/9
НРС	6/41	1/6	–	1/9
ПИКС	7/41	1/6	2/24	–
ОНМК	1/41	–	4/24	–

* $p<0,05$.

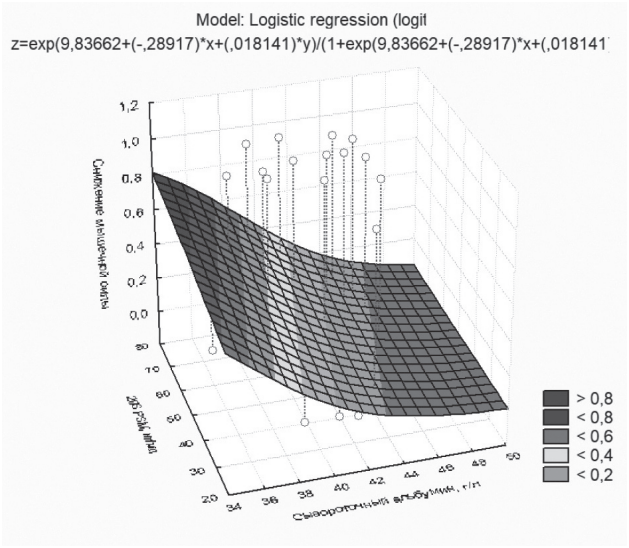


Рис. 1. Вероятность снижения у женщин мышечной силы в зависимости от уровня сывороточного альбумина, длительности диализа (χ^2=8,38, p=0,015).
Figure 1. Probability of reducing muscle strength depending on the serum albumin level and durance of dialysis treatment among women (χ^2=8,38, p=0,015).

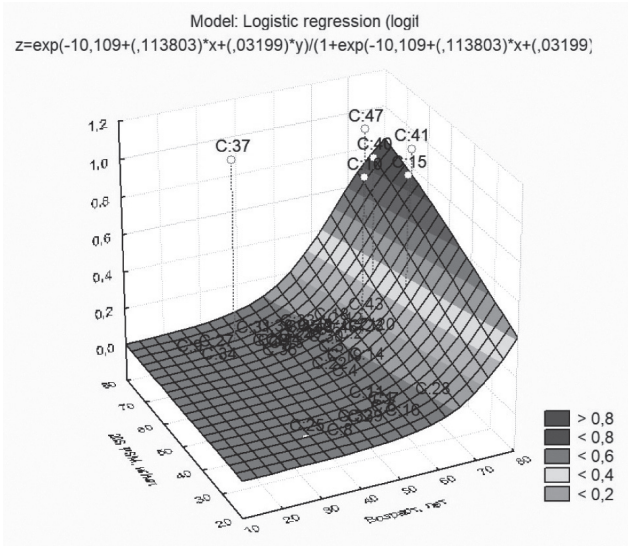


Рис. 2. Вероятность снижения у мужчин мышечной силы в зависимости от возраста, 20S-PSM (χ^2=7,4, p=0,024).
Figure 2. Probability of reducing muscle strength depending on age, 20S-PSM level among men (χ^2=7,4, p=0,024).

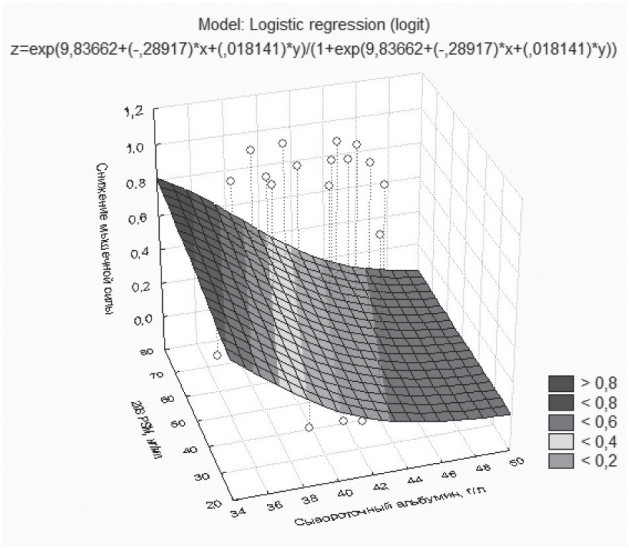


Рис. 3. Вероятность снижения мышечной силы в зависимости от уровня сывороточного альбумина, 20S-PSM (χ^2=7,12, p=0,028).
Figure 3. Probability of reducing muscle strength depending on serum albumin, 20S-PSM (χ^2=7,12, p=0,028).

Вероятнее всего, подобные результаты связаны с недостаточной чувствительностью метода биоимпедансометрии по сравнению с другими визуализирующими методами (компьютерной томографией, магнитно-резонансной томографией, двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрией).

ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов с ХБП, находящихся на лечение гемодиализом, наблюдается комплексное влияние убиквитин-протеасомной системы, развивающейся белково-энергетической недостаточности, сниженного уровня сывороточного альбумина и др. на обменные процессы в скелетной мускулатуре. Обнаруженная связь между возрастом больных, длительностью диализа и уровнем 20S-протеасомы, а также сниженной мышечной силы может служить косвенным подтверждением участия 20S-протеасомы в потере мышечной массы и силы у пациентов, получающих ЗПТ, и развитии у них саркопении.

Отсутствие достоверных корреляционных связей мышечной силы, общего белка, сывороточного альбумина с уровнем 20S-протеасомы, возможно, объясняется недостаточной его концентрацией в сыворотке крови по сравнению с клеточным уровнем, что требует дальнейшего изучения. Выявленный вклад С-реактивного белка при построении моделей множественной регрессии делает его актуальным среди других маркеров воспалительного процесса, в связи с чем представляется информативным его оценка у пациентов исследуемой группы. Также была подтверждена связь высокочувствительного теста (high-sensitivity CRP) с объемом мышечной массы и общим содержанием белка в организме [9].

Наряду с недостаточной чувствительностью биомпендансометрии в оценке компонентного состава тела по сравнению с визуализирующими методиками, следует учитывать мультифакториальную природу увеличения жировой ткани, в частности, вклад нутритивного статуса, параметров

Таблица 2 / Table 2

Модель зависимости сывороточного альбумина от 20S-PSM, СРБ
Model of dependence level of serum albumin from 20S-PSM, CRP

Показатель	Beta	Std.Err.	B	Std.Err.	t(77)	p-level
			44,28930	1,254775	35,29660	0,000000
СРБ, мг/л	–0,301468	0,109779	–0,06925	0,025216	–2,74613	0,007504
20S-PSM, нг/мл	–0,035502	0,109779	–0,00705	0,021802	–0,32340	0,747271

Таблица 3 / Table 3

Модель зависимости уровня общего белка от 20S-PSM, СРБ
Model of dependence level of total protein from 20S-PSM, CRP

Показатель	Beta	Std.Err.	B	Std.Err.	t(77)	p-level
			69,73864	2,341690	29,78133	0,000000
СРБ, мг/л	0,069607	0,114920	0,02850	0,047058	0,60570	0,546496
20S-PSM, нг/мл	–0,075340	0,114920	–0,02667	0,040687	–0,65559	0,514043

диализа, сопутствующего коморбидного фона, а также возможности развития миостеатоза. Эти процессы приводят к усилению окислительного стресса, прогрессированию инсулинрезистентности и снижению силы сокращения [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования продемонстрирована взаимосвязь уровня 20S-протеасомы с особенностями проведения диализного лечения, уровнем хронического воспаления. Несмотря на отсутствие самостоятельной корреляционной связи данного показателя с мышечной силой, уровней сывороточного белка, с использованием моделей множественной регрессии оценен вклад убиквитин-независимой деградации на функциональное состояние мышечной ткани, уровни общего белка, сывороточного альбумина. Изменение компонентного состава тела в виде компенсаторного увеличения абсолютного содержания жировой ткани на фоне саркопении по результатам биоимпедансометрии выявлено не было, что требует дальнейшего изучения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бикбов БТ, Томилина НА. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998–2013 гг. Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Часть первая. *Нефрология и диализ* 2015. Приложение к Т. 17; 3: 5–111 [Bikbov BT, Tomilina NA. Renal replacement therapy for ESRD in Russian Rederation, 1998-2013. Report of the Russian Renal Replacement Therapy Registry. Part 1. *Nephrology and dialysis* 2015. App. to T. 17; 3: 5–111]

2. Androga L, Sharma D, Amodu A et al. Sarcopenia, Obesity, and Mortality in US Adults With and Without Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Rep* 2017 Mar; 2(2): 201–211. Doi: 10.1016/j.ekir.2016.10.008

3. Ren H, Gong D, Jia F et al. Sarcopenia in patients undergoing maintenance hemodialysis: incidence rate, risk factors and its effect on survival risk. *Renal Failure* 2016; 38 (3): 364–371. Doi: 10.3109/0886022X.2015.1132173

4. Sayer AA, Robinson SM, Patel HP et al. New horizons in the pathogenesis, diagnosis and management of sarcopenia. 2013 Mar; 42(2): 145–150. Doi: 10.1093/ageing/afs191

5. Kaizu Y, Ohkawa S, Odamaki M et al. Association between inflammatory mediators and muscle mass in long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (2): 295–302

6. Бунеева ОА, Медведев АЕ. Убиквитин-независимая деградация белков в протеасомах. *Биомедицинская химия* 2018; 64(2): 134–148 [Buneeva OA, Medvedev AE. Ubikvitin-nezavisimaya degradaciya belkov v proteasomah. Biomedicinskaya himiya 2018; 64(2): 134–148]

7. Raynes R, Pomatto LC, Davies KJ. Degradation of oxidized proteins by the proteasome: Distinguishing between the 20S, 26S, and immunoproteasome proteolytic pathways. *Mol Aspects Med* 2016 Aug;50: 41–55. Doi: 10.1016/j.mam.2016.05.001

8. Rom O, Reznik AZ. The role of E3 ubiquitin-ligases MuRF-1 and MAFbx in loss of skeletal muscle mass. *Free Radic Biol Med* 2016 Sep; 98: 218–230. Doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.12.031

9. Deger SM, Hung AM, Gamboa JL et al. Systemic inflammation is associated with exaggerated skeletal muscle protein catabolism in maintenance hemodialysis patients. *JCI Insight* 2017 Nov 16; 2(22); pii: 95185. Doi: 10.1172/jci.insight.95185

10. Correa-de-Araujo R, Harris-Love MO, Milkovic I et al. The need for standardized assessment of muscle quality in Skeletal Muscle Function Deficit and other aging-related muscle dysfunction: a symposium report. *Front Physiol* 2017; 8: 87. Doi: 10.3389/fphys.2017.000.87

Сведения об авторах:
Бондаренко Николай Борисович
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней № 2, аспирант. Тел.: +7950-851-15-62; E-mail: n.bondarenko61@gmail.com
Nikolay B. Bondarenko, MD
344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakhichevansky Ln, 29. Rostov State Medical University, Internal Medicine Department #2, postgraduate student. Phone: +79508511562; E-mail: n.bondarenko61@gmail.com

Проф. Батюшин Михаил Михайлович, д-р мед. наук
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней № 2. Тел.: +7918-501-88-01; E-mail: batjushin-m@rambler.ru

Prof. Michail M. Batyushin MD, PhD, DMedSci
344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakhichevansky Ln, 29. Rostov State Medical University, Internal Medicine Department #2. Phone: +79185018801; E-mail: batjushin-m@rambler.ru

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.: +7988-947-37-50; E-mail: mitkhat@mail.ru
Associate professor Mithat Z. Gasanov MD, PhD
344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakhichevansky Ln, 29. Rostov State Medical University, Internal Medicine Department #1, associate professor. Phone: +79889473750; E-mail: mitkhat@mail.ru

Сарвилина Ирина Владиславовна
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Социалистическая, д. 74. Бизнес-центр «Купеческий двор», офис 1030, Медицинский центр «Новомедицина», главный врач. Тел.: +7903-436-48-66; E-mail: isarvilina@mail.ru
Irina V. Sarvilina
344022, Russia, Rostov-on-Don, str. Socialisticheskaya, 74, Business center “Kupechesky Dvor” office 1030, Medical center «Novomedicine», Chief Physician. Phone: +7903-436-48-66; E-mail: isarvilina@mail.ru

Голубева Оксана Владимировна
344029, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 1-й Конной Армии, д. 33. ООО «Гемодиализный центр Ростов», главный врач. Тел.: +7918-854-09-60; E-mail: Oksana.Golubeva@fmc-ag.com
Oksana V. Golubeva, MD
344029, Russia, Rostov-on-Don, str. Of 1st Konnoy Army, 33, LLC «Hemodialysis Centre Rostov», Chief Physician. Phone: +7903-436-48-66, E-mail: Oksana.Golubeva@fmc-ag.com

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 20.06.2018
Принята в печать: 17.01.2019
Article received: 20.06.2018
Accepted for publication: 17.01.2019

© А.Ю. Жариков, Б.А. Баландович, Р.О. Щекочихина, Г.В. Жарикова, 2019
УДК 616.379-008.64-092.4 : 616.61
Для цитирования: Жариков А.Ю., Баландович Б.А., Щекочихина Р.О., Жарикова Г.В. Функция почек в условиях экспериментального сахарного диабета. Нефрология 2019; 23 (1): 79–83. DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-1-79-83
For citation: Zharikov A.Yu., Balandovich B.A., Shchekochikhina R.O., Zharikova G.V. Kidney function in experimental diabetes. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (1): 79–83 (In Rus.). DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-1-79-83

А.Ю. Жариков[1], Б.А. Баландович[2], Р.О. Щекочихина[*2], Г.В. Жарикова[3]*

ФУНКЦИЯ ПОЧЕК В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

[1]Кафедра фармакологии; [2]кафедра гигиены, основ экологии и безопасности жизнедеятельности; [3]кафедра общей и биологической химии, клинической лабораторной диагностики, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул, Россия

A.Yu. Zharikov[1], B.A. Balandovich[2], R.O. Shchekochikhina[2], G.V. Zharikova[3]*

KIDNEY FUNCTION IN EXPERIMENTAL DIABETES

Altai State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Barnaul, Russia [1]Department of Pharmacology; [2]Department of hygiene, ecology and life safety basics; [3]Department of General and Biological Chemistry Altai State Medical University Barnaul, Russia

РЕФЕРАТ
ЦЕЛЬ: изучить функцию почек крыс в условиях стрептозотоцин-индуцированной модели экспериментального сахарного диабета. *МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.* Исследование проведено на 25 самцах крыс линии сток Вистар (12 особей – группа интактных крыс и 13 особей – группа контроля заболевания). Моделирование сахарного диабета осуществляли посредством внутрибрюшинного введения стретпозотоцина в дозе 65 мг/кг. Для более селективного моделирования СД II типа крысам группы контроля заболевания вводился предварительно внутрибрюшинно раствор цитофлавина из расчета дозировки никотинамида 115 мг/кг. В обеих группах каждые 7 дней в течение 1 мес производился сбор суточного объема мочи, в которой определялись концентрация глюкозы, белка и креатинина. С учетом суточного объема диуреза рассчитывалась экскреция глюкозы, белка и креатинина. *РЕЗУЛЬТАТЫ.* На исходном уровне все определяемые показатели функции почек у крыс не отличались между группами. Затем в группе контроля заболевания фиксировался достоверный рост величины суточного диуреза, экскреции белка, экскреции глюкозы и креатинина. В результате к завершению эксперимента величина указанных показателей превосходила уровень интактных крыс в 2,0; 1,5, 3,2 и 1,9 раза соответственно. *ЗАКЛЮЧЕНИЕ*. В условиях стрептозотоциновой модели сахарного диабета наблюдаются характерные изменения экскреторной функции почек: рост суточного диуреза, увеличение экскреции глюкозы, экскреции белка и креатинина.

Ключевые слова: функция почек, сахарный диабет, стрептозотоцин

ABSTRACT
THE AIM. To study the renal function of rats in conditions of streptozotocin-induced model of experimental diabetes mellitus. *MATERIAL AND METHODS.* The study was conducted on 25 male Wistar stock rats (12 individuals – a group of intact rats and 13 individuals – a disease control group). Diabetes mellitus was simulated by intraperitoneal administration of Stretpozotocin at a dose of 65 mg / kg. For a more selective simulation of type II diabetes, rats of the disease control group were injected intraperitoneally with a cytoflavin solution at the rate of 115 mg / kg nicotinamide dosage. In both groups, the daily urine volume was collected every 7 days during the month, in which the concentrations of glucose, protein, and creatinine were determined. Taking into account the daily volume of diuresis, excretion of glucose, protein, and creatinine was calculated. *RESULTS*. At baseline, all determinable indicators of renal function in rats did not differ between groups. Then, in the disease control group, there was a significant increase in daily diuresis, protein excretion, glucose excretion, and creatinine. As a result, by the end of the experiment, the magnitude of these indicators exceeded the level of intact rats by 2.0; 1.5, 3.2 and 1.9 times, respectively, *CONCLUSION*. Under conditions of the streptozotocin model of diabetes mellitus, characteristic changes in the renal excretory function are observed: an increase in daily diuresis, an increase in the excretion of glucose, an excretion of protein and creatinine.

Keywords: kidney function, diabetes mellitus, streptozotocin

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) – одно из наиболее распространенных системных заболеваний человека. Сегодня в развитых странах мира СД страдает каждый 11-й житель [1]. При этом в ряду угрожающих жизни осложнений СД третье место по распространенности занимает диабетическая нефропатия (ДН) [2].

Изучение этиологии и патогенеза ДН в настоящее время сохраняет высокую актуальность.

*Щекочихина Р.О. 656038, Россия, г. Барнаул, пер. Некрасова, д. 65. Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, аспирант 1-го года обучения кафедры гигиены, основ экологии и безопасности жизнедеятельности. Тел.: +7923-797-65-37; E-mail: ritashekochihina@mail.ru

Сегодня известно, что в развитии этого состояния могут принимать участие различные механизмы, такие как дислипидемия, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, окислительный стресс и другие факторы, провоцируемые глюкозурией при СД [3, 4]. Такие данные открывают хорошие перспективы для разработки методов таргетной патогенетической коррекции ДН. Однако фармакологические подходы к коррекции ДН сегодня в основном сводятся к основной сахароснижающей терапии СД.

Нас заинтересовала проблема разработки новых фармакологических подходов к лечению ДН. Поэтому на первом этапе мы решили изучить особенности экскреторной функции почек крыс в условиях общепринятой стрептозотоциновой модели СД и определить наиболее характерные диагностические признаки развития почечной патологии, позволяющие достаточно корректно оценивать эффективность разрабатываемых методов фармакологической коррекции диабетической нефропатии.

Таким образом, цель исследования – изучить экскреторную функцию почек крыс в условиях стрептозотоциновой модели экспериментального сахарного диабета.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на 25 самцах крыс линии сток Вистар в возрасте 2–3 мес и массой 270–300 г, которые на протяжении периода исследований находились в индивидуальных метаболических клетках, приспособленных для сбора мочи, в условиях свободного потребления воды и пищи. Животные были разделены на 2 группы: группа интактных крыс ($Г_{инт.}$) и группа контроля заболевания ($Г_{контр.}$) по 12 и 13 особей соответственно.

В группе контроля заболевания для моделирования СД крысам внутрибрюшинно однократно вводился 1 мл раствора стрептозотоцина в цитратном буфере из расчета дозы 65 мг/кг. Как известно, стрептозотоцин обладает специфической токсичностью в отношении β-клеток поджелудочной железы, провоцируя развитие СД [5]. В соответствии с современными представлениями об особенностях моделирования СД при помощи стрептозотоцина для более селективного моделирования СД II типа крысам $Г_{контр.}$ вводился предварительно внутрибрюшинно раствор цитофлавина из расчета дозировки никотинамида 115 мг/кг [6]. В группе интактных крыс аналогичным способом вводился 1 мл физиологического раствора.

В день введения стрепотозотоцина, а затем на 3-, 7-, 14-, 21-е и 28-е дни эксперимента производился сбор суточного объема мочи, в которой определялись концентрация глюкозы, белка и креатинина. С учетом суточного объема диуреза рассчитывалась экскреция глюкозы, белка и креатинина. Концентрация глюкозы, белка и креатинина определялась на автоматическом биохимическом анализаторе DIRUICS-T240. Концентрация глюкозы определялась методом ферментативного окисления глюкозы в присутствии глюкозооксидазы (ГОД), который основан на измерении оптической плотности окрашенного соединения хинонимина. Для определения концентрации белка использовали биуретовый метод, который основан на образовании комплекса сине-фиолетового цвета с ионами меди, оптическая плотность которого прямо пропорциональна концентрации белка. Концентрация креатинина определялась кинетическим методом без депротеинизации, основанным на реакции Яффе с образованием красно-оранжевого окрашенного комплекса.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием компьютерной программы Statistica 12.0. Результаты представлены медианой (M) и интерквартильным размахом (25 %, 75 %). Статистические сравнения между группами проводились с использованием непараметрического U-критерия Манна–Уитни, сравнения внутри группы относительно исходного уровня проводились с использованием непараметрического критерия Вилкоксона. Результаты признавались достоверными при значении показателя достоверности $p<0,05$. Расчет корреляционных связей проводился при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена (ρ). Корреляционная связь признавалась существенной при значении коэффициента Спирмена от 0,7 до 1,0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты определения функции почек у крыс в ходе эксперимента представлены в таблице.

Оказалось, что на исходном уровне все определяемые показатели функции почек у крыс не отличались между группами. Однако затем фиксировался последовательный рост величины суточного диуреза в $Г_{контр.}$, достигавший максимума по истечении 3 нед, когда значение описываемого показателя превышало в 2,0 раза исходный уровень и было в 2,7 раза больше, чем в группе интактных крыс ($p=0,0097$, $p=0,0021$ соответственно).

Концентрация белка в моче в обеих группах на протяжении опыта была в целом стабильна, одна-

ко динамика суточной экскреции белка в $Г_{контр.}$ отличалась существенным ростом показателя в 1,6 раза относительно исходного уровня к моменту окончания эксперимента. В этот период уровень экскреции белка в $Г_{контр.}$ превышал таковой в $Г_{инт.}$ в 1,5 раза (p=0,024).

Параллельно фиксировалось появление значительного количества глюкозы в моче у крыс в группе контроля заболевания. Так, если на исходном уровне глюкоза в моче практически не определялась, то уже на третий день эксперимента концентрация глюкозы возросла в 1,7 раза, после чего несколько снижалась и стабилизировалась, будучи, однако, по-прежнему существенно выше, чем до моделирования СД. На этом фоне величина суточной экскреции глюкозы у крыс в $Г_{контр.}$ также существенно увеличивалась. В итоге к моменту завершения опыта она превышала исходный уровень в 4,8 раза и была больше, чем у интактных крыс в 3,2 раза (p=0,00187 и p=0,00055 соответственно).

Возрастала и экскреция креатинина. На 14-е сутки эксперимента в группе контроля заболевания было зафиксировано увеличение данного показателя в 1,6 раза относительно исходного уровня, вследствие чего он превосходил значение в группе интактных крыс также в 1,5 раза (p=0,0192 и p=0,0317 соответственно). В дальнейшем рост экскреции креатинина продолжился, вплоть до конца опыта, увеличившись до уровня в 1,9 раза, превышающего исходные значения (p=0,0024).

Определение корреляционных связей в группе контроля заболевания показало, что на исходном уровне наблюдалась сильная прямая связь между уровнем диуреза и экскрецией белка (p = 0,723), а

Таблица / Table

Показатели функции почек в условиях экспериментального стрептозотоцинового сахарного диабета

Indicators of renal function in conditions of experimental streptozotocin diabetes mellitus

Группа	Диурез (мл/сут)	Концентрация глюкозы в моче (ммоль/л)	Экскреция глюкозы с мочой (мкмоль/сут)	Концентрация белка в моче (мг/мл)	Экскреция белка с мочой (мг/сут)	Экскреция креатинина с мочой (мкмоль/сут)
Исходный уровень						
Интактные	6,6 (3,4; 8,7)	0,3 (0,2; 0,8)	2,1 (1,8; 3,5)	1,9 (1,7; 3,4)	11,7 (10,8; 15,2)	41,1 (35,0; 54,6)
Контроль заболевания	7,4 (5,4; 8,5)	0,2 (0,2; 0,3)	1,8 (1,6; 2,0)	1,8 (1,4; 1,9)	11,5 (10,3; 13,4)	33,5 (25,8; 40,6)
3 дня						
Интактные	6,3 (3,4; 8,4)	0,3 (0,3; 1,1)	2,2 (1,9; 2,4)	2,1 (1,7; 2,4)	10,8 (9,2; 14,7)	40,2 (31,3; 51,1)
Контроль заболевания	8,5 (7,2; 9,0)	2,0 (0,3; 53,3)* p=0,0019*	12,1 (2,7; 407,3)* p=0,0019* p=0,0015	2,3 (1,8; 3,7) p=0,0047*	15,8 (13,8; 22,8)* p=0,019* p=0,0065	42,6 (35,6; 46,1)
7 дней						
Интактные	6,6 (3,8; 6,4)	0,3 (0,3; 0,7)	2,0 (1,5; 2,4)	1,9 (1,5; 3,1)	12,0 (8,5; 14,6)	44,8 (30,0; 58,4)
Контроль заболевания	10,0 (8,0; 12,0)* p=0,013* p=0,0025	0,4 (0,3; 40,0) p=0,0055*	4,2 (2,8; 439,5)* p=0,002* p=0,003	2,1 (1,5; 5,2)* p=0,049*	17,2 (13,8; 56,4)* p=0,023* p=0,021	51,2 (38,8; 57,0)
14 дней						
Интактные	6,2 (4,4; 7,0)	0,8 (0,4; 1,5)	3,5 (2,0; 7,4)	2,3 (2,0; 3,2)	15,0 (11,6; 15,6)	36,2 (27,2; 41,5)
Контроль заболевания	11,0 (7,0; 17,0)* p=0,018* p=0,014	1,0 (0,6; 7,6)* p=0,0015*	8,4 (4,0; 53,3)* p=0,0015* p=0,0317	2,4 (1,8; 4,2)* p=0,023*	20,6 (19,5; 36,0)* p=0,0058* p=0,0071	52,9 (43,4; 67,5)* p=0,0192* p=0,0317
21 день						
Интактные	5,5 (2,3; 7,5)	0,5 (0,4; 0,6)	2,9 (2,2; 3,2)	2,3 (1,6; 4,7)	11,9 (9,2; 14,4)	51,6 (31,6; 55,7)
Контроль заболевания	15,0 (8,0; 18,0)* p=0,0097* p=0,0021	0,4 (0,4; 49,7)* p=0,0015*	6,5 (4,5; 119,4)* p=0,0019* p=0,0033	1,7 (1,6; 2,2)	21,6 (12,8; 25,5)* p=0,011* p=0,011	66,5 (54,0; 75,0)* p=0,0058* p=0,021
28 дней						
Интактные	4,5 (2,7; 6,7)	0,5 (0,4; 0,7)	2,7 (1,6; 3,4)	2,3 (1,9; 3,2)	12,3 (8,1; 14,2)	46,1 (30,5; 75,7)
Контроль заболевания	8,0 (7,0; 16,4) p=0,0123	0,7 (0,5; 9,5)* p=0,0015*	8,7 (4,7; 20,9)* p=0,00187* p=0,00055	2,0 (1,5; 2,8)	18,0 (13,3; 31,2) p=0,0240	64,0 (45,9; 113,1)* p=0,0024*

Примечание. * Обозначены достоверные изменения относительно исходного уровня; подчеркнуты достоверные различия между группами.

также уровнем экскреции белка и экскреции креатинина (p = 0,878).

Через неделю от начала моделирования СД наблюдалась сильная прямая корреляция между уровнем диуреза и экскрецией глюкозы (p = 0,719), между уровнем концентрации глюкозы в моче и уровнем ее экскреции (p = 0,918) и между уровнем экскреции белка и экскреции глюкозы (p = 0,824).

По истечении 2 нед эксперимента были выявлены сильные прямые корреляционные связи между: уровнем диуреза и уровнем экскреции белка, экскреции глюкозы и экскреции креатинина (p = 0,790, 0,715 и 0,853 соответственно). Кроме того, наблюдалась сильная прямая связь между уровнем экскреции белка и уровнем экскреции креатинина (p = 0,885).

На 21-й день наблюдалась сильная прямая корреляция между уровнями диуреза и экскреции белка, экскреции креатинина (p = 0,862 и 0,726 соответственно), а также между уровнем экскреции белка и экскреции креатинина (p = 0,731).

Наконец, по завершению 4-й недели эксперимента была выявлена сильная прямая связь между уровнем экскреции белка и уровнем экскреции креатинина (p = 0,791).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, проведенные эксперименты позволили изучить основные параметры биохимической картины ДН при стрептозотоциновом СД. Характерными признаками развития патологии стали полиурия, глюкозурия, протеинурия и рост клубочковой фильтрации. Эти признаки хорошо согласуются с типичными симптомами СД и ДН у человека.

По всей видимости, введение стрептозотоцина ожидаемо спровоцировало повреждение клеток поджелудочной железы с последующей гипергликемией. Накопление глюкозы в крови привело к резкому росту ее концентрации в моче на 3-и сутки периода наблюдений. Впоследствии величина данного показателя несколько снижалась, однако оставалась весь эксперимент на уровне, достоверно превосходящем исходные значения. Не исключено, что имевшая место компенсация резкого роста концентрации глюкозы в моче была обусловлена хорошо известным феноменом увеличения реабсорбции глюкозы в почках при сахарном диабете [7, 8]. Как бы то ни было, величина суточной экскреции глюкозы в ходе эксперимента выраженно увеличивалась, что указывает на формирование стойкой гипергликемии и глюкозурии у крыс, которым вводился стрептозотоцин.

Накопление глюкозы в моче, по-видимому, инициировало каскад патологических процессов, приведших к повреждению почечного клубочка, подтверждением чему явилось существенное увеличение экскреции белка и креатинина с мочой у подопытных крыс. Дополнительным подтверждением этому следует считать результаты корреляционного анализа, который показал, что на протяжении практически всего эксперимента параметры диуреза, экскреции белка, экскреции глюкозы и креатинина напрямую коррелировали между собой. Суммируя вышеизложенное, с определенной долей уверенности можно полагать, что в почках крыс происходили процессы, во многом идентичные таковым у человека при сахарном диабете и диабетической нефропатии.

Отметим также, что, как это зачастую бывает при моделировании патологий у животных, выраженность развития заболевания у особей может довольно существенно различаться. Это имело место и в наших опытах. Крыс группы контроля заболевания, которые получали стрептозотоцин, по степени выраженности биохимических признаков патологии в итоге можно было условно разделить на 3 группы: крысы со слабо выраженными признаками, крысы с признаками средней степени выраженности и крысы с ярко выраженными признаками заболевания. Однако в совокупности статистический анализ позволяет достаточно объективно судить о формирующейся биохимической картине ДН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях стрептозотоциновой модели сахарного диабета наблюдаются характерные изменения экскреторной функции почек: рост суточного диуреза, увеличение экскреции глюкозы, экскреции белка и креатинина. Это позволяет сделать вывод о повреждении почечного клубочка и развитии диабетической нефропатии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 128: 40–50. Doi: 10.1016/j.diabres.2017.03.024

2. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным федерального регистра сахарного диабета. *Сах диабет* 2017; (1): 13–41 [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. Ehpidemiologiya saharnogo diabeta v Rossijskoj Federacii kliniko-statisticheskij analiz po dannym federalnogo registra saharnogo diabeta. *Sah-diabet* 2017; (1): 13–41. Doi: 10.14341/DM8664]

3. Смирнов ИЕ, Кучеренко АГ, Смирнова ГИ, Бадалян АР. Диабетическая нефропатия. *Рос педиатр журн* 2015; (4):

43–50 [Smirnov IE, Kucherenko AG, Smirnova GI, Badalyan AR. Diabeticheskaya nefropatiya. *Ros pediatr zh* 2015; (4): 43–50]

4. Бобкова ИН, Шестакова МВ, Щукина АА. Диабетическая нефропатия – фокус на повреждение подоцитов. *Нефрология* 2015; (2): 33–43 [Bobkova IN, Shestakova MV, Shchukina AA. Diabeticheskaya nefropatiya focus na povrezhdenie podocitov. *Nefrologiya* 2015; (2): 33–43]

5. Yamamoto H, Uchigata Y, Okamoto H. Streptozotocin and alloxan induce DNA strand breaks and poly(ADP-ribose) synthetase in pancreatic islets. *Nature* 1981; 294(19): 284–286

6. Спасов АА, Воронкова МП, Снигур ГЛ и др. Экспериментальная модель сахарного диабета типа 2. *Биомедицина* 2011; (3): 12–18 [Spasov AA, Voronkova MP, Snigur GL i dr. Ehksperimentalnaya model saharnogo diabeta tipa 2. *Biomedicina* 2011; (3): 12–18]

7. Farber SJ, Berger EY, Earle DP. Effect of diabetes and insulin of the maximum capacity of the renal tubules to reabsorb glucose. *J Clin Invest* 1951; 30(2):125–129. Doi: 10.1172/JCI102424

8. Mogensen *CE.* Maximum tubular reabsorption capacity for glucose and renal hemodynamcis during rapid hypertonic glucose infusion in normal and diabetic subjects. *Scand J Clin Lab Invest* 1971; 28(1): 101–109. Doi: 10.3109/00365517109090668

Сведения об авторах:

Жариков Александр Юрьевич, д-р биол. наук
656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, кафедра фармакологии, заведующий кафедрой. Тел.: (3852) 566-806; E-mail: zharikov_a_y@mail.ru
Aleksandr Yu. Zharikov, PhD, DBiolSci
Affiliations: 656038, Russia, Barnaul 40 Dm. Altai State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Department of Pharmacology, head. Phone: (3852)566-806; e-mail: zharikov_a_y@mail.ru

Проф. Баландович Борис Анатольевич, д-р мед. наук
656038, Россия, г. Барнаул, пер. Некрасова, д. 65. Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, кафедра гигиены, основ экологии и безопасности жизнедеятельности. Тел.: (3852) 566-898; E-mail: dr.balandovich@mail.ru
Prof. Boris A. Balandovich, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 656038, Russia, Barnaul, side street Nekrasov 65. Altai State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation department of hygiene, ecology and life safety basics. Phone: (3852)566898; E-mail: dr.balandovich@mail.ru

Щекочихина Рита Олеговна
656038, Россия, г. Барнаул, пер. Некрасова, д. 65. Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, кафедры гигиены, основ экологии и безопасности жизнедеятельности, аспирант. Тел.: +7923-797-65-37; E-mail: ritashekochihina@mail.ru
Postgraduate student Rita O. Shchekochikhina, MD
Affiliations: 656038, Russia, Barnaul, side street Nekrasov 65. Altai State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation department of hygiene, ecology and life safety basics. Phone: +7(923)7976537; E-mail: ritashekochihina@mail.ru

Жарикова Ганна Викторовна
656031, Россия, г. Барнаул, ул. Папанинцев, д. 126. Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, преподаватель кафедры общей и биологической химии, клинической лабораторной диагностики. E-mail: ganna1704@mail.ru
Ganna V. Zharikova
Affiliations: 656031, Russia, Barnaul, Papanintsev Street 126 FSBEI HPE Altai State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Teacher of the Department of General and Biological Chemistry, Clinical Laboratory Diagnostics. E-mail: ganna1704@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 14.06.2018
Принята в печать: 17.01.2019
Article received: 14.06.2018
Accepted for publication: 17.01.2019

© К. Фридл, Э. Цитт, 2019

УДК [616.61-008.64-036.12-085.38-06 : 616.447-022.15]-08.019.941

Для цитирования: Фридл К., Цитт Э. Место этелкальцетида в лечении вторичного гиперпаратиреоза у пациентов, получающих заместительную почечную терапию гемодиализом: обзор текущих данных. Нефрология 2019; 23 (1): 84–95. DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-1-84-95

For citation: Friedl C., Zitt E. Role of etelcalcetide in the management of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients: a review on current data and place in therapy. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (1): 84–95 (In Rus.). DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-1-84-95

*К. Фридл[1], Э. Цитт[*2]*

МЕСТО ЭТЕЛКАЛЬЦЕТИДА В ЛЕЧЕНИИ ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЗАМЕСТИТЕЛЬНУЮ ПОЧЕЧНУЮ ТЕРАПИЮ ГЕМОДИАЛИЗОМ: ОБЗОР ТЕКУЩИХ ДАННЫХ

[1]Клиника внутренних болезней, отделение клинической нефрологии, Медицинский университет Граца, Австрия; [2]Клиника внутренних болезней III, клиника нефрологии и диализа, Фельдкирхская академическая учебная больница, Фельдкирх, Австрия

*C. Friedl[1], E. Zitt[*2]*

ROLE OF ETELCALCETIDE IN THE MANAGEMENT OF SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM IN HEMODIALYSIS PATIENTS: A REVIEW ON CURRENT DATA AND PLACE IN THERAPY

[1]Department of Internal Medicine, Clinical Division of Nephrology, Medical University of Graz, Graz; [2]Department of Internal Medicine III, Nephrology and Dialysis, Feldkirch Academic Teaching Hospital, Feldkirch, Austria

РЕФЕРАТ

Вторичный гиперпаратиреоз – часто встречающееся тяжелое осложнение на поздних стадиях хронической болезни почек. Его клинические последствия включают внеклеточную кальцификацию сосудов и клапанов, изменения костного метаболизма, приводящие к остеодистрофии, повышенный риск развития сердечно-сосудистых катастроф и смертности. Кальцимиметики являются краеугольным камнем терапии, направленной на снижение уровня паратиреоидного гормона. Это подтверждают обновленные рекомендации KDIGO 2017 года, посвященные диагностики и лечению нарушений минерального и костного обмена при хронической болезни почек. Кальцимиметики, в отличие от кальцитриола или других активаторов рецептора витамина D, снижают уровень паратиреоидного гормона без повышения концентраций кальция в сыворотке, фосфора или FGF23. Этелкальцетид является новым кальцимиметиком второго поколения, одобренным для лечения у взрослых пациентов, получающих заместительную почечную терапию гемодиализом. В то время как кальцимиметик первого поколения цинакалцет назначают для перорального приема один раз в день, этелкальцетид вводится внутривенно трижды в неделю в конце сеанса гемодиализа. Помимо улучшения приверженности к лечению, этелкальцетид оказался более эффективным в снижении уровня паратиреоидного гормона по сравнению с цинакалцетом, имея при этом сопоставимый профиль безопасности. Надежда уменьшить неблагоприятные проявления со стороны органов желудочно-кишечного тракта при внутривенном введении препарата не оправдалась – этелкальцетид достоверно не уменьшал указанные проявления в сравнении с цинакалцетом. Высокая приверженность к лечению, отчетливое снижение уровня паратиреоидного гормона, фосфора и FGF23 могут послужить основой для будущего крупного рандомизированного контролируемого исследования, которое бы продемонстрировало, что улучшение контроля лабораторных показателей вторичного гиперпаратиреоза при применении этелкальцетида у диализных пациентов приводит к улучшению сердечно-сосудистой и общей выживаемости, а также – к улучшению качества жизни.

Ключевые слова: кальцимиметик, хроническая болезнь почек, диализ, этелкальцетид, вторичный гиперпаратиреоз

ABSTRACT

Secondary hyperparathyroidism (sHPT) is a frequently occurring severe complication of advanced kidney disease. Its clinical consequences include extraskeletal vascular and valvular calcifications, changes in bone metabolism resulting in renal osteodystrophy, and an increased risk of cardiovascular morbidity and mortality. Calcimimetics are a cornerstone of parathyroid hormone (PTH)-lowering therapy, as confirmed by the recently updated 2017 Kidney Disease: Improving Global Outcomes chronic kidney disease – mineral and bone disorder clinical practice guidelines. Contrary to calcitriol or other vitamin D-receptor activators, calcimimetics reduce PTH without increasing serum-calcium, phosphorus, or FGF23 levels. Etelcalcetide is a new second-generation calcimimetic that has been approved for the treatment of sHPT in adult hemodialysis patients. Whereas the first-generation calcimimetic cinacalcet is taken orally once daily, etelcalcetide is given intravenously thrice weekly at the end

*Цитт Эмануэль. Клиника внутренних болезней III, клиника нефрологии и диализа, Фельдкирхская академическая учебная больница, 47 Carinagasse, Фельдкирх 6800, Австрия. Тел: +43 5522 303 2700. Факс: +43 5522 303 7506. E-mail: emanuel.zitt@lkhf.at

of the hemodialysis session. Apart from improving drug adherence, etelcalcetide has proven to be more effective in lowering PTH when compared to cinacalcet, with an acceptable and comparable safety profile. The hope for better gastrointestinal tolerance with intravenous administration did not come true, as etelcalcetide did not significantly mitigate the adverse gastrointestinal effects associated with cinacalcet. Enhanced adherence and strong reductions in PTH, phosphorus, and FGF23 could set the stage for a future large randomized controlled trial to demonstrate that improved biochemical control of mineral metabolism with etelcalcetide in hemodialysis patients translates into cardiovascular and survival benefits and better health-related quality of life.

Keywords: calcimimetic, chronic kidney disease, dialysis, etelcalcetide, secondary hyperparathyroidism

ВВЕДЕНИЕ

Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) является распространенной проблемой у диализных пациентов. Это осложнение хронической болезни почек (ХБП) возникает в результате нарушений метаболизма кальция (Ca), фосфора (P) и витамина D (VD). ВГПТ вызывает кальцификацию сосудов и мягких тканей, приводит к нарушениям минерального обмена. Сочетание указанных нарушений минерального и костного обменов и поражения сердечно-сосудистой системы в настоящее время известно под термином «минеральные и костные нарушения при ХБП» (МКН-ХБП).

В клиническом аспекте ВГПТ вызывает сосудистую кальцификацию, кальцификацию клапанов сердца, а также изменения костного обмена, приводящие к почечной остеодистрофии [1]. Кроме того, в крупных международных обсервационных исследованиях обнаружена независимая корреляция между увеличением уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) и смертностью как общей, так и сердечно-сосудистой, особенно при ПТГ> 600 пг/мл [2, 3]. Высокий уровень FGF23 при ВГПТ независимо связан с развитием гипертрофии левого желудочка [4], сердечно-сосудистыми катастрофами [5] и преждевременной смертью [6]. МКН-ХБП также являются фактором риска развития очень редкой, но крайне тяжелой кальцификации и тромботической артериопатии – кальцифилаксии [7] и приводят к снижению качества жизни, связанного со здоровьем. Указанные клинические последствия являются показаниями для лечения ВГПТ.

В этой статье мы кратко обобщим данные о патогенезе ВГПТ, сделав акцент на основные молекулярные регуляторы, на которые нацелено действие кальцимиметиков, коснемся аспектов лечения ВГПТ с учетом обновленных практических рекомендаций KDIGO по МКН-ХБП, проанализируем данные, полученные по пероральному применению кальцимиметика первого поколения – цинакалцета, в том числе в отношении приверженности к лечению, и, наконец, опишем доклинические и клинические данные нового кальцимиметика второго поколения для внутривенного введения – этелкальцетида.

Патогенез ВГПТ при ХБП

ВГПТ обычно развивается на 3-й стадии ХБП при снижении скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м^2. ВГПТ страдают почти все диализные пациенты [8, 9]. ВГПТ характеризуется нормальным или слегка сниженным уровнем Ca в сыворотке, начальной нормофосфатемией с последующей гиперфосфатемией, низкой концентрацией 1,25$(OH)_2D_3$ (кальцитриол), нарастанием уровня FGF23, снижением плазменного Klotho и развитием почечной остеодистрофии [9,10]. Эти изменения вызывают гиперплазию клеток паращитовидных желез (ПЩЖ), обусловливая усиление синтеза и секреции ПТГ [11]. Снижение экскреции P почками приводит к временному увеличению его концентрации в сыворотке и одновременно с этим – к снижению концентрации ионизированного Ca. На противодействие этим изменениям направлено повышение уровня ПТГ, который корректирует минеральный обмен – снижает реабсорбцию в канальцах P и увеличивает – Ca [12]. Кроме того, FGF23, являясь фосфатонином, независимо от ПТГ снижает реабсорбцию P канальцами, что ведет к снижению его концентрации в сыворотке. Для полной активности и активации его рецепторов FGFR1 и FGFR3 требуется наличие корецептора Klotho [13]. В отличие от FGF23 экспрессия Klotho в канальцах и концентрация его в плазме уменьшаются по мере снижения функции почек [14]. ПТГ стимулирует секрецию FGF23 как непосредственно, так и косвенно. Последнее осуществляется путем усиления синтеза кальцитриола в ответ на индуцированную ПТГ активацию 1α-гидроксилазы в канальцах [15–17]. С другой стороны – FGF23 снижает секрецию ПТГ, хотя уменьшение экспрессии Klotho и FGFR1 на гиперплазированных клетках паращитовидных желез приводит к ослаблению этого эффекта [18, 19]. Ключевыми молекулярными регуляторами функции паращитовидных желез, в том числе секреции ПТГ, являются кальций-

чувствительный рецептор (CaSR) на поверхности клеток и ядерный рецептор витамина D (VDR). Снижение концентрации ионизированного Ca в сыворотке быстро стимулирует секрецию предварительно синтезированного ПТГ. В то же время, длительная гипокальциемия увеличивает синтез ПТГ, вызывая гиперплазию клеток ПЩЖ [20]. Активация VDR редуцирует транскрипцию ПТГ, тогда как снижение кальцитриола стимулирует синтез ПТГ [21].

Повышенный уровень P уменьшает активность 1α-гидроксилазы в канальцах и снижает синтез кальцитриола [22]. Кроме того, он стимулирует продукцию ПТГ независимо от изменений концентраций кальция и кальцитриола [23] и непосредственно увеличивает пролиферацию паратиреоидных клеток [24], что обусловлено регуляцией CaSR и VDR по принципу отрицательной обратной связи [25]. Низкие концентрации Ca и P в сыворотке, высокий уровень ПТГ стимулируют 1α-гидроксилазу, увеличивая продукцию кальцитриола, тогда как FGF23 и кальцитриол сами снижают активность фермента [26]. По мере прогрессирования ВГПТ на гиперплазированных клетках ПЩЖ уменьшается экспрессия CaSR, VDR и FGFR1 [18, 19, 27, 28]. Это обстоятельство способствует развитию тяжелого ВГПТ.

Лечение ВГПТ: рекомендации KDIGO – МКН-ХБП 2017

Текущие методы лечения ВГПТ включают в себя: снижение P, употребляемого с пищей, особенно – ограничение потребления обработанных пищевых продуктов, содержащих фосфатные добавки, и предпочтение белкам растительного происхождения; применение фосфат-связывающих препаратов; ингибирование синтеза и секреции ПТГ путем добавления кальцитриола или других активаторов VDR (VDRAs), или использования кальцимиметиков; наконец, выполнение паратиреоидэктомии является основным вариантом лечения в рефрактерных к медикаментозной терапии случаях. Неизменным в недавно обновленных клинических рекомендациях KDIGO МКН-ХБП остается целевой уровень ПТГ для диализных пациентов – от 2 до 9 верхних границ норм, принятых в конкретной лаборатории для определения ПТГ. У этих пациентов для достижения целевого диапазона можно использовать кальцимиметики, VDRAs или комбинацию этих препаратов [29]. Ни один подход не является предпочтительным по сравнению с другим (уровень доказательности 2B). До настоящего времени не было проведено проспективных рандомизированных контролируемых клинических исследований (РКИ), указывающих на преимущество применения фосфат-связывающих препаратов или VDRAs в лечении пациентов и исходов, за исключением улучшения течения патологии костной ткани при применении альфакальцидола [30]. В отличие от VDRAs, которые, как правило, увеличивают уровень в сыворотке Ca, P, FGF23, одновременно снижая ПТГ, кальцимиметик первого поколения цинакалцет эффективно снижает ПТГ без увеличения содержания Ca, P или FGF23 [31, 32]. Его применение улучшает биохимические параметры ВГПТ. При этом значительно большее количество пациентов достигает рекомендуемых целевых значений ПТГ в сравнении с пациентами, получавшими лечение кальцитриолом или другим VDRA [33, 34]. Применение цинакалцета эффективно и у пациентов с рецидивирующим или персистирующим течением ВГПТ после выполненной паратиреоидэктомии [35]. Экспериментальные работы показали, что кальцитриол и парикальцитол индуцируют кальцификацию аорты и мягких тканей у уремических крыс, тогда как монотерапия цинакалцетом не приводила к появлению указанных кальцификаций. Кроме того, при применении цинакалцета в сочетании с этими VDRAs регистрировали уменьшение степени выраженности кальцификации [36].

Опыт применения кальцимиметика первого поколения – цинакалцета

Цинакалцет является первым кальцимиметиком, одобренным для лечения ВГПТ у взрослых пациентов, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ) гемодиализом (ГД). Препарат доступен в свободной продаже с 2004 года в США, с 2005 – в странах Европы и с 2008 – в Японии. Цинакалцет, являясь аллостерическим модулятором, увеличивает чувствительность CaSR к внеклеточному ионизированному Ca, приводя таким образом к снижению синтеза и секреции ПТГ [37]. Препарат принимается внутрь один раз в день. Начальная доза – 30 мг/сут. Для достижения целевого уровня ПТГ возможно увеличить дозу до максимальной – 180 мг/сут однократно [31].

В исследовании ADVANCE было выявлено замедление прогрессирования кальцификации коронарных артерий и аортального клапана у диализных пациентов со средней-тяжелой степенью ВГПТ и имеющих сосудистую или клапанную кальцификацию достоверно спустя 52 нед лечения цинакалцетом в сочетании с низкими доза-

ми VDRA при сравнении с применением только VDRA в разных дозировках при оценке шкалы объема кальцьфикации (calcium volume score), но без достижения статистически значимых различий при оценке по шкале Агатстона (p=0,07) [38]. По результатам последующего анализа данных этого же исследования значительное замедление прогрессирования сердечно-сосудистой кальцификации было продемонстрировано и при оценке по шкале Агатстона [39]. В крупном рандомизированном плацебоконтролируемом (РКИ) двойном слепом исследовании EVOLVE, включившем 3883 пациента, показано, что пациенты, получавшие цинакалцет, демонстрировали лучший контроль течения ВГПТ и имели меньший риск развития тяжелого ВГПТ в сравнении с группой плацебо [40]. Однако при анализе в соответствии с исходно назначенным лечением применение цинакалцета не выявило достоверного преимущества при оценке нескорректированных первичных комбинированных конечных точек (время до смерти или до появления первого нефатального сердечно-сосудистого события, включая инфаркт миокарда, госпитализацию в связи с развитием нестабильной стенокардии, сердечной недостаточности и окклюзией периферических артерий) [41]. При коррекции по базовым характеристикам и несоблюдению режима лечения формально было продемонтрировано значимое снижение достижения первичной комбинированной конечной точки [41]. Кроме того, дальнейшие заранее заданные вторичные анализы исследования EVOLVE выявили достоверное снижение риска необходимости выполнения паратиреоидэктомии [40] или развития кальцифилаксии [42] при использовании цинакалцета.

Что касается метаболизма костной ткани и гистологических данных, цинакалцет привел к снижению гистоморфометрических маркеров метаболизма костной ткани через 6–12 мес его применения у 77 диализных пациентов с гистологически доказанным высоким костным обменом. Как правило, при его применении улучшались гистологические данные в целом, причем большинство пациентов имели среднюю степень ассоциированной с ВГПТ болезни костей или смешанную уремическую остеодистрофию, также значительно увеличивалась доля пациентов с нормальной гистологией костной ткани (от 0 пациентов в начале исследования до 20 пациентов через 12 мес) [43].

Нельзя дать однозначного ответа на вопрос о том, влияет ли цинакалцет на качество жизни, связанное со здоровьем по оценке пациентов. В комбинированном анализе результатов трех аналогично разработанных РКИ III фазы, в которых участвовало в общей сложности 1136 пациентов (665 – получали цинакалцет, 471 – контрольная группа), связанное со здоровьем качество жизни незначительно улучшалось по данным опросника Medical Outcomes Study Short Form, включающего 36 пунктов оценки физического состояния, интенсивности боли и общего состояния здоровья [44]. Систематический обзор, посвященный влиянию цинакалцета на качество жизни пациентов с терминальной стадией ХБП и ВГПТ и включивший два обсервационных и одно рандомизированное исследования на основе EVOLVE, не выявил значительного изменения качества жизни по сравнению с исходным уровнем [45]. На связанное со здоровьем качество жизни влияют многие факторы, и до сих пор трудно оценить истинную и единственную пользу от конкретного вмешательства. Более того, большинство РКИ, в которых этот показатель является вторичной конечной точкой, не имеют достаточной мощности для выявления небольших или умеренных различий по этому параметру.

Приверженность к лечению пероральным цинакалцетом

Несмотря на улучшение контроля течения ВГПТ с использование цинакалцета в сочетании с другими опциями или без них, низкая приверженность к лечению остается сложной задачей и может ухудшить долгосрочный контроль ВГПТ. По данным литературы, низкая приверженность к лечению варьирует от 45,6 до 71 % [46–48]. Y. Gincherman и соавт. исследовали частоту приверженности к цинакалцету при повторном назначении препарата у 79 гемодиализных пациентов и выявили, что индекс использования препарата в течение 1 года >80 % (индикатор постоянного применения препарата) был достигнут только в 29 % случаев [46]. Авторы предположили, что более низкая приверженность к лечению обусловлена высокой частотой развития побочных эффектов со стороны органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Наиболее частыми из них являются тошнота и рвота. В РКИ, проведенном G.A. Block и соавт., тошнота зарегистрирована у 32 % пациентов, получавших цинакалцет, в сравнении с 19 % в группе плацебо (p<0,001) [31]. Эти результаты соответствовали данным, полученным J.S. Lindberg и соавт. в другом РКИ (30 % против 22 %) [49]. В обоих исследованиях частота появления рвоты была выше в группе цинакалцета в сравне-

нии с плацебо (30 % против 16 % и 23 % против 12 % соответственно) [31, 49]. В обсервационных исследованиях в рутинной клинической практике частота побочных эффектов со стороны органов ЖКТ при применении цинакалцета была ниже, чем в РКИ. В наблюдательном исследовании ECHO, включавшем 1865 пациентов, получающих ЗПТ ГД, при применении препарата тошнота регистрировалась у 5 %, рвота – у 3 % [50]. Частота прекращения лечения из-за указанных побочных эффектов составила <5 % в исследовании G.A. Block и соавт. [31] и 3 % в исследовании ECHO [50]. Следовательно, отсутствие высокой приверженности к лечению не может быть объяснено только его побочными эффектами.

Экономические аспекты также могут способствовать плохой приверженности к лечению. В ретроспективном исследовании Park и соавт. проанализировали данные более 11 700 пациентов, получающих ЗПТ ГД в США в рамках программы Medicare. Только 35 % из этих больных были привержены к лечению цинакалцетом (индекс использования препарата ≥80 %). Кроме того, зарегистрированы различия в отношении приверженности к лечению между медикаментами, являющимися специфичными для диализа, и остальными препаратами. К последним – приверженность была более высокой. Эти различия могут быть связаны с различной стоимостью препаратов, которая существенно выше у первых [48].

Еще одним возможным объяснением отсутствия высокой приверженности к лечению цинакалцетом может быть высокая пероральная лекарственная нагрузка у пациентов, получающих ЗПТ ГД. Chiu и соавт. показали, что среднее ежедневное число таблеток у таких пациентов составляет 19, а четверть – получают более 25 таблеток в день. Препараты для коррекции ВГПТ составляли примерно половину из этого количества [51]. Поскольку последствия отсутствия приверженности к лечению ВГПТ не сразу замечаются пациентом, можно предположить, что указанное обстоятельство может быть еще одной причиной более низкой приверженности к лечению цинакалцетом в сравнении с другими препаратами. Важно отметить, что в ретроспективном исследовании с участием 4923 пациентов, получающих ЗПТ ГД, более высокая приверженность была связана с экономией на этапе стационарного лечения средств в размере 4000–8900 долл. США/пациент/год [47]. Таким образом, лучшая приверженность к лечению может влиять не только на здоровье пациентов, но и иметь экономические последствия.

Учитывая тот факт, что плохое долгосрочное соблюдение назначенного лечения является распространенной проблемой у диализных пациентов [52, 53] и связано с более высокой заболеваемостью и смертностью, а также с повышением стоимости лечения [54], стратегии по улучшению соблюдения режима лечения имеют особое значение. Одной из стратегий повышения приверженности к лечению может быть внутривенное введение препаратов во время или после ГД. Такой подход стал возможен с появлением этелкальцетида. Надежда избежать появления побочных эффектов со стороны органов ЖКТ и улучшить приверженность к лечению за счет внутривенного введения была движущей силой в разработке кальцимиметика второго поколения – этелкальцетида, который подробно описан в следующих разделах.

Механизм действия этелкальцетида и доклинические данные

Этелкальцетид («Парсабив»; «Parsabiv», «Amgen, Thousand Oaks», CA, USA), ранее известный как AMG416 или велкальцетид (velcalcetide) – новый кальцимиметик второго поколения, который был одобрен для лечения ВГПТ у взрослых пациентов, получающих ЗПТ ГД, в ноябре 2016 г. в странах Европы, в декабре 2016 г. – в Японии и в феврале 2017 г. – в США. Этелкальцетид – это небольшой пептид, содержащий 8 аминокислот, с молекулярной массой 1,048 Да. Белок приводит к длительной аллостерической активации CaSR путем формирования ковалентных дисульфидных связей между D-цистеином этелкальцетида и цистеина 482 экстрацеллюлярного домена CaSR [55].

Подобно цинакалцету этелкальцетид приводит к быстрому и дозозависимому снижению уровней ПТГ (максимальная редукция в течение 2 ч у здоровых людей; спустя примерно 30 мин у диализных пациентов), Ca, P и FGF23. Но в отличие от цинакалцета этелкальцетид может активировать CaSR при отсутствии кальция, показывая тем самым свое дополнительное действие в качестве его прямого агониста. Однако примерно в 30 раз больше лиганда необходимо для получения такого же ответа, который наблюдается при наличии Ca. Профиль фармакокинетики этелкальцетида у пациентов с ХБП отличается от такового у цинакалцета. Этелкальцетид практически полностью удаляется почками при клубочковой фильтрации. Исходя из этого, его период полувыведения из плазмы значительно возрастает при сниженной функции почек, при этом короткий эффективный

период полувыведения у пациентов с терминальной ХБП составляет 3–5 дней. У диализных пациентов однократная внутривенная доза препарата может снижать уровень ПТГ в течение 72 ч. Такой длинный период полувыведения позволяет назначать препарат внутривенно три раза в неделю в конце сеанса ГД. При назначении однократной внутривенной дозы 60 % вещества элиминируется во время диализа (четырехчасовой диализ три раза в неделю), 3 % – с мочой, 6 % – с калом, 31 % – с помощью неспецифических механизмов. Этелкальцетид устойчив к ферментативной деградации протеазами и не взаимодействует с цитохромом P450. Вещество подвергается биотрансформации путем дисульфидного обмена с эндогенными тиолами с образованием обратимых конъюгатов с альбумином и белками. Эти конъюгаты не удалаяются во время диализа, поскольку имеют молекулярную массу 67 кДа. В присутствии L-цистеина обратный дисульфидный обмен преобразует этелкальцетид, при этом прямая реакция формирования конъюгата быстрее, чем обратная [56]. В табл. 1 представлен обзор ключевых отличий между кальцимиметиками первого и второго поколений.

Помимо своих биохимических эффектов на минеральный и костный метаболизм, этелкальцетид также подавляет пролиферацию паратиреоидных клеток и увеличивает экспрессию CaSR, VDR и FGFR1 в клетках ПЩЖ в эксперименте с уремическими моделями грызунов [57]. Несмотря на такой же эффект в отношении снижения ПТГ, лечение этелкальцетидом значимо уменьшает содержание кальция в аорте и предотвращает кальцификацию средней оболочки аорты у уремических крыс с ВГПТ, в то время как парикальцитол не оказывал таких благоприятных эффектов [58]. Эти эффекты могут быть обусловлены прямым действием на сосудистый эндотелий [59] или гладкомышечные клетки [60], экспрессирующие CaSR или влияющая на FGF23-зависимый путь. Более того, данные экспериментальных исследований на животных демонстрируют первое доказательство того, что этелкальцетид может оказывать позитивное действие при ренальной остеодистрофии. У нефрэктомированных крыс с установленным ВГПТ этелкальцетид уменьшал выраженность пористости кортикального слоя кости, ассоциированной с ВГПТ, дефектов минерализации и фиброза костного мозга и улучшал прочность кости [61].

Результаты клинических исследований

Эффективность и безопасность применения этелкальцетида в лечении ВГПТ у пациентов, получающих ЗПТ ГД, была показана в нескольких РКИ [62–66]. K.J. Martin и соавт. в перекрестном исследовании II фазы с однократным введением препарата изучали эффективность его применения у 28 пациентов [66]. Участники исследования были разделены на 5 групп и получили либо одну внутривенную (в/в) инъекцию препарата (5, 10, 20, 40, 60 мг), либо плацебо. Применение этелкальцетида хорошо переносилось и приводило к дозозависимому снижению уровня ПТГ. Кроме того, использование препарата в дозе 10 мг и более приводило к дозозависимому снижению концентрации в сыворотке FGF23 и Ca, что, в свою очередь, влекло за собой уменьшение выраженности междиализной гиперфосфатемии в сравнении с плацебо.

В 2015 году G. Bell и соавт. сообщили о результатах многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования II фазы с эскалацией дозы [62]. Указанное исследование включало 78 пациентов, получающих ЗПТ ГД, с исходным уровнем ПТГ ≥ 350 пг/мл. Участники были разделены на 3 груп-

Таблица 1 / Table 1

Отличия кальцимиметиков первого и второго поколений

Differences between first- and second-generation calcimimetics

Показатель	Цинакалцет	Этелкальцетид
Класс	Кальцимиметик второго типа первого поколения Малая органическая молекула	Кальцимиметик второго типа второго поколения Октапептид
Молекулярная формула	C22H23F3N	C38H73N21O10S2
Молекулярная масса	394 Да	1048 Да
Механизм взаимодействия с кальций-чувствительным рецептором	Аллостерический модулятор	Аллостерический модулятор и прямой агонист
Место взаимодействия с кальций-чувствительным рецептором	Трансмембранный домен	Экстрацеллюлярный домен
Путь введения	Перорально один раз в день	Внутривенно три раза в неделю в конце сеанса гемодиализа

пы: пациенты 1-й группы получали 5 мг этелкальцетида или плацебо 3 раза в неделю в конце каждого сеанса ГД на протяжении 2 нед; пациенты 2-й и 3-й групп – этелкальцетид, 5 и 10 мг соответственно либо плацебо – в течение 4 нед. Первичной конечной точкой для 2-й и 3-й группы являлась доля больных со снижением уровня ПТГ от исходного. У всех пациентов, получавших этелкальцетид, через 4 нед достигнуто достоверное снижение уровня ПТГ от исходного: на 49,4 % – при применении 10 мг и на 33,0 % – при дозе 5 мг. Снижение уровня ПТГ на 30 % и более от базального зарегистрировано в 76,2 % случаев при применении этелкальцетида, в сравнении с плацебо – 9,5 % ($p<0,0001$). Введение препарата также приводило к снижению концентрации в сыворотке FGF23 и Ca. Около 40 % участников исследования сообщили по крайней мере об одном нежелательном явлении (НЯ), связанном с проводимым лечением. При этом частота НЯ не зависела от дозы препарата, и ни один пациент не прекратил участие в исследовании из-за возникших НЯ.

G.A. Block и соавт. провели параллельно 2 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования III фазы, включивших в 6 странах суммарно 1023 диализных пациента с умеренным или тяжелым ВГПТ (уровень ПТГ> 400 пг/мл) [64]. В дополнении к традиционной терапии ВГПТ участники получали на протяжении 26 нед в конце каждого сеанса ГД либо этелкальцетид, либо плацебо. Первичной конечной точкой являлось количество пациентов, достигших снижения уровня ПТГ на 30 % и более от исходного в течение фазы оценки эффективности (с 20-й по 27-ю недели). Начальная доза препарата составляла 5 мг и корректировалась в ходе исследования до максимальной 15 мг в соответствии с уровнями ПТГ и Ca. Первое исследование включало 508 пациентов, из которых 254 были рандомизированы в группу этелкальцетида (медиана однократной дозы 7,1 мг). Во второе исследование вошли 515 больных, из которых этелкальцетид получали 255 в средней дозе 5 мг. В обоих исследованиях пациенты, получавшие препарат, достоверно чаще достигали первичной конечной точки в сравнении с плацебо: 74,0 % против 8,3 % ($p<0,001$) и 75,3 % против 9,6 % ($p<0,001$) соответственно. Кроме того, в группах этелкальцетида большее количество пациентов достигли уровня ПТГ≤ 300 пг/мл (49,6 % против 5,1 % и 53,3 % против 4,6 %, $p<0,001$). Концентрация Ca в сыворотке значительно снижалась в группе этелкальцетида, при этом доля пациентов, получавших дополнительно препараты Ca, Ca-содержащие фосфат-связывающие препараты или VDRAs, увеличивалась. Установлено также, что концентрации Ca в диализате у пациентов группы этелкальцетида были выше. Развитие Ca-снижающего эффекта регистрировалось на ранних сроках и достигало максимума к 10–12-й неделе. В группе этелкальцетида регистрировалось также снижение концентраций в сыворотке P и FGF23. НЯ чаще развивались в группе этелкальцетида, основные из них: диарея (10,7 % против 8,6 %), тошнота (10,7 % против 6,2 %), рвота (8,9 % против 5,1 %) и симптоматическое снижение скорректированного уровня сывороточного кальция ниже 8,3 мг/дл (*2,07 ммоль/л, примечание Редакции*) (7,0 % против 0,2 %).

Недавно M. Fukagawa и соавт. сообщили о результатах еще одного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы в параллельных группах [65]. Исследование было проведено в Японии и включило 155 пациентов, получающих ЗПТ ГД, с уровнем ПТГ≥ 300 пг/мл. Пациенты, рандомизированные в группу исследуемого препарата, получали этелкальцетид три раза в неделю в конце каждого сеанса гемодиализа. Начальная доза препарата составила 5 мг и могла титроваться в соответствии с уровнями ПТГ и Ca 1 раз в 4 нед и варьировала от 2,5 до 15 мг на протяжении 12 нед. В конце исследования средняя доза препарата составила 7,8 мг. Первичной конечной точкой явилось достижение к 85-му дню лечения уровня ПТГ от 60 до 240 пг/мл, диапазон, рекомендованный Японским диализным обществом как целевой. Пациенты, рандомизированные в группу этелкальцетида, чаще достигали указанной первичной конечной точки (59,0 % против 1,3 %). Также в группе этелкальцетида 76,9 % участников достигли снижения уровня ПТГ на 30 % и более от исходного против 5,2 % в группе плацебо. Кроме того, применение этого кальцимиметика приводило к снижению в сыворотке содержания Ca, P и FGF23. НЯ, связанные с применением исследуемого препарата, были зарегистрированы в 19,2 % случае в сравнении с 3,9 % плацебо.

G.A. Block и соавт. сравнивали эффективность и безопасность применения этелкальцетида с цинакалцетом в прямом сравнительном РКИ III фазы, включившем 683 диализных пациентов с умеренным или тяжелым течением ВГПТ (ПТГ≥ 500 пг/мл) [63]. Пациенты, рандомизированные в

группу этелкальцетида (340 человек), в течение 26 нед получали препарат 3 раза в неделю в/в в конце каждого сеанса ГД и перорально плацебо. Пациенты контрольной группы ежедневно получали перорально цинакалцет и трижды в неделю плацебо в/в в конце каждого сеанса ГД. Стартовая доза этелкальцетида составила 5 мг, цинакалцета – 30 мг/сут. Изменение доз препаратов осуществляли каждые 4 нед в течение первых 4 мес, ориентируясь на целевой уровень ПТГ 100–300 пг/мл, измеренный в центральной лаборатории: шаг титрования этелкальцетида 2,5–5 мг (интервал доз – 2,5–15 мг) и 30 мг для цинакалцета (интервал доз – 30–180 мг). Первичной конечной точкой этого рандомизированного двойного слепого исследования с двумя плацебо считали количество пациентов, достигших снижения уровня ПТГ на 30 % и более от исходного в течение фазы оценки эффективности (с 20-й по 27-ю недели). Основными вторичными конечными точками были превосходство в достижении биохимических конечных точек (снижение уровня ПТГ более чем на 50 и 30 % от исходного); среднее число дней в неделю, в которые пациентами были зафиксированы тошнота или рвота (оценивали в течение первых 8 нед). Медиана дозы этелкальцетида составила 15,0 мг в неделю, цинакалцета – 51,4 мг в день. Этелкальцетид не уступал цинакалцету в снижении уровня ПТГ и показал превосходство в достижении нескольких конечных точек. Так, доля пациентов, достигших снижения уровня ПТГ более чем 30 % от исходного, в группе этелкальцетида составила 68,2 % в сравнении с 57,7 % в группе цинакалцета (p=0,004). Значительно большее число пациентов в группе этелкальцетида достигло снижения уровня ПТГ более чем на 50 % от исходного (52,4 % против 40,2 %, p=0,001). Кроме того, доля пациентов с уменьшением концентрации в сыворотке FGF23 более чем на 30 % была выше в группе этелкальцетида (74,4 % против 57,5 %, p<0,0001). При применении этого препарата регистрировалось более значительное снижение концентраций Ca и P в сыворотке в сравнении с цинакалцетом. В обеих группах увеличивалось число пациентов, получающих дополнительно препараты Ca, Ca-содержащие фосфат-связывающие препараты или VDRAs, а также число случаев использования более высоких концентраций Ca в диализате. Между группами приема этелкальцетида и цинакалцета не было достоверных различий по частоте развития побочных эффектов в виде тошноты и/или рвоты. Таким образом, развитие указанных побочных эффектов является не следствием местного воздействия кальцимиметиков, а системным эффектом, опосредованным активацией CaSR вне ПЩЖ. Общая безопасность и переносимость были одинаковыми в обеих группах (табл. 2).

Как и было предсказано в ходе исследований фазы II, применение этелкальцетида часто сопровождалось снижением концентрации Ca в сыворотке (общего Ca, скорректированного на альбумин), отражая бессимптомную гипокальциемию в исследованиях III фазы. Неудивительно, что снижение концентрации Ca в сыворотке ниже 8,3 мг/дл (2,07 ммоль/л) являлось наиболее частым НЯ. Гипокальциемия с клиническими проявлениями регистрировалась у 6,7–7,2 % пациентов, получавших этелкальцетид в плацебо-контролируемых исследованиях (0–0,4 % в группах плацебо) и у 5 % пациентов в прямом сравнении с цинакалцетом (2,3 %). Клиническое значение гипокальциемии, связанной с применением кальцимиметиков, остается неясным, поскольку гипокальциемия редко проявляется клиническими симптомами [31, 50]. Согласно практическим рекомендациям KDIGO по коррекции МКН-ХБП от 2017 года, более не следует стремиться к сохранению концентрации Ca в сыворотке в пределах референсных значений у пациентов, получающих ЗПТ ГД. Скорее, наоборот, предлагается избегать гиперкальциемии и поддерживать бессимптомную гипокальциемию, связанную с применением кальцимиметиков с целью предотвращения избыточной

Таблица 2 / Table 2

Частота развития нежелательных явлений при прямом сравнении цинакалцета и этелкальцетида

Incidence of adverse events in head-to-head comparison between cinacalcet and etelcalcetide

Показатель	Цинакалцет (n=341) / n(%)	Этелкальцетид (n=338) / n(%)
Снижение кальция [a]	204 / 59,8	233 / 68,9
Гипокальцемия [b]	8 / 2,3	17 / 5
Мышечные спазмы	20 / 5,9	22 / 6,5
Боль в конечностях	14 / 4,1	17 / 5
Парестезии	6 / 1,8	7 / 2,1
Тошнота	77 / 22,6	62 / 18,3
Рвота	47 / 13,8	45 / 13,3
Диарея	35 / 10,3	21 / 6,2
Сердечная недостаточность	2 /0,6	10 / 3
Смерть	6 / 1,8	9 / 2,7

Примечание. [a] Определялось как снижение уровня кальция, скорректированного на альбумин, менее 8,3 мг/дл (2,07 ммоль/л), требующее медицинского вмешательства; [b] определялась как симптоматическое снижение уровня кальция, скорректированного на альбумин, менее 8,3 мг/дл (2,07 ммоль/л).

ISSN 1561-6274. Нефрология. 2019. Том 23. №1

Таблица 3 / Table 3

Основные контролируемые исследования II и III фазы по этелкальцетиду

Summary of controlled etelcalcetide Phase ii and iii trials

Источник	Дизайн	Страна/ регион	Число больных	Продолжительность	Препарат сравнения	Схема применения этелкальцетида	Снижение ПТГ: этелкальцетид против препарата сравнения
Martin и соавт. [66]	Двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое мультицентровое	США	28 (всего): 12 (группы 1–3), 16 (группы 4–5)	28 дней	Плацебо	Однократное введение препарата. Группы 1–3: перекрестный дизайн с двумя периодами с интервалами между дозами 7–14 дней: группа 1 – 5 мг, группа 2 – 10 мг, группа 3 – 20 мг. Группы 4 и 5: рандомизация 1:1; группа 4 – 40 мг; группа 5 – 60 мг	Среднее снижение по сравнению с исходным уровнем (~3 дня после применения): группа 3 – на 48,5 %; группа 4 – на 49,3 %; группа 5 – на 62,6 %
Bell и соавт. [62]	Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое, мультицентровое	США	78	2 нед (группа 1), 4 нед (группы 2, 3)	Плацебо	Группа 1: 5 мг трижды в неделю. Группа 2: 10 мг три раза в неделю. Группа 3: 5 мг трижды в неделю	Среднее снижение от исходного уровня до периода эффективности: группа 2 на 49,4 % ($p<0,05$); группа 3 на 33,0 % ($p<0,05$)
Block и соавт. [64]	Два параллельных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования	США, Канада, страны Европы, Израиль, Россия, Австралия	1023: (исследование A – 508, исследование B – 515)	26 нед	Плацебо	Начальная доза 5 мг трижды в неделю; титрование на 2,5 или 5 мг на 5-, 9-, 13-, 17-й неделе; максимальная доза 15 мг трижды в неделю	Доля пациентов, достигших снижения >30 %: исследование A – 74,0 % против 8,3 % ($p<0,001$); исследование B – 75,3 % против 9,6 % ($p<0,001$)
Block и соавт. [63]	Рандомизированное двойное слепое активно контролируемое с двойной маскировкой	США, Канада, страны Европы, Новая Зеландия	683	26 нед	Цинакалцет	Начальная доза этелкальцетида 5 мг трижды в неделю, титрование с шагом 2,5 или 5 мг в 5-, 9-, 13-, 17-ю недели, максимальная доза 15 мг. Стартовая доза цинакалцета 30 мг в день перорально, титрование с шагом 30 мг в 5-, 9-, 13-, 17-ю недели, максимальная доза 180 мг/сут	Доля пациентов, достигших снижения >30 %: 68,2 % против 57,7 % (меньшая эффективность, $p<0,001$; большая эффективность, $p=0,004$)
Fukagawa и соавт. [65]	Мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое в параллельных группах	Япония	155	12 нед	Плацебо	Начальная доза 5 мг трижды в неделю, титрование с 4-недельными интервалами, максимальная доза 15 мг трижды в неделю	Доля пациентов, достигших целевого диапазона 60–240 пг/мл: 59,0 % против 1,3 % ($p<0,001$)

ISSN 1561-6274. Nephrology. 2019. Vol. 23. №1

нагрузки кальцием у таких пациентов [29]. Этот подход подтверждается недавно проведенным ретроспективным анализом исследования EVOLVE, в котором обнаружено развитие тяжелой гипокальциемии: общий уровень Са в сыворотке <7,5 мг/дл (1,87 ммоль/л) в течение первых 16 нед после начала применения цинакалцета у 18,4 % пациентов против 4,4 % в группе плацебо [67]. Это событие не зависело от дозы препарата, но было связано с более высокими исходными значениями уровня ПТГ, что отражало повышенную вероятность развития гипокальциемии с увеличением степени тяжести течения ВГПТ. У большинства пациентов гипокальциемия разрешалась в течение 14 дней без модификации лечения ВГПТ, а именно: снижения дозы или прекращения приема цинакалцета, начала терапии или увеличением дозы VDRAs, старта применения Са-содержащих фосфат-связывающих препаратов. Необходимы дальнейшие исследования для определения влияния этелкальцетида на состояние сосудов и костей с учетом его гипокальциемического эффекта и связанных с ним изменений в терапии VDRAs или суплементации Са. Тем не менее, по нашему мнению, в соответствии с исследованиями III фазы концентрация общего кальция, скорректированного на альбумин, в сыворотке перед началом применения этелкальцетида должна быть ≥8,3 мг/дл (2,07 ммоль/л).

При смене цинакалцета на этелкальцетид необходима пауза в применении препаратов не менее 7 дней. В табл. 3 кратко представлены основные характеристики опубликованных контролируемых исследований ЭК II и III фазы.

На сегодняшний день не проводилось контролируемых исследований, непосредственно сравнивающих с плацебо этелкальцетид или цинакалцет, или паратиреоидэктомию в отношении твердых клинических конечных точек, таких как смерть, сердечно-сосудистые события, переломы и необходимость выполнения паратиреоидэктомии у пациентов с терминальной почечной недостаточностью. То же самое справедливо и для паратиреоидэктомии, которая никогда не сравнивалась с кальцимиметиками в РКИ. Это делает анализ эффективности затрат более сложным. С ростом расходов на здравоохранение и ограниченными ресурсами такой анализ, ориентированный на экономическую и клиническую ценность конкретного лечения, становится все более важным.

Недавно была разработана модель для оценки клинико-экономической эффективности этелкальцетида в сравнении с цинакалцетом в течение жизни, без учета затрат на ГД [68]. В этой модели долгосрочная эффективность этелкальцетида была экстраполирована из эффекта снижения уровня ПТГ в трех исследованиях III фазы (в сравнении с плацебо и цинакалцетом) [63, 64] и клинических данных исследования EVOLVE [41]. По сравнению с цинакалцетом, инкрементальный коэффициент «затраты–эффективность» [стоимость за год, скорректированная на качество жизни (QALY)] для этелкальцетида составил € 1,355/QALY, предполагая такую же еженедельную стоимость цинакалцета; при недельной стоимости этелкальцетида на 15 % выше – € 24,521 / QALY и при стоимости на 30 % и более – € 47 687 / QALY. В определенной степени стоимость/результативность применения этелкальцетида может варьировать в разных странах в зависимости от затрат на лекарственные препараты, лечение, политики возмещения расходов и порога готовности к оплате.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Этелкальцетид – новый кальцимиметик второго поколения – эффективно снижает уровень ПТГ, Р, Са, FGF23 у пациентов, получающих ЗПТ ГД, и имеет приемлемый профиль безопасности. В/в введение в конце сеанса ГД позволяет уменьшить общее количество принимаемых таблеток пациентом, обещает ликвидировать проблему приверженности к лечению и, таким образом, позволит улучшить коррекцию ВГПТ. Ликвидация проблемы приверженности к лечению и лучшая коррекция ВГПТ могли бы создать основу для будущего крупного РКИ, которое бы смогло продемонстрировать, что улучшенный биохимический контроль минерального обмена при применении этелкальцетида дает преимущества в снижении частоты сердечно-сосудистых событий, выживаемости в целом и лучшего качества жизни для пациентов, получающих ЗПТ ГД.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Moe S, Drüeke T, Cunningham J et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69(11):1945–1953. DOI: 10.1038/sj.ki.5000414

2. Floege J, Kim J, Ireland E et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(6):1948–1955. DOI: 10.1093/ndt/gfq219

3. Tentori F, Wang M, Bieber BA et al. Recent changes in therapeutic approaches and association with outcomes among patients with secondary hyperparathyroidism on chronic hemodialysis: the DOPPS study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(1):98–109. DOI: 10.2215/CJN.12941213

4. Faul C, Amaral AP, Oskouei B et al. FGF23 induces left ven-

tricular hypertrophy. *J Clin Invest* 2011;121(11):4393–4408. DOI: 10.1172/JCI46122

5. Scialla JJ, Xie H, Rahman M et al. Fibroblast growth factor-23 and cardiovascular events in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(2):349–360. DOI: 10.1681/ASN.2013050465

6. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008;359(6):584–592. DOI: 10.1056/NEJMoa0706130

7. Zitt E, Konig M, Vychytil A et al. Use of sodium thiosulphate in a multi-interventional setting for the treatment of calciphylaxis in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(5):1232–1240. DOI: 10.1093/ndt/gfs548

8. de Boer IH, Gorodetskaya I, Young B et al. The severity of secondary hyperparathyroidism in chronic renal insufficiency is GFR-dependent, race-dependent, and associated with cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(11):2762–2769

9. Levin A, Bakris GL, Molitch M et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007;71(1):31–38. DOI: 10.1038/sj.ki.5002009

10. Isakova T, Wahl P, Vargas GS et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011;79(12):1370–1378. DOI: 10.1038/ki.2011.47

11. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(4):913–921. DOI: 10.2215/CJN.06040710

12. Slatopolsky E, Caglar S, Pennell JP et al. On the pathogenesis of hyperparathyroidism in chronic experimental renal insufficiency in the dog. *J Clin Invest* 1971;50(3):492–499. DOI: 10.1172/JCI106517

13. Kurosu H, Kuro OM. The Klotho gene family as a regulator of endocrine fibroblast growth factors. *Mol Cell Endocrinol* 2009;299(1):72–78. DOI: 10.1016/j.mce.2008.10.052

14. Hu MC, Kuro-o M, Moe OW. The emerging role of Klotho in clinical nephrology. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(7):2650–2657. DOI: 10.1093/ndt/gfs160

15. Fan Y, Bi R, Densmore MJ et al. Parathyroid hormone 1 receptor is essential to induce FGF23 production and maintain systemic mineral ion homeostasis. *FASEB J* 2016;30(1):428–440. DOI: 10.1096/fj.15-278184

16. Lopez I, Rodriguez-Ortiz ME, Almaden Y et al. Direct and indirect effects of parathyroid hormone on circulating levels of fibroblast growth factor 23 in vivo. *Kidney Int* 2011;80(5):475–482. DOI: 10.1038/ki.2011.107

17. Meir T, Durlacher K, Pan Z et al. Parathyroid hormone activates the orphan nuclear receptor Nurr1 to induce FGF23 transcription. *Kidney Int* 2014;86(6):1106–1115. DOI: 10.1038/ki.2014.215

18. Canalejo R, Canalejo A, Martinez-Moreno JM et al. FGF23 fails to inhibit uremic parathyroid glands. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(7):1125–1135. DOI: 10.1681/ASN.2009040427

19. Galitzer H, Ben-Dov IZ, Silver J, Naveh-Many T. Parathyroid cell resistance to fibroblast growth factor 23 in secondary hyperparathyroidism of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010;77(3):211–218. DOI: 10.1038/ki.2009.464

20. Silver J. Molecular mechanisms of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(Suppl 5):2–7

21. Friedl C, Zitt E. Vitamin D prohormone in the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2017;10:109–122. DOI: 10.2147/IJNRD.S97637

22. Slatopolsky E, Brown A, Dusso A. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int Suppl* 1999;73:S14–S19

23. Almaden Y, Hernandez A, Torregrosa V et al. High phosphate level directly stimulates parathyroid hormone secretion and synthesis by human parathyroid tissue in vitro. *J Am Soc Nephrol* 1998;9(10):1845–1852

24. Naveh-Many T, Rahamimov R, Livni N, Silver J. Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats: the effects of calcium, phosphate, and vitamin D. *J Clin Invest* 1995;96(4):1786–1793. DOI: 10.1172/JCI118224

25. Nakajima K, Umino K, Azuma Y et al. Stimulating parathyroid cell proliferation and PTH release with phosphate in organ cultures obtained from patients with primary and secondary hyperparathyroidism for a prolonged period. *J Bone Miner Metab* 2009;27(2):224–233. DOI: 10.1007/s00774-008-0032-8

26. Bikle D. Vitamin D: production, metabolism, and mechanisms of action. In: de Groot LJ, Chrousos G, Dungan K et al., editors. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText; 2000

27. Gogusev J, Duchambon P, Hory B et al. Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1997;51(1):328–336

28. Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y et al. Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D_3 receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest* 1993;92(3):1436–1443. DOI: 10.1172/JCI116720

29. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P et al. Executive summary of the 2017 KDIGO chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) guideline update: what's changed and why it matters. *Kidney Int* 2017;92(1):26–36. DOI: 10.1016/j.kint.2017.04.006

30. Hamdy NA, Kanis JA, Beneton MN et al. Effect of alfacalcidol on natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure. *BMJ* 1995;310(6976):358–363

31. Block GA, Martin KJ, de Francisco AL et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J MedM*2004;350(15):1516–1525. DOI: 10.1056/NEJMoa031633

32. Zitt E, Fouque D, Jacobson SH et al. Serum phosphorus reduction in dialysis patients treated with cinacalcet for secondary hyperparathyroidism results mainly from parathyroid hormone reduction. *Clin Kidney J* 2013;6(3):287–294. DOI: 10.1093/ckj/sft026

33. Li D, Shao L, Zhou H et al. The efficacy of cinacalcet combined with conventional therapy on bone and mineral metabolism in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism: a meta-analysis. *Endocrine* 2013;43(1):68–77. DOI: 10.1007/s12020-012-9711-2

34. Zhang Q, Li M, You L et al. Effects and safety of calcimimetics in end stage renal disease patients with secondary hyperparathyroidism: a meta-analysis. *PLoS One* 2012;7(10):e48070. DOI: 10.1371/journal.pone.0048070

35. Zitt E, Rix M, Torres PU et al. Effectiveness of cinacalcet in patients with recurrent/persistent secondary hyperparathyroidism following parathyroidectomy: results of the ECHO study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(6):1956–1961. DOI: 10.1093/ndt/gfq641

36. Lopez I, Mendoza FJ, Aguilera-Tejero E et al. The effect of calcitriol, paricalcitol, and a calcimimetic on extraosseous calcifications in uremic rats. *Kidney Int* 2008;73(3):300–307. DOI: 10.1038/sj.ki.5002675

37. Nemeth EF, Heaton WH, Miller M et al. Pharmacodynamics of the type II calcimimetic compound cinacalcet HCl. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;308(2):627–635. DOI: 10.1124/jpet.103.057273

38. Raggi P, Chertow GM, Torres PU et al. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(4):1327–1339. DOI: 10.1093/ndt/gfq725

39. Ureña-Torres PA, Floege J, Hawley CM et al. Protocol adherence and the progression of cardiovascular calcification in the ADVANCE study. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(1):146–152. DOI: 10.1093/ndt/gfs356

40. Parfrey PS, Chertow GM, Block GA et al. The clinical course of treated hyperparathyroidism among patients receiving hemodialysis and the effect of cinacalcet: the EVOLVE trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(12):4834–4844. DOI: 10.1210/jc.2013-2975

41. EVOLVE Trial Investigators Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2012;367(26):2482–2494

42. Floege J, Kubo Y, Floege A et al. The effect of cinacalcet on calcific uremic arteriolopathy events in patients receiving hemo-

dialysis: the EVOLVE trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(5):800–807. DOI: 10.2215/CJN.10221014

43. Behets GJ, Spasovski G, Sterling LR et al. Bone histomorphometry before and after long-term treatment with cinacalcet in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2015;87(4):846–856. DOI: 10.1038/ki.2014.349

44. Cunningham J, Danese M, Olson K et al. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2005;68(4):1793–1800

45. van der Plas WY, Dulfer RR, Engelsman AF et al. Effect of parathyroidectomy and cinacalcet on quality of life in patients with end-stage renal disease-related hyperparathyroidism: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32(11):1902–1908. DOI: 10.1093/ndt/gfx044

46. Gincherman Y, Moloney K, McKee C, Coyne DW. Assessment of adherence to cinacalcet by prescription refill rates in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2010;14(1):68–72. DOI: 10.1111/j.1542-4758.2009.00397.x

47. Lee A, Song X, Khan I et al. Association of cinacalcet adherence and costs in patients on dialysis. *J Med Econ* 2011;14(6):798–804. DOI: 10.3111/13696998.2011.627404

48. Park H, Rascati KL, Lawson KA et al. Adherence and persistence to prescribed medication therapy among Medicare part D beneficiaries on dialysis: comparisons of benefit type and benefit phase. *J Manag Care Spec Pharm* 2014;20(8):862–876

49. Lindberg JS, Culleton B, Wong G et al. Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized, double-blind, multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(3):800–807. DOI: 10.1681/ASN.2004060512

50. Ureña P, Jacobson SH, Zitt E et al. Cinacalcet and achievement of the NKF/K-DOQI recommended target values for bone and mineral metabolism in real-world clinical practice: the ECHO observational study. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(9):2852–2859. DOI: 10.1093/ndt/gfp144

51. Chiu YW, Teitelbaum I, Misra M et al. Pill burden, adherence, hyperphosphatemia, and quality of life in maintenance dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(6):1089–1096. DOI: 10.2215/CJN.00290109

52. Burnier M, Pruijm M, Wuerzner G, Santschi V. Drug adherence in chronic kidney diseases and dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(1):39–44. DOI: 10.1093/ndt/gfu015

53. Ghimire S, Castelino RL, Lioufas NM et al. Nonadherence to medication therapy in haemodialysis patients: a systematic review. *PLoS One* 2015;10(12):e0144119. DOI: 10.1371/journal.pone.0144119

54. Loghman-Adham M. Medication noncompliance in patients with chronic disease: issues in dialysis and renal transplantation. *Am J Manag Care* 2003;9(2):155–171

55. Alexander ST, Hunter T, Walter S et al. Critical cysteine residues in both the calcium-sensing receptor and the allosteric activator AMG 416 underlie the mechanism of action. *Mol Pharmacol* 2015;88(5):853–865. DOI: 10.1124/mol.115.098392

56. Wu B, Melhem M, Subramanian R et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of etelcalcetide, a novel calcimimetic for treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease on hemodialysis. *J Clin Pharmacol* 2018 Mar 13; Epub. DOI: 10.1002/jcph.1090

57. Walter S, Baruch A, Dong J et al. Pharmacology of AMG 416 (velcalcetide), a novel peptide agonist of the calcium-sensing receptor, for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *J Pharmacol Exp Ther* 2013;346(2):229–240. DOI: 10.1124/jpet.113.204834

58. Yu L, Tomlinson JE, Alexander ST et al. Etelcalcetide, a novel calcimimetic, prevents vascular calcification in a rat model of renal insufficiency with secondary hyperparathyroidism. *Calcif Tissue Int* 2017;101(6):641–653. DOI: 10.1007/s00223-017-0319-7

59. Ziegelstein RC, Xiong Y, He C, Hu Q. Expression of a functional extracellular calcium-sensing receptor in human aortic endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;342(1):153–163. DOI: 10.1016/j.bbrc.2006.01.135

60. Smajilovic S, Hansen JL, Christoffersen TE et al. Extracellular calcium sensing in rat aortic vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;348(4):1215–1223. DOI: 10.1016/j.bbrc.2006.07.192

61. Li X, Yu L, Asuncion F et al. Etelcalcetide (AMG 416), a peptide agonist of the calcium-sensing receptor, preserved cortical bone structure and bone strength in subtotal nephrectomized rats with established secondary hyperparathyroidism. *Bone* 2017;105:163–172. DOI: 10.1016/j.bone.2017.08.026

62. Bell G, Huang S, Martin KJ, Block GA. A randomized, double-blind, phase 2 study evaluating the safety and efficacy of AMG 416 for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Curr Med Res Opin* 2015;31(5):943–952. DOI: 10.1185/03007995.2015.1031731

63. Block GA, Bushinsky DA, Cheng S et al. Effect of etelcalcetide vs cinacalcet on serum parathyroid hormone in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317(2):156–164. DOI: 10.1001/jama.2016.19468

64. Block GA, Bushinsky DA, Cunningham J et al. Effect of etelcalcetide vs placebo on serum parathyroid hormone in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism: two randomized clinical trials. *JAMA* 2017;317(2):146–155. DOI: 10.1001/jama.2016.19456

65. Fukagawa M, Yokoyama K, Shigematsu T et al. A phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of etelcalcetide (ONO-5163/AMG 416), a novel intravenous calcimimetic, for secondary hyperparathyroidism in Japanese haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32(10):1723–1730. DOI: 10.1093/ndt/gfw408

66. Martin KJ, Pickthorn K, Huang S et al. AMG 416 (velcalcetide) is a novel peptide for the treatment of secondary hyperparathyroidism in a single-dose study in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2014;85(1):191–197. DOI: 10.1038/ki.2013.289

67. Floege J, Tsirtsonis K, Iles J et al. Incidence, predictors and therapeutic consequences of hypocalcemia in patients treated with cinacalcet in the EVOLVE trial. *Kidney Int* 2018 Mar 7; Epub. DOI: 10.1016/j.kint.2017.12.014

68. Stollenwerk B, Iannazzo S, Akehurst R et al. A decision-analytic model to assess the cost-effectiveness of etelcalcetide vs. cinacalcet. *Pharmacoeconomics* 2018;36(5):603–612. DOI: 10.1007/s40273-017-0605-2

Конфликт интересов

Э. Цитт получал лекционные гонорары от компании «Amgen».

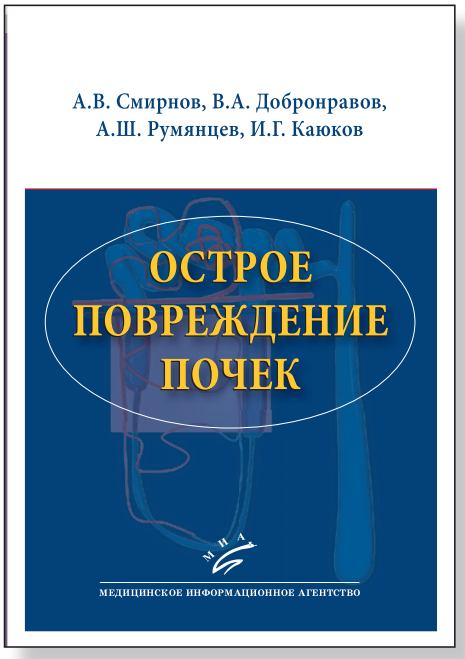
К. Фридл заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Публикация русскоязычной версии данной статьи, опубликованной в журнале «Drug Design, Development and Therapy», выполнена на основании условий лицензии Creative Commons BY NC. Для цитирования оригинального источника: Friedl C., Zitt E. Role of etelcalcetide in the management of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients: a review on current data and place in therapy. Drug Des Devel Ther. 2018;12:1589–1598. DOI: 10.2147/DDDT.S134103).

Статья переведена А.В. Карунной, М.С. Храбровой

Correspondence: Emanuel Zitt. Department of Internal Medicine III, Nephrology and Dialysis, Feldkirch Academic Teaching Hospital, 47 Carinagasse, Feldkirch 6800, Austria. Tel: +43 5522 303 2700. Fax: +43 5522 303 7506. E-mail: emanuel.zitt@lkhf.at

Поступила в редакцию: 14.01.2019
Принята в печать: 17.01.2019
Article received: 14.01.2019
Accepted for publication: 17.01.2019



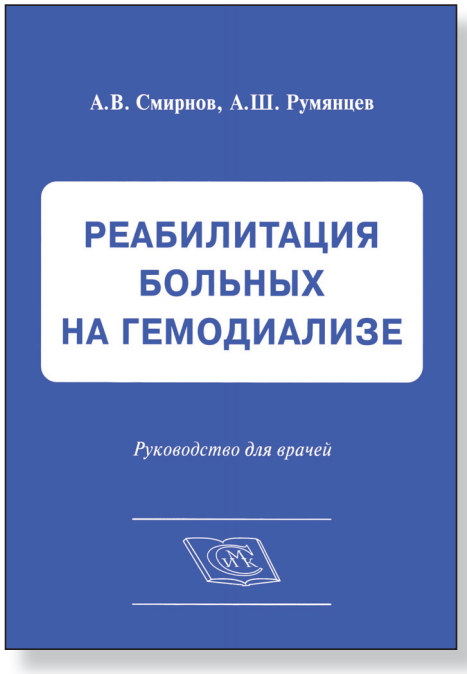
Глава 1. Концепция, классификации, эпидемиология ОПП
(*И.Г. Каюков, А.В. Смирнов*) 11
1.1. Концептуальные проблемы ОПП 11
1.2. Эпидемиология ОПП 21
1.3. Исходы и прогноз ОПП 24
Литература 27
Глава 2. Обзор патофизиологии острого повреждения почек
(*В.А. Добронравов*) 30
2.1. Факторы, определяющие клубочковую 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 неолигурических 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 быстропрогрессирующий 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 гемопоэтических 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 мониторирования 149
4.2.5. Динамика пульсового давления по результатам суточного мониторирования 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
Прилложения 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
Прилложения 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
Рекомендании 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

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Глубокоуважаемые авторы! С 2019 года в Правила для авторов внесены ряд изменений. Перед направлением рукописи в Редакцию просим Вас внимательно с ними ознакомиться. Работы, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.
Для удобства Вашей работы на сайте журнала https://journal.nephrolog.ru/ в разделе «Авторам» размещены ряд шаблонов, использование которых существенно упростит подготовку рукописи согласно Правилам.

Журнал «Нефрология» публикует статьи по актуальным вопросам клинической и экспериментальной нефрологии и смежных областей.

Информация представляется в следующем виде: **передовые и оригинальные статьи**, **обзоры, лекции**, **материалы для последипломного образования по нефрологии**, **наблюдения из практики**, **краткие сообщения, методические сообщения**, **дискуссия и информация** (дискуссионные статьи, рецензии, письма в редакцию, сообщения о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов по нефрологии в России и за рубежом, отчеты о них, аннотации новых книг по нефрологии и т.д.), **официальные документы**, **юбилеи**, **реклама.**

Все статьи, поступающие в Редакцию, проверяются системой «Антиплагиат» (https://www.antiplagiat.ru/), рецензируются двумя экспертами, обсуждаются на заседаниях Редколлегии. Подробнее информация о политике журнала размещена на сайте https://journal.nephrolog.ru/ в разделе «О журнале».

Направляя статью в журнал, авторы гарантируют, что поданные материалы не были ранее опубликованы полностью или по частям, в любой форме, в любом месте или на любом языке. Также авторы гарантируют, что статья не представлена для рассмотрения и публикации в другом журнале.

К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором выполнена работа (образец сопроводительного письма размещен на сайте журнала, https://journal.nephrolog.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines, и на последней странице Правил в бумажной версии журнала). 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».

Сканы указанных документов должны быть направлены в Редакцию одновременно с рукописью (в формате PDF или JPEG; см. *Общие правила*). Оригиналы – направлены почтой или переданы лично (если применимо).

Общие правила.

Рукопись должна быть загружена на сайт из личного кабинета одного из авторов (сайт https://journal.nephrolog.ru/ → Авторам → Отправка статей).

Все компоненты статьи должны быть в ОДНОМ файле в формате doc или docx.

Печать шрифтом Times New Roman не менее 12-го кегля через 2 интервала с полями в 2,5 см по обе стороны текста. Отдельными файлами (в формате PDF или JPEG) загружаются официальное направление учреждения, первая страница статьи с визой и подписью научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения, а также последняя страница с подписью всех авторов.

Рукопись статьи должна включать: 1) титульный лист; 2) реферат; 3) ключевые слова; 4) текст статьи; 5) таблицы; 6) иллюстрации; 7) библиографический список; 8) сведения о конфликте интересов; 9) сведения об авторах.

Титульный лист должен содержать на русском и английском языках:

1) инициалы и фамилии авторов; 2) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким; 3) полное название учреждения и подразделения (кафедры, лаборатории и т.д.), где работает каждый из авторов, город, страна. Аббревиатуры, например, НИИ, СПбГМУ и т.д., недопустимы. Если авторов несколько и работают они в разных учреждениях, то приводится список этих учреждений с цифровыми ссылками принадлежности авторов к определенному учреждению; 4) информацию об авторе, с которым Редакция и читатели могут вести переписку: фамилия, инициалы, полный почтовый адрес, телефон, e-mail, ORCID. При отсутствии номера ORCID* его необходимо получить, зарегистрировавшись на сайте https://orcid.org/; 5) сведения о каждом из авторов: фамилия, имя, отчество (полностью), ученая степень/звание, полный почтовый адрес учреждения, название учреждения, подразделение, должность, телефон, адрес электронной почты, ORCID* (предоставление ORCID является обязательным для автора, ответственного за контакты с Редакцией и читателями; для остальных авторов – желательным). Пример оформления сведений об одном из авторов:

Проф. Кротов Михаил Петрович, д-р мед. наук

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней, профессор. Тел.: (812) 3463926; E-mail: krotov@mail.ru. ORCID: 0000-0000-0000-0000

Prof. Mikhail P. Krotov MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Propudeutics of Internal Diseases. Phone: (812) 3463926; E-mail: krotov@mail.ru. ORCID: 0000-0000-0000-0000

На сайте журнала размещен шаблон оформления титульного листа (https://journal.nephrolog.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines).

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 по объёму 200–250 слов. После реферата помещаются ***«ключевые слова»*** (от 3 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. *Рефераты обзоров, лекций и других материалов составляются в произвольной форме. Объем реферата прежний – 200–250 слов.* ***И реферат, и ключевые слова представляются на русском и английском языках.***

На сайте журнала размещен шаблон оформления реферата (https://journal.nephrolog.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines).

Текст *оригинальной статьи должен иметь следующую структуру: введение, пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ), результаты, обсуждение, заключение.* ***Объединение рубрик недопустимо!*** *(например, «Результаты и обсуждение»). Подобные статьи не рассматриваются и не рецензируются.*

Рубрикация обзоров, лекций, дискуссионных статей, наблюдений из практики, методических сообщений может быть произвольной.

Введение. В нем кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации, формулируется 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. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках необходимо указать производителя и страну.

Дается подробное описание статистических методов исследования: название пакета прикладных статистических программ (страна-производитель, компания); 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 их 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 сопоставлять 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.

На сайте журнала размещен шаблон оформления текста оригинальной статьи (https://journal.nephrolog.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines).

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.

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/EEC) и Хельсинкской декларации, в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Все медикаменты и изделия медицинского назначения, 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.

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 указываются инициалы и фамилия только первого автора, после которой следует «и соавт.».

В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. ***В библиографический список не следует включать ссылки на диссертационные работы и тезисы конфеоренций***, так как для рецензентов ознакомление с ними затруднительно.

Таблицы. В тексте статьи таблицы располагаются в месте первого упоминания. Каждая таблица печатается через два интервала и должна иметь название и порядковый номер. Нумерацию следует выполнять арабскими цифрами, последовательно, по мере использования таблиц 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).* ***Название таблицы и примечания к ней должны быть переведены на английский язык.***

Примеры оформления таблиц размещены на сайте журнала (https://journal.nephrolog.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines).

Иллюстрации (рисунки, схемы, диаграммы) располагаются в тексте статьи в месте их первого упоминания. Нумерация – арабскими цифрами, последовательная, по мере упоминания. Иллюстрации должны быть представлены в электронном виде в формате *TIF, *JPG (фотографии – только в формате *TIF), не должны быть перегружены текстовыми надписями. Подписи к иллюстрациям печатаются через два интервала. Подпись к каждом 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. ***Названия иллюстраций и примечаний к ним, текст «легенды» должны быть переведены на английский язык.***

Иллюстрации публикуются в черно-белом варианте, что необходимо учитывать при маркировке столбиковых диаграмм и графиков. *Иллюстрации могут быть опубликованы в цветном формате за счет авторов.* Авторы, желающие поместить иллюстрации в таком виде, должны предварительно согласовать данный вопрос с Редакцией.

Примеры оформления иллюстраций размещены на сайте журнала (https://journal.nephrolog.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines).

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)».

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*.

Не следует включать в библиографический список авторефераты кандидатских и докторских диссертаций, так как их основные результаты должны быть опубликованы в журналах из списка ВАК (это один из справедливых способов увеличения импакт-фактора научного журнала) индекса Хирша. Также не следует включать в библиографический список тезисы докладов, так как для рецензентов ознакомление с ними затруднительно.

Библиографический список должен содержать в основном ссылки на публикации не старше 5 лет. Число ссылок на любые публикации старше 10 лет не может превышать 20 % от библиографического

списка. Приветствуются ссылки на статьи, опубликованные в журнале «Нефрология».

Порядок составления библиографического списка следующий: а) фамилия (и) и инициалы автора (ов) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные; г) DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Проверять наличие DOI следует на сайте https://search.crossref.org/. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название публикации на английском языке. Подавляющее большинство зарубежных журнальных статей и многие русскоязычные статьи, опубликованные после 2013 года, зарегистрированы в системе CrossRef и имеют уникальный DOI.

При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилии; точки между и после инициалов ставятся). При больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и др.» (в иностранной литературе «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 в конце описания библиографического источника не ставятся.*

Авторы несут ответственность за правильность оформления ссылок и, следовательно, возможность их корректного распознавания и автоматического цитирования.

Ссылки на журнальные статьи. 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 – номер журнала (или, если применимо, – № 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. Названия отечественных журналов в библиографическом списке следует приводить в общепринятых сокращениях, иностранных – в принятых в PubMed.

Пример ссылки на англоязычную статью:

1. 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

Ссылки на русскоязычные источники приводятся не только на языке оригинала, но и на английском языке. Англоязычная часть должна находиться непосредственно после русскоязычной в квадратных скобках [ ]. В самом ее конце в круглые скобки помещают указание на исходный язык оригинала (In Russ.). За квадратной скобкой необходимо указать DOI, если таковой имеется. Правильность перевода является ответственностью авторов.

Фамилии и инициалы всех авторов и название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Уточнить данные можно на сайте Научной электронной библиотеки (https://elibrary.ru/) или собственном сайте журнала. Название журнала должно соответствовать варианту, зарегистрированному в ISSN. Многие сайты журналов размещают на своих страницах уже готовые ссылки для цитирования (русско- и англоязычные). После названия журнала – выходные данные (см. выше).

Пример ссылки на русскоязычную статью при отсутствии англоязычных данных в исходном тексте (выполнена транслитерация):

1. Шестакова МВ, Чугунова ЛА, Шамхалова МШ и др. Диабетическая нефропатия: факторы риска быстрого прогрессирования почечной недостаточности. *Тер арх* 1999;71(6):45–49 [Shestakova MV, Chugunova LA, Shamhalova MSh i dr. Diabeticheskaja nefropatija: faktory riska bystrogo progressirovanija pochechnoj nedostatochnosti. *Ter arh* 1999;(6):45–49 (In Russ.)]

Пример ссылки на русскоязычную статью при наличии англоязычных данных в исходном тексте и DOI:

1. Мухин НА, Богданова МВ, Рамеев ВВ, Козловская ЛВ. Аутовоспалительные заболевания и поражения почек. *Тер арх* 2017;89(6):4–20 [Mukhin NA, Bogdanova MV, Rameev VV, Kozlovskaya LV. Autoinflammatory diseases and kidney involvement. *Ter arh* 2017;89(6):4–20 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh20178964-20

Пример ссылки на русскоязычную статью, опубликованную в журнале «Нефрология»:

1. Наточин ЮВ. Нефрология и фундаментальная наука. *Нефрология* 2012;16(1):9–21 [Natochin YuV. Nephrology and fundamental science. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2012;16(1):9–21 (In Russ.)]

Точки в конце описания библиографического источника не ставятся.

Ссылка на книгу. 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 самом ее конце в круглые скобки помещают указание на исходный язык оригинала (In Russ.).

Примеры:

1. Волошин АИ, Субботин ЮК. *Болезнь и здоровье: две стороны приспособления.* Медицина, М., 1998;5–17 [Voloshin AI, Subbotin JuK. Disease and health: two sides of the adjustments. Medicina, M., 1998;5–17 (In Russ.)]

2. Ноздрачев АД. Функциональная морфология сердечнососудистой системы. В: Чазов ЕИ, ред. *Болезни органов кровообращения.* Медицина, М., 1997;8–89 [Nozdrachev AD. Functional morphology of the cardiovascular system. V: Chazov EI, red. Diseases of the circulatory system. Medicina, M., 1997;8–89 (In Russ.)]

3. Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses*, 2nd ed. Delmar Publishers, Albany (N.Y.), 1996;44–50

4. 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

Точки в конце описания библиографического источника не ставятся.

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. Журнал «Нефрология» не принимает статьи от авторов, имеющих конфликт интересов.

Порядок публикации статей. 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 докторантам, аспирантам и соискателям в том случае, если они являются подписчиками журнала. Также вне очереди могут быть опубликованы статьи, подготовленные по заказу Редакции журнала «Нефрология».

Плата за публикацию. 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.

Информация о **политике журнала,** включая этику публикаций, рецензирование и редактирование, авторское право и прочее, подробно размещена на сайте https://journal.nephrolog.ru/ в соответствующем разделе (см. раздел «О журнале» → «Политика журнала»).

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

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 | количество комплектов:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Куда [почтовый индекс] адрес

Кому фамилия, инициалы

Доставочная карточка 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 | количество комплектов:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Куда [почтовый индекс] адрес

Кому фамилия, инициалы

Доставочная карточка 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:

ISSN 1561-6274. Нефрология. 2019. Том 23. №1

ISSN 1561-6274. Nephrology. 2019. Vol. 23. №1