

НЕФРОЛОГИЯ



NEPHROLOGY

АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ПОСТКОНТРАСТНОЕ ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК
Post-contrast acute kidney injury

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D
ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК
Vitamin D deficiency in chronic kidney disease

ОБМЕН БЕЛКА У ПАЦИЕНТОВ С ХБП С5Д
Exchange of protein in patients with CKD 5D

МИОСТАТИН У ПАЦИЕНТОВ С ХБП С5Д
Myostatin in patients with CKD 5D

СОСУДИСТЫЙ ВОЗРАСТ
ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ
Vascular age in diabetic nephropathy

ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ
Urinary tract infections

ИНГИБИТОРЫ АПФ ПРИ ВПР МОЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ
ACEI in congenital malformations of urinary tract

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ
Observations from practice

3

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>

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)

Executive Issue Editor Prof. M.M. Batyushin, MD, PhD, DMedSci

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, Kazakhstan); Prof. V. Kleim, MD, PhD (Hanover-Muenden, Germany); Prof. O.B. Kuzmin, MD, PhD, DMedSci (Orenburg, Russia); Prof. S.V. Lapin, PhD, scientific staff (St. Petersburg, Russia); Prof. B.G. Lukichev, MD, PhD, DMedSci (St. Petersburg, Russia); Prof. O.A. Nagibovich, MD, PhD, DMedSci (St.Petersburg, Russia); Prof. 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 Dialysis Association in publishing office "Levsha".

«PUBLISHER

«LEVSHA. ST.PETERSBURG»

ST.PETERSBURG • 2019

Volume 23 • № 3 • 2019

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. СМЕРНОВ (Санкт-Петербург)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

Выпускающий редактор номера

доктор медицинских наук профессор М.М. Батюшин

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 (Ташкент, 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 (Ганновер-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 (Ганновер-Мюнден, Германия) – доктор медицинских наук профессор; О.Б. Кузьмин (Оренбург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; С.В. Лапин (Санкт-Петербург, Россия) – кандидат медицинских наук старший научный сотрудник; Б.Г. Лукичев (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; О.А. Нагибович (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; 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)

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 04.03.2019. Подписан в печать 20.03.2019.
Формат бумаги 60х90½. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Печ. л. 12. Тираж 540 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 обучения	Специальности	Дата проведения цикла (начало – окончание)	Количество 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 лечение негломерулярных заболеваний почек»	НМО	Нефрология. Общая врачебная практика (семейная медицина). Терапия	30.09.19–05.10.19	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

ПРИВЕТСТВЕННОЕ СЛОВО

9

SALUTATORY WORD

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

ДЗГОЕВА Ф.У., РЕМИЗОВ О.В.

Постконтрастное острое повреждение почек.
Обновленные рекомендации Комитета по безопасности контрастных средств Европейского общества урогенитальной радиологии (ESUR) 2018. Часть 1

10

DZGOEVA F.U., REMIZOV O.V.

Post-Contrast acute kidney injury. Recommendations for updated of the European Society of Urogenital Radiology Contrast Medium Safety Committee Guidelines (2018). Part 1

АГРАНОВИЧ Н.В., ПИЛИПОВИЧ Л.А., АЛБОТОВА Л.В.,
КЛАСОВА А.Т.

К вопросу о дефиците витамина D при хронической
болезни почек. Литературный обзор

21

AGRANOVICH N.V., PILIPOVICH L.A., ALBOTOVA L.V.,
KLASSOVA A.T.

About the question of vitamin D deficiency
in chronic kidney disease. Literature review

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**Клинические исследования**

ПРОМЕТНАЯ Г.А., БАТЮШИН М.М., БОНДАРЕНКО Н.Б.

Взаимосвязь показателей аутофагии,
апоптоза и внутриклеточной деградации белка
с композиционным составом тела у пациентов
с хронической болезнью почек, находящихся
на программном гемодиализе: результаты
когортного исследования

29

PROMETNAYA G.A., BATYUSHIN M.M.,
BONDARENKO N.B.

Association of indexes of autophagy, apoptosis
and intracellular protein degradation with body
composition in chronic kidney disease patients,
treated by program dialysis: results of longitudinal
prospective study

КУЗЯРОВА А.С., ГАСАНОВ М.З., БАТЮШИН М.М.,
ГОЛУБЕВА О.В.

Миостатин при белково-энергетической
недостаточности у пациентов на гемодиализе

36

KUZYAROVA A.S., GASANOV M.Z., BATYUSHIN M.M.,
GOLUBEVA O.V.

Myostatin in protein-energy wasting in patients
on hemodialysis

СТАЦЕНКО М.Е., ДЕРЕВЯНЧЕНКО М.В.

Функциональное состояние почек, ригидность
магистральных артерий и сосудистый возраст
у пациентов с артериальной гипертензией
и сахарным диабетом 2 типа

42

STATSENKO M.E., DEREVYANCHENKO M.V.

Renal function, rigidity of magistral arteries
and vascular age in patients with arterial hypertension
and type 2 diabetes mellitus

ЛЕТИФОВ Г.М., ЧЕБОТАРЕВА Ю.Ю., КОСТОЕВА З.А.

К вопросу о дисбиозе влагалища у девочек
с инфекциями мочевыделительной системы

49

LETIFOV H.M., CHEBOTAREVA Yu.Yu., KOSTOEVA Z.A.

To the question of vagina dysbiosis in girls
with urinary tract infections

ЧЕБОТАРЕВА Ю.Ю., ЛЕТИФОВ Г.М., ГОРБАНЬ Е.Г.,
КОСТОЕВА З.А.

Особенности гормонального профиля
у девушек-подростков с инфекциями
мочевыделительной системы

54

CHEBOTAREVA Yu.Yu., LETIFOV H.M., GORBAN E.G.,
KOSTOEVA Z.A.

Some features of hormonal profile in adolescent
girls with urinary tract infections

МАМБЕТОВА А.М., ИНАРОКОВА А.М.,
ШАБАЛОВА Н.Н., БИЖЕВА Д.В., МОКАЕВА М.К.,
НАГАЦУЕВА А.Л., МАХИЕВА А.Т.

Оценка влияния нефропротективной терапии
ингибиторами ангиотензинпревращающего
фермента на течение хронической болезни почек
у детей с врожденными пороками развития органов
мочевой системы

59

MAMBETOVA A.M., INAROKOVA A.M.,
SHABALOVA N.N., BIZHEVA D.V., MOKAEVA M.K.,
NAGATSUEVA A.L., MAKEEVA A.T.

Nephroprotective therapy with angiotensin converting
enzyme inhibitors effect evaluation on the course of
chronic kidney disease in children with urinary system
congenital malformations

ГАСАНОВ М.З., БАТЮШИН М.М. mTOR и показатели саркопении у пациентов с хронической болезнью почек, получающих лечение гемодиализом	65	GASANOV M.Z., BATYUSHIN M.M. mTOR and indicators of sarcopenia in patients with chronic kidney disease receiving hemodialysis treatment
СЛОБОДЯН Е.И., КАЛАДЗЕ Н.Н., ГОВДАЛЮК А.Л. Влияние комплексного санаторно-курортного лечения на уровень β 2-микроглобулина сыворотки крови и мочи у детей, больных хроническим пиелонефритом	70	SLOBODIAN E.I., KALADZE N.N., GOVDALIUK A.L. The effect of complex sanatorium treatment on the level of β 2-microglobulin serum and urine in children with chronic pyelonephritis
НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ		PRACTICE NOTES
ДЗГОЕВА Ф.У., КОЗЛОВСКАЯ Н.Л., БЕСТАЕВА Т.Л., КУЧИЕВА А.М., БЕКУЗАРОВА Г.Г. Комплемент-опосредованная тромботическая микроангиопатия или сепсис с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови – что первично?	78	DZGOEVA F.U., KOZLOVSKAYA N.L., BESTAEVA T.L., KUCHIEVA A.M., BEKUZAROVA G.G. Complement-mediated thrombotic microangiopathy or sepsis with disseminated intravascular coagulation – what is primary?
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	89	GUIDELINES FOR AUTHORS

Уважаемые коллеги и читатели журнала «Нефрология»!

Данный выпуск журнала приурочен к проведению IV съезда нефрологов Юга России. С времени проведения первого регионального съезда прошло уже 15 лет, и в его проведении принимали участие ведущие нефрологи страны во главе с академиком Н.А. Мухиным и профессором Е.М. Шиловым

Нефрология Юга нашей страны активно развивается как в консервативном, так и в диализном направлениях, открываются новые нефрологические центры, развивается трансплантация почки, внедряются методы морфологической диагностики нефропатий. В последние годы получили развитие исследования в области клеточной и системной регуляции процессов воспаления и фиброза при нефритах, саркопени, анемии и сердечно-сосудистого ремоделирования у больных на заместительной почечной терапии. В исследованиях четко прослеживается тенденция к активному исследованию почечной патологии у детей. Только в стенах Ростовского ГМУ за последние десять лет было защищено 22 диссертации и опубликовано более 200 научных статей по проблемам нефрологии. Приятно отметить, что флагманом в распространении научных знаний в сфере патологии почек для ученых Юга России на протяжении всех этих лет являлся журнал «Нефрология» – ведущее печатное научное издание нефрологов России. В дни съезда коллектив журнала остается с нами, представляя на своих страницах результаты последних исследований научных коллективов Юга России. Желаем участникам IV съезда нефрологов плодотворной работы, профессионального общения и положительных эмоций. Надеемся на то, что дальнейшее сотрудничество с редакционной коллегией и редакционным советом журнала «Нефрология» будет, как и прежде, способствовать приобретению и распространению новых знаний в области патологии почек.



Ректор ФГБОУ ВО РостГМУ
Минздрава России профессор
доктор медицинских наук
Сергей Владимирович Шлык



Профессор кафедры внутренних болезней №2
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук
Михаил Михайлович Батюшин

© Ф.У. Дзгоева, О.В. Ремизов, 2019

УДК 616.61-036.11-001-073.755.4

Для цитирования: Дзгоева Ф.У., Ремизов О.В. Постконтрастное острое повреждение почек. Обновленные рекомендации комитета по безопасности контрастных средств европейского общества урогенитальной радиологии (ESUR) 2018. Часть 1. Нефрология 2019; 23 (3): 10–20. DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-3-10-20

For citation: Dzgoeva F.U., Remizov O.V. Post-Contrast acute kidney injury. Recommendations for updated of the European Society of Urogenital Radiology Contrast Medium Safety Committee guidelines (2018). Part 1. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (3): 10–20 (In Rus.). DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-3-10-20

Ф.У. Дзгоева^{1}, О.В. Ремизов²*

ПОСТКОНТРАСТНОЕ ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК. ОБНОВЛЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ КОМИТЕТА ПО БЕЗОПАСНОСТИ КОНТРАСТНЫХ СРЕДСТВ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА УРОГЕНИТАЛЬНОЙ РАДИОЛОГИИ (ESUR) 2018. ЧАСТЬ 1

¹Кафедра внутренних болезней № 5, Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Россия; ²кафедра лучевой диагностики с лучевой терапией и онкологией, Северо-Осетинская государственная медицинская академия, г. Владикавказ, Республика Северная Осетия–Алания, Россия

F.U. Dzgoeva^{1}, O.V. Remizov²*

POST-CONTRAST ACUTE KIDNEY INJURY. RECOMMENDATIONS FOR UPDATED OF THE EUROPEAN SOCIETY OF UROGENITAL RADIOLOGY CONTRAST MEDIUM SAFETY COMMITTEE GUIDELINES (2018). PART 1

¹ Department of Internal Medicine №5 North Ossetian State Medical Academy, Russia, ²Department of Radiology with radiotherapy and oncology Ossetian State Medical Academy, Republic of North Ossetia-Alania Vladikavkaz, Russia

РЕФЕРАТ

Комитет по безопасности контрастных материалов (Contrast Media Safety Committee (CMSC) Европейского общества урогенитальной радиологии (European Society of Urogenital Radiology (ESUR) обновил свои руководящие принципы 2011 года по профилактике постконтрастного острого повреждения почек (ПК-ОПП). Рекомендации основаны на данных обзора литературы. Обновленные руководящие принципы будут представлены в двух частях. В части 1 обсуждаются уточнения терминологии (в частности, отличия ПК-ОПП и контраст индуцированной нефропатии), лучшие способы определения расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ). Уточнены факторы риска ПК-ОПП, в том числе при внутривенном и внутриаартериальном путях введения контрастного средства. Ключевые положения обновленных рекомендаций: 1) ПК-ОПП является предпочтительным термином для характеристики ухудшения функции почек после введения контрастного средства; 2) ПК-ОПП имеет много причин развития; 3. риск развития ОПП при внутрисосудистом введении контрастного средства, завышен; 4. важными факторами риска для ПК-ОПП являются хроническая болезнь почек и обезвоживание.

Ключевые слова: контрастные средства, острое повреждение почек, скорость клубочковой фильтрации, факторы риска, практические рекомендации как тема

ABSTRACT

The Contrast Media Safety Committee (CMSC) of the European Society of Urogenital Radiology (European Society of Urogenital Radiology (ESUR)) updated its 2011 guidelines for the prevention of post-contrast acute kidney injury (PC-AKI). The recommendations are based on literature review data. The updated guidelines will be presented in two parts: Part 1 are discussed clarification of terminology (in particular differences between PC-AKI and contrast-induced nephropathy), the best ways to estimate glomerular filtration rate (eGFR). There were refined risk factors of PC-AKI, including by intravenous and intra-arterial routes of administration of the contrast agent. The key points of the updated recommendations are: 1. PC-AKI is the preferred term to characterize the impairment of renal function after the administration of a contrast agent; 2. PC-AKI has many causes for development; 3. Risk of development of AKI with intravascular injection of a contrast agent, overestimated; 4. Important risk factors for PC-AKI are chronic kidney disease and dehydration.

Keywords: contrast agents, acute kidney injury, glomerular filtration rate, risk factors, practical recommendations as a topic

*Дзгоева Ф.У. 362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. Северо-Осетинская государственная медицинская академия, кафедра внутренних болезней №5. Тел.: 8(918) 822-83-45; E-mail: fdzgoeva@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7314-9063

ВВЕДЕНИЕ

Комитет по безопасности контрастных материалов Европейского общества урогенитальной радиологии, объединяющий практически все ведущие центры клинических радиологических исследований Европы, обновил свои руководящие принципы 2011 года по профилактике контраст-индуцированного острого повреждения почек (КИ-ОПП) [1]. Рекомендации по использованию контрастных средств (КС) у пациентов на диализной терапии и использование КС у пациентов с сахарным диабетом с использованием метформина были опубликованы в 2002 и 2014 годах [2, 3]. В данном обзоре представлена информация о руководящих принципах Комитета по безопасности контрастных материалов (Contrast Media Safety Committee, CMSC), полученных с использованием анализа структурированной литературы на основе клинических вопросов и форматирования результатов лечения по схеме «пациент–вмешательство–компаратор–исход (Patient–Intervention–Comparator–Outcome, PICO)». Поскольку литература, связанная с рассматриваемыми проблемами, обширна, результаты обзора были разделены на две части. В обзоре рассматривалось только КИ-ОПП, развивавшееся после внутрисосудистого введения КС, синтезированных на основе йода.

В первой части рекомендаций рассматривались следующие вопросы, связанные с диагностикой и риском ПК-ОПП:

- 1) клинические особенности и частота ПК-ОПП;
- 2) выбор терминов для обозначения ухудшения функции почек после введения КС, степени ухудшения функции почек, используемых при диагностике ПК-ОПП, и определения особенностей внутривенного и внутриаартериального введения КС;
- 3) надежность различных формул, используемых для определения рСКФ, и соответствующих сроков определения рСКФ до введения КС;
- 4) доказательства того, что КС может вызвать ОПП, уровень функции почек, при которой увеличивается риск развития ПК-ОПП, и данные недавних исследований, свидетельствующие о том, что риск развития ПК-ОПП может быть ниже после внутривенного, чем после внутриаартериального введения КС;
- 5) значимость многих факторов риска развития ПК-ОПП, описанных в литературе.

Рекомендации касаются пунктов 2–5. В рекомендации была включена версия 10 руководящих принципов CMSC, касающихся рисков развития ПК-ОПП:

а) Уровни рСКФ, при которых существует риск развития ПК-ОПП:

1. Риск развития ПК-ОПП у пациентов с $\text{pСКФ} \geq 30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ после внутривенного и внутриаартериального введения КС со вторичным почечным воздействием (т.е. при введении КС в кровеносные сосуды, не находящиеся в непосредственной близости от почечных сосудов) очень низок, но имеются противоречивые данные об опасности внутриаартериального введения КС с первичным почечным воздействием (т.е. при введении КС в кровеносные сосуды в непосредственной близости от почечных сосудов).

Уровень доказательности: В

2. Профилактические меры рекомендуются для пациентов с $\text{pСКФ} < 30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ до внутривенного и внутриаартериального введения КС с вторичным почечным воздействием.

Уровень доказательности: С

3. Профилактические меры рекомендуются пациентам с $\text{pСКФ} < 45 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$, если они находятся в отделении интенсивной терапии или если им проводится внутриаартериальное введение КС с первичным почечным воздействием.

Уровень доказательности: С

4. Рекомендации по профилактике ПК-ОПП у взрослых также могут быть использованы у детей и подростков.

Уровень доказательности: D

б) Факторы риска ПК-ОПП.

1. Основным фактором риска для ПК-ОПП является нарушение функции почек. Большинство других опубликованных факторов риска, связанных с пациентом, являются факторами риска, связанными с наличием хронического заболевания почек или ОПП, и не являются специфическими для ПК-ОПП.

Уровень доказательности: В

2. Разницы между риском развития ПК-ОПП при введении изоосмолярного КС (ИОКС) и низкоосмолярного КС (НОКС) не существует. Следует избегать использования ионных, высокоосмолярных КС (ВОКС) и повторных инъекций КС за короткий период времени (48–72 ч).

Уровень доказательности: С

3. При внутривенном введении КС не доказано, что доза КС является фактором риска. При внутриаартериальном введении КС отношение дозы КС (в граммах йода) к абсолютному значению рСКФ (в мл/мин) должно поддерживаться ниже 1,1 или отношение объема КС (в мл) к рСКФ (в мл/мин/1,73 м²) следует поддерживать ниже 3,0 при использовании концентрации КС 350 мг/мл.

Уровень доказательности: С.

Клинические особенности и заболеваемость ПК-ОПП

Термин ПК-ОПП используется для описания снижения функции почек, которое следует за внутрисосудистым введением КС. Снижение функции почек обычно умеренное, достигает пика через 2–3 дня, и функция почек обычно возвращается к исходным значениям в течение 1–3 нед. Как и все формы ОПП, эпизод ПК-ОПП является маркером увеличения краткосрочной и долгосрочной заболеваемости, летальности и длительности пребывания в стационаре [4, 5].

Риск ПК-ОПП после внутривенного введения КС, вероятно, был завышен. Два метаанализа наблюдения 19 000 пациентов, получивших внутривенно КС, выявили частоту КИ-ОПП в 6,4 % (95 % ДИ 5,0–8,1) и 5,0 % (95 % ДИ 3,8–6,5) [5, 6]. У 1 % всех пациентов снижение функции почек сохранялось в течение 2 мес, но частота использованной заместительной почечной терапии (ЗПТ) была всего лишь 0,06 % [6].

Высказано предположение, что внутриартериальное введение КС при ангиографии с использованием катетера с или без чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) связано с более высокой частотой ПК-ОПП, чем внутривенное введение КС [7]. Однако существуют множество причин ОПП, помимо ангиографии, и ОПП может ошибочно относиться к КС [8]. Катетерные процедуры могут быть осложнены гемодинамической нестабильностью и эмболизацией холестерином или тромбозом почечных артерий, вызванными катетерными манипуляциями [9]. Любое из этих осложнений может привести к постинтервенционному ОПП, которое часто неверно истолковывается как ПК-ОПП [10]. Большой метаанализ сердечно-сосудистых исходов после коронароангиографии (КА) показал, что связь между ПК-ОПП и летальностью могла быть взаимосвязана с исходными клиническими признаками, которые предрасполагают как к повреждению почек, так и к летальности [11]. Риск развития ПК-ОПП, о котором сообщается в исследованиях, скорректированных на смещение признаков, был намного ниже, чем риск от нескорректированных исследований. В недавнем ретроспективном исследовании с использованием контрольной группы у более чем 2000 пациентов, перенесших ЧКВ, частота ОПП составила 2,3 %, из них 0,3 % потребовалась заместительная почечная терапия (ЗПТ) [12].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Данные руководящие принципы разработаны

с использованием документа «Оценка руководящих принципов для исследований и оценок» (AGREE) II [13]. Группа по созданию рекомендаций – рабочая группа (РГ) подготовила 10 клинических вопросов в формате PICO [14]. Методы систематического поиска использованы при работе на четырех различных базах биомедицинской литературы (PubMed, Web of Science, Embase и Cochrane Library). Язык ограничен английским и немецким. Там, где это необходимо, были проведены дополнительные систематические поиски по конкретным темам, таким как педиатрическое ПК-ОПП.

Названия и тезисы были отобраны для релевантности и по predetermined критериям включения и исключения. Акцент сделан на сравнительные исследования с сильными научными данными, такими как метаанализы и систематические обзоры, а также проспективные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ). Кроме того, получены данные из сравнительных когортных, контрольных и не сравнительных исследований. Другими важными критериями качества стали численность изучаемого населения, продолжительность наблюдения и контроль за объективностью. Для поиска дополнительных данных использовалась перекрестная ссылка. Четыре систематических поиска позволили получить 3086 ссылок, из которых 705 выбраны из их названий и рефератов. Полные тексты этих 705 публикаций подверглись пересмотру и 105 отобраны для включения в данный документ. Качество доказательности оценено в соответствии с Оксфордским центром доказательной медицины (Oxford Center for Evidence Based Medicine, OCEBM) 2011 года. Критерии доказательности: класс А – установленные научные данные; класс В – научная презумпция; класс С – низкий уровень доказательности [15]. В тех случаях, когда не было научных доказательств, рекомендации были основаны на консенсусе рабочей группы и оценивались как экспертное заключение – класс D.

Также рассмотрены другие факторы, такие как наличие методов или опыта, организационные последствия, финансовые издержки и предпочтения пациентов. Дополнительно к исследованиям, проведенным группой CMSC ESUR, были использованы руководства и рекомендации по применению КС Американского центра радиологии (ACR), Королевского австралийского и новозеландского центра радиологии (RANZCR), Национального института здравоохранения и медицины (NICE), Королевского колледжа радиологов

(RCR) и Радиологическое общество Нидерландов (RSTN), где это было уместно.

Рекомендации, подготовленные рабочей группой, обсуждались на заседании CMSC в Копенгагене, Дания, в феврале 2017 года, и текст окончательных рекомендаций и руководящих принципов был впоследствии одобрен академическими членами CMSC. После опубликования в печати срок действия руководящих принципов CMSC будет установлен на уровне 6 лет. Тем не менее, члены CMSC постоянно следят за действенностью руководящих принципов и могут предлагать их пересмотр на более раннюю дату, если это будет сочтено необходимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследований были представлены в виде 10 вопросов и ответов, 4 из которых рассмотрены в 1-й части статьи.

ВОПРОС 1: Каковы предпочтительные термины и определения, которые будут использоваться при характеристике ПК-ОПП?

Терминология

До недавнего времени не существовало общепринятого термина для обозначения острой почечной недостаточности, которая представляет собой сложное расстройство со многими возможными причинами и факторами риска. Несколько нефрологических исследовательских групп, таких как «Инициатива по качеству острого диализа» – Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) [16] и «Болезнь почек: улучшение глобального результата» Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO) [17], работали над поиском подходящего термина. Группа экспертов по интенсивной

терапии и нефрологии (The Acute Kidney Injury Network (AKIN)) предложила острое повреждение почек (ОПП) как предпочтительный термин для острой почечной недостаточности при всех формах ОПП [18]. CMSC рекомендует, чтобы термин ПК-ОПП заменили более старый термин нефропатии, вызванной КС – контрастиндуцированная нефропатия (КИН), и предлагает использовать термины, рекомендованные Комитетом по лекарствам и контрастирующим средам Американского колледжа радиологии – ACR (American College of Radiology) [19], при развитии ОПП, следующего за введением КС (табл. 1). CMSC заявляет, что ПК-ОПП является общим термином, который следует использовать при внезапном ухудшении функции почек в течение 48 ч после внутрисосудистого введения КС, синтезированных на основе йода. Также они описывают ПК-ОПП как соответствующий диагноз и рекомендуют зарезервировать термин контраст-индуцированное острое повреждение почек (КИ-ОПП) для случаев, когда между введенным КС и ухудшением функции почек возможно выявление причинной связи. Однако в клинической практике крайне сложно отличить КИ-ОПП от ПК-ОПП, и очень немногие из опубликованных исследований имеют подходящую контрольную группу, позволяющую разделить эти два условия. Таким образом, многие случаи ПК-ОПП, наблюдаемые в клинической практике или сообщаемые в клинических исследованиях, скорее всего, будут совпадать, но не будут следствием введения КС.

Определение функции почек при ПК-ОПП

Диагноз ПК-ОПП обычно основывается на суррогатных показателях абсолютного или относительного изменения уровня креатинина сыворотки (sCr), а не на состоянии пациентов, таком как почечная недостаточность, потребность в ЗПТ или летальность. В клинических рекомендациях KDIGO [20] приняты более старые критерии ОПП [14] и рекомендовано разделение ОПП на три стадии в зависимости от уровня sCr и/или диуреза (табл. 2).

CMSC определил контраст-индуцированную нефропатию (КИН) в своем первом, основанном на исследованиях, руководстве как «состояние, при котором ухудшение функции почек (увеличение sCr более чем на 25 % или 44 мкмоль/л, или 0,5 мг/дл) происходит в течение 3 дней после внутрисосудистого введения контрастного вещества в отсутствие альтернативной этиологии» [20]. Многочисленные исследования показали, что выявляемая частота ПК-ОПП во многом зависит от

Таблица 1 / Table 1

ПК-ОПП: терминология и определение

PC-AKI: Terminology and definition

Предпочтительным термином для острого повреждения почек, связанного с введением КС, при отсутствии контрольной группы, является постконтрастное острое повреждение почек (ПК-ОПП). Термин контраст-индуцированное острое повреждение почек (КИ-ОПП) должен использоваться только тогда, когда сравнение с контрольной группой позволяет предположить, что КС является причиной ОПП.

Уровень доказательности D

ПК-ОПП и КИ-ОПП следует определять как увеличение sCr $\geq 0,3$ мг/дл или в 1,5–1,9 раза от исходного значения (определение KDIGO ОПП) в течение 48–72 ч после введения КС.

Уровень доказательности C

Примечание. КС – контрастное средство; ОПП – острое повреждение почек; ПК-ОПП – постконтрастное ОПП; КИ-ОПП – контрастиндуцированное ОПП.

Note: CM – contrast media AKI – acute kidney injury PC-AKI – post-contrast acute kidney injury, CI-AKI – contrast induced AKI.

используемого определения. Наиболее чувствительным показателем был относительный рост уровня $sCr > 25\%$, причем абсолютные значения были менее чувствительными. При коронарной ангиографии относительные определения имели большую прогностическую значимость [21]. Однако в других исследованиях относительное увеличение sCr было переоценено как показатель ПК-ОПП, а абсолютные значения считались предпочтительными [22]. Относительные значения, по-видимому, более чувствительны для пациентов с ХБП СЗВ стадии ($eGFR\ 30\text{--}44\text{ мл/мин/1,73 м}^2$) и ХБП С2 стадии ($pСКФ\ 60\text{--}89\text{ мл/мин/1,73 м}^2$), а абсолютные значения, по-видимому, более чувствительны для пациентов с ХБП СЗА стадии ($pСКФ\ 45\text{--}59\text{ мл/мин/1,73 м}^2$) [23]. Исследования в отделениях интенсивной терапии показали, что развитие ОПП коррелирует с летальностью [24].

Критерии KDIGO являются более строгими, чем определение КИН, и в настоящее время принимаются в качестве стандарта для исследований ПК-ОПП [25]. CMSC, как и рабочая группа European Best Renal Best Practice (ERBP), рекомендует, чтобы при определении ПК-ОПП (или КИ-ОПП) использовалось определение KDIGO для ОПП: увеличение $sCr \geq 0,3\text{ мг/дл}$ или увеличение sCr в 1,5–1,9 раза по сравнению с исходным уровнем [26] (см. табл. 1). Рекомендации KDIGO заключаются в том, что изменение функции почек должно быть в течение 48 ч, но CMSC рекомендует сохранить период в 48–72 ч после введения КС как более практичный для диагностики ПС-ОПП в радиологической практике,

большинство пациентов в которой включает амбулаторных больных.

Внутривенное, прямое и непрямое внутриартериальное введение КС: определение терминов

Термин «внутривенное введение КС» указывает на то, что КС достигает почечных артерий после разведения при циркуляции через правые отделы сердца и легочное кровообращение или системное капиллярное русло. То же самое верно для термина «внутриартериального введения КС со вторичным воздействием на почки», т.е. когда сосуды при введении КС расположены далеко от почечных артерий. Например, при введении КС через катетеры в правые отделы сердца и легочные артерии и через катетеры непосредственно в сонную, подключичную, плечевую, коронарную и брыжеечную артерии, также как в подвздошную и бедренную артерии. Термин «внутриартериальное введение КС с первичным воздействием на почки» означает, что КС достигает почечных артерий в относительно неразведенном виде, когда место введения КС расположено недалеко от почечных артерий. Это происходит при инъекциях с помощью катетеров в левые отделы сердца, грудную и брюшную аорту, а также выборочно в почечные артерии.

ВОПРОС 2: Каковы наилучшие формулы для оценки СКФ в европейских популяциях?

Общая скорость клубочковой фильтрации (СКФ) считается лучшим общим показателем функции почек, но не всегда может быть легко измерена в клинической практике, поэтому

Таблица 2 / Table 2

Стадия ОПП (KDIGO) и формулы СКД-EPI и Шварца для определения рСКФ AKI Staging (KDIGO) and CKD-EPI and Schwartz Equations for calculating eGFR

(а) KDIGO, стадии ОПП		
Стадии	Креатинин сыворотки	Выделение мочи
1	$sCr \geq 0,3\text{ мг/дл}$ ($\geq 26,5\text{ мкмоль/л}$) или повышение sCr в 1,5–1,9 раза от исходного	$< 0,5\text{ мл/кг/ч}$ в течение 6–12 ч
2	повышение sCr в 2,0–2,9 раза от исходного	$< 0,5\text{ мл/кг/ч}$ в течение $\geq 12\text{ ч}$
3	$sCr \geq 4,0\text{ мг/дл}$ ($\geq 354\text{ мкмоль/л}$) или повышение sCr в $> 3,0$ раза от исходного или необходимость ЗПТ	$< 0,3\text{ мл/кг/ч}$ в течение $\geq 24\text{ ч}$ или анурия $\geq 12\text{ ч}$

(б) уравнение СКД-EPI (sCr в мкмоль/л, возраст в годах).

$pСКФ\ (\text{мл/мин/1,73 м}^2) =$

женщины $sCr \leq 62\text{ мкмоль/л}$: $144 \times (sCr/62)^{-0,329} \times 0,993^{\text{возр}}$

женщины $sCr > 62\text{ мкмоль/л}$: $144 \times (sCr/62)^{-1,209} \times 0,993^{\text{возр}}$

мужчины $sCr \leq 80\text{ мкмоль/л}$: $141 \times (sCr/80)^{-0,411} \times 0,993^{\text{возр}}$

мужчины $sCr > 80\text{ мкмоль/л}$: $141 \times (sCr/80)^{-1,209} \times 0,993^{\text{возр}}$

Все уравнения $\times 1,159$ для афроамериканской расы

(с) Пересмотренное уравнение Шварца (sCr в мкмоль/л, длина пациента в см)

$pСКФ, \text{ мл/мин/1,73 м}^2 = (36,5 \times \text{длина})/sCr$

Примечание. sCr – креатинин сыворотки, ЗПТ – заместительная почечная терапия, $pСКФ$ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, ОПП – острое повреждение почек.

Note: sCr – Serum creatinine, RRT – Renal replacement therapy, $eGFR$ – Estimated glomerular filtration rate, AKI – Acute kidney injury.

СКФ оценивается с использованием сывороточного креатинина (sCr) в качестве эндогенного маркера клубочковой фильтрации. В 1999 году для расчета СКФ было предложено уравнение Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) [27]. Качество оценок СКФ во многом зависит от точности измерений sCr и должно основываться на анализах, стандартизированных на эталонные методы [28]. Поэтому уравнение MDRD было повторно представлено для использования с sCr, стандартизованным по результатам изотопной масс-спектрометрии (IDMS) [29]. В 2009 году было предложено уравнение CKD-EPI. В исследовании Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) было показано, что по точности оно превосходит формулу MDRD, особенно при более высоких значениях СКФ (см. табл. 2) [30]. Национальный Почечный Фонд США (National Kidney Foundation) рекомендовал заменить формулу MDRD уравнением CKD-EPI для рутинного клинического применения [31]. CMSC также рекомендует уравнение CKD-EPI для рутинного использования у взрослых (табл. 3). Все уравнения, основанные на измерении уровня креатинина крови, следует использовать с осторожностью у людей с аномально высокой или низкой мышечной массой. Следует также проявлять осторожность у пациентов с ОПП, так как стабилизация sCr занимает несколько суток и может не отражать истинную СКФ в конкретный период времени.

Существуют другие формулы для конкретных

подгрупп, такие как пересмотренное уравнение Ланда–Мальмё (LM) для шведского населения [32], уравнение Берлинской инициативы (BIS-1) для пожилого населения Германии [33] и полный спектр возрастов (FAS) для детей и взрослых [34]. Однако эти формулы не были валидизированы в других популяциях.

Формулы с цистатином С для оценки СКФ могут иметь преимущества по сравнению с уравнениями на основе sCr, но ограничены дополнительными затратами и отсутствием международной эталонной системы для калибровки [35].

Оценка СКФ у детей

При оценке СКФ у детей уровни sCr следует измерять стандартизированными эталонными методами, поскольку сывороточные концентрации креатинина у них ниже, чем у взрослых. Поэтому CMSC рекомендует пересмотренное уравнение Шварца для обычного клинического использования у детей (см. табл. 3). Широко используемое уравнение Шварца [36] пересмотрели в 2009 году, включив в него метод изотопной масс-спектрометрии и клиренс иогекола в виде стандартных эталонных методов [37] (см. табл. 2 и 3).

Было предложено уравнение на основе цистатина С, которое показало большую точность (91 %) в комбинации с уровнем sCr, ростом, полом и азотом мочевины крови (BUN) [36]. Однако для использования этой формулы требуется дополнительное исследование уровня азота мочевины, который не имеет стандартизированных измерений, а для цистатина С требуется стандартизация и калибровка [38]. У детей с повышенной мышечной массой обе формулы, основанные на sCr и Цистатине С, имеют тенденцию переоценивать СКФ.

Point-of-care (тестирование на месте оказания медицинской помощи) при определении креатинина

Point-of-care (PoC) – метод, которым креатинин цельной крови может быть измерен с помощью более старого метода Яффе (щелочного пикрата) или ферментативным методом, причем последний считается более точным. Хотя такие измерения имеют практические преимущества у пациентов с повышенным риском ПК-ОПП, устройства PoC могут привести к переоценке при тяжелой почечной недостаточности с неправильной стратификацией риска [39]. Следует консультироваться со специалистами по лабораторной диагностике об аналитических характеристиках и обеспечении качества измерения креатинина в цельной крови.

Таблица 3 / Table 3

Формулы для рСКФ и время измерения рСКФ **Formulae for eGFR and timing of eGFR measurement**

CKD-EPI рекомендуется для определения рСКФ у взрослых. Как и при всех определениях рСКФ на основе креатинина, результаты следует интерпретировать с осторожностью у людей с аномально высокой или низкой мышечной массой.

Уровень доказательности А

Пересмотренная формула Шварца (2009) для рСКФ рекомендуется для детей. Как и во всех исследованиях рСКФ на основе креатинина, результаты следует интерпретировать с осторожностью у людей с аномально высокой или низкой мышечной массой.

Уровень доказательности С

рСКФ не является надежным показателем у пациентов с установленным ОПП.

Уровень доказательности А

Примечание. рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, ОПП – острое повреждение почек.

Note: eGFR – estimated glomerular filtration rate, AKI – acute kidney injury.

Как долго оценки СКФ остаются репрезентативными?

В настоящее время нет исследований по поводу того, в течение какого времени данные о рСКФ могут быть использованы для оценки риска ПК-ОПП. Величину рСКФ можно считать стабильной у лиц без ХБП или сопутствующих заболеваний, таких как сердечная недостаточность или гипертония, и которые не принимают нефротоксичные препараты.

CMSC считает достаточным однократное определение СКФ перед внутрисосудистым введением КС в течение:

1. 7 дней*, если у пациента:

а) имеется острое заболевание, обострение известного хронического заболевания или любое другое неблагоприятное событие, которое может отрицательно повлиять на функцию почек (рСКФ), или

б) пациент является стационарным больным.

2. в течение 3 мес:

а) если у пациента имеется хроническое заболевание со стабильной функцией почек (рСКФ) и

б) у всех других пациентов (см. табл. 3).

* Примечание. У пациентов с ОПП рСКФ следует контролировать регулярно, целесообразно максимум в 1–2 дня.

ВОПРОС 3: Каковы доказательства того, что контрастные средства действительно являются причиной ОПП и каковы значения рСКФ, ниже которых существует риск развития ОПП?

Существование контраст-индуцированной нефропатии было признано на протяжении многих лет, но в последние годы поставлено под сомнение утверждение о том, что введение КС может вызывать ухудшение функции почек [10, 40]. Имеются серьезные ограничения во многих исследованиях о возможном участии КС в развитии ОПП. В большинстве исследований оценивается внутриартериальное использование КС при коронароангиографии и/или при чрескожном коронарном вмешательстве у пациентов со значительными сопутствующими заболеваниями, и, следовательно, они, как правило, не имеют отношения к внутривенному введению, в связи с чем большинство исследований не имеют адекватных контрольных групп [41].

Внутривенное введение КС

Существуют противоречия в отношении причинно-следственной связи между воздействием внутривенно введенного КС и ПК-ОПП, поскольку нет проспективных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), под-

тверждающих эту связь [42]. Без контролируемых исследований многие факторы, такие как диета, гидратация, физиологические изменения в sCr с течением времени и при воздействии различных нефротоксических факторов риска, таких как медикаменты, которые могут влиять на функцию почек, нельзя отличить от какого-либо эффекта КС [10, 18, 43]. Хотя рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) имеют самый сильный исследовательский потенциал для оценки влияния вмешательств, изучение таких редких состояний, как ПК-ОПП, с помощью РКИ требует большого числа пациентов [40].

На основании небольшого числа исследований с контрольными популяциями и без них, было высказано предположение о переоценке риска ПК-ОПП после внутривенного введения КС [40, 44]. Метаанализ, в котором ретроспективно изучали 13 нерандомизированных контролируемых исследований, не смог выявить увеличение частоты ОПП у пациентов, получавших КС внутривенно [45]. Возможно, необходимо использовать данные обсервационных исследований, несмотря на признанные методологические проблемы [46]. В недавно опубликованных крупномасштабных исследованиях с использованием метода «индекса соответствий» (propensity score, PS) для оценки ПК-ОПП пациентов после компьютерной томографии (КТ) с использованием контраста стратифицировали в соответствии с их данными о исходных значениях sCr или рСКФ [47]. При этом не был идентифицирован риск развития ПК-ОПП у пациентов с рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м², но выявлена противоречивость данных о том, имеют ли пациенты с тяжелой дисфункцией почек (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м²) повышенный риск ПК-ОПП [47]. Отсутствие информации о статусе гидратации было ограничением, но при добавлении статуса гидратации в улучшенную модель результаты были аналогичными [48]. Невозможность приспособиться к различным предикторным переменным в предыдущих обсервационных исследованиях может объяснить различия между ними и недавними исследованиями, основанными на PS. Остальные главные ограничения обсервационных исследований – небольшое число пациентов с тяжелой почечной недостаточностью и вариабельность имеющихся данных, например, о профилактическом изменении объема и введенной дозы КС.

Сравнение внутриартериального и внутривенного введения КС у одних и тех же пациентов

В проведенных в ограниченном количестве исследованиях непосредственно сравнивалось вну-

тривенное и внутриаартериальное введение КС, при этом пациенты использовались в качестве собственного контроля. Риск ПК-ОПП, а также его клинический курс не зависели от пути введения КС в четырех ретроспективных исследованиях популяций пациентов с различной степенью почечной недостаточности [49], а частота ПК-ОПП была аналогична частоте для не усиленной КТ [50]. Однако данные исследования страдали отсутствием непредвзятости выбора, а процедуры с внутриаартериальным введением КС в зависимости от расстояния места инъекции от почечных артерий (т.е. с *первичным* или *вторичным воздействием на почки*) не были разделены.

Внутриаартериальное введение КС

Частота ПК-ОПП после прямого внутриаартериального введения КС с *первичным почечным воздействием* часто, как сообщается, выше, чем после внутривенного введения, но этот вопрос остается спорным [50]. Проблемы со смешением факторов риска наиболее важны в исследованиях у пациентов, подвергающихся катетерной коронароангиографии и/или ЧКВ, поскольку невозможно отделить эффекты КС от эффектов сопутствующей патологии, катетерных манипуляций или других процедур. В больших метаанализах по сердечно-сосудистым исходам оценка частоты ПК-ОПП, возможно, была сильно затруднена базовыми клиническими характеристиками как для *первичного*, так и для *вторичного воздействия* на почки после внутриаартериального введения КС [51]. Тем не менее, ОПП в целом является серьезной проблемой у данных пациентов и связана она с увеличением заболеваемости, увеличением продолжительности пребывания больного в стационаре, более высокой стоимостью и может быть связана с повышенной летальностью у значительного числа больных с сердечно-сосудистой патологией [52]. Считается, что внутриаартериальное введение при *вторичном воздействии на почки* не имеет более высокого риска, чем внутривенное введение КС.

В связи с проблемами разделения эффектов процедуры от результатов введения КС CMSC предложил для оптимальной безопасности выбирать более высокий уровень рСКФ для «отсева» в превентивных целях пациентов, проходящих диагностические или интервенционные обследования на основе катетеризации с использованием внутриаартериального введения КС при *первичном почечном воздействии*, хотя часть рисков ОПП могут относиться и к самой процедуре. Кроме того, CMSC решил включить коронароангиографию и/

или ЧКВ в эту же категорию, так как данные исследования часто сочетают внутриаартериальное введение КС как с *первичным*, так и со *вторичным почечным воздействием*.

Специальные популяции

Имеются ограниченные данные о ПК-ОПП в нескольких специальных популяциях, таких как пациенты с пересаженной почкой или почкой и поджелудочной железой или тяжелобольные пациенты. Среди реципиентов почечных трансплантатов, получавших КС либо внутривенно, либо внутриаартериально, частота ПК-ОПП была не выше, чем у пациентов без трансплантации, и не было случаев потери трансплантата или необходимости диализа [53]. Тяжелые пациенты с полиорганной патологией, находящиеся в отделениях интенсивной терапии (ОИТ), имеют больший профиль риска для развития ОПП, чем другие стационарные больные, а заболеваемость ОПП варьирует в зависимости от субпопуляции, структуры исследования и состояния гидратации [54]. Без контролируемых исследований невозможно понять роль КС в возникновении ОПП. Хотя ранее проведенные исследования не выявили роли КС в развитии ОПП [55], недавнее крупное контролируемое PS-исследование показало повышенный риск ПК-ОПП для пациентов ОИТ при уровне рСКФ <45 мл/мин/1,73 м² [56].

Педиатрическое ПК-ОПП

Исследований по педиатрическому ПК-ОПП крайне мало [57]. Поскольку заболеваемость ПК-ОПП кажется аналогичной у детей и подростков той, что у взрослых, CMSC считает, что для оптимальной безопасности рекомендации по определению sCr и профилактике ПК-ОПП, которые преимущественно основаны на исследованиях у взрослых (в возрасте старше 18 лет), также должны использоваться для детей и подростков.

ВОПРОС 4: Каковы факторы риска развития ПК-ОПП, связанные с пациентами и процедурами, и какие группы пациентов имеют более высокий риск развития ПК-ОПП?

Факторы риска, связанные с пациентом

Нарушение функции почек является наиболее важным фактором риска для развития ПК-ОПП. Многие метаанализы и систематические обзоры неконтролируемых исследований выявили множество возможных клинических факторов риска для ОПП в целом, таких как пожилой возраст, женский пол, низкий индекс массы тела, классические сердечно-сосудистые и метаболические факторы риска, злокачественные новообразования, воспаление, кровотечение, анемия и гиперу-

рикemia [6, 7, 58]. Тем не менее, неконтролируемые исследования не могут достоверно дифференцировать базовые клинические факторы риска от эффектов, связанных конкретно с КС. В мета-анализе контролируемых исследований не было представлено никаких дополнительных факторов риска, характерных для КС [45]. Было показано, что эффект двух факторов риска или более является аддитивным и увеличивает риск развития ПК-ОПП.

Факторы риска, связанные с процедурой: тип КС и доза

Множество факторов риска связано с типом КС и тем, как оно вводится. Многочисленные мета-анализы не представили доказательств того, что изоосмолярные КС связаны со значительно более низкой частотой ПК-ОПП, чем неионные, низкоосмолярные контрастными средствами [59]. Однако риск развития ПК-ОПП увеличивается при использовании ионных высокоосмолярных КС [60]. Было показано, что повторное введение КС в течение короткого интервала (48–72 ч) увеличивает риск развития ПК-ОПП [58]. Свидетельства о влиянии дозы КС (концентрация КС $\times$ объем КС) указывают и на зависимость от пути введения. Нет достаточных доказательств того, что доза является проблемой при внутривенном введении КС. Вместе с тем, для непосредственного внутриартериального введения КС при коронарном ангиографическом вмешательстве желательно поддерживать соотношение доз КС (в граммах йода) к абсолютной рСКФ (в мл/мин, скорректированное на площадь поверхности тела) ниже 1,1 [61] или сохранять отношение объема КС (в мл) к рСКФ (в мл/мин/1,73 м²) ниже 3,0 при использовании концентрации КС 350 мг/мл [62].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Термин ПК-ОПП был принят в качестве оптимального для применения к снижению функции почек после внутрисосудистого введения КС, так как в отличие от некоторых более старых терминов он не означает, что причиной ОПП является КС. Стадия 1 ОПП по классификации KDIGO рекомендуется как определение изменения функции почек, используемой для диагностики ПК-ОПП. Основным фактором риска для ПК-ОПП является нарушение функции почек, а рекомендуемые способы его измерения – формула СКД-ЕРІ у взрослых и формула Шварца у детей. В последние годы стало очевидным, что риск истинного ПК-ОПП в прошлом был завышен. При правильном устранении многих других возможных причин ОПП у па-

циентов с хроническим заболеванием почек риск ПК-ОПП при использовании современного низкоосмолярного КС, вводится оно внутривенно или внутриартериально, является низким. Повторное введение КС в течение 24–48 ч увеличивает риск развития КИ-ОПП. Свидетельства более высокого риска с внутриартериальным, чем с внутривенным применением КС, ограничены, но CMSC, тем не менее, считает, что уровни ограничения рСКФ, используемые для осуществления необходимой профилактики перед внутриартериальным введением КС при *первичном почечном воздействии*, должны быть более строгими, и что должен быть оптимальный объем КС, назначаемого внутриартериально во время любого обследования или процедуры при *первичном почечном воздействии*.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P et al. Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR) et al. Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 2011;21:2527–2541. Doi: 10.1007/s00330-011-2225-0
2. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA et al. Contrast Media Safety Committee of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR) et al. Dialysis and contrast media. *Eur Radiol* 2002;12:3026–3030 Doi: 10.1007/s00330-011-2225-0
3. Contrast Media Safety Committee ESUR. Guidelines on Contrast Media v9. CMSC, 2014. Available via: <http://www.esur-cm.org/index.php/en/> Accessed: 14 December 2017
4. Kooiman J, Seth M, Nallamothu BK et al. Association between acute kidney injury and in-hospital mortality in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Circ Cardiovasc Interv* 2015; 8:e002212. Doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002212
5. Mitchell AM, Kline JA, Jones AE et al. Major adverse events one year after acute kidney injury after contrast-enhanced computed tomography. *Ann Emerg Med* 2015;66: 267–274. e4. Doi: 10.1016/j.annemergmed.2015.04.028
6. Kooiman J, Pasha SM, Zondag W et al. Meta-analysis: serum creatinine changes following contrast enhanced CT imaging. *Eur J Radiol* 2012;81:2554–2561. Doi: 10.1016/j.ejrad.2011.11.020
7. Dong M, Jiao Z, Liu T et al. Effect of administration route on the renal safety of contrast agents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Nephrol* 2012; 25:290–301. <https://www.radiologen.nl/secties/nvvr/documenten/richtlijn-veilig-gebruik-vancontrastmiddelen-deel-1-full-english>
8. Keeley EC, Grines CL. Scraping of aortic debris by coronary guiding catheters: a prospective evaluation of 1,000 cases. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1861–1865. Doi: 10.1016/S0735-1097(98)00497-5.
9. Wichmann JL, Katzberg RW, Litwin SE et al. Contrast-induced nephropathy. *Circulation* 2015;132:1931–1936. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.014672
10. Fananapazir G, Troppmann C, Corwin CK et al. Incidence of contrast-induced nephropathy after renal graft catheter arteriography using iodine-based contrast medium. *AJR Am J Roentgenol* 2016;206:783–786. Doi: 10.2214/AJR.15.1550177
11. James MT, Samuel SM, Manning MA et al. Contrast-induced acute kidney injury and risk of adverse clinical outcomes after coronary angiography a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Interv* 2013;6:37–43. Doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.974493
12. Kooiman J, Seth M, Nallamothu BK et al. Association

between acute kidney injury and in-hospital mortality in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8:e002212. Doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002212

13. Feng Y, Huang X, Li L, Chen Z. N-acetylcysteine versus ascorbic acid or N-acetylcysteine plus ascorbic acid in preventing contrast-induced nephropathy: A meta-analysis. *Nephrology (Carlton)* 2018;23(6):530–538. Doi: 10.1111/nep.13068

14. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol* 2011;64:395–400. Doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.09.012

15. OCEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford 2011 Levels of Evidence. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Available via: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653> Accessed 14 December 2017

16. Akrawinhawong K, Ricci J, Cannon L et al. Subclinical and clinical contrast-induced acute kidney injury: data from a novel blood marker for determining the risk of developing contrast-induced nephropathy (ENCINO), a prospective study. *Ren Fail* 2015; 37: 187–191. Doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.099

17. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67:2089–2100. Doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00365.x

18. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Srivali N. AKI after Transcatheter or Surgical Aortic Valve Replacement. *J Am Soc Nephrol* 2016;27(6):1854–1860. Doi: 10.1681/ASN.2015.050577

19. ACR Committee on Drugs and Contrast Media. ACR Manual on Contrast Media, v10.3. American College of Radiology, 2017 Available via: https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast_Media.pdf Accessed: 14 December 2017

20. Kellum JA, Lameire N. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care* 2013;17:204. Doi: 10.1186/cc11454

21. Pyxaras SA, Zhang Y, Wolf A et al. Effect of varying definitions of contrast-induced acute kidney injury and left ventricular ejection fraction on one-year mortality in patients having transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 2015;116:426–430. Doi: 10.1016/j.amjcard.2015.04.056

22. Azzouz M, Romsing J, Thomsen HS. Fluctuations in eGFR in relation to unenhanced and enhanced MRI and CT outpatients. *Eur J Radiol* 2014;83:886–892. Doi: 10.1016/j.ejrad.2014.02.014

23. Garfinkle MA, Stewart S, Basi R. Incidence of CT contrast agent-induced nephropathy: toward a more accurate estimation. *AJR Am J Roentgenol* 2015;204:1146–1151. Doi: 10.2214/AJR.14.13761

24. Thomas ME, Blaine C, Dawney A et al. The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney Int* 2015;87:62–73. Doi: 10.1038/ki.2014.328

25. Nguyen TC, Terwelp MD, Thourani VH, Zhao Y. Clinical trends in surgical, minimally invasive and transcatheter aortic valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017; 51(6):1086–1092. Doi: 10.1093/ejcts/ezx008

26. Fliser D, Laville M, Covic A et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 4263–4272. Doi: 10.1093/ndt/gfs375

27. Levey AS, Coresh J, Greene T et al. Expressing the MDRD study equation for estimating GFR with standardized serum creatinine values. *Clin Chem* 2007;53:766–772. Doi: 10.1373/clinchem.2006.077180

28. Sessa M, Rossi C, Mascolo A et al. Contrast media-induced nephropathy: how has Italy contributed in the past 30 years? A systematic review. *Dovepress* 2017; 2017: 1463–1478. Doi: <https://doi.org/10.2147/TCRM.S144418>

29. Jeong BY, Lee HY, Park CG et al. Oxidative stress caused by activation of NADPH oxidase 4 promotes contrast-induced acute kidney injury. *PLoS One* 2018 12;13(1):e0191034. Doi: 10.1371/journal.pone.0191034

30. Pottel H, Hoste L, Dubourg L et al. An estimated glomeru-

lar filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:798–806. Doi: 10.1093/ndt/gfv454

31. Stevens LA, Li S, Kurella Tamura M et al. Comparison of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equations: risk factors for and complications of CKD and mortality in the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis* 2011;57:S9–S16. Doi: 10.1053/j.ajkd.2010.11.007

32. Jurado-Román A, Hernández-Hernández F, García-Tejada J et al. Role of hydration in contrast-induced nephropathy in patients who underwent primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2015;115:1174–1178. Doi: 10.1016/j.amjcard.2015.02.004

33. Putzu A, Boscolo Berto M, Belletti A et al. Prevention of contrast-induced acute kidney injury by furosemide with matched hydration in patients undergoing interventional procedures: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:355–363. Doi: 10.1016/j.jcin.2016.11.006

34. Solomon R, Gordon P, Manoukian SV et al. Randomized trial of bicarbonate or saline study for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:1519–1524. Doi: 10.2215/CJN.05370514

35. Iranirad L, Hejazi SF, Sadeghi MS, Jang SA. Efficacy of nicorandil treatment for prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients undergoing cardiac catheterization: A prospective randomized controlled trial. *Cardiol J* 2017;24(5):502–507. Doi: 10.5603/CJ.a2017.0028

36. Vassileva J, Rehani M. Diagnostic reference levels. *AJR Am J Roentgenol* 2015; 204: W1–3. Doi: 10.2214/AJR.14.12794

37. Pauwels R, Cockmartin L, Ivanauskaitė D et al. SEDEN-TEXT Project Consortium. Estimating cancer risk from dental cone-beam CT exposures based on skin dosimetry. *Phys Med Biol* 2014; 59: 3877–3891. Doi: 10.1088/0031-9155/59/14/3877

38. McCullough Peter A, Choi Georges, Feghali A et al. Contrast-Induced Acute Kidney injury. *Journal of the American College of Cardiology* 2016; 68: 1465–1473. Doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.099

39. Martinez Lomakin F, Tobar C. Accuracy of point-of-care serum creatinine devices for detecting patients at risk of contrast-induced nephropathy: a critical overview. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2014; 51:332–343. Doi: 10.3109/10408363.2014.937794

40. Roh S, Laroia A. Practicing safe use of nonionic, low-osmolality iodinated contrast. *Appl Radiol* 2015;44(7):16–19. Doi: 10.1148/radiol.2015151486

41. Nawa T, Nishigaki K, Kinomura Y et al. Continuous intravenous infusion of nicorandil for 4 hours before and 24 hours after percutaneous coronary intervention protects against contrast-induced nephropathy in patients with poor renal function. *Int J Cardiol* 2015 15;195:228–234. Doi: 10.1016/j.ijcard.2015.05.078

42. McDonald RJ, McDonald JS, Newhouse JH, Davenport MS. Controversies in contrast material-induced acute kidney injury: closing in on the truth? *Radiology* 2015;277:627–632. Doi: 10.1148/radiol.2015151486

43. Nyman U, Aspelin P, Jakobsen J, Björk J. Controversies in contrast material-induced acute kidney injury: Propensity Score matching of patients with different dose/absolute glomerular filtration rate ratios. *Radiology* 2015;277:633–637. Doi: 10.1148/radiol.2015151341

44. Feng Y, Huang X, Li L, Chen Z. N-acetylcysteine versus ascorbic acid or N-acetylcysteine plus ascorbic acid in preventing contrast-induced nephropathy: A meta-analysis. *Nephrology (Carlton)* 2018; 23(6):530–538. Doi: 10.1111/nep.13068

45. Bei WJ, Duan CY, Chen JY et al. Remote Ischemic Conditioning for Preventing Contrast-Induced Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Interventions/Coronary Angiography: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2016 Jan;21(1):53–63. Doi: 10.1177/1074242415590197

46. Fananapazir G, Troppmann C, Corwin MT et al. Incidences of acute kidney injury, dialysis, and graft loss following intravenous administration of low-osmolality iodinated contrast in patients

with kidney transplants. *Abdom Radiol* 2016;41:2182–2186. Doi: 10.1007/s00261-016-0827-3

47. McDonald JS, McDonald RJ, Carter RE et al. Risk of intravenous contrast material-mediated acute kidney injury: a propensity score-matched study stratified by baseline-estimated glomerular filtration rate. *Radiology* 2014;271:65–73. Doi: 10.1148/radiol.13130775

48. McDonald JS, McDonald RJ, Lieske JC et al. Risk of acute kidney injury, dialysis, and mortality in patients with chronic kidney disease after intravenous contrast material exposure. *Mayo Clin Proc* 2015;90:1046–1053. Doi: 10.1016/j.mayocp.2015.05.016

49. McDonald JS, Leake CB, McDonald RJ et al. Acute kidney injury after intravenous versus intra-arterial contrast material administration in a paired cohort. *Invest Radiol* 2016;51:804–809. Doi: 10.1097/RLI.0000000000000298. 49

50. Tong GE, Kumar S, Chong KC et al. Risk of contrast-induced nephropathy for patients receiving intravenous vs. intra-arterial iodixanol administration. *Abdom Radiol* 2016;41:91–99. Doi: 10.1007/s00261-015-0611-9

51. Prasad A, Ortiz-Lopez C, Khan A et al. Acute kidney injury following peripheral angiography and endovascular therapy: a systematic review of the literature. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016; 88:264–273. Doi: 10.1002/ccd.26466

52. Aubry P, Brillet G, Catella L et al. Outcomes, risk factors and health burden of contrast-induced acute kidney injury: an observational study of one million hospitalizations with image-guided cardiovascular procedures. *BMC Nephrol* 2016;17:167. Doi:10.1186/s12882-016-0385-5

53. Haider M, Yessayan L, Venkat KK et al. Incidence of contrast-induced nephropathy in kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2015;47:379–383. Doi: 10.1016/j.transproceed.2015.01.008

54. Zuo T, Jiang L, Mao S et al. Hyperuricemia and contrast-induced acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2016;224:286–294. Doi: 10.1016/j.ijcard.2016.09.033

55. Cantais A, Hammouda Z, Mory O et al. Incidence of contrast-induced acute kidney injury in a pediatric setting: a cohort study. *Pediatr Nephrol* 2016;31:1355–1362. Doi: 10.1007/s00467-016-3313-9

56. McDonald JS, McDonald RJ, Williamson EE et al. Post-contrast acute kidney injury in intensive care unit patients: a propensity score-adjusted study. *Intensive Care Med* 2017; 43: 774–784. Doi: 10.1007/s00134-017-4699-y

57. Huggins N, Nugent A, Modem V et al. Incidence of acute kidney injury following cardiac catheterization prior to cardiopulmonary bypass in children. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014; 84: 615–619. Doi: 10.1002/ccd.25405

58. Kanbay M, Solak Y, Afsar B et al. Serum uric acid and risk for acute kidney injury following contrast: an evaluation of epidemiology, clinical trials, and potential mechanisms. *Angiology* 2017;68:132–144. Doi: 10.1177/0003319716644395

59. Eng J, Wilson RF, Subramaniam RM et al. Comparative effect of contrast media type on the incidence of contrast-induced

nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;164:417–424. Doi: 10.7326/M15-1402

60. McDonald JS, McDonald RJ, Williamson EE, Kallmes DF. Is intravenous administration of iodixanol associated with increased risk of acute kidney injury, dialysis, or mortality? a Propensity Score-adjusted study. *Radiology* 2017;285: 414–424. Doi: 10.1148/radiol.12121460

61. Kooiman J, Seth M, Share D et al. The association between contrast dose and renal complications post-PCI across the continuum of procedural estimated risk. *PLoS One* 2014;9: e90233. Doi: 10.1371/journal.pone.0090233

62. Yuan Y, Qiu H, Hu X et al. Predictive value of inflammatory factors on contrast-induced acute kidney injury in patients who underwent an emergency percutaneous coronary intervention. *Clin Cardiol* 2017;40(9):719–725. Doi: 10.1002/clc.22722

Сведения об авторах:

Проф. Дзгоева Фатима Урузмаговна

362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. Северо-Осетинская государственная медицинская академия, кафедра внутренних болезней №5. Тел.: (8672) 539-742; 8(918) 822-83-45; E-mail: fdzgoeva@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7314-9063

Prof. Fatima U. Dzgoeva, MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 362040, Russia, Republic of North Ossetia-Alania Vladikavkaz, Pushkinskaya st., 40. North Ossetian State Medical Academy, Department of Internal Medicine №5. Phone: (8672)539742; 8(918)8228345; E-mail: fdzgoeva@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7314-9063

Проф. Ремизов Олег Валерьевич

362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. Северо-Осетинская государственная медицинская академия, кафедра лучевой диагностики с лучевой терапией и онкологией. Тел.: (8672) 530-397; E-mail: oleg_remizov@mail.ru

Prof. Oleg V. Remizov, MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 362040, Russia, Republic of North Ossetia-Alania Vladikavkaz, Pushkinskaya st., 40. North Ossetian State Medical Academy, Department of Radiology with radiotherapy and oncology. Phone: (8672)530397; E-mail: oleg_remizov@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 26.12.2018

Принята в печать: 26.02.2019

Article received: 26.12.2018

Accepted for publication: 26.02.2019

© Н.В. Агранович*, Л.А. Пилипович, Л.В. Алботова, А.Т. Классова, 2019

УДК 616.61-036.12 : 577.161.2-008.64.019.941

Для цитирования: Агранович Н.В., Пилипович Л.А., Алботова Л.В., Классова А.Т. К вопросу о дефиците витамина D при хронической болезни почек. Литературный обзор. Нефрология 2019; 23 (3): 21–28. DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-3-21-28

For citation: Agranovich N.V., Pilipovich L.A., Albotova L.V., Klassova A.T. About the question of vitamin D deficiency in chronic kidney disease. Literature review. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (3): 21–28 (In Rus.). DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-3-21-28

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

К ВОПРОСУ О ДЕФИЦИТЕ ВИТАМИНА D ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Кафедра поликлинической терапии, Ставропольский государственный медицинский университет, Россия

N.V. Agranovich, L.A. Pilipovich, L.V. Albotova, A.T. Klassova*

ABOUT THE QUESTION OF VITAMIN D DEFICIENCY IN CHRONIC KIDNEY DISEASE. LITERATURE REVIEW

Stavropol State Medical University, Russia

РЕФЕРАТ

Дефицит витамина D относится к числу состояний, которые в настоящее время вызывают повышенный интерес в связи с широкой распространённостью практически во всех регионах мира и характеризуются крайне неблагоприятными последствиями для здоровья и качества жизни пациентов. Проведенные в последние годы масштабные исследования продемонстрировали высокую распространенность дефицита витамина D в различных возрастных группах, при различных заболеваниях и в различных географических регионах. Активное изучение внекостных (некальциемических) эффектов витамина D позволило оценить его разнообразные эффекты, включая иммуностропные, влияние на сердечную и скелетную мускулатуру, прямое действие на β -клетки островков Лангерганса поджелудочной железы, адипоциты, синтез гормонов и ряда биологически активных веществ. В настоящее время накоплено достаточно сведений о влиянии витамина D на темпы прогрессирования хронической болезни почек (ХБП). У пациентов с ХБП снижение продукции кальцитриола в проксимальных канальцах почек ассоциируется с риском развития нефросклероза и артериальной гипертензии. Своевременное выявление недостаточности витамина D затруднено из-за разнообразия клинических проявлений, стёртого, малосимптомного и нередко атипичного течения при различных заболеваниях. Скрининг дефицита витамина D в группах генетического риска признан одним из способов первичной профилактики многих хронических неинфекционных заболеваний, в том числе аутоиммунных, почечных и онкологических.

Ключевые слова: витамин D, дефицит витамина D, биологическая роль, хроническая болезнь почек

ABSTRACT

Vitamin D deficiency is among the conditions that are currently causing increased interest due to the high prevalence in almost all regions of the world and are characterized by extremely adverse consequences for the health and quality of life of patients. Large-scale studies conducted in recent years have demonstrated a high prevalence of vitamin D deficiency in various age groups, various diseases and various geographical regions. The active study of extraosseous (non-calcemic) effects of vitamin D made it possible to evaluate its diverse effects, including immunotropic, effects on the heart and skeletal muscles, the direct effect on the β -cells of the pancreatic islets of Langerhans, adipocytes, the synthesis of hormones and a number of biologically active substances. Currently, enough information has been accumulated on the effect of vitamin D on the progression of chronic kidney disease (CKD). In patients with CKD, decreased calcitriol production in the proximal tubule of the kidney is associated with the risk of nephrosclerosis and arterial hypertension. The timely detection of vitamin D deficiency is difficult due to the diversity of clinical manifestations, erased, low-symptom, and often atypical course in various diseases. Screening for vitamin D deficiency in genetic risk groups is recognized as one of the primary prevention methods for many chronic non-communicable diseases, including autoimmune, renal, and oncological diseases.

Keywords: vitamin D, vitamin D deficiency, biological role, chronic kidney disease

*Агранович Н.В. 355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310.
Ставропольский государственный медицинский университет, кафедра
поликлинической терапии. Тел.: 8 962-443-04-50, E-mail: naganovich@
mail.ru. ORCID:0000-0002-3717-7091

Параллельно с актуализацией важных проблем здравоохранения – ожирения, сердечно-сосудистых, онкологических, аутоиммунных и некоторых других заболеваний на протяжении последних трех десятилетий наблюдается всплеск интереса к витамину D, а эпидемиологические исследования во всем мире демонстрируют важную роль этого витамина в регуляции многих гормонально-метаболических эффектов организма [1–5].

Вещество, открытое ещё в 1919–1920 гг. британским ученым, врачом и фармакологом профессором Эдвардом Мелланби (Edward Mellanby) путем облучения ультрафиолетовой лампой пищевых продуктов и кожных покровов и подробно изученное лауреатом Нобелевской премии по химии 1928 года профессором Адольфом Виндаусом (Adolf Windaus), получило название «антирахитический витамин» [1, 6] и с начала 30-х до 70–80-х годов XX века рассматривалось преимущественно как средство для лечения рахита у детей. Это позволило значительно уменьшить заболеваемость рахитом, а также развить индустрию пищевых добавок на основе витамина D (так называемые «препараты витамина D»). Но после открытия в 70-е годы рецепторов витамина D, выяснения механизма образования и метаболизма витамина D, некоторых аспектов его воздействия на живой организм внимание к этому гормоноподобному соединению резко повысилось [7, 8].

Термин «витамин D» относится к группе жирорастворимых витаминов и объединяет группу сходных по химическому строению веществ – секостероидов. Как «истинный» витамин D, имеющих первоочередные эффекты на организм, рассматривается холекальциферол. Он образуется в организме животных и человека под действием солнечного света из 7-дегидрохолестерина. Считается, что кратковременное (в течение 10–30 мин) солнечное облучение лица и открытых рук эквивалентно приему примерно 200 МЕ витамина D, тогда как повторное пребывание на солнце в обнаженном виде с появлением умеренной кожной эритемы вызывает повышение уровня кальцидиола выше наблюдаемого при многократном его введении в дозе 10 000 МЕ (250 мкг) в день.

В физиологических условиях потребность в витамине D варьирует от 200 МЕ (у взрослых) до 400 МЕ (у детей) в сутки. Другие представители этой группы – D₁, D₂, D₄ и D₅ считаются модифицированными производными витамина D.

Нормой для кальцидиола считается уровень >30 нг/мл, диапазон 20–29 нг/мл – расценивается

как его недостаточность, а <20 нг/мл – как дефицит. На уровень кальцидиола в сыворотке крови влияют такие факторы, как высокая физическая активность, низкий индекс массы тела, светлая кожа, достаточное ультрафиолетовое облучение, мужской пол, высокое поступление с пищей витамина D, генетические особенности [9–13].

Результаты многочисленных исследований, проведенных с момента открытия витамина D, доказывают его ключевую роль в регуляции обмена кальция и фосфора, обеспечении здорового метаболизма костной ткани. Однако биологическая роль витамина D не ограничивается только лишь регуляцией костного метаболизма. Научные исследования последних двух десятилетий существенно расширили наши представления о роли данного витамина в организме человека [14, 15].

Активное изучение внеклеточных (некальциемических) эффектов витамина D позволили оценить его разнообразные имунотропные эффекты, влияние на сердечную и скелетную мускулатуру, прямое действие на β-клетки островков Лангерганса поджелудочной железы, адипоциты, синтез гормонов и биологически активных веществ, важную роль в регуляции гомеостаза глюкозы, механизмах секреции инсулина.

Проведенные в последние годы масштабные исследования по проблеме дефицита витамина D представили данные о статистически значимой корреляции между дефицитом витамина D и распространенностью ряда заболеваний.

Результаты многочисленных исследований указывают на важную роль витамина D и в обеспечении функции иммунной системы, вследствие чего дефицит витамина является одним из факторов развития иммуноопосредованных заболеваний – иммунодефицитных состояний, аллергической и аутоиммунной патологии. Доказано протективное значение витамина D в отношении развития метаболического синдрома, эндокринных нарушений, в том числе сахарного диабета (СД) 1-го и 2-го типов. Установлено, что активная форма витамина D (кальцитриол), участвуя в регуляции клеточной дифференцировки, пролиферации, апоптоза и ангиогенеза, подавляет опухолевый рост [16–19].

В последние годы появляется все больше доказательств участия витамина D и в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Серечно-сосудистые заболевания включают в себя широкий спектр болезней сердца и кровеносных сосудов и являются серьезной проблемой современного здравоохранения, представляя собой ведущую причину смертности и инвалидизации во всем

мире. Основными доказанными факторами риска сердечно-сосудистой патологии на сегодняшний день являются неправильное питание, физическая инертность, употребление табака и алкоголя, психоэмоциональная перегрузка. Немаловажное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы оказывают и другие факторы, одним из которых является дефицит витамина D. Важным доказательством данного факта явилась обнаруженная взаимосвязь между дефицитом витамина D и распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний [20–22].

Проведенные эпидемиологические и клинические наблюдения ученых-медиков США в начале 2000-х годов позволили сделать предположение, что именно недостаточность витамина D может быть одним из факторов, определяющим географические и сезонные колебания уровня заболеваний сердца и сосудов [23]. По их данным, температурный фактор в зимнее время, вероятность общего и местного переохлаждения способствуют нарушениям липидного обмена, повышению артериального давления и, в конечном итоге, приводят к ухудшению прогноза при заболеваниях сердца, в частности влияют на тяжесть течения инфаркта миокарда. Также ими было рассмотрено возможное влияние изменений в рационе питания, снижение физической активности и повышение употребления алкоголя, которые также подтвердили прямую зависимость.

Большое количество работ было выполнено с целью выяснения роли витамина D в развитии гипертонической болезни. Оказалось, что по мере снижения уровня кальцидиола у обследованных увеличивался риск развития артериальной гипертензии [24–27].

Важные данные получили американские ученые во главе с J. Forman [28], которые показали эффективность приема препаратов витамина D для профилактики и лечения гипертонической болезни. В их исследованиях на здоровых людях была выявлена закономерность – чем выше доза приема препарата витамина D, тем ниже показатели систолического давления. Кроме того, показатели артериального давления имели обратную линейную корреляцию и с уровнями сывороточного кальцидиола.

Аналогичные исследования проводились не только на здоровых лицах, но и в группах больных с гипертонической болезнью. Так, китайские ученые [29] провели двойное слепое плацебо-контролируемое исследование пациентов с гипертонической болезнью I–II степени тяжести.

Всем больным была назначена обычная терапия гипотензивным препаратом «Нифедипин» в дозе 30 мг/сут. В последующем одной половине пациентов, назначен препарат витамина D (2000 МЕ/сут), второй – плацебо.

При мониторинге артериального давления в течение 6 мес наблюдения в группе пациентов, принимающих витамин D, произошло значительное увеличение средних уровней в сыворотке крови кальцидиола до нормальных показателей (в среднем $34,1 \pm 12,2$ нг/мл), а также было отмечено существенное снижение показателей артериального давления: систолического – на 6,2 мм рт. ст. и диастолического – на 4,2 мм рт. ст. по сравнению с пациентами, получавшими плацебо ($p < 0,001$). Полученные данные позволили сделать вывод о том, что назначение препаратов витамина D приводит к снижению артериального давления и может быть использовано в качестве адъювантной терапии для пациентов, страдающих гипертонической болезнью I–II степени. По показателям безопасности и переносимости препаратов различий между двумя группами в данном исследовании установлено не было.

Аналогичные данные были получены и в других 32 наиболее обстоятельных исследованиях, проводимых с 2007 по 2013 год в разных странах мира – США, Китае, Нидерландах, Германии, Великобритании, Франции, Финляндии, Испании, Италии, Швеции, Дании, Норвегии, Южной Корее, Израиле, Австралии и др. [30–34].

Огромное значение в расширении наших знаний об участии витамина D в регуляции сердечно-сосудистой системы имеет открытие его способности подавлять секрецию ренина юкстагломерулярными клетками в стенках артериол почечных клубочков. Решающая роль в установлении и изучении данного свойства витамина D принадлежит американскому ученому Ya.Ch. Li [35]. Проведенные исследования позволили выявить удивительный факт: все нокаутные по VDR (с дефицитом витамина D) мыши показывали повышенную экспрессию ренина в тканях, причем его уровень был в несколько раз выше, чем у мышей контрольной группы. Так, он выяснил, что увеличение экспрессии ренина у VDR–/– мышей вызывало повышение более чем в 2,5 раза сывороточных уровней ангиотензина II. Это сопровождалось значительным ростом как систолического, так и диастолического давления (более чем на 20 мм рт. ст.) и развитием гипертрофии сердца. Кроме того, VDR–/– мыши поглощали в два раза больше воды и, следовательно, выделяли при-

мерно в два раза больше мочи. Причем уровень глюкозы в сыворотке крови оставался в пределах референтных значений, что свидетельствовало о реализации эффектов ангиотензина II при отсутствии нарушений углеводного обмена.

Для подтверждения роли витамина D в регуляции ренина экспериментальным мышам был назначен кальцитриол по 30 пмоль ежедневно. В результате этого уже спустя 2 дня после двух доз препарата экспрессия в почках мРНК ренина снизилась на 35 %, а после пяти доз – на 50 %. Это явилось дополнительным доказательством того, что витамин D обладает отрицательным регулирующим воздействием на продукцию ренина в естественных условиях.

Наряду с этим, хорошо известным фактом является то, что дефицит витамина D сопровождается развитием вторичного гиперпаратиреоза. В связи с вышеизложенным недостаточность витамина D может вызывать нарушения функциональных свойств сосудов, сердца и способствовать развитию кальцификатов.

Многочисленные исследования подтверждают также роль витамина D в патогенезе сахарного диабета [36–38]. Установлено, что пациенты с сахарным диабетом 1-го и 2-го типов характеризуются более высокой степенью гиповитаминоза D. Обсуждается роль в патогенезе сахарного диабета, вызванных дефицитом витамина D, изменений кальциевого гомеостаза и иммунных нарушений. Вместе с тем, появляется все больше доказательств противодиабетических свойств витамина D благодаря его прямому воздействию на β -клетки, стимулируя секрецию инсулина, а также увеличивая чувствительность к инсулину, в том числе повышая экспрессию инсулиновых рецепторов.

Необходимо отметить, что исследования последних лет демонстрируют обратную корреляцию уровней кальцидиола с развитием не только сердечно-сосудистых расстройств и диабета, но и метаболического синдрома, включающего гипертонию, ожирение, инсулиновую резистентность и толерантность к глюкозе [39].

Влияние витамина D на иммунную систему разнообразно и разнонаправленно. Витамин D снижает эффект системного воспаления у больных с СД 2 типа посредством нескольких механизмов, кальцитриол защищает β -клетки поджелудочной железы от цитокин-индуцированного апоптоза, оказывая влияние на экспрессию и активность цитокинов. Ассоциированная с ожирением инсулинорезистентность (ИР) сопровождается повы-

шением уровня провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , IL-6 и IL-1 β [40]. *In vitro* кальцитриол ингибирует хроническое иммунное воспаление (провоспалительные цитокины IL-1 β , IL-6, IL-8), возникающее при ожирении [41]. Продукты внутриклеточной активации цитокинов снижают чувствительность рецепторов к инсулину, генерируя формирование ИР. При ожирении индекс массы тела (ИМТ) отрицательно коррелирует с уровнем кальцидиола, индексом массы жира, паратиреоидного гормона (ПТГ).

Сложная цепочка биотрансформации витамина D, исключительная важность тубулярного компонента почечной ткани для образования его гормоноактивных метаболитов, гормонозависимый процесс регуляции их синтеза и рецепции определяют значимость ренальной патологии как предиктора нарушений обмена витамина D с развитием дефицита его активных метаболитов и последующих минеральных и костных нарушений [42, 43].

Уровень образования гормона D в организме взрослого здорового человека составляет около 0,3–1,0 мкг/сут. Первая реакция гидроксилирования осуществляется преимущественно в печени (до 90 %) и около 10 % – вне печени при участии микросомального фермента 25-гидроксилазы с образованием промежуточной транспортной формы – кальцидиола. Гидроксилирование витамина D в печени не является объектом каких-либо внепеченочных регулирующих влияний и представляет собой полностью субстратзависимый процесс. Реакция 25-гидроксилирования протекает весьма быстро и ведет к повышению уровня кальцидиола в сыворотке крови. Уровень этого вещества отражает как образование витамина D в коже, так и его поступление с пищей, в связи с чем может использоваться как маркер статуса витамина D. Частично транспортная форма витамина D поступает в жировую и мышечную ткани, где может создавать тканевые депо с неопределенным сроком существования.

Последующая реакция 1 α -гидроксилирования кальцидиола протекает в основном в эпителиальных клетках проксимальных отделов канальцев коры почек при участии фермента 1 α -гидроксилазы (25-гидроксивитамин D-1-альфа-гидроксилаза, CYP27B1) [44–46]. Образование в почках кальцитриола регулируется рядом эндогенных и экзогенных факторов [47, 48]. Существенную роль в этом играет паратиреоидный гормон, на концентрацию которого в крови, в свою очередь, по механизму обратной связи оказывают влияние как уровень

самого кальцитриола, так и концентрация кальция и фосфора в плазме крови.

В настоящее время накоплено достаточно сведений о влиянии витамина D на темпы прогрессирования ХБП и специфических эффектах кальцитриола, не связанных с его кальцитропной активностью: влияние на рост и развитие клеток, модуляция апоптоза, регуляция аутоиммунитета через воздействие на Т- и В-лимфоциты, макрофаги [49–51].

В эксперименте на животных показано, что при гломерулонефрите кальцитриол подавляет пролиферацию мезангиальных клеток (уменьшает экспрессию пролиферативного ядерного антигена клеток), снижает степень гломерулосклероза (синтез коллагена I и IV типа) и альбуминурии [52]. У пациентов с ХБП снижение продукции кальцитриола в проксимальных канальцах сопровождается развитием интерстициального фиброза [53]. Доказано, что витамин D блокирует продукцию NFκB, нуклеарного фактора, поддерживающего хроническое воспаление в почечной ткани, оказывая при этом противовоспалительное действие, аналогичное влиянию стероидов [54, 55].

Основным маркером повреждения почек является протеинурия. В ряде работ показано, что кальцитриол способен снижать протеинурию у мышей при ХБП 3–4 стадии, в том числе и при экспериментальном волчаночном нефрите [56, 57]. Антипротеинурический эффект витамина D подтвержден в экспериментальных моделях на животных с заболеваниями почек и СД (1 и 2 типы) в клинике при диабетическом гломерулосклерозе. Применение витамина D в эксперименте у крыс с нефроэктомией предупреждает повреждение подоцитов и достоверно уменьшает альбуминурию [58, 59].

К значительным нарушениям метаболизма витамина D приводит нефротический синдром, развивающийся при многих заболеваниях почек, так как повышенная проницаемость стенки гломерул для белков приводит к потере с мочой транспортной формы витамина D – кальцидиола. Вследствие этой потери происходит значительное снижение концентрации кальцидиола в крови.

Негативное влияние дефицита витамина D на течение ХБП показано в экспериментальных исследованиях, где его применение сопровождалось уменьшением гипертрофии клубочков и повреждения подоцитов, мезангиальной пролиферации, выраженности гломерулосклероза и интерстициального фиброза [58, 60, 61]. Авторы данных исследований высказали мнение о целесообраз-

ности коррекции дефицита и необходимости включения витамина D в схему патогенетической терапии гломерулонефрита.

Известно, что ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) стимулирует продукцию целого ряда цитокинов, способствующих развитию протеинурии, нефросклероза и артериальной гипертензии, которые играют важную роль в прогрессировании ХБП. Экспериментальные и клинические исследования показывают, что витамин D подавляет гиперпродукцию ренина и, тем самым, активность РААС [62, 63]. В эксперименте у мышей, генетически лишенных рецепторов к витамину D, выявлена повышенная продукция ренина и ангиотензина II. Стимуляция рецепторов к витамину D препятствовала активации РААС. В культуре клеток *in vitro* введение кальцитриола подавляло транскрипцию гена ренина за счет геномного механизма, связанного с воздействием на ядерные рецепторы к витамину D, что связывает дефицит витамина D и риск развития нефросклероза и АГ [64]. Происходит это независимо от кальциевого гомеостаза и нарушений водно-солевого обмена.

Выраженное снижение почечной продукции кальцитриола характерно в первую очередь для лиц пожилого возраста с ХБП, что связано с ограничением инсоляции и снижением активности витамина D в коже. Это следует учитывать при ведении данной группы.

Активация рецепторов витамина D является перспективным направлением в замедлении прогрессирования нефропатии любого генеза [65, 66].

Таким образом, проведенные исследования показали высокую распространенность дефицита витамина D в различных возрастных группах, при различных заболеваниях и в различных географических регионах.

Проблема неуклонного роста частоты дефицита витамина D, с которой столкнулось здравоохранение большинства развитых и развивающихся стран мира, является мультидисциплинарной, для ее решения требуются нетривиальные подходы.

Комбинация геномных и негеномных механизмов и метаболические эффекты витамина D на различные звенья патогенеза ХБП может рассматриваться в качестве одного из предикторов формирования тяжелых и осложненных форм ее течения.

Полученные данные о «неклассической» роли витамина D явились основанием для рекомендаций по применению препаратов витамина D даже на начальных стадиях ХБП. Можно предполо-

жить, что в ближайшем будущем витамин D и его аналоги найдут клиническое применение в комплексном лечении ХБП независимо от ее генеза.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Климов ЛЯ, Захарова ИН, Курьянинова ВА и др. Недостаточность витамина D и ожирение у детей и подростков: насколько взаимосвязаны две глобальные пандемии. Роль витамина D в патогенезе ожирения и инсулинорезистентности (часть 1). *Медицинский совет* 2017;19:214–220 [Klimov LYa, Zakharova IN, Kurianinova VA et al. Vitamin D insufficiency and obesity in children and adolescents: How intertwined the two global pandemic. Role of vitamin D in the pathogenesis of obesity and insulin resistance (part 1). *Medical council* 2017;19:214–220 (In Rus.)]. Doi: 10.21518/2079-701X-2017-19-214-220
2. Шварц ГЯ. Типы дефицита витамина D и их фармакологическая коррекция. *Лекарственные средства* 2011;1:33–42 [Schwartz GJ. Types of vitamin D deficiency and their pharmacological correction. *Medicines* 2011;1:33–42 (In Rus.)]
3. Blüher M. Importance of adipokines in glucose homeostasis. *Diabetes Manage* 2013;3:389–400
4. Koszowska AU, Nowak J, Dittfeld A et al. Obesity, adipose tissue function and the role of vitamin D. *Cent Eur J Immunol* 2014;39(2):260–264. Doi: 10.5114/ceji.2014.43732
5. Köstner K, Denzer N, Müller CS et al. The relevance of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism for cancer: a review of the literature. *Anticancer Res* 2009;29:3511–3536
6. Mellanby E. Experimental rickets. *Medical Research (G.B.) SRS*; 61:1–78
7. Захарова ИН, Яблочкова СВ, Дмитриева ЮА. Известные и неизвестные факты о витамине D. *Вопросы современной педиатрии* 2013;12(2):26–31 [Zakharova IN, Yablochkova SV, Dmitrieva UA. Known and unknown facts about vitamin D. *Questions of modern Pediatrics* 2013;12(2):26–31 (In Rus.)]. Doi: 10.15690/vsp.v12i2.616
8. Heaney RP. Vitamin D in Health and Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(5):1535–1541. Doi: 10.2215/CJN.01160308
9. Шварц ГЯ. Ренессанс витамина D: молекулярно-биологические, физиологические и фармакологические аспекты. *Медицинский совет* 2015;18:102–110 [Schwartz GJ. Renaissance vitamin D: molecular-biological, physiological and pharmacological aspects. *Medical council* 2015;18:102–110 (In Rus.)]. Doi: 10.21518/2079-701X-2015-18-102-103
10. Мойсеенок АГ, Кучер АС, Янковская ЛВ и др. Витамин D – расширение биохимических функций и возможности коррекции витаминного и кальциевого гомеостаза. Биогеохимия химических элементов и соединений в природных средах: материалы II Междунар. шк.-семинара для молодых исследователей. Тюмень, 2016:109–123 [Moiseenok AG, Kucher AS, Yankovska LV et al. Vitamin D – the expansion of the functions and possibilities of correcting biochemical vitamin and calcium homeostasis. Biogeochemistry of chemical elements and compounds in natural Wednesday: materials of the II International. NIS-Seminar for young researchers. Tyumen, 2016:109–123 (In Rus.)]
11. Enns JE, Taylor CG, Zahradka P. Variations in Adipokine Genes AdipoQ, Lep, and LepR Are Associated with Risk for Obesity-Related Metabolic Disease: The Modulatory Role of Gene-Nutrient Interactions. *J Obes* 2011;2011:168659. Doi: 10.1155/2011/168659
12. Florez H, Martinez R, Chacra W et al. Outdoor exercise reduces the risk of hypovitaminosis D in the obese. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103 (3-5):679–681. Doi: 10.1016/j.jsbmb.2006.12.032
13. Targher G, Bertolini L, Scala L et al. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;17(7):517–524. Doi: 10.1016/j.numecd.2006.04.002
14. Поворознюк ВВ, Резниченко НА, Майлян ЭА. Вне-скелетные эффекты витамина D. *Боль. Суставы. Позвоночник* 2014;1-2:19–25 [Povoroznyuk VV, Reznichenko NA, Mayilyan EA. Vneskeletnye effects of vitamin D. *Pain. Joints. Spine* 2014;1-2:19–25 (In Rus.)]
15. Шварц ГЯ. Типы дефицита витамина D и их фармакологическая коррекция. *Лекарственные средства* 2011;1:33–42 [Schwartz GJ. Types of vitamin D deficiency and their pharmacological correction. *Medicines* 2011;1:33–42 (In Rus.)]
16. Abd-Allah SH, Pasha HF, Hagrass HA, Alghobashy AA. Vitamin D status and vitamin D receptor gene polymorphisms and susceptibility to type 1 diabetes in Egyptian children. *Gene* 2014;536(2):430–434. Doi: 10.1016/j.gene.2013.12.032
17. Badawi A, Sayegh S, Sadoun E et al. Relationship between insulin resistance and plasma vitamin D in adults. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2014;7:297–303. Doi: 10.2147/DMSO.S60569
18. Badawi A, Sayegh S, Sallam M et al. The global relationship between the prevalence of diabetes mellitus and incidence of tuberculosis: 2000–2012. *Glob J Health Sci* 2014;7(2):183–191. Doi: 10.5539/gjhs.v7n2p183
19. Bayani MA, Akbari R, Banasaz B, Saeedi F. Status of Vitamin-D in diabetic patients. *Caspian J Intern Med* 2014;5(1):40–42
20. Pérez-López FR. Vitamin D metabolism and cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *Maturitas* 2009;62(3):248–262. Doi: 10.1016/j.maturitas.2008.12.020
21. Bhandari SK, Pashayan S, Liu IL et al. 25-hydroxyvitamin D levels and hypertension rates. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011;13(3):170–177. Doi: 10.1111/j.1751-7176.2010.00408.x
22. Поворознюк ВВ, Резниченко НА, Майлян ЭА. Экстра-скелетные эффекты витамина D: роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. *Боль. Суставы. Позвоночник* 2015;1:43–51 [Povoroznyuk VV, Reznichenko NA, Mayilyan EA. Jekstraskeletnye effects of vitamin D: role in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Pain. Joints. Spine* 2015;1:43–51 (In Rus.)]
23. Martins D, Wolf M, Pan D et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2007;167(11):1159–1165. Doi: 10.1001/archinte.167.11.1159
24. Gangula PR, Dong YL, Al-Hendy et al. Protective cardiovascular and renal actions of vitamin D and estrogen. *Front Biosci (Schol Ed)* 2013;1(5):134–148
25. Зейд СК, Яковлева ЛВ. Оценка статуса витамина D у детей подросткового возраста с первичной артериальной гипертензией. *Экология человека* 2017;5:38–41 [Zeid SK, Yakovleva LV. Evaluation of vitamin D status among adolescent children with primary hypertension. *Human ecology* 2017;5:38–41 (In Rus.)]
26. Никитина ИЛ, Тодиева АМ, Ильина МН и др. Опыт лечения витамином D: возможно ли повлиять на метаболические и кардиоваскулярные факторы риска у детей с ожирением? *Артериальная гипертензия* 2015;21(4):426–435 [Nikitina IL, Todieva AM, Rollin MN et al. Experience of treatment of vitamin D: is it possible to affect the metabolic and cardiovascular risk factors in children with obesity? *Arterial hypertension* 2015;21(4):426–435 (In Rus.)]
27. Никитина ИЛ, Тодиева АМ, Каронова ТЛ и др. Взаимосвязь уровня витамина D, содержания адипоцитокинов и метаболических нарушений у детей с ожирением. *Трансляционная медицина* 2013;3(20):37–46 [Nikitina IL, Todieva AM, Karonova TL et al. Relationship levels of vitamin D, adipocytokine content and metabolic disorders in children with obesity. *Translational Medicine* 2013;3(20):37–46 (In Rus.)]
28. Forman JP, Scott JB, Ng K et al. Effect of vitamin D supplementation on blood pressure in blacks. *Hypertension* 2013;61(4):779–785. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONA-HA.111.00659
29. Chen WR, Liu ZY, Shi Y et al. Vitamin D and nifedipine in the treatment of Chinese patients with grades I-II essential hypertension: A randomized placebo-controlled trial. *Atherosclerosis* 2014;235(1):102–109. Doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.011

30. Carbone F, Mach F, Vuilleumier N, Montecucco F. Potential pathophysiological role for the vitamin D deficiency in essential hypertension. *World J Cardiol* 2014;6(5):260–276. Doi: 10.4330/wjc.v6.i5.260
31. Bhandari SK, Pashayan S, Liu IL et al. 25-hydroxyvitamin D levels and hypertension rates. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011;13(3):170–177. Doi: 10.1111/j.1751-7176.2010.00408.x
32. Margolis KL, Ray RM, Van Horn et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on blood pressure: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *Hypertension* 2008;52(5):847–855. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.114991
33. Pérez-López FR. Vitamin D metabolism and cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *Maturitas* 2009;62(3):248–262. Doi: 10.1016/j.maturitas.2008.12.020
34. Слободская НС, Янковская ЛВ, Морголь АС. Потребление витаминов и минералов женщинами с артериальной гипертензией с разным уровнем витамина D в организме. Актуальные проблемы медицины: сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф., посвящ. 25-летию основания УО «Гомельский государственный медицинский университет». Гомель, 2016. С. 924–926 [Slobodskaya NS, Jankovskaja LV, Morgol AS. Consumption of vitamins and minerals in women with arterial hypertension with different levels of vitamin D in the body. Actual problems of medicine. researcher. Church. Rep. researcher-Scient. Conf, Dedi. 25-anniversary of the EE "Gomel State Medical University". Gomel, 2016. C. 924–926 (In Rus.)]
35. Yin K, Agrawal DK. Vitamin D and inflammatory diseases. *J Inflamm Res* 2014;7:69–87. Doi: 10.2147/JIR.S63898
36. Zeitz U, Weber K, Soegiarto DW et al. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *FASEB J* 2003;17:509–511. Doi: 10.1096/fj.02-0424fje
37. Reis AF, Hauache OM, Velho G. Vitamin D endocrine system and the genetic susceptibility to diabetes, obesity and vascular disease. A review of evidence. *Diabetes Metab* 2005;31:318–325
38. Hyppönen E, Power C. Vitamin D status and glucose homeostasis in the 1958 British birth cohort: the role of obesity. *Diabetes Care* 2006;29:2244–2246. Doi: 10.2337/dc06-0946
39. Drincic AT, Armas LA, Van Diest EE, Heaney RP. Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20(7):1444–1448. Doi: 10.1038/oby.2011.404
40. Klötting N, Fasshauer M, Dietrich A et al. Insulin-sensitive obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010;299:506–515. Doi: 10.1152/ajpendo.00586.2009
41. Klötting N, Blüher M. Adipocyte dysfunction, inflammation and metabolic syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* 2014;15:277–287. Doi: 10.1007/s11154-014-9301-0
42. Ермоленко ВМ. Нарушение фосфорно-кальциевого обмена. В: Ермоленко ВМ. *Нефрология. Руководство для врачей. 2-е изд.* Медицина, М., 2000 [Ermolenko VM. Violation fosforino-calzievogo Exchange. V: Yermolenko VM. *Nephrology. Guide for physicians. 2-Ed.* Mmedicine, M., 2000 (In Rus.)]
43. Швецов МЮ. Хроническая болезнь почек как общемедицинская проблема. *Consilium Medicum* 2014;(7):51–64 [Shvetsov MY. Chronic kidney disease as a problem obshhe-medicinskaja. *Consilium Medicum* 2014;(7):51–64 (In Rus.)]
44. Шварц ГЯ. Витамин D и D-гормон. Анахарсис, М., 2005, 152 с. [Schwartz GJ. Vitamin D and D-hormone. Anacharsis, M., 2005, 152 p. (In Rus.)]
45. Plum LA, DeLuca HF. Vitamin D, disease and therapeutic opportunities. *Nature Rev Drug Discovery* 2010;9:941–955. Doi: 10.1038/nrd3318
46. Takahashi N, Udagawa N, Suda T. Vitamin D endocrine system and osteoclasts. *Bonekey Rep* 2014;3:495. Doi: 10.1038/bonekey.2013.229
47. Adams JS, Hewison M. Extrarenal expression of the 25-hydroxyvitamin D-1-hydroxylase. *Arch Biochem Biophys* 2012;523(1):95–102. Doi: 10.1016/j.abb.2012.02.016
48. Lanske B, Razzaque MS. Vitamin D and aging: old concepts and new insights. *J Nutr Biochem* 2007;18(12):771–777. Doi: 10.1016/j.jnutbio.2007.02.002
49. Дудинская ЕН, Ткачева ОН. Роль витамина D в развитии артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2012;11(3):77–81 [Dudinskaya EN, Tkacheva ON. Role of vitamin D in the development of hypertension. *Cardiovascular therapy and Prevention* 2012;11(3):77–81 (In Rus.)]
50. Реушева СВ, Паничева ЕА, Пастухова СЮ и др. Значение дефицита витамина D в развитии заболеваний человека. *Успехи современного естествознания* 2013;11:27–31 [Reusheva SV, Panicheva EA, Pastukhova SU. Value of vitamin D deficiency in the development of human diseases. *Success of modern natural sciences* 2013;11:27–31 (In Rus.)]
51. Руснак ФИ. Витамин D и прогрессирование заболеваний почек. *Вестник научно-технического развития* 2009;11(27):52–64 [Rusnak FI. Vitamin D and kidney disease progression. *Bulletin of scientific and technological development* 2009;11(27):52–64 (In Rus.)]
52. Panichi V, Migliori M, Taccola D et al. Effects of 1,25(OH)2D3 in experimental mesangial proliferative nephritis in rats. *Kidney Int* 2001;60(1):87–95. Doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.00775.x
53. Li YC, Qiao G, Uskokovic M et al. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Ster Biochem Molec Biol* 2004; 89-90: 387–392
54. Yap HK, Cheung W, Murugasu B. Down regulation of monokine genes in children with relapses of steroid-responsive nephritic syndrome. *Jordan Abstr 11th. Congr. of IPNA*, London, 1998
55. Xing N, Maldonado ML, Bachman LA et al. Distinctive dendritic cell modulation by vitamin D(3) and glucocorticoid pathways. *Biochem Biophys Res Comm* 2002;297(3):645–652
56. Agarwal R, Acharya M, Tian J et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68(6):2823–2828. Doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00755.x
57. Williams S, Malatesta K, Norris K. Vitamin D and Chronic Kidney Disease. *Ethn Dis* 2009;19 (4 Suppl 5):S5-8–11
58. Li YC, Kong J, Wei M et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002;110(2):229–238. Doi: 10.1172/JCI15219
59. de Boer IH, Ioannou GN, Kestenbaum et al. 25-Hydroxyvitamin D levels and albuminuria in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis* 2007; 50(1):69–77. Doi: 10.1053/j.ajkd.2007.04.015
60. Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G et al. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2006;83(4):754–759. Doi: 10.1093/ajcn/83.4.754
61. Zhou C, Lu F, Cao K et al. Calcium-independent and 1,25(OH)2D3-dependent regulation of the renin-angiotensin system in 1alpha-hydroxylase knockout mice. *Kidney Int* 2008; 74(2):170–179. Doi: 10.1038/ki.2008.101
62. Jones G. Expanding role for vitamin D in chronic kidney disease: importance of blood 25-OH-D levels and extra-renal 1alpha-hydroxylase in the classical and nonclassical actions of 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D(3). *Semin Dial* 2007;20(4):316–324. Doi: 10.1111/j.1525-139X.2007.00302.x
63. de Borst MH, Vervloet MG, ter Wee PM, Navis G. Talk Between the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Vitamin D-FGF-23-klotho in Chronic Kidney Disease. *Am J Soc Nephrol* 2011;22(9):1603–1609. Doi: 10.1681/ASN.2010121251
64. Kong J, Qiao G, Zhang Z et al. Targeted vitamin D receptor expression in juxtaglomerular cells suppresses renin expression independent of parathyroid hormone and calcium. *Kidney Int* 2008; 74(12):1577–1581. Doi: 10.1038/ki.2008.452
65. Wang XX, Jiang T, Shen Y et al. Vitamin D receptor agonist doxercalciferol modulates dietary fat-induced renal disease and renal lipid metabolism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011;300(3):801–810. Doi: 10.1152/ajprenal.00338.2010
66. Zhang Z, Sun L, Wang Y et al. Renoprotective role of the vitamin D receptor in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2008; 73(2):163–171. Doi: 10.1038/sj.ki.5002572

Сведения об авторах:

Проф. Агранович Надежда Владимировна, д-р мед. наук
355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. Ставропольский государственный медицинский университет, кафедра поликлинической терапии, заведующая кафедрой. Тел.: 8-962-443-04-50, E-mail: nagranovich@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-3717-7091>

Prof. Nadezhda V. Agranovich, MD, PhD, DMedSci
Affiliation: 355017, Russia, Stavropol, str. Mira, 310, Stavropol State Medical University, Department of Polyclinic Therapy, chief. Phone: 8(962) 443-04-50, E-mail: nagranovich@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-3717-7091>

Пилипович Людмила Алексеевна
355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. Ставропольский государственный медицинский университет, кафедра поликлинической терапии, ассистент. Тел.: 8 903-446-69-88, E-mail: rakitina.l@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6517-7427>

Lyudmila A. Pilipovich, MD
Affiliation: 355017, Stavropol, str. Mira, 310, Stavropol State Medical University, Department of Polyclinic Therapy, assistant
Phone: 8 903-446-69-88, E-mail: rakitina.l@list.ru <https://orcid.org/0000-0002-6517-7427>

Алботова Лаура Владимировна
355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. Ставропольский го-

сударственный медицинский университет, кафедра поликлинической терапии, аспирант. Тел.: 8 928-365-55-56, E-mail: laurka-2015@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1121-6774>

Laura V. Albotova
Affiliation: 355017, Stavropol, str. Mira, 310, Stavropol State Medical University, Department of Polyclinic Therapy, Graduate student. Phone: 8(928) 365-55-56, E-mail: laurka-2015@mail.ru <https://orcid.org/0000-0003-1121-6774>

Классова Айгуль Тахировна
355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. Ставропольский государственный медицинский университет, кафедра поликлинической терапии, ассистент. Тел.: 8-919-752-46-52, E-mail: aigul.pirmuhametova@yandex.ru

Aigul T. Klassova, MD
Affiliation: 355017, Stavropol, str. Mira, 310, Stavropol State Medical University, Department of Polyclinic Therapy, assistant. Phone: 8-919-752-46-52, E-mail: aigul.pirmuhametova@yandex.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 27.12.2018

Принята в печать: 26.02.2019

Article received: 27.12.2018

Accepted for publication: 26.02.2019

© Г.А. Прометная, М.М. Батюшин, Н.Б. Бондаренко, 2019
УДК 616.61-008.64-036.12-073.27 : 613.4 + 611.018.1 + 576.5

Для цитирования: Прометная Г.А., Батюшин М.М.*, Бондаренко Н.Б. Взаимосвязь показателей аутофагии, апоптоза и внутриклеточной деградации белка с композиционным составом тела у пациентов с хронической болезнью почек, находящихся на программном гемодиализе: результаты когортного исследования. Нефрология 2019; 23 (3): 29–35. DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-3-29-35

For citation: Prometnaya G.A., Batyushin M.M.*, Bondarenko N.B. Association of indexes of autophagy, apoptosis and intracellular protein degradation with body composition in chronic kidney disease patients, treated by program dialysis: results of longitudinal prospective study. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (3): 29–35 (In Rus.). DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-3-29-35

Г.А. Прометная¹, М.М. Батюшин², Н.Б. Бондаренко²

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АУТОФАГИИ, АПОПТОЗА И ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ ДЕГРАДАЦИИ БЕЛКА С КОМПОЗИЦИОННЫМ СОСТАВОМ ТЕЛА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК, НАХОДЯЩИХСЯ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ: РЕЗУЛЬТАТЫ КОГОРТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

¹ Консультативная поликлиника, Областная детская клиническая больница, г. Ростов-на-Дону; ² кафедра внутренних болезней № 2, Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, Россия

G.A. Prometnaya¹, M.M. Batyushin², N.B. Bondarenko²

ASSOCIATION OF INDEXES OF AUTOPHAGY, APOPTOSIS AND INTRACELLULAR PROTEIN DEGRADATION WITH BODY COMPOSITION IN CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS, TREATED BY PROGRAM DIALYSIS: RESULTS OF LONGITUDINAL PROSPECTIVE STUDY

¹ Advisory Clinic, Rostov Regional Pediatric Hospital, Rostov-on-Don, ² The 2nd Internal Medicine Department, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: изучить взаимосвязь активности аутофагии, апоптоза и внутриклеточной деградации белка с композиционным составом тела у пациентов с хронической болезнью почек С5д. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Выполнено когортное проспективное исследование 106 взрослых пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии, получающих лечение программным гемодиализом. Изучены данные клинико-anamnestического (жалобы, анамнез), физического (объективный осмотр) и лабораторного (Beclin-1, 20S-протеасомы, Bcl-2) обследования. Последнее выполнено на анализаторе «RADIM» (США) с использованием наборов «ELISA» («Cloud-Clone Corp.», США). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У 80 пациентов была определена активность аутофагии (Beclin-1), внутриклеточной деградации белка (20S-протеасома) и апоптоза (Bcl-2), которая классифицирована на кластеры: «высокая активность» Beclin-1 составила $2,4 \pm 0,4$ нг/мл, «низкая активность» – $1,4 \pm 0,2$ нг/мл; аналогичных кластеров 20S-протеасомы – $62,0 \pm 7,1$ и $31,9 \pm 6,7$ нг/мл; Bcl-2 – $4,2 \pm 0,6$ и $1,8 \pm 0,5$ нг/мл соответственно ($p < 0,05$). Низкой активности Beclin-1 и высокой 20S-протеасомы и Bcl-2 соответствовал низкий показатель безжировой массы. Низкой активности Beclin-1 соответствовал низкий показатель общей воды. Низкой активности 20S-протеасомы и Bcl-2 соответствовал высокий показатель общей воды. Низкой активности Beclin-1 соответствовал низкий общий объем жидкости. Низкой активности 20S-протеасомы и Bcl-2 соответствовал высокий общий объем жидкости. Увеличение объема жидкости происходило как за счет внутриклеточной, так и за счет внеклеточной воды. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Больные с ХБП С5д стадии характеризуются снижением активности аутофагии, апоптоза и внутриклеточной деградации белка, обусловленной внутриклеточной энергетической недостаточностью. Влияние аутофагии, апоптоза и деградации белка на показатели безжировой массы, общей воды и общего объема жидкости сопровождается одномоментной активацией одного процесса и торможением другого.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек 5 стадии, аутофагия, апоптоз, внутриклеточная деградация белка

ABSTRACT

THE AIM: to study the relationship of autophagy activity, apoptosis and intracellular protein degradation with body composition in patients with chronic kidney disease 5d. **PATIENTS AND METHODS.** A cohort prospective study was performed on 106 adult patients with chronic kidney disease 5d receiving programmed hemodialysis treatment. The data of clinical and anamnestic

*Батюшин М.М. 344029, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней № 2. Тел.: 8 (863) 201-44-23, E-mail: batyushin-m@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-2733-4524

(complaints, anamnesis), physical (objective examination) and laboratory (Beclin-1, 20S proteasome, Bcl-2) examinations were studied. The latter is performed on the "RADIM analyzer" (USA) using the ELISA kits ("Cloud-Clone Corp.", USA). *RESULTS.* In 80 patients, the activity of autophagy (Beclin-1), intracellular protein degradation (20S-proteasome) and apoptosis (Bcl-2), which was classified into clusters, was determined: "high activity" Beclin-1 was 2.4 ± 0.4 ng / ml, "low activity" – 1.4 ± 0.2 ng / ml; similar clusters of 20S-proteasomes – 62.0 ± 7.1 ng / ml and 31.9 ± 6.7 ng / ml; Bcl-2 – 4.2 ± 0.6 ng / ml and 1.8 ± 0.5 ng / ml, respectively ($p < 0.05$). The low activity of Beclin-1 and the high 20S proteasome and Bcl-2 corresponded to a low lean mass. The low activity of Beclin-1 corresponded to a low indicator of total water. The low activity of the 20S proteasome and Bcl-2 corresponded to a high total water content. The low activity of Beclin-1 corresponded to a low total fluid volume. The low activity of the 20S proteasome and Bcl-2 corresponded to a high total fluid volume. The increase in fluid volume was due to both intracellular and extracellular water. *CONCLUSION.* Patients with CKD 5d stages are characterized by a decrease in the activity of autophagy, apoptosis and intracellular protein degradation due to intracellular energy deficiency. The influence of autophagy, apoptosis and protein degradation on the indicators of lean mass, total water and total fluid volume is accompanied by the simultaneous activation of one process and inhibition of another.

Keywords: chronic kidney disease 5 stage, autophagy, apoptosis, intracellular protein degradation

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность хронической болезни почек (ХБП) среди взрослого населения Российской Федерации сопоставима с распространенностью артериальной гипертензии и составляет около 10 %. Высокая социальная значимость указанной нефрологической патологии обусловлена все большей вовлеченностью лиц молодого, а соответственно, трудоспособного возраста [1]. Высокой остаётся и смертность от ХБП в мире, достигающая 1 200 000 человек ежегодно [2].

Молекулярные механизмы повреждения играют существенную роль в развитии нефрологической патологии. Установлен значимый вклад в развитие патологического процесса аутофагии и апоптоза [3]. Развитие нефрологической патологии сопровождается пролиферацией клеток, накоплением внеклеточного матрикса и развитием нефросклероза. Нарушение почечной функции определяется как степенью нефросклероза, так и гибелью канальцевого эпителия. Последнее происходит преимущественно путем апоптоза [4]. Заболевания, приводящие к ХБП, – гломерулосклероз, кортикальный некроз, обструктивные нефропатии, рефлюкс-нефропатии, гидронефроз, поликистоз, интерстициальный нефрит также сопровождаются активацией апоптоза [5].

Маркером активности внутриклеточной деградации белка является уровень 20S-протеасомы. Изучена ее роль у пациентов с дисфункцией почек и синдромом белково-энергетической недостаточности [6]. При этом взаимосвязь активности показателей аутофагии, апоптоза и внутриклеточной деградации белка у пациентов с ХБП С5д стадии и композиционного состава тела остается невыясненной. Также невыясненной остается взаимосвязь активности указанных показателей и эффективности диализа.

Цель: изучить взаимосвязь активности аутофа-

гии, апоптоза и внутриклеточной деградации белка с композиционным составом тела у пациентов с ХБП С5д стадии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Выполнено когортное проспективное исследование, в которое включили 106 пациентов с ХБП С5д стадии. Процедуры гемодиализа (ГД) осуществляли три раза в неделю по 4 ч на аппаратах «5008 CorDiax» («Fresenius Care», Германия) с использованием бикарбонатной буферной диализной жидкости и полисульфоновых высокопоточных диализных мембран «FX 50», «FX 60», «FX 80» или «FX 100» с площадью поверхности от 1,5 до 2,3 м². Средний возраст пациентов составил $50,9 \pm 12,3$ года. Средняя продолжительность диализного лечения – 32,8 (17,5–48,5) мес. Доля пациентов мужского пола составила 58,5 % (62 из 106).

Критерии включения: пациенты с ХБП С5д. Критерии невключения: хронический перитонеальный диализ; возраст менее 18 и старше 80 лет; патология мышечной ткани; наркомания и алкоголизм; психические заболевания, подтвержденные документально; отказ от участия в исследовании.

Базами для исследования явились: кафедра внутренних болезней с основами физиотерапии №2 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; диализный центр «ООО Фрезениус Медикал Кеа Кубань» (г. Ростов-на-Дону, Россия), лаборатория медицинского центра ООО «Новомедицина» (г. Ростов-на-Дону, Россия). Базами для исследования явились: кафедра внутренних болезней с основами физиотерапии №2 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; диализный центр «ООО Фрезениус Медикал Кеа Кубань» (г. Ростов-на-Дону, Россия), лаборатория медицинского центра ООО «Новомедицина» (г. Ростов-на-Дону, Россия). Продолжительность исследования: 01.08.2016 – 01.12.2017.

Проводились детальный сбор клинико-анамнестических данных, физикальное и лабораторное обследование, включавшее сбор жалоб, анамнеза, проведение объективного осмотра, лабораторное обследование – анализ активности внутриклеточной деградации белка (активность 20S-протеасомы), аутофагии (активность Beclin-1) и апоптоза (активность Bcl-2).

Основной исход исследования: классификация активности аутофагии и апоптоза и композиционного состава тела у пациентов с высоким и низким уровнем активности.

Дополнительные исходы исследования: эффективность диализного лечения при различной активности аутофагии и апоптоза.

Показателями, характеризующими активность аутофагии, апоптоза и внутриклеточной деградации белка, являлись Beclin-1, Bcl-2 и 20S-протеасома. Группа I – низкая активность, группа II – высокая активность.

Определение активности показателей осуществлялось методом количественного иммуноферментного анализа на иммуноферментном анализаторе «BRIO-ELISA» («RADIM», США): Beclin-1 – при помощи набора «ELISA Kit for Beclin 1» («Cloud-Clone Corp.», США), 20S-протеасома – набора «ELISA Kit for 20S-Proteasome» («Cloud-Clone Corp.», США), Bcl-2 – набора «ELISA Kit for B-Cell Leukemia/ Lymphoma 2» («Cloud-Clone Corp.», США).

Биоимпедансный анализ выполнен при помощи биоимпедансного анализатора «Body Composition Monitor» (BCM) – монитор состава тела с программным обеспечением «Fluid Management Tool» (FMT) фирмы «Fresenius» (Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2009/03662, от 05.02.2009 г.). Определялись показатели: сухая масса, масса до диализа, индекс массы тела, жировой массы (абсолютный показатель и доля), безжировой массы, активной клеточной массы (абсолютный показатель и доля), общего объема жидкости, объема внутриклеточной и внеклеточной жидкости, основного обмена, метаболического возраста.

Оценка эффективности гемодиализа проводилась путем вычисления показателя Kt/V, в котором K – клиренс диализатора по мочеvine, мл/мин, t – время диализа, ч, V – объем распределения мочевины в организме, мл [7]. Гемодиализ с Kt/V менее 1,2 за одну процедуру и соответственно менее 3,6 в неделю считался неадекватным [8].

Протокол исследования одобрен локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО

РостГМУ Минздрава России (протокол №13/18 от 13.09.2018 г.).

Для статистического анализа использовали пакеты прикладных программ «Excel-2016» («Microsoft Corp.», США) и «Statistica-12» («StatSoft», США). Размер выборки предварительно не рассчитывали. Характер распределения (нормальное или отличное от нормального) оценивали при помощи одновременного вычисления для каждого показателя критериев Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка и Лиллиефорса. Распределение считали отличным от нормального, если два критерия и более отвергали нулевую гипотезу. Представление количественных показателей при их нормальном распределении выполнено в виде $M \pm SD$, при распределении, отличном от нормального, – Me (25–75 центиль). Выявление статистической значимости различий количественных переменных выполняли для двух выборок путем вычисления t-критерия Стьюдента при нормальном распределении или непараметрического критерия Манна–Уитни для показателей, распределение которых отличалось от нормального. Выявление статистической значимости различий для качественных/ порядковых переменных выполнено при помощи критерия хи-квадрат для таблиц сопряженности вида 2 x 2 или точного F-критерия Фишера, если количество наблюдений в одной из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5. Кластерный анализ выполнен для количественных данных. Близость между объектами определена путем вычисления евклидова расстояния. Для классификации объектов использован итеративный метод k-средних. После классификации оценка статистической значимости различия между кластерами осуществлялась путем проведения дисперсионного анализа. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ структуры сопутствующей патологии у пациентов с ХБП С5д стадии выявил преобладание сердечно-сосудистой патологии – 95,3 % (101 из 106), среди которой ведущей являлась гипертоническая болезнь – 89,6 % (95). В структуре нефрологической патологии 42,5 % (45 человек), кроме ХБП С5д стадии, преобладал хронический гломерулонефрит – 33,0 % (35 человек). Ведущим среди эндокринной патологии (20,8 %; 22 человека) являлся сахарный диабет – 13,2 % (14 человек).

У большинства больных отмечено сочетание двух нозологий и более – 68,9 % (73 человека),

одна нозология имела место у 34,9 % (37 человек). У 3,8 % (4 человека) точное количество коморбидных заболеваний не установлено.

Активность аутофагии, апоптоза и внутриклеточной деградации белка определена 80 больным указанной группы (75,5 %).

Выполнена классификации показателей Beclin-1, 20S-протеасомы и Bcl-2. Диапазон кластера «высокая активность» Beclin-1 составил $2,4 \pm 0,4$ нг/мл, «низкая активность» – $1,4 \pm 0,2$ нг/мл; аналогичных кластеров 20S-протеасомы – $62,0 \pm 7,1$ и $31,9 \pm 6,7$ нг/мл; кластеров Bcl-2 – $4,2 \pm 0,6$ и $1,8 \pm 0,5$ нг/мл соответственно. Различия между кластерами были статистически значимыми.

Установлено (табл. 1), что больные с низкой активностью Beclin-1 характеризовались более низким показателем безжировой массы. Пациенты с низкой активностью 20S-протеасомы и Bcl-2 имели более высокие показатели безжировой массы. Абсолютный показатель активной клеточной массы был выше при высокой активности Beclin-1 и низкой – 20S-протеасомы и Bcl-2. Однако межгрупповые различия характеризовались только тенденцией к достоверности.

Больным с низкой активностью Beclin-1 соответствовал более низкий показатель общей воды. У пациентов с низкой активностью 20S-протеасомы

и Bcl-2 имел место более высокий уровень общей воды. Аналогичная направленность показателей была характерна и для общего объема жидкости. В группе с низкой активностью Beclin-1 показатель общего объема жидкости был ниже по сравнению с высокой активностью Beclin-1. В группе с низкой активностью 20S-протеасомы показатель общего объема жидкости был выше по сравнению с группой с высокой активностью 20S-протеасомы. Также в группе с низкой активностью Bcl-2 общий объем жидкости был выше по сравнению с группой с высокой активностью Bcl-2.

Увеличение жидкости в организме больных с ХБП С5д стадии происходило преимущественно равномерно как за счет внутриклеточной, так и за счет внеклеточной воды. Об этом свидетельствует отсутствие межгрупповых различий у пациентов с высокой и низкой активностью изучаемых показателей. Исключение составили пациенты с разной активностью Beclin-1, у которых при низкой активности показателя объем внеклеточной жидкости был ниже по сравнению с высокой активностью Beclin-1; у пациентов с низкой активностью Bcl-2 объем внутриклеточной жидкости был выше, чем у больных с высокой активностью Bcl-2.

Нами не было выявлено межгрупповых различий показателей сухой массы, массы до диализа,

Таблица 1 / Table 1

Композиционный состав тела у пациентов с ХБП С5д стадии с низким и высоким уровнями Beclin-1, 20S-протеасомы и Bcl-2
Composition of the body in patients with CKD Stage 5d with low and high levels of Beclin-1, 20S proteasomes and Bcl-2

Зависимая переменная	Независимая переменная	Гр. I – низкая активность независимой переменной			Гр. II – высокая активность независимой переменной			p
		Me (M)	LQ (SD)	HQ	Me (M)	LQ (SD)	HQ	
БЖМ, кг	Бес.-1	57,8	10,5	–	65,5	11,9	–	0,027
	20-S	64,8	11,7	–	57,8	10,6	–	0,031
	Bcl-2	64,2	12,4	–	57,5	10,2	–	0,022
ОВ, л	Бес.-1	42,3	7,7	–	47,9	8,7	–	0,020
	20-S	47,4	8,6	–	42,3	7,7	–	0,031
	Bcl-2	47,0	9,1	–	42,1	7,5	–	0,022
ООЖ, л	Бес.-1	35,0	5,6	–	39,0	6,3	–	0,023
	20-S	38,7	6,2	–	35,0	5,6	–	0,031
	Bcl-2	38,5	6,5	–	34,8	5,4	–	0,018
ОВнекЖ, л	Бес.-1	12,3	10,4	14,2	14,5	13,0	17,8	0,032
	20-S	14,3	12,3	17,8	12,3	10,4	14,2	0,103
	Bcl-2	13,8	12,3	13,7	12,3	10,4	14,3	0,104
ОВнукЖ, л	Бес.-1	22,7	3,7	–	24,5	3,8	–	0,833
	20-S	24,4	3,7	–	22,7	3,8	–	0,139
	Bcl-2	24,7	4,5	–	22,5	3,5	–	0,029

Примечание. Жирным выделены статистически значимые различия. БЖМ – безжировая масса тела; ООЖ – общий объем жидкости; ОВнекЖ – объем внеклеточной жидкости; ОВнукЖ – объем внутриклеточной жидкости.

массы тела в процентах от идеальной, индекса массы тела, жировой массы (абсолютный и относительный показатели), активной клеточной массы (абсолютный и относительный показатели), основного обмена и метаболического возраста.

В ходе настоящего исследования установлено (табл. 2), что у больных с низкой активностью Bcl-2 отмечался объем внутриклеточной жидкости выше референсного показателя; в группе с высоким уровнем Bcl-2 ни у одного больного не было показателя внутриклеточной жидкости выше верхней границы референсного интервала.

Не обнаружено статистически значимых межгрупповых различий частот референсных, сниженных и повышенных показателей сухого веса, индекса массы тела, жировой массы (абсолютный и относительный показатели), безжировой массы (абсолютный и относительный показатели), активной клеточной массы (абсолютный и относительный показатели), объема внеклеточной жидкости и основного обмена.

Изучение эффективности диализного лечения выявило, что больным с низким уровнем Beclin-1

требовалась более низкая доза диализа в отличие от пациентов с более высоким уровнем Beclin-1. Пациентам же с низким уровнем 20S-протеасомы и Bcl-2 доза диализа требовалась больше (табл. 3).

Не выявлено статистически значимых межгрупповых различий показателей длительности диализного лечения, Kt/V и коэффициента снижения мочевины.

Не выявлено статистически значимых различий качества гемодиализа (неадекватное, адекватное, оптимальное, идеальное) у пациентов с низким и высоким уровнями Beclin-1, 20S-протеасомы и Bcl-2. Однако установлено, что качество диализа у большинства больных характеризовалось как адекватное или оптимальное. Доля адекватного диализа в группе наблюдения с низкой активностью Beclin-1 составила 49,3 % (33), 20S-протеасомы – 50,0 % (7) и Bcl-2 – 50,0 % (9), в группе с высокой активностью Beclin-1 – 53,8 % (7), 20S-протеасомы – 50,0 % (33) и Bcl-2 – 50,0 % (31). Доля оптимального диализа была у больных с низкой активностью Beclin-1 47,8 % (32), 20S-протеасомы – 35,7 % (5), Bcl-2 – 38,9 %

Таблица 2 / Table 2

Характеристика показателей композиционного состава тела у пациентов с ХБП С5д стадии с низкой и высокой активностью Beclin-1, 20S-протеасомы и Bcl-2
Characteristics of body composition in patients with CKD Stage 5d with low and high activity of Beclin-1, 20S proteasomes and Bcl-2

Зависимая переменная	Независимая переменная	Гр. I – низкий уровень независимой переменной		Гр. II – высокий уровень независимой переменной		p
		Абс	%	Абс	%	
ОВнукЖ, л: - ↓	Вес.-1	42	62,7	5	38,5	0,104
	20-S	6	42,9	41	62,1	0,184
	Bcl-2	8	44,4	39	62,9	0,161
- ↑	Вес.-1	1	1,5	1	7,7	0,300
	20-S	1	7,1	1	1,5	0,321
	Bcl-2	2	11,1	0	0,0	0,048

Примечание. Жирным выделены статистически значимые различия. ОВнукЖ – объем внутриклеточной жидкости; ↑ – показатель выше верхней границы референсного интервала; ↓ – показатель ниже верхней границы референсного интервала; «Норма» – показатель в пределах референсного интервала.

Таблица 3 / Table 3

Эффективность диализа у пациентов с ХБП С5д стадии с низким и высоким уровнями Beclin-1, 20S-протеасомы и Bcl-2
The effectiveness of dialysis in patients with CKD Stage 5 with low and high levels of Beclin-1, 20S proteasomes and Bcl-2

Зависимая переменная	Независимая переменная	Гр. I – низкий уровень независимой переменной			Гр. II – высокий уровень независимой переменной			p
		Me (M)	LQ (SD)	HQ	Me (M)	LQ (SD)	HQ	
Доза диализа, г/кг/сут	Вес.-1	1,0	0,2	–	1,2	0,2	–	0,016
	20-S	1,2	0,1	–	1,0	0,2	–	0,007
	Bcl-2	1,1	0,1	–	1,0	0,2	–	0,026

Примечание. Жирным выделены статистически значимые различия.

(7); с высокой активностью Beclin-1 – 30,8 % (4), 20S-протеасомы – 47,0 % (31) и Bcl-2 – 46,8 % (29). Нежелательных явлений выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Установлена низкая активность Beclin-1 у больных с низкой безжировой массой, низким показателем общей воды и низким объемом внеклеточной жидкости. В то же время, высокая активность Beclin-1 была характерна для пациентов с высокой активной клеточной массой. Выявлена однонаправленность показателей Bcl-2 и 20S-протеасомы, характеризующаяся сниженной активностью указанных показателей у больных при увеличении безжировой массы, активной клеточной массы, общей воды и внутриклеточной жидкости.

Аутофагия – процесс утилизации клеточных органелл и макромолекул, который в условиях недостатка питательного субстрата может приводить к клеточной гибели путем утилизации неизмененных клеточных органелл [9]. Апоптоз – энергозависимая трансформация клеток, являющаяся как способом уничтожения (программируемая клеточная гибель), так и средством выживания в зависимости от условий среды [10].

Высокая активность Beclin-1 является маркером активации апоптоза. Указанный белок входит в состав инициаторного комплекса аутофагии и сборки аутофагосомной мембраны *de novo*. Данный процесс является энергозависимым и, соответственно, чувствительным к уровню АТФ [11].

Антиапоптотический белок Bcl-2 является трансмембранным белком митохондрий и цитоплазматического ретикулума [10] и подавляет аутофагию путем связывания белка Beclin-1, что позволяет клеткам избежать программируемой гибели вследствие аутофагии [12].

Полученные нами данные свидетельствуют, что, в целом, пациенты с ХБП 5 стадии характеризовались сниженным уровнем активности всех изучаемых компонентов (Beclin-1, Bcl-2, 20S-протеасома). Исключение составил лишь высокий уровень активности Beclin-1, сочетающийся с высоким уровнем активной клеточной массы. Процессы аутофагии, апоптоза и внутриклеточной деградации белка являются энергозависимыми [11]. Соответственно снижение их активности является косвенным признаком внутриклеточной энергетической недостаточности у больных с ХБП 5 стадии.

Высокий уровень безжировой массы характеризует высокий уровень развития мышечной тка-

ни, поскольку прирост показателя обеспечивается преимущественно увеличением мышечной, а не костной массы, количество которой является относительно постоянным. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что в условиях низкой активности апоптоза происходит снижение мышечной массы, при этом снижение аутофагии и внутриклеточной деградации белка приводит к увеличению мышечной массы. Можно предположить, что в условиях снижения энергоснабжения клетки происходит торможение апоптоза и внутриклеточной деградации белка, что сопровождается увеличением мышечной массы.

Активная клеточная масса является суммой костной, мышечной массы и массы внутренних органов. Соответственно активация апоптоза является средством наращивания активной клеточной массы на фоне снижения активности аутофагии и внутриклеточной деградации белка.

Снижение активности апоптоза сочетается со снижением общей воды в организме и объема внеклеточной жидкости, что требует меньших усилий для ее выведения и повышает эффективность диализа. Однако снижение активности аутофагии и внутриклеточной деградации белка, наоборот, характеризуется волеимией, сопряженной с увеличением как общей, так и внутриклеточной жидкости.

В целом, полученные данные свидетельствуют о преимущественно взаимоисключающих эффектах аутофагии и апоптоза на композиционный состав тела больных с ХБП 5 стадии. Ограничения исследования не выявлены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Больные с ХБП C5д стадии характеризуются снижением активности аутофагии, апоптоза и внутриклеточной деградации белка, что может быть следствием внутриклеточной энергетической недостаточности. В то же время выявлено взаимоисключающее влияние механизмов аутофагии и апоптоза на композиционный состав тела у пациентов с ХБП 5 стадии: активирующее влияние одного процесса сопровождается тормозным влиянием со стороны противоположного.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Драчев ИЮ, Шило ВЮ. Хроническая болезнь почек и заместительная почечная терапия: медико-социальные и клинические аспекты проблемы (обзор литературы). *Верхневолжский медицинский журнал* 2016; 15(4):45–49 [Drachev IYU, Shilo VYU. Hronicheskaya bolezni' pochk i zamestitel'naya pochtechnaya terapiya: mediko-social'nye i klinicheskie aspekty problemy (obzor literatury). *Verhnevolzhskij medicinskij zhurnal* 2016; 15(4):45–49]
2. Feigin VL, Roth GA et al. Global burden of stroke and risk

factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet Neurology* 2016;15(9):913–924. Doi: 10.1016/s1474-4422(16)30073-4

3. Золотухин ПВ, Беланова АА, Лебедева ЮА и др. Клеточная физиология повреждения и восстановления почек. *Нефрология* 2015; 19 (5): 17–22 [Zolotuhin PV, Belanova AA, Lebedeva YUA i dr. Kletochnaya fiziologiya povrezhdeniya i vosstanovleniya почек. *Nefrologiya* 2015;19(5):17–22]

4. Пак ЛБ, Дубиков АИ, Кабанцева ТА и др. Апоптоз и патология почек. *Нефрология* 2013; 17 (4): 36–43 [Pak LB, Dubikov AI, Kabanceva TA i dr. Apoptoz i patologiya почек. *Nefrologiya* 2013;17(4):36–43]

5. Chang IY, Kim JN et al. Repression of apurinic/apyrimidinic endonuclease by p53-dependent apoptosis in hydronephrosis-induced rat kidney. *Free Radic Res* 2011;45(6):728–734. Doi: 10.3109/10715762.2011.574289

6. Fukasawa H, Kaneko M et al. Circulating 20S proteasome is independently associated with abdominal muscle mass in hemodialysis patients. *PLoS ONE* 2015;10(3):e0121352. Doi: 10.1371/journal.pone.0121352

7. Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt-V: An analysis of error. *J Am Soc Nephrol* 1993;4:1205–1213

8. National Kidney Foundation KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis* 2015 Nov;66(5):884–930. Doi: 10.1053/j.ajkd.2015.07.015

9. Levine B, Klionsky DJ. Development by self-digestion: molecular mechanisms and biological functions of autophagy. *Dev Cell* 2004; 6(4):463–477

10. Ковалева ОВ, Шитова МС, Зборовская ИБ. Аутофагия: клеточная гибель или способ выживания? *Клиническая онкогематология* 2014;7(2):103–113 [Kovaleva OV, Shitova MS, Zborovskaya IB. Autofagiya: kletochnaya gibel' ili sposob vyzhivaniya? *Klinicheskaya onkogematologiya* 2014; 7 (2): 103–113]

11. Shackelford DB, Shaw RJ. The LKB1-AMPK pathway: metabolism and growth control in tumor suppression. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 563–575

12. Zhou F, Yang Y et al. Bcl-2 and Bcl-xL play important roles in the crosstalk between autophagy and apoptosis. *FEBS Journal* 2011; 278(3):403–411. Doi: 10.1111/j.1742-4658.2010.07965.x.

Сведения об авторах:

Прометная Галина Александровна
Россия, 344089, г. Ростов-на-Дону, ул. 339-Стрелковой Дивизии, д. 14. Консультативно-диагностическая поликлиника Государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Областная детская клиническая больница», врач-нефролог. Раб. тел.: 8 (863) 222-03-23, моб. тел.: 8 (918) 558-07-94, E-mail: galusik.ru@gmail.com

Galina A. Prometnaya, MD

Affiliation: Russia 344089, Rostov-on-Don, ul. 339-Strelkovoi Divizii, 14, consultative and diagnostic clinic of the State budgetary institution of the Rostov region "Regional Children's Clinical Hospital", nephrologist. Office phone: 8 (863) 222-03-23, mobile phone: 8 (918) 558-07-94, E-mail: galusik.ru@gmail.com

Проф. Батюшин Михаил Михайлович, д-р мед. наук

344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней № 2. Тел.: +7 918-501-88-01, E-mail: batjushin-m@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-2733-4524

Prof. Mikhail M. Batyushin MD, PhD, DMedSci

Affiliations: Russia 344022, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevsky Ln, Rostov State Medical University, Internal Medicine Department #2. Phone: +7 918-501-88-01, E-mail: batjushin-m@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-2733-4524

Бондаренко Николай Борисович

344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней № 2, аспирант. Раб. тел.: 8 (863) 201-44-23; моб. тел.: 8 (950) 851-15-62, E-mail: n.bondarenko61@gmail.com

Postgraduate student Nikolay B. Bondarenko, MD

Affiliations: Russia 344022, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevsky Ln, Rostov State Medical University, Internal Medicine Department #2. Phone: 8 (863) 201-44-23; 8 (950) 851-15-62, E-mail: n.bondarenko61@gmail.com

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 16.18.2018

Принята в печать: 26.02.2019

Article received: 16.18.2018

Accepted for publication: 26.02.2019

© А.С. Кузьярова, М.З. Гасанов, М.М. Батюшин, О.В. Голубева, 2019

УДК [616.61-008.64-036.12-073.27-06 : 616.153.96-008.64] : 575.174.015.3

Для цитирования: Кузьярова А.С., Гасанов М.З., Батюшин М.М.*, Голубева О.В. Миостатин при белково-энергетической недостаточности у пациентов на гемодиализе. Нефрология 2019; 23 (3): 36–41. DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-3-36-41

For citation: Kuzyarova A.S., Gasanov M.Z., Batyushin M.M.*, Golubeva O.V. Myostatin in protein-energy wasting in patients on hemodialysis. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (3): 36–41 (In Rus.). DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-3-36-41

А.С. Кузьярова¹, М.З. Гасанов², М.М. Батюшин¹, О.В. Голубева³

МИОСТАТИН ПРИ БЕЛКОВО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

¹Кафедра внутренних болезней №2; ²кафедра внутренних болезней №1, Ростовский государственный медицинский университет, ³ООО «Гемодиализный центр Ростов», Россия

A.S. Kuzyarova¹, M.Z. Gasanov², M.M. Batyushin¹, O.V. Golubeva³

MYOSTATIN IN PROTEIN-ENERGY WASTING IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS

¹ Department of Internal Medicine №2, ² Department of Internal Medicine №1, Rostov State Medical University, ³«Hemodialysis Center Rostov», Rostov-on-Don, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: оценка влияния миостатина (MSTN) на развитие клинко-лабораторных проявлений нарушения белкового обмена у пациентов, получающих гемодиализ. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** было обследовано 80 больных с ХБП С5Д стадии (47 мужского и 33 женского пола), получающих терапию программным гемодиализом. У всех пациентов проводился тщательный сбор клинко-анамнестических данных, лабораторный мониторинг с определением уровня MSTN в крови методом иммуноферментного анализа, динамометрическое и биоимпедансометрическое исследование. Статистический анализ осуществляли с помощью программ «STATISTICA 10.0» («StatSoft Inc.», США) и «Microsoft Office Excel 2010» («Microsoft Corp.», США). **РЕЗУЛЬТАТЫ:** при проведении регрессионного анализа не было выявлено статистически значимой связи уровня MSTN с показателями белково-энергетической недостаточности (БЭН), альбумином, β 2-микроглобулином, СРБ, ферритином крови. Ни прием различных лекарственных средств (за исключением кетоаминокислот), ни наличие сопутствующей патологии в анамнезе не изменяли уровень MSTN. В то же время, была выявлена зависимость локального увеличения толщины кожных складок с исследуемым маркером, повышение которого ассоциировано с прогрессирующим снижением мышечной силы. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** в результате проведенного исследования была оценена взаимосвязь сывороточной концентрации MSTN с клинко-лабораторными проявлениями БЭН. Полученные данные характеризуют вклад MSTN в процесс мышечной деградации белка, что может стать мишенью для таргетного терапевтического воздействия и требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, гемодиализ, белково-энергетическая недостаточность, миостатин

ABSTRACT

THE AIM: to assess the effect of myostatin (MSTN) on the development of clinical and laboratory manifestations of protein metabolism disorders in patients receiving hemodialysis. **PATIENTS AND METHODS:** 80 patients with CKD 5D stage (47 males and 33 females) were treated with programmed hemodialysis. All patients underwent a thorough collection of clinical and anamnesis data, laboratory monitoring with the determination of the level of MSTN in the blood by enzyme immunoassay, dynamometric and bioelectrical impedance research. Statistical analysis was performed using "STATISTICA 10.0" ("StatSoft Inc.", USA) and "Microsoft Office Excel 2010" ("Microsoft Corp.", USA). **RESULTS:** the regression analysis did not reveal a statistically significant association of MSTN levels with clinical indicators of protein-energy insufficiency (PED), albumin, β 2-microglobulin, CRP, and blood ferritin. Neither the use of various drugs (with the exception of ketoamino acids), nor the presence of a concomitant pathology in history, did not change the level of MSTN. At the same time, the dependence of the local increase in the thickness of the skin folds with the test marker was revealed, the increase in which is associated with a progressive decrease in muscle strength. **CONCLUSION:** as a result of the study, the relationship between the serum concentration of myostatin and the clinical and laboratory manifestations of PEM was evaluated. The obtained data characterize the contribution of MSTN to the process of muscle protein degradation, which may become a target for targeted therapeutic effects and requires further study.

Keywords: chronic kidney disease, protein-energy deficiency, myostatin

*Батюшин М.М. 344029, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней № 2. Тел.: 8 (863) 201-44-23, E-mail: batyushin-m@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-2733-4524

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день основными методами заместительной почечной терапии (ЗПТ) являются гемодиализ (ГД) и перитонеальный диализ (ПД), лечением которыми обеспечиваются более 80 % пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (тПН) во всем мире. По данным отчета Российского Национального регистра (декабрь 2015), в России ЗПТ получали 44 136 больных с хронической болезнью почек (ХБП) 5Д стадии, среди которых доля ГД составила около 93 % [1]. Продолжительность жизни и заболеваемость почечных больных зависят не столько от выбора модальности диализной программы, обусловленной различными, в том числе, социально-экономическими причинами, но в большей степени от наличия сопутствующей патологии, влияющей на течение основного заболевания и резко ухудшающей его прогноз [2]. Важнейший вклад в структуру смертности обсуждаемой когорты пациентов вносит нарушение нутритивного статуса. Оно сопровождается развитием белково-энергетической недостаточности (БЭН), тяжелые стадии которой характеризуются развитием уремической саркопении. Проявления БЭН встречаются у 20–70 % гемодиализных пациентов, а также у 18–56 % больных на ПД. Чаще наблюдается легкая и среднетяжелая стадия БЭН и гораздо реже – выраженные нарушения [3]. Этиология развития саркопении носит многофакторный характер и может быть обусловлена нарушением роста новых мышечных волокон, подавлением синтеза или стимуляцией деградации белка [4]. Если раньше ведущая роль отводилась снижению поступления белка в организм, то сегодня достоверно известно, что увеличение потребления белка не может в значительной степени снизить его ХБП-индуцированную потерю, если не будет заблокирован катаболический контур. В настоящее время не существует надежных способов борьбы с мышечным истощением, вызванным ХБП, но были обнаружены механизмы, которые контролируют оборот клеточного белка, что в будущем позволит разработать терапевтические стратегии для уменьшения явлений саркопении. Основной причиной потери мышечной массы является нарушение передачи сигналов IGF-1/PI3K/Akt-пути, ведущая роль в котором отводится гиперэкспрессии миостатина (MSTN). Осложнения, связанные с уремией, такие как системное воспаление, прогрессирующая анемия, ацидоз, гормональные нарушения в метаболизме витамина D₃ и гиперинсулинемия являются инициальными факторами

для повышения MSTN, приводящего к активации протеолиза через убиквитин-протеасомную систему [5]. Миостатин – член семейства трансформирующего фактора роста- β (TGF- β), является отрицательным регулятором роста и развития мышц (рисунок). Связываясь с активновыми рецепторами IIВ типа, он через Smad 2/ Smad 3-сигнальные пути ингибирует фосфорилирование АКТ, тем самым увеличивает уровни активного FoxO1, приводя к экспрессии генов, связанных с атрофией [6]. Он также блокирует экспрессию фактора MyoD, который усиливает миогенез. Таким образом, MSTN играет двойную роль, участвуя как в усилении деградации белка, так и в подавлении пролиферации и дифференцировки миоцитов [7].

Еще одним механизмом развития уремической саркопении является нарушение репарации и синтеза новых мышечных волокон, индуцированных клетками-спутниками (клетки-предшественники мышц) [8, 9]. Эти клетки, находясь под базальной пластинкой, покрывающей миофибриллы, пребывают в покое. При снижении мышечной массы клетки-сателлиты начинают экспрессировать транскрипционные факторы MyoD и миогенин [10]. Затем путем мезенхимально-эпителиальной трансформации дифференцируются в миоциты и образуют новые мышечные волокна [11,12]. В исследовании M. Sharma, C. McFarlane и др. было установлено ингибирующее влияние проявлений уремии (системное воспаление, дефицит сигнала IGF-1 и др.) на сателлитные клетки [8]. Таким образом, своевременное определение стадии БЭН у пациентов, получающих ЗПТ программным гемодиализом, имеет важное прогностическое значение.

Целью исследования явилась оценка роли миостатина в процессе катаболизма белка у пациентов на гемодиализе.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 80 больных с ХБП 5Д стадии (47 мужского и 33 женского пола), получающих терапию программным гемодиализом. Средний возраст составил 51,7 $\pm$ 11,6 года, длительность диализа – 33,5 (0,5; 236) мес. У всех участников исследования был проведен тщательный сбор анамнестических данных, учитывающих индивидуальные особенности течения и прогрессирования ХБП, наличие сопутствующей патологии, проводимую лекарственную терапию. Потребление питательных веществ и калорийность определяли по результатам заполнения индивидуальных 3-дневных пищевых дневников. Оценива-

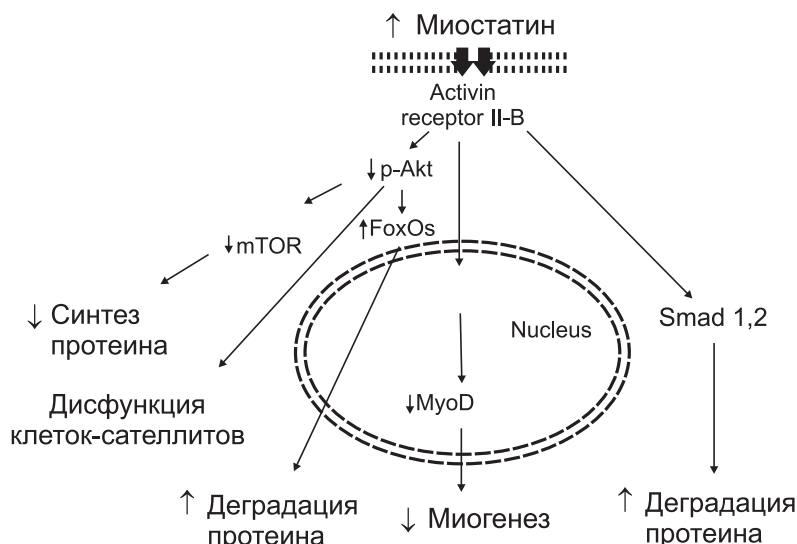


Рисунок. Схема патогенетических эффектов миостатина. Akt – протеин киназа β , mTOR – белок-мишень рапамицина млекопитающих, Myostatin – миостатин, Activin receptor II β – активиновый рецептор II β типа, FoxOs, Smad 1,2 – транскрипционные факторы, MyoD – фактор миогенеза.

Figure 1. Diagram of the pathogenetic effects of the myostatin. Akt – protein kinase β , mTOR – mammalian target rapamycin protein, FoxOs – forkhead box protein, Smad 1,2 – transcription factors, MyoD – the factor of myogenesis.

ли антропометрические данные, включающие измерение роста и массы тела с целью расчета ИМТ и процента отклонения от идеальной массы тела; измеряли толщину кожной складки над бицепсом, трицепсом, в подвздошной области, над лопаткой для подсчета процентного содержания жировой ткани. Стадию БЭН оценивали с использованием комплексной методики в модификации G.L. Bilbrey и T.L.Cohen [3]. Уровень MSTN определяли в сыворотке крови методом полуоткрытого иммуноферментного анализа с использованием набора «Myostatin ELISA Kit» (США). Сопутствующий лабораторный мониторинг включал в себя общий и биохимический анализы крови с оценкой показателей феррокинетики, уровней креатинина, мочевины, СРБ, β 2-микроглобулина, паратиреоидного гормона и др. Функциональное состояние мышечной ткани определяли при помощи кистевой динамометрии. Методом биоимпедансометрии оценивали показатели компонентного состава тела.

Статистический анализ данных проводился с помощью пакета прикладных программ «Microsoft Office» («Microsoft Corporation», США) и «Statistica-10.0» («StatSoft Inc.», США). При нормальном распределении признака в группе при сравнении независимых выборок применяли критерий Стьюдента, а при отклонении от нормального – критерии Манна–Уитни, χ^2 , тест Брауна–Форсайта. Корреляционный анализ при нормальном распределении выборки осуществлялся с помощью коэффициента Пирсона, при ненормальном – коэффициента Спирмена. Также проводился линейный регрессионный одно- и многофакторный анализ. При сравнении двух независимых выборок применяли методы диспер-

сионного анализа: анализ ANOVA с проведением теста Левене и Брауна–Форсайта при нормальном распределении и по критерию Краскела–Уоллиса при распределении, отличном от нормального. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Респонденты были разделены на две подгруппы в зависимости от уровня MSTN, медиана которого составила $8,47 \pm 1,27$ нг/мл, колеблясь от 5,39 до 12,80 нг/мл. В исследуемой группе частота встречаемости БЭН составила 90 % случаев (72 человека). Большая часть БЭН относилась к легкой – 61,25 % и среднетяжелой стадии – 27,5 %, лишь у 1 пациента отмечались выраженные проявления белково-энергетической недостаточности. Несмотря на высокую частоту встречаемости не было получено корреляционных взаимоотношений между стадией БЭН, ее биоимпедансометрическими характеристиками и миостатином ни в количественном, ни в качественном соотношении признаков, что может свидетельствовать о более выраженном влиянии на экспрессию в крови изучаемого катаболического маркера наличия более тяжелых форм нарушений нутритивного статуса, встречающихся в изучаемой выборке не так часто.

Несмотря на то, что самостоятельная связь между БЭН и миостатином не определялась, повышение уровня MSTN $\geq 8,49$ нг/мл на 20 % ассоциировалось со снижением мышечной силы, по данным динамометрии, на 12 %, в случае повышения на 75 % вероятность развития слабости мышц достигала 22 % ($p = 0,04$).

Клинические проявления уремии инток-

сикации не имели достоверной связи с уровнем MSTN (кожный зуд – $r = -0,11$, боли в костях – $r = 0,06$, миалгии – $r = -0,04$, судороги – $r = -0,12$), что определяет низкую диагностическую значимость данных признаков в оценке катаболического вектора мышечного метаболизма. Среди всего спектра оцененных лечебных мероприятий ассоциацию с высокой концентрацией MSTN в крови показало применение кетоаналогов аминокислот (таблица). Это может быть объяснено использованием кетокислот с целью терапевтической коррекции признаков БЭН, ассоциированной с выраженными катаболическими процессами, характеризующимися, в том числе, высоким уровнем миостатина.

В то же время, лечение другими исследуемыми препаратами: ингибиторами АПФ, АРА II, β -блокаторами, антагонистами кальциевых каналов, диуретиками, антипаратиреоидными, фосфатсвязывающими медикаментозными средствами не влияет на белково-энергетический статус пациентов. Проведенный регрессионный анализ также не выявил изменения уровня миостатина в зависимости от наличия сопутствующей патологии ($p > 0,05$). При распределении по двум подгруппам в зависимости от медианы миостатина уровень исследуемого фактора не имел статистически значимой корреляционной связи с уровнем альбумина крови и показателями феррокинетики. Несмотря на имеющиеся литературные данные об индуцирующем влиянии системного воспаления на экспрессию миостатина, нами подобной зависимости выявлено не было. Повышение концентрации β 2-микроглобулина и С-реактивного белка не влияло на уровень MSTN крови ($p = 0,98$ и $p = 0,07$). Проведение логистического регрессионного анализа позволило обнаружить влияние антропометрических данных на повышение миостатина. Так, в подгруппе $MSTN \geq 8,49$ нг/мл толщину складки над бицепсом более 4 мм выявляли в 72 % случаев, и у более 83 % обследованных увеличение кожной складки в подвздошной области составляло более 8 мм (см. таблицу).

ОБСУЖДЕНИЕ

БЭН, индуцированная ХБП, нарушает метаболизм мышечных белков, вызывая гипотрофию и гипоплазию скелетной мускулатуры [8]. При тяжелых стадиях она клинически проявляется уремической саркопенией, важную роль в развитии которой играет миостатин. В проведенном нами исследовании не было выявлено самостоятельной статистически значимой связи MSTN с БЭН, однако была обнаружена отрицательная регрессионная зависимость с таким клиническим проявлением саркопении, как снижение мышечной силы, что можно объяснить недостаточной чувствительностью данного метода определения степени БЭН. Несмотря на то, что методика по G.L. Bilbrey и T.L. Cohen на сегодняшний день является одним из наиболее универсальных и комплексных способов оценки пищевого статуса у пациентов на гемодиализе, она не в полной мере учитывает клинические проявления мышечного истощения у данной когорты пациентов и требует дальнейшего усовершенствования. Выявленное влияние повышения уровня миостатина на степень мышечной гипотрофии, скорее всего, реализуется опосредованно через активацию протеолиза, нарушение синтеза мышечного волокна, а также снижение репаративного потенциала клеток-предшественников. Последний факт подтверждается работой J. Dong и соавт., в которой было детально изучено индуцирующее влияние миостатина в условиях ХБП на дифференцировку сателлитных клеток по фиброгенному пути, приводящую к избирательным структурным изменениям и значительному мышечному истощению при наличии нормальной физиологии скелетных мышц [10]. Тот факт, что ХБП является состоянием постоянного воспалительного процесса, давно известен и подтверждается многочисленными исследованиями [13, 14]. Однако нами не было выявлено изменения показателей системного воспаления (β 2-микроглобулин, СРБ, ферритин), а также показателей феррокинетики и альбумина в зависимости от концентрации исследуемого мар-

Таблица / Table

Статистически значимые результаты логистического регрессионного анализа влияния клинических признаков на вероятность повышения миостатина

Statistically significant results of a logistic regression analysis of the influence of clinical signs on the likelihood of increasing myostatin

Показатель и уравнения регрессии*	Constanta B0	Estimate	ОШ	χ^2	df	p
Толщина складки над бицепсом, мм	-2,58	0,90	2,47	5,3	1	0,02
Толщина складки в подвздошной области, мм	-1,63	0,40	1,49	4,3	1	0,039
Длительный прием кетоаналогов аминокислот	-0,35	1,33	3,78	6,45	1	0,01

кера, что может быть связано с системным влиянием данных факторов, наличием сопутствующей патологии, параметрами и продолжительностью диализа. В то же время, изменение толщины кожных складок над бицепсом и в подвздошной области, соотносящееся с повышением уровня MSTN, свидетельствует о вкладе миостатина в адипогенез, развитие инсулинорезистентности и, следовательно, индукции оксидативного стресса, приводящего к нарушению мышечного гомеостаза [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании выявлено влияние повышенного уровня миостатина на параметры снижения мышечной силы, что может быть связано с процессами фиброадипогенеза в мышечном волокне. В свою очередь прогрессирующее снижение силы сокращения является клиническим проявлением белково-энергетической недостаточности, нарастающей прогрессивно почечной дисфункции. Не было выявлено связи белков системного воспаления, параметров феррокинетики, концентрации альбумина с MSTN, что делает неактуальным определение данных биохимических показателей при оценке БЭН. В фармакологическом анамнезе статистически значимая связь была обнаружена при использовании кетоаналогов аминокислот – со снижением прогрессирования почечной дисфункции. В отношении других лекарственных препаратов связь была недостоверна. Вклад сопутствующей патологии в изменение сывороточной концентрации миостатина также не показал достоверного результата. Таким образом, миостатин оказывал влияние на мышечную силу пациентов, получавших лечение гемодиализом. Однако дальнейшего изучения требуют межмолекулярные взаимодействия миостатина в катаболическом каскаде с целью комплексной оценки его роли в этом процессе.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Томилина НА, Андрусов АМ, Перегудова НГ, Шинкарев МБ. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010–2015 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества, Часть первая. *Нефрология и диализ* 2017; приложение к Т. 19 (4): 1–95 [Tomilina ON, Andrushev AM, Peregudova NG, Shinkarev MB. Renal replacement therapy for ESRD in Russian Federation, 2010–2015. Report of the Russian Renal Replacement Therapy Registry. Part 1. *Nephrology and dialysis* 2017; app. to T. 19 (4): 1–95 (In Russ.)]. Doi: 10.28996/1680-4422-2017-4suppl-1-95
2. Агранович НВ, Кнышова СА, Батюшин ММ, Байда АП. *Хроническая болезнь почек в амбулаторно-поликлинической практике. Диагностика, лечение, профилактика, медико-социальная экспертиза*, Ставрополь, СтавроГМУ, 2014; 57 [Agranovich NV, Knyshova SA, Batyushin MM, Baida AP. Chronic kidney disease in outpatient practice. Diagnosis, treatment, prevention, medical and social expertise, Stavropol, StSMU, 2014; 57 (In Russ.)]
3. Ветчинникова ОН, Пичугина ИС. Белково-энергетическая недостаточность у пациентов с хронической болезнью почек на диализной терапии, МОНИКИ 1775, М., 2015; 3–5 [Vetchinnikova ON, Pichugin IS. Protein-energy deficiency in patients with chronic kidney disease on dialysis therapy, MONIKI 1775, Moscow, 2015; 3–5 (In Russ.)]
4. Xiaonan HW, William EM. Mechanisms of muscle wasting in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10 (9): 504–516. Doi: 10.1038 / nrneph.2014.112
5. Смирнов АВ, Голубев РВ, Коростелева НЮ и др. Снижение физической работоспособности у больных, получающих заместительную почечную терапию: фокус на саркопению. *Нефрология* 2017; 21(4): 9–29 [Smirnov AV, Golubev RV, Korosteleva NY et al. Decline of physical performance in patients receiving renal replacement therapy: focus on sarcopenia. *Nephrology Journal* 2017; 21(4): 9–29 (In Russ.)]
6. Willem MH. Hoogaars, Richard T. Jaspers. Past, Present, and Future Perspective of Targeting Myostatin and Related Signaling Pathways to Counteract Muscle Atrophy. In: Xiao J et al. *Muscle Atrophy. Advances in Experimental Medicine and Biology* 2018, Springer, Singapore; 153–206
7. Гасанов МЗ. Молекулярные аспекты патогенеза саркопении у пациентов с хронической болезнью почек: интегративная роль mTOR. *Нефрология* 2018; 22(5): 9–16 [Gasanov MZ. Molecular aspects of sarcopenia pathogenesis pathogenesis in patients with chronic kidney disease: integrated role of mTOR. *Nephrology Journal* 2018; 22(5): 9–16 (In Russ.)]
8. Sharma M, McFarlane C, Kambadur R et al. Myostatin: expanding horizons. *IUBMB Life* 2015; 67(8): 589–600. Doi: 10.1002/iub.1392
9. Liping Z, Xiaonan HW, Huiling W et al. Satellite cell dysfunction and impaired IGF-1 signaling cause CKD-induced muscle atrophy. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(3): 419–427. Doi: 10.1681/ASN.2009060571
10. Jiangling D, Yanjun D, Zihong C et al. The pathway to muscle fibrosis depends on myostatin stimulating the differentiation of fibro/adipogenic progenitor cells in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2017; 91(1): 119–128. Doi: 10.1016/j.kint.2016.07.029
11. Anat J. The origin, molecular regulation and therapeutic potential of myogenic stem cell populations. *Journal of anatomy* 2009; 215(5): 477–497. Doi: 10.1111/j.1469-7580.2009.01138.x
12. Lee EJ, Jan AT, Baig MH et al. Fibromodulin: a master regulator of myostatin controlling progression of satellite cells through a myogenic program. *The FASEB Journal* 2016; 30(8): 2708–2719. Doi: 10.1096/fj.201500133R
13. Cheema B, Abas H, Smith B et al. Investigation of skeletal muscle quantity and quality in end-stage renal disease. *Nephrology* 2010; 15(4): 454–463. Doi: 10.1111/j.1440-1797.2009.01261.x
14. Raj DSC, Sun Y, Tzamaloukas AH. Hypercatabolism in dialysis patients. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2008; 17(6): 589–594. Doi: 10.1097/MNH.0b013e32830d5bfa
15. Bing D, Feng Z, Jianghui W et al. The function of myostatin in the regulation of fat mass in mammals. *Nutr Metab* 2017; 14(29). Doi: 10.1186/s12986-017-0179-1

Сведения об авторах:

Кузьярова Ангелина Сергеевна

344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней № 2, клинический ординатор. Тел.: +7 904-508-46-37, E-mail: lina.kuzyarova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5143-0700

Resident, Angelina S. Kuzyarova, MD.

Affiliations: 344022, Russia Rostov-on-Don, 29 Nakhichevansky Ln, Rostov State Medical University, Internal Medicine Department #2. Phone: +7 904-508-46-37, E-mail: lina.kuzyarova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5143-0700

Доц. Гасанов Митхат Зульфугар-оглы, канд. мед. наук

344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней № 1. Тел.: +7 988-947-37-50, E-mail: mitkhat@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5856-0404

Associate prof. Mitkhat Z. Gasanov, MD, PhD.

Affiliations: 344022, Russia, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevansky Ln, Rostov State Medical University, Internal Medicine Department #1. Phone: +7(988) 947-37-50. E-mail: mitkhat@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5856-0404

Проф. Батюшин Михаил Михайлович, д-р мед. наук

344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д.29. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних

болезней № 2. Тел.: +7 918-501-88-01, E-mail: batjushin-m@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-2733-4524

Prof. Mikhail M. Batyushin MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 344022, Russia, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevansky Ln, Rostov State Medical University, Internal Medicine Department #2. Phone: +7 918-501-88-01, E-mail: batjushin-m@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-2733-4524

Голубева Оксана Владимировна

344029, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 1-й Конной Армии, д. 33. ООО «Гемодиализный центр Ростов», главный врач. Тел.: +7 918-854-09-60, E-mail: Oksana.Golubeva@fmc-ag.com.

Oksana V. Golubeva, MD

Affiliation: 344029, Russia, Rostov-on-Don, 1st Konnoy Army St., 33, LLC «Hemodialysis Centre Rostov», Chief Physician. Phone: +7 903-436-48-66, E-mail: Oksana.Golubeva@fmc-ag.com

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 12.02.2019

Принята в печать: 26.02.2019

Article received: 12.02.2019

Accepted for publication: 26.02.2019

© М.Е. Стаценко*, М.В. Деревянченко, 2019

УДК [616.12-008.331.1 + 616.379-008.64] : 616.61 + 616.13

Для цитирования: Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Функциональное состояние почек, ригидность магистральных артерий и сосудистый возраст у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. Нефрология 2019; 23 (3): 42–48. DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-3-42-48

For citation: Statsenko M.E., Derevyanchenko M.V. Renal function, rigidity of main arteries and vascular age in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (3): 42–48 (In Rus.). DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-3-42-48

М.Е. Стаценко, М.В. Деревянченко*

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК, РИГИДНОСТЬ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ И СОСУДИСТЫЙ ВОЗРАСТ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, Волгоградский государственный медицинский университет, Россия

M.E. Statsenko, M.V. Derevyanchenko

RENAL FUNCTION, RIGIDITY OF MAGISTRAL ARTERIES AND VASCULAR AGE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: оценить функциональное состояние почек во взаимосвязи с ригидностью магистральных артерий и сосудистым возрастом у больных с артериальной гипертензией (АГ) и сахарным диабетом (СД) 2 типа. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** 280 больных с АГ 45–65 лет с недостигнутыми целевыми значениями артериального давления (АД) были разделены на две сопоставимые по клинико-демографическим характеристикам группы: 1-я (основная) группа – больные с АГ и СД 2 типа, 2-я (контрольная) группа – больные с АГ без СД 2 типа. Проводили клиническое обследование, оценивали функциональное состояние почек, ригидность магистральных артерий и сосудистый возраст. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Отмечено достоверное увеличение уровня альбуминурии (АУ) – 223,4 [91,4; 329,2] vs 26,4 [8,88; 65,0] мг/г, β 2-микроглобулинов в моче (0,445 [0,300; 0,612] vs 0,228 [0,114; 0,398] мг/л) и статистически значимое снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у больных 1-й группы в сравнении с больными 2-й группы (63,0 [55,0; 73,0] vs 72 [61,5; 88] мл/мин/1,73 м²). Скорость распространения пульсовой волны по сосудам эластического и мышечного типов (СРПВэ. и СРПВм.) была выше у больных с АГ и СД 2 типа, чем у больных с АГ без коморбидной патологии (10,2 [9,0; 12,2] vs 9,0 [8,0; 10,7] м/с и 9,1 [7,9; 10,4] vs 8,4 [7,5; 9,6] м/с соответственно, $p < 0,05$). Сосудистый возраст был достоверно выше в основной группе, чем в контрольной (69,0 [64,0; 73,0] vs 64,0 [57,0; 71,0] лет соответственно). Выявлены взаимосвязи между функцией почек, ригидностью крупных сосудов и сосудистым возрастом. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Исследование показало достоверное прогрессирующее ухудшение функционального состояния почек, эластичности сосудистой стенки магистральных артерий, рост сосудистого возраста, увеличение 5-летнего риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ в сочетании с СД 2 типа в сравнении с больными с «изолированной» АГ при сопоставимых цифрах офисного АД в изучаемых группах.

Ключевые слова: функция почек, ригидность артерий, сосудистый возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа

ABSTRACT

THE AIM: to evaluate the renal function in conjunction with the rigidity of the magistral arteries and the vascular age in patients with arterial hypertension (AH) and diabetes mellitus (DM) type 2. **PATIENTS AND METHODS.** 280 hypertensive patients 45-65 years old with unachieved target blood pressure (BP) values were divided into two groups comparable by clinical and demographic characteristics: the 1 (main) group included patients with AH and DM type 2, the 2 (control) group included patients with AH without DM type 2. Clinical examination, assessment of the renal function, rigidity of the magistral arteries and vascular age were conducted. **RESULTS.** A significant increase in the level of albuminuria (AU) – 223.4 [91.4; 329.2] vs 26.4 [8.88; 65.0] mg/g, and β 2-microglobulins in the urine (0.445 [0.300; 0.612] vs 0.228 [0.114; 0.398] mg/l) and a statistically significant decrease in glomerular filtration rate (GFR) in patients of group 1 compared with patients of group 2 (63.0 [55.0; 73.0] vs 72 [61.5;

*Стаценко М.Е. 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1. Волгоградский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов. Тел.: 8 (8442) 38-53-57; 53-23-35. E-mail: mestatsenko@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-3306-0312

88] ml/min/1.73 m²) were noted. The pulse wave velocity through the vessels of the elastic and muscular types (PWV_e and PWV_m) were higher in patients with AH and DM type 2 than in patients with AH without comorbid pathology (10.2 [9.0; 12.2] vs 9.0 [8.0; 10.7] m/s and 9.1 [7.9; 10.4] vs 8.4 [7.5; 9.6] m/s, respectively, $p < 0.05$). The vascular age was significantly higher in the main group than in the control group (69.0 [64.0; 73.0] vs 64.0 [57.0; 71.0] years, respectively). We revealed highly reliable relationship between renal function, the rigidity of large vessels and vascular age. **CONCLUSION.** The study showed a significant progressive deterioration of the renal function and the elasticity of the vascular wall of the magistral arteries, the growth of the vascular age, an increase in the 5-year risk of cardiovascular complications in hypertensive patients with type 2 diabetes compared with patients with "isolated" AH with comparable office blood pressure in the studied groups.

Keywords: renal function, arterial stiffness, vascular age, arterial hypertension, diabetes mellitus type 2

ВВЕДЕНИЕ

Ригидность магистральных артерий является одной из наиболее важных патофизиологических детерминант артериальной гипертензии (АГ) [1]. Сочетание АГ с сахарным диабетом (СД) 2-го типа приводит к прогрессирующему снижению эластичности крупных артерий [2–5].

Понятие ригидности магистральных артерий тесно связано с понятием сосудистого возраста, которое получило широкое обсуждение в 2008 году после публикации работы D'Agostino, где обсуждалась возможность оценки сердечно-сосудистого возраста на основании Фрамингемской шкалы риска [6, 7]. В 2013 году по результатам 5-летнего наблюдения за участниками исследования ASCOT-BPLA (n=15 955) без анамнеза предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний [8] был предложен новый алгоритм анализа риска у пациентов с АГ, получающих антигипертензивную терапию – ASCORE [9], а в 2015 году на основании шкалы ASCORE был разработан калькулятор сосудистого возраста ADVANT'AGE для смартфонов (версия 2, 2015). Данный калькулятор учитывает не только демографические параметры, статус курения, уровень систолического артериального давления (САД), наличие предшествующей антигипертензивной терапии и СД, уровень общего холестерина, липопротеинов высокой плотности, глюкозы, но и концентрацию креатинина, что указывает на значимость учета функционального состояния почек в прогнозировании риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ, особенно при сочетании ее с СД 2-го типа [10, 11].

Цель: оценить функциональное состояние почек во взаимосвязи с ригидностью магистральных артерий и сосудистым возрастом у больных с АГ и СД 2-го типа.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено открытое сравнительное проспективное исследование в параллельных группах: включено 280 больных с АГ II–III стадий в возрасте от 45 до 65 лет с недостигнутыми целевыми

значениями артериального давления (АД). За 5–7 дней до рандомизации всем пациентам отменяли антигипертензивную терапию («отмывочный период»). При необходимости больные принимали короткодействующие антигипертензивные препараты. Пациенты были разделены на две группы, сопоставимые по полу, возрасту, частоте встречаемости курения, длительности АГ, уровню офисного САД и диастолического АД (ДАД) – табл. 1. 1-я (основная) группа представлена 140 больными с АГ и СД 2 типа, 2-я (контрольная) – 140 больными с АГ без СД 2 типа.

Критериями исключения из исследования были: неконтролируемая злокачественная АГ, острый коронарный синдром и острые нарушения мозгового кровообращения давностью менее 6 мес, гемодинамически значимые пороки сердца и нарушения ритма, СД 1 типа, ожирение III степени, тяжелые заболевания эндокринной системы, помимо СД, клинически выраженная печеночная недостаточность, хроническая болезнь почек (ХБП) выше 3б стадии, зависимость от алкоголя (прием алкоголя более 30 г/сут), любые другие заболевания, которые могли повлиять на результаты исследования.

Клиническое обследование включало оценку общего состояния, измерение офисного АД на обеих руках по стандартной методике, подсчет ЧСС, антропометрию с расчетом ИМТ, измерение ОТ и ОБ сантиметровой лентой, состава тела методом биоэлектрического импеданса на мониторе Omron BF-508 – анализировали процент содержания в организме подкожного и висцерального жира. Об абдоминальном ожирении судили по ОТ ≥ 102 см у мужчин и ОТ ≥ 88 см у женщин, а о висцеральном ожирении – по уровню висцерального жира в организме $\geq 9\%$ [12].

Концентрацию HbA1c определяли иммунотурбодиметрическим методом с помощью реактивов DiaSys Diagnostic Systems GmbH (Германия) на биохимическом анализаторе Erba XL-200 (Чехия).

Функциональное состояние почек оценивали путем определения протеинурии (ПУ) по соотношению белок/креатинин в утренней порции мочи

(пирогаллоловым красным методом с помощью наборов реагентов для определения белка в моче «Юни-Тест-БМ», ООО «Эйлитон», Россия), экскреции альбумина с мочой – альбуминурии (АУ) по соотношению альбумин/креатинин в утренней порции мочи [иммунотурбидиметрическим методом с помощью наборов «Микроальбумин-12/22», ОАО «Витал Девелопмент Корпорэйшн», Россия на биохимическом анализаторе Liasys (AMS, Италия)], уровня Y_2 -микроглобулинов в спонтанной дневной порции мочи – методом непрямого твердофазного иммуноферментного анализа – ELISA с использованием иммуноферментных наборов «Orgentec» (Германия), относительной плотности мочи в утренней порции (после исключения глюкозурии у всех пациентов с СД 2 типа), креатинина крови (методом Яффе при помощи колориметра фотоэлектрического концентрационного КФК-2-УХЛ 4.2, Россия и набора реактивов PLIVA-Lachema a.s., Чехия) с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [13]. У всех больных имелись маркеры повреждения почек.

Ригидность магистральных артерий оценивали при измерении скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) в стандартных условиях с помощью сфигмографической приставки на аппаратно-программном комплексе «Поли-Спектр-8/Е» (Россия). СРПВ по сосудам эластического (СРПВэ.) и мышечного (СРПВм.) типов рассчитывали как отношение расстояния между точками расположения датчиков ко времени прохождения пульсовой волны на каротидно-фemorальном и каротидно-радиальном сегментах соответственно. Нормальные значения СРПВм. и СРПВэ. анализировали индивидуально с помощью программного обеспечения с учетом пола и возраста больных. Индекс аортальной жесткости (ИАЖ) определяли по соотношению пульсового АД к ударному объему крови [14].

Оценку сосудистого возраста и 5-летнего риска сердечно-сосудистых осложнений рассчитывали с помощью калькулятора ADVANT'AGE для смартфонов (версия 2, 2015).

Статистический анализ результатов проводили с использованием пакета встроенных функций программы «Microsoft Excel 2010» («Microsoft Corporation», США) и программы «STATISTICA 10.0» («StatSoft, Inc.», США). Нормальность распределений показателей оценивали по критерию Шапиро–Уилка. Критерию нормальности не соответствовал ни один из исследуемых показателей.

Данные представлены в виде $\text{Me}[Q1;Q2]$, где Me – медиана, $[Q1;Q2]$ – 25-й и 75-й процентиля соответственно, для качественных величин – частоты встречаемости (%). Сравнение признаков двух независимых выборок проводили с помощью критерия Манна–Уитни. В случае дихотомических показателей статистическая значимость различий долей оценивалась с использованием точного метода Фишера. Для оценки статистики связей проводили корреляционный анализ по Спирмену. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

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

Проведение клинического исследования одобрено региональным этическим комитетом – протокол одобрения № 192 – 2014 от 11.03.2014 г. Письменное информированное согласие было получено у всех участников исследования до начала выполнения любых процедур исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Группы достоверно различались по ИМТ, соотношению ОТ/ОБ, проценту подкожного и висцерального жира в организме, уровню HbA1C, частоте встречаемости больных с абдоминальным и висцеральным ожирением – значения по этим параметрам закономерно выше среди больных с АГ в сочетании с СД 2 типа в сравнении с больными с «изолированной» АГ (см. табл. 1).

При оценке функционального состояния почек (табл. 2) отмечено достоверное увеличение уровня АУ среди пациентов основной группы по сравнению с контрольной (223,4 [91,4; 329,2] vs 26,4 [8,88; 65,0] мг/г соответственно), а также статистически значимое снижение СКФ у больных 1-й группы в сравнении с больными 2-й группы (63,0 [55,0; 73,0] vs 72 [61,5; 88] мл/мин/1,73 м²).

Исследуемые группы были сопоставимы по частоте встречаемости ХБП 2 стадии, но статистически значимо отличались по частоте встречаемости ХБП 1, 3а и 3б стадий (4,3, 35,7, 5,7% у больных с АГ и СД 2 типа и 25, 7, 15,7, 0% у больных с АГ без СД 2 типа соответственно). При анализе канальцевой функции почек получены достоверно более высокие значения концентрации

β_2 -микроглобулинов в моче у пациентов основной группы в сравнении с пациентами контрольной группы (0,445 [0,300; 0,612] vs 0,228 [0,114; 0,398] мг/л) – см. табл. 2.

При оценке ригидности магистральных артерий отмечено увеличение СРПВэ. и СРПВм. у больных с АГ и СД 2 типа в сравнении с больными с АГ без коморбидной патологии (10,2 [9,0; 12,2] vs 9,0 [8,0; 10,7] и 9,1 [7,9; 10,4] vs 8,4 [7,5; 9,6] м/с соответственно, $p < 0,05$) – табл. 3.

Доля лиц с СРПВм., превышающая нормаль-

ные расчетные показатели, была сопоставима в обеих группах, а у пациентов с СРПВэ больше нормы был достоверно выше у больных с АГ в сочетании с СД 2 типа в сравнении с больными с АГ без коморбидной патологии (73,6 vs 58,6 % соответственно).

ИАЖ был выше в основной группе, чем в контрольной (0,95 [0,78; 1,1] vs 0,874 [0,72; 1,03], $p < 0,05$).

При оценке сосудистого возраста отмечено, что он был статистически значимо выше у паци-

Таблица 1 / Table 1

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

Показатель	Основная группа АГ+СД 2 типа n=140	Контрольная группа АГ без СД 2 типа n=140	p
Мужчины/женщины, %	44,3/55,7	45,7/54,3	0,895
Возраст, лет	60,0 [58,0; 64,0]	60,0 [56,0; 63,0]	0,876
ИМТ, кг/м ²	33,7 [24,9; 36,5]	29,8 [26,8; 32,9]	0,0001
ОТ/ОБ, у.е.	0,92 [0,88; 0,99]	0,91 [0,83; 0,97]	0,045
Доля больных с абдоминальным ожирением, %	80	51,4	0,0001
Подкожный жир, %	41,9 [34,2; 48,0]	39,2 [30,5; 46,0]	0,033
Висцеральный жир, %	13,0 [11,0; 16,0]	11,0 [9,0; 14,0]	0,045
Количество больных с висцеральным ожирением, %	86,4	78,6	0,043
Курящие, %	12,1	17,9	0,674
Длительность АГ, лет	15,0 [8,0; 22,0]	15,0 [6,0; 20,0]	0,792
Наличие СД 2 типа, %	100	0	0,000
Длительность СД, лет	6,0 [3; 10]	0	0,000
САД офисное, мм рт. ст.	155 [150; 170]	160 [150; 170]	0,688
ДАД офисное, мм рт. ст.	90 [90; 100]	90 [90; 100]	0,898
ЧСС, уд/мин	70,0 [64; 76]	70,0 [64; 77]	0,879
HbA1C, %	6,5 [6,0; 7,5]	5,3 [4,9; 5,6]	0,0001

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, ОТ/ОБ – соотношение окружности талии к окружности бедер, ЧСС – частота сердечных сокращений, HbA1C – гликированный гемоглобин.

Note: BMI – body mass index, WC/HC – ratio of waist circumference to hip circumference, HR – heart rate, HbA1C – glycated hemoglobin.

Таблица 2 / Table 2

**Функциональное состояние почек включенных в исследование больных
(Me [Q1;Q2])**
Renal function of the patients included in the study (Me [Q1; Q2])

Показатель	Основная группа АГ+СД 2 типа n=140	Контрольная группа АГ без СД 2 типа n=140	p
ПУ, мг/г	372,1 [155,6; 705,7]	352,2 [212,9; 636,2]	0,899
АУ, мг/г	223,4 [91,4; 329,2]	26,4 [8,88; 65,0]	0,000
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73 м ²	63,0 [55,0; 73,0]	72[61,5; 88]	0,0001
ХБП 1 стадии, %	4,3	25,7	0,0001
ХБП 2 стадии, %	54,3	58,6	0,470
ХБП 3а стадии, %	35,7	15,7	0,000
ХБП 3б стадии, %	5,7	0	0,0001
β_2 -микроглобулины в моче, мг/л	0,445 [0,300; 0,612]	0,228 [0,114; 0,398]	0,0001
Относительная плотность мочи, у.е.	1018 [1011; 1022]	1020 [1015; 1025]	0,320

ентов с АГ и СД 2 типа в сравнении с пациентами с АГ без СД 2 типа (69,0 [64,0; 73,0] vs 64,0 [57,0; 71,0] лет соответственно) – табл. 4.

5-летний риск сердечно-сосудистых осложнений также был выше в 1-й группе, чем во 2-й (5,89 [3,99; 8,27] vs 3,99 [2,44; 6,49] у.е. соответственно, $p<0,05$).

Проведенный корреляционный анализ в основной группе выявил наличие высокодостоверных взаимосвязей между функциональным состоянием почек и ригидностью магистральных артерий: между концентрацией креатинина крови и ИАЖ ($r=0,24$), СКФ и ИАЖ ($r=-0,42$), ПУ и СРПВэ. ($r=0,21$), АУ и ИАЖ ($r=0,29$), между уровнем креатинина крови и 5-летним риском сердечно-сосудистых осложнений ($r=0,34$), а также между клубочковой и канальцевой функцией почек: СКФ и β_2 -микроглобулинами в моче ($r=0,50$), СКФ и относительной плотностью мочи ($r=0,19$).

При оценке взаимосвязей между параметрами, характеризующими ригидность магистральных артерий, и величиной сосудистого возраста отмечены статистически значимые прямые корреля-

ции с СРПВэ. ($r=0,27$), ИАЖ ($r=0,28$). Обнаружены взаимосвязи между СРПВэ. и 5-летним риском сердечно-сосудистых осложнений ($r=0,2$, $p<0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В основной группе достоверно чаще встречались больные с клинически значимым снижением СКФ <60 мл/мин/1,73 м², что связано с развитием гломерулосклероза у пациентов с АГ и СД 2 типа. Гломерулярная гиперфилтратия из-за системной объемной нагрузки и гипертензии способствует мезангиальной клеточной пролиферации и прогрессирующему фиброзу почек [15]. Подробно о патогенетических механизмах снижения СКФ и роста АУ у больных с АГ и СД 2 типа мы писали в более ранних наших работах [16, 17]. Снижение СКФ и увеличение АУ приводит к прогрессированию ХБП и росту риска сердечно-сосудистых осложнений у больных основной группы [10]. Параллельно со снижением клубочковой функции почек происходит прогрессирование и канальцевой дисфункции у лиц с АГ в сочетании с СД 2 типа. Патогенетические механизмы этих процес-

Таблица 3 / Table 3

Оценка ригидности магистральных артерий включенных в исследование больных (Me [Q1;Q2])

Evaluation of rigidity of the main arteries of the patients included in the study (Me[Q1;Q2])

Показатель	Основная группа АГ+СД 2 типа n=140	Контрольная группа АГ без СД 2 типа n=140	p
СРПВэ., м/с	10,2 [9,0; 12,2]	9,0 [8,0; 10,7]	0,002
СРПВэ. >N, %	73,6	58,6	0,003
СРПВм., м/с	9,1 [7,9; 10,4]	8,4 [7,5; 9,6]	0,047
СРПВм. >N, %	52,9	52,9	1
СРПВм./СРПВэ.	0,88 [0,80; 0,98]	0,92 [0,81; 1,04]	0,136
ИАЖ, у.е.	0,95 [0,78; 1,1]	0,874 [0,72; 1,03]	0,003

Таблица 4 / Table 4

Оценка сосудистого возраста и 5-летнего риска сердечно-сосудистых осложнений включенных в исследование больных (Me [Q1;Q2])

Evaluation of vascular age and 5-year risk of cardiovascular complications of the patients included in the study (Me [Q1; Q2])

Показатель	Основная группа АГ+СД 2 типа	Контрольная группа АГ без СД 2 типа	p
Сосудистый возраст, лет	69,0 [64,0; 73,0]	64,0 [57,0; 71,0]	0,004
5-летний риск сердечно-сосудистых осложнений, у.е.	5,89 [3,99; 8,27]	3,99 [2,44; 6,49]	0,000
Низкий риск, % больных	2,1	16,4	0,000
Умеренный риск, % больных	28,6	41,5	0,011
Высокий риск, % больных	59,3	40	0,000
Очень высокий риск, % больных	10	2,1	0,000

сов остаются не совсем ясными – высказываются предположения о роли лептина, так как рецепторы к нему находятся в клетках канальцевой эпителии [16]. Параллельность изменений подтверждается наличием корреляционных взаимосвязей между параметрами, характеризующими канальцевую и клубочковую функции.

Увеличение ИАЖ и СРПВ как по сосудам мышечного, так и сосудам эластического типов, связаны с формированием у лиц с АГ и СД 2 типа ускоренного развития структурно-функциональных изменений крупных артерий [2, 3] вследствие ряда патогенетических механизмов, в числе которых инсулинорезистентность, липотоксичность, глюкозотоксичность, выработка метаболически активной жировой тканью провоспалительных медиаторов, ангиотензиногена, ангиотензина II и многих других гормонов и цитокинов. Достоверно более высокий процент выявления пациентов с СРПВэ., превышающей нормальные значения, свидетельствует об увеличении артериальной ригидности, что позволяет оценить истинное повреждение артериальной стенки [18].

Полученные результаты показывают не только увеличение сосудистого возраста, что является логичным для больных с АГ в сочетании с СД 2 типа, но и рост процента больных с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Данные корреляционного анализа подтверждают общность патогенетических механизмов прогрессирования поражения сердца, почек и сосудов у лиц с АГ и СД 2 типа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование выявило достоверное прогрессирующее ухудшение функционального состояния почек и эластичности сосудистой стенки магистральных артерий, рост сосудистого возраста, а также увеличение 5-летнего риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ в сочетании с СД 2 типа в сравнении с больными с «изолированной» АГ при сопоставимых цифрах САД_{офисное} и ДАД_{офисное} в изучаемых группах. Оценка сосудистого возраста у пациентов с АГ, с АГ и СД 2 типа без предшествующих сердечно-сосудистых катастроф позволяет наглядно продемонстрировать больному соотношение между хронологическим возрастом и объективным состоянием крупных артерий. Этот расчетный параметр может помочь врачу мотивировать пациента к контролю модифицируемых факторов риска и, следовательно, замедлить прогресси-

рование поражения органов-мишеней (сердца, почек, сосудов).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39(33):3021–3104. Doi:10.1093/eurheartj/ehy339
2. Стаценко МЕ, Деревянченко МВ. Роль системного воспаления в снижении эластичности магистральных артерий и прогрессировании эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением, сахарным диабетом 2 типа. *Российский кардиологический журнал* 2018;23(4):32–36 [Statsenko ME, Derevyanchenko MV. Rol' sistemnogo vospaleniya v snizhenii elastichnosti magistral'noy arterii i progressirovaniy endotelial'noy disfunktsii u bol'nykh arterial'noy gipertenziyey v sochetanii s ozhireniyem, sakharnym diabetom 2 tipa. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal* 2018;23(4):32–36]
3. Стаценко МЕ, Деревянченко МВ. Состояние крупных сосудов и микроциркуляции – новая мишень антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(1):21–25 [Statsenko ME, Derevyanchenko MV. The condition of large vessels and microcirculation is a new target of antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii* 2016;12(1):21–25]
4. Стаценко МЕ, Деревянченко МВ. Возможности коррекции дисфункции эндотелия на фоне комбинированной антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией с сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология* 2015;55(3):17–20 [Statsenko ME, Derevyanchenko MV. Vozmozhnosti korrektsii disfunktsii endotelii na fone kombinirovannoy antigipertenzivnoy terapii u bol'nykh arterial'noy gipertoniiy s sakharnym diabetom 2-go tipa. *Kardiologiya* 2015;55(3):17–20]
5. Стаценко МЕ, Деревянченко МВ. Коррекция дисфункции эндотелия у больных артериальной гипертензией с сахарным диабетом 2-го типа на фоне комбинированной антигипертензивной терапии. *Терапевтический архив* 2014;86(8):90–93 [Statsenko ME, Derevyanchenko MV. Korrektsiya disfunktsii endotelii u bol'nykh arterial'noy gipertenziyey s sakharnym diabetom 2-go tipa na fone kombinirovannoy antigipertenzivnoy terapii. *Terapevticheskiy arkhiv* 2014; 86 (8): 90–93]
6. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117(6):743–753. Doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579
7. Троицкая ЕА, Вельмакин СВ, Кобалава ЖД. Концепция сосудистого возраста: новый инструмент оценки сердечно-сосудистого риска. *Артериальная гипертензия* 2017;23(2):160–171. Doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-160-171 [Troitskaya YeA, Vel'makin SV, Kobalava ZhD. Kontseptsiya sosudistogo vozrasta: novyy instrument otsenki serdechno-sosudistogo riska. *Arterial'naya gipertenziya* 2017; 23 (2): 160–171. Doi: 10,18705 / 1607-419X-2017-23-2-160-171]
8. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-BPLA): a multicenter randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366 (948):895–906. Doi:10.1016/S0140-6736(05)67185-1
9. Prieto-Merino D, Dobson J, Gupta AK et al. ASCORE: an up-to-date cardiovascular risk score for hypertensive patients reflecting contemporary clinical practice developed using the (ASCOT-BPLA) trial data. *J Hum Hypertens* 2013;27(8):492–496. Doi:10.1038/jhh.2013.3
10. Стаценко МЕ, Деревянченко МВ. Функциональное состояние почек и сердечно-сосудистый риск у больных с артериальной гипертензией и ожирением: роль

лептина и адипонектина. *Нефрология* 2018;22(5):51–57 [Statsenko ME, Derevyanchenko MV. Funktsional'noye sostoyaniye pochk i serdechno-sosudisty risk u bol'nykh s arterial'noy gipertenziyey i ozhireniyem: rol' leptina i adiponektina. *Nefrologiya* 2018;22(5):51–57]

11. Стаценко МЕ, Деревянченко МВ, Шилина НН и др. Функциональное состояние почек у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ожирением. *Нефрология* 2016;20(5):43–49 [Statsenko ME, Derevyanchenko MV, Shilina NN i dr. Funktsional'noye sostoyaniye pochk u bol'nykh s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami i ozhireniyem. *Nefrologiya* 2016; 20 (5): 43–49]

12. Недогода СВ, Барыкина ИН, Саласюк АС. Национальные клинические рекомендации по ожирению: концепция и перспективы. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета* 2017;1(61):134–140 [Nedogoda SV, Barykina IN, Salasyuk AS. Natsional'nyye klinicheskiye rekomendatsii po ozhireniyu: kontseptsiya i perspektivy. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* 2017;1(61):134–140]

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

14. Недогода СВ, Марченко ИВ, Чалыби ТА и др. Сравнительная оценка эффективности нифедипина-ретард и исрадипина при терапии изолированной систолической артериальной гипертензии у пожилых больных. *Вест Аритмолог* 2005; 39:37–81 [Nedogoda SV, Marchenko IV, Chalyabi TA i dr. Sravnitel'naya otsenka effektivnosti nifedepina-retard i isradipina pri terapii izolirovannoy sistolicheskoy arterial'noy gipertenzii u pozhilykh bol'nykh. *Vest Aritmolog* 2005; 39: 37–41]

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

16. Стаценко МЕ, Деревянченко МВ. Особенности структурно-функционального состояния почек и эндотелия у больных с артериальной гипертензией в сочетании с метаболическими нарушениями. *Нефрология* 2017;21(5):14–21 [Statsenko ME, Derevyanchenko MV. Osobennosti strukturno-funktsional'nogo sostoyaniya pochk i endoteliya u bol'nykh s arterial'noy gipertenziyey v sochetanii s metabolicheskimi narusheniyami. *Nefrologiya* 2017; 21 (5): 14–21]

17. Стаценко МЕ, Деревянченко МВ. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на функциональное состояние почек и инсулинорезистентность у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. *Терапия* 2016;5:56–61 [Statsenko ME, Derevyanchenko MV. Vliyaniye kombinirovannoy antigipertenzivnoy terapii na funktsional'noye

sostoyaniye pochk i insulinorezistentnost' u bol'nykh arterial'noy gipertenziyey i sakharnym diabetom 2 tipa. *Terapiya* 2016; 5: 56–61]

18. Laurent S, Marais L, Boutouyrie P. The Noninvasive assessment of vascular aging. *Can J Cardiol* 2016;32(5):669–679. Doi:10.1016/j.cjca.2016.01.039

Сведения об авторах:

Проф. Стаценко Михаил Евгеньевич, д-р мед. наук 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1. Волгоградский государственный медицинский университет, профессор по научной работе, заведующий кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов. Тел.: 8 (8442) 38-53-57; 53-23-35. E-mail: mestatsenko@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-3306-0312

Prof. Mikhail E. Statsenko, MD, PhD, DMedSci Affiliations: 400131, Russia, Volgograd, Pavshih Bortscov sqr., 1, Volgograd State Medical University, Vice-Rector for Research, Head of the Department of Internal Medicine: Pediatric/Dental faculty. Phone: 8-(8442) 38-53-57; 53-23-35, E-mail: mestatsenko@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-3306-0312

Доц. Деревянченко Мария Владимировна, канд. мед. наук 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1. Волгоградский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов. Тел.: 8 902-386-69-40; E-mail: derevjanchenko@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6232-4583

Associate Professor Mariya V. Derevyanchenko, MD, PhD Affiliations: 400131, Russia, Volgograd, Pavshih Bortscov sqr., 1, Volgograd State Medical University, Department of Internal Medicine: Pediatric/Dental faculty. Phone: 8 902-386-69-40; E-mail:derevjanchenko@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6232-4583

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 14.12.2018

Принята в печать: 26.02.2019

Article received: 14.12.2018

Accepted for publication: 26.02.2019

© Г.М. Летифов, Ю.Ю. Чеботарева, З.А. Костоева, 2019

УДК [616.6-005.8-06 : 618.15]-053.4

Для цитирования: Летифов Г.М., Чеботарева Ю.Ю., Костоева З.А. К вопросу о дисбиозе влагалища у девочек с инфекциями мочевыделительной системы. Нефрология 2019; 23 (3): 49–53. DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-3-49-53

For citation: Letifov H.M., Chebotareva Yu.Yu., Kostoeva Z.A. To the question about of vagina dysbiosis in girls with urinary tract infections. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (3): 49–53 (In Rus.). DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-3-49-53

Г.М. Летифов¹, Ю.Ю. Чеботарева^{2}, З.А. Костоева³*

К ВОПРОСУ О ДИСБИОЗЕ ВЛАГАЛИЩА У ДЕВОЧЕК С ИНФЕКЦИЯМИ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

¹Кафедра педиатрии, ²кафедра акушерства и гинекологии №2, Ростовский государственный медицинский университет; ³Центр охраны материнства и детства», г. Назрань, Республика Ингушетия, Россия

H.M. Letifov¹, Yu.Yu. Chebotareva^{2}, Z.A. Kostoeva³*

TO THE QUESTION OF VAGINA DYSBIOSIS IN GIRLS WITH URINARY TRACT INFECTIONS

¹Department of pediatrics, ²Department of obstetrics and gynecology, Rostov state medical University, Rostov-on-Don, ³Center of protection of motherhood and childhood, Nazran, Ingushetia, Russia

РЕФЕРАТ

В настоящее время у девочек с инфекцией мочевых путей (ИМП) отмечается высокая частота хронического вульвовагинита. **ЦЕЛЬ:** изучить состояния биотопы влагалища у девочек дошкольного возраста с инфекциями мочевыделительных путей. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проспективное контролируемое рандомизированное исследование проведено у 88 девочек в возрасте 3–6 лет с ИМП, из них 1-я группа (n=36) – с редкими ИМП (не более 3 раз в год); 2-я группа (n=32) – с частыми рецидивами ИМП (более 3 раз в год). Контрольную группу составили 20 девочек аналогичного возраста без ИМП в анамнезе. Микробиоценоз влагалища оценивали бактериоскопически, бактериологически и с помощью количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У пациенток с частыми рецидивами ИМП хронический вульвовагинит выявляли достоверно чаще, чем при редких рецидивах. У пациенток с частыми ИМП при бактериоскопии влагалищного мазка во всех случаях присутствовала лейкоцитарная реакция (более 15 лейкоцитов в поле зрения). Лейкоциты имели нейтрофильный характер. При посевах достоверно чаще, чем в контроле и 1-ой группе, отмечалось присутствие *Escherichia coli*. По результатам количественной ПЦР отмечалось большое количество факультативных аэробов с обильным ростом ($>10^5$ КОЕ/мл). При сочетанных урогенитальных инфекциях патогенетически обоснована эффективность применения интерферона. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** ИМП вносят существенный вклад в развитие дисбиоза вагинального биотопы у девочек-дошкольниц в виде преобладания грамотрицательной аэробной микрофлоры. Коррекция хронического вульвовагинита у девочек с ИМП должна быть комплексной, улучшение достигается применением интерферона.

Ключевые слова: девочки, инфекция мочевых путей, вульвовагинит, дисбиоз, интерферон

ABSTRACT

Currently, girls with urinary tract infection (UTI) have a high incidence of chronic vulvovaginitis. **THE AIM:** to study the state of the vaginal biotope in girls of preschool age with urinary tract infections. **PATIENTS AND METHODS.** A prospective controlled randomized study was conducted in 88 girls aged 3–6 years with UTI, of whom 1 group (n = 36) with rare UTI (no more than 3 times a year); group 2 (n = 32) – with frequent recurrences of UTI (more than 3 times a year). The control group consisted of 20 girls of similar age without a UTI in the anamnesis. Vaginal microbiocenosis was assessed by bacterioscopic, bacteriologically and by using quantitative polymerase chain reaction (PCR). **RESULTS.** In patients with frequent recurrences of UTI, chronic vulvovaginitis was detected significantly more often than in rare relapses. In patients with frequent UTI with a vaginal smear microscopy, in all cases there was a leukocyte reaction (more than 15 leukocytes in the field of view). Leukocytes had a neutrophilic character. When crops were significantly more frequent than in the control and 1st group, the presence of *Escherichia coli* was noted. According to the results of quantitative PCR, a large number of facultative aerobes were noted with abundant growth ($> 10^5$ CFU / ml). Interferon effectiveness was pathogenetically justified in combined urogenital infections. **CONCLUSION.** UTIs make a significant contribution to the development of dysbiosis of the vaginal biotope in preschool girls in the form of the prevalence of gram-negative aerobic microflora. Correction of chronic vulvovaginitis in girls with UTI should be complex, improvement is achieved using interferon.

Keywords: girls, urinary tract infection, vulvovaginitis, dysbiosis, interferon

*Чеботарева Ю.Ю. 344058, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Плеханова, д. 116. Тел.: 8-928-100-60-55, E-mail: chebotarevajulia@inbox.ru
ORCID: 0000-0001-9609-0917

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время считают, что у девочек с инфекциями мочевых путей (ИМП) отмечается высокая распространенность хронического вульвовагинита (ВВ) [1, 2]. Часто у девочек с ИМП проводится продолжительное антибактериальное лечение, что может привести к стойкому расстройству различных микробных биотопов, включая влагалищный [2]. Сочетанные воспалительные урогенитальные заболевания у детей связаны с неблагоприятным антенатальным анамнезом, расстройством адаптации, неадекватным назначением антибиотиков и приводят к дисбиозу мочеполовой системы [3]. Микробиоценоз влагалища у девочек, страдающих ИМП, остается недостаточно изученным. В периоде детства во влагалищной микробиоте преобладают облигатные анаэробы, при этом аэробы и факультативные анаэробы присутствуют в 71,6 % случаев, общее микробное число составляет 10^2 КОЕ/мл – 10^5 КОЕ/мл [4, 5]. Возникновение сочетанного урогенитального воспаления в детском возрасте практически всегда связано с состоянием адаптационных процессов организма и, бесспорно, иммунной системы. Междисциплинарный подход к проблеме диагностики и коррекции ИМП у девочек профилирует развитие хронических заболеваний женской репродуктивной сферы в раннем возрасте [2].

Цель исследования: изучить особенности вагинального микробиоценоза у девочек дошкольного возраста, страдающих инфекциями мочевых путей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проспективное контролируемое рандомизированное исследование проведено на базе детского нефрологического отделения МБУЗ «Городская больница № 20 г. Ростова-на-Дону», кабинета акушера-гинеколога МБУЗ «Детская городская поликлиника №45 г. Ростова-на-Дону» в 2017–2019 гг. Было обследовано 88 девочек в возрасте 3–6 лет, из них 1-я группа (n=36) – с редкими ИМП (не более 3 раз в год); 2-я группа (n=32) – с частыми рецидивами ИМП (более 3 раз в год); контрольную группу составили 20 девочек аналогичного возраста без ИМП в анамнезе. Микробиоценоз влагалища оценивали бактериоскопически, бактериологически и с помощью количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием тест-системы «Фемофлор-17» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). Статистический анализ выполнен с использованием лицензионных пакетов

прикладной программы «SPSS Statistics 17,0 for Windows» («SPSS Inc IBM Company», США). Определяли среднее значение (M), стандартную ошибку среднего (m), объем выборки (n). Проверка распределения исходных переменных на нормальность проведена с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Проверка гипотез о равенстве двух средних при нормальном распределении проведена с помощью t-критерия Стьюдента, для переменных с распределением, отличным от нормального, – с помощью U-критерия Манна–Уитни. Достоверность различий относительных величин оценивали с использованием критерия χ^2 . Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст ($M \pm m$) девочек обследуемых групп был аналогичным ($5,2 \pm 0,03$, $5,1 \pm 0,04$ года, $4,9 \pm 0,04$ года соответственно). У девочек с частыми рецидивами ИМП хронический ВВ выявлялся достоверно чаще, чем у девочек 1-й группы с редкими рецидивами ИМП – 28 (87,5 %) случаев против 8 (22,2 %, $p < 0,05$). В связи с чем во 2-й группе по сравнению с 1-й группой отмечалась достоверно большая частота направлений нефрологами девочек к детскому гинекологу ($5,2 \pm 0,04$ против $1,3 \pm 0,05$, $p < 0,05$). Бактериоскопия влагалищных мазков у всех пациенток 2-й группы выявила характерные признаки аэробного ВВ: во всех случаях присутствовала лейкоцитарная реакция (более 15 лейкоцитов в поле зрения), лейкоциты имели нейтрофильный характер. У девочек 1-й и контрольной групп мазки были характерны для условного «нормоценоза» (лейкоцитов не более 5 в поле зрения). В табл. 1 приведены результаты бактериологического исследования вагинального секрета у обследованных девочек-дошкольниц.

При бактериологическом исследовании вагинальной микрофлоры выявлено, что частота встречаемости *Staphylococcus epidermidis* и *Enterobacterium species* у пациенток контрольной группы по сравнению с девочками 1-й и 2-й групп была достоверно выше ($p < 0,05$). Частота выявления *Enterococcus faecalis* в 1-й и 2-й группах была аналогичной ($p > 0,1$). Грамотрицательная *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Corinebacterium species*, *Candida albicans* достоверно чаще, чем в контроле и 1-й группе, встречались у девочек-дошкольниц 2-й группы, страдающих частыми рецидивами ИМП ($p < 0,05$). Следует отметить, что при микроскопии мазков у пациенток 1-, 2-й групп мицелий не визуализировался.

При анализе результатов количественной ПЦР вагинального секрета было установлено, что только у пациенток 2-й группы отмечалось обильное количество факультативных аэробов с обильным ростом ($> 10^5$ КОЕ/мл). Результаты ПЦР представлены в табл. 2.

У девочек-дошкольниц контрольной группы в структуре общей бактериальной массы влажного биотопа преобладали облигатные анаэробы (*Eubacterium* spp., *Prevotella bivia*/*Porphyromonas* spp., *Megasphaera* spp./*Veillonella* spp. / *Dialister*, *Peptostreptococcus* spp.). У девочек с ИМП преобладали аэробы и факультативные анаэробы. У девочек 2-й группы также нередко (96 %) обнаруживали *Mobiluncus* spp. / *Corynebacterium* spp., последнее в контроле у 30 %.

ОБСУЖДЕНИЕ

Современные аспекты воспалительных урогенитальных заболеваний у детей крайне дискуссионны. Коморбидность патогенеза связана с

формированием порочного круга на фоне анатомической смежности органов мочевого тракта, близости к прямой кишке, снижением адаптационных реакций ребенка, длительным приемом антибиотиков. Полученные нами результаты свидетельствуют о начале дисбиотического состояния вагинальной микробиоты у девочек с редкими ИМП и развитии хронического ВВ в условиях частых рецидивов ИМП. Настораживают аналогичные с контрольной группой показатели бактериоскопии у девочек с редкими ИМП, ведь бактериология и ПЦР показывают наличие в данной когорте пациенток дисбиотических изменений вагинальной микрофлоры. Поэтому таких пациенток необходимо относить к группе риска по развитию воспалительных процессов в области гениталий. При частых рецидивах ИМП ВВ становится хроническим с персистенцией инфекционного процесса, в будущем это может проявиться стойкими нарушениями репродуктивной функции и воспалительными заболева-

Таблица 1 / Table 1

Бактериология вагинального секрета обследуемых девочек-дошкольниц
The bacteriology of vaginal secretions of girls surveyed

Виды микроорганизмов	1-я группа Частые ИМП 36 (100 %)		2-я группа Редкие ИМП 32 (100 %)		3-я группа Контроль 20 (100 %)	
	абс	%	абс	%	абс	%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	11	30,6*^	2	6,3*^	15	75
<i>Enterococcus faecalis</i>	8	22,2	9	28,1	–	–
<i>Escherichia coli</i>	12	33,3*	25	78,1* ^	2	10
<i>Proteus mirabilis</i>	6	16,7	8	25 ^	–	–
<i>Proteus morganii</i>	2	5,6	2	6,3	–	–
<i>Eubacterium species</i>	–	–	–	–	6	30
<i>Candida albicans</i>	2	5,6	16	50,0	–	–

* $p_{\text{к контролю}} < 0,05$; ^ $p_{1-2} < 0,05$.

Таблица 2 / Table 2

Характеристика вагинального микробиоценоза в обследуемых группах по данным ПЦР
The PCR of vaginal secretions of groups surveyed

Микроорганизм	1-я группа n=36	2-я группа n=32	3-я группа n=20
Аэробы, факультативные анаэробы			
%	80,5	93,8*^	83,3
Абсолютное содержание (M±m)	3,77±0,12	6,55±0,07*^	3,44±0,09
Относительное содержание (M±m)	9,66±1,09*	11,48±1,08*^	7,302±1,66
Облигатные анаэробы			
%	27,8*	18,7*^	93,3
Абсолютное содержание (M±m)	3,99±0,08	2,24±0,05*^	5,99±0,09
Относительное содержание (M±m)	22,33±1,07	14,99±1,08*^	95,44±1,09
Факультативные анаэробы			
%	61,1*	62,50*	50,0
Абсолютное содержание (M±m)	4,44±0,08	4,55±0,07	4,22±0,09
Относительное содержание (M±m)	5,42±1,07	5,98±1,87*	5,33±1,99

* $p_{\text{к контролю}} < 0,05$; ^ $p_{1-2} < 0,05$.

ниями органов малого таза [6]. Бактериология и ПЦР свидетельствуют в пользу преобладания аэробных грамотрицательных бактерий сем. *Enterobacteriaceae*, включая кишечную палочку. Известно, что ключевым фактором патогенности грамотрицательных бактерий является липополисахарид (эндотоксин), который активирует целый спектр медиаторов воспаления, приводя к хронизации заболевания [7]. Хронические ВВ у девочек часто резистентны к проводимой антибактериальной коррекции. Мы уже отмечали эффективность применения интерферона (ИФН) в профилактике рецидивов ВВ у девочек с ИМП [2]. Положительное действие связано с тем, что ИФН способны стимулировать NO-зависимую бактерицидность и обладают балансирующим действием на клетки врожденного иммунитета [8, 9]. ИФН активируют цитотоксические NK-клетки и антигенпрезентирующие клетки [9]. Комплексная терапия ИМП на фоне хронического ВВ с включением ИФН необходима для достижения максимального терапевтического эффекта, а также профилактики рецидива [2]. В ходе ранее проведенного исследования было показано, что комплексная терапия хронического ВВ с применением рекомбинантного интерферона альфа 2b улучшает иммунный статус, состояние вагинального биотопа, снижает показатели микробной колонизации, снижает количество рецидивов [2]. В катамнезе в течение 1 года после стандартной терапии рецидивы ВВ отмечались в 46 % случаев, после комплексной с включением ИФН – рецидивов не было [2]. В результате проведенных исследований было доказано, что использование иммуномодулирующей коррекции приводит к сокращению длительности основных клинических синдромов болезни, уменьшению дисрегуляторных нарушений в иммунной системе, предупреждая формирование вторичного иммунодефицитного состояния, которое способствует хронизации инфекции и наслоению интеркуррентных заболеваний [10]. Данный аспект является крайне важным в педиатрической практике, так как детский организм является наиболее чувствительным к любым неблагоприятным факторам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИМП вносят существенный вклад в развитие дисбиотического процесса вагинального биотопа у девочек-дошкольниц с преобладанием грамотрицательной аэробной микрофлоры. Коррекция ВВ у девочек с ИМП должна быть комплексной, улучшение достигается применением ИФН.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Чеботарева ЮЮ, Летилов ГМ, Карапетян-Миценко АГ, Костоева ЗА. Клинико-диагностические особенности воспалительной патологии вульвы и влагалища у девочек-дошкольниц с различными заболеваниями органов мочевой системы. *Кубанский научный медицинский вестник* 2015; 154(5): 114–119 [Chebotareva YuYu, Letyfov GM, Karapetyan-Mytsenko AG, Kostoyeva ZA. Clinical and diagnostic features of inflammatory pathology of the vulva and vagina in girls doshkolnitsa with various diseases of the urinary system. *Kuban scientific medical Herald* 2015; 154(5): 114–119]
2. Чеботарева ЮЮ, Летилов ГМ, Костоева ЗА. Некоторые аспекты хронизации вульвовагинита у девочек с инфекциями мочевой системы. *Нефрология* 2018; 22(5): 71–76 [Chebotareva YuYu, Letyfov GM, Kostoyeva ZA. Some aspects of vulvovaginitis chronization in girls with urinary tract infections. *Nephrology* 2018; 22(5): 71–76]. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-5-71-76>
3. Летилов ГМ, Чеботарева ЮЮ, Костоева ЗА. Особенности комплексного лечения вульвовагинита у девочек-дошкольниц с различными формами пиелонефрита. *Нефрология* 2017; 21(5): 59–64 [Letyfov GM, Chebotareva Yu, Kostoyeva ZA. Features of complex treatment of candidiasis in girls doshkolnitsa with various forms of pyelonephritis. *Nephrology* 2017; 21(5): 59–64]. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-5-59-64>
4. Уварова ЕВ, Батырова ЗК, Кумыкова ЗХ и др. Микробиоценоз и локальный иммунитет слизистой оболочки влагалища у девочек в раннем детстве: норма и патология. *Доктор.Ру* 2017; 132(3): 59–65 [Uvarova EV, Batyrova ZK, Kumukova ZH et al. The Microbiocenosis and local immunity of the mucous membrane of the vagina in girls in early childhood: norm and pathology. *Doctor.Ru* 2017; 132(3): 59–65]
5. Батырова ЗК, Уварова ЕВ, Латыпова НХ и др. Клинические и микробиологические особенности вульвовагинита у девочек дошкольного возраста, возможности диагностики на ранних этапах развития. *Фарматека* 2015; 12(305) [Batyrova ZK, Uvarova EV, Latypova NKh i dr. Klinicheskie i mikrobiologicheskie osobennosti vul'vovaginita u devochek doshkol'nogo vozrasta, vozmozhnosti diagnostiki na rannikh etapakh razvitiya. *Farmateka* 2015; 12(305)]
6. Кохреидзе НА, Кутушева ГФ. Проблемные аспекты диагностики и терапии вульвовагинита у девочек. *Репродуктивное здоровье детей и подростков* 2013; 49(2): 30–36 [Kukhreizde NA, Kutusheva GF. Problematic aspects of diagnosis and therapy of vulvovaginitis. *Reproductive health of children and adolescents* 2013; 49(2): 30–36]
7. Гордиенко АИ. Показатели эндотоксического иммунитета у здоровых людей с различной базовой концентрацией С-реактивного белка в крови. *Патогенез* 2016; 14(13): 65–70 [Gordienko AI. Indicators of endotoxin immunity in healthy people with different basic concentrations of C-reactive protein in the blood. *Pathogenesis* 2016; 14(13): 65–70]
8. Хмелевской ВИ, Провоторов ВЯ, Киселёва ВВ, Девянин ОА. Альфа-интерферон в клинической практике. *Рациональная фармакотерапия* 2014; (5): 34–35. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2014-0-5-34-38> [Khmelevskoy VI, Provotorov VYa, Kiseleva VV, Devyanin OA. Interferon alpha in clinical practice. *Rational pharmacotherapy* 2014; (5): 34–35. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2014-0-5-34-38>]
9. Хаитов РМ. Иммунология [Электронный ресурс] ГЭОТАР-Медиа, М., 2016, 496 [Khaitov RM, Immunology [Electronic resource] GEOTAR-Media, M., 2016, 496]

Сведения об авторах:

Проф. Летилов Гаджи Муталибович, д-р мед. наук 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства

здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии ФПК и ППС, заведующий. Тел.: 8 909-438-11-13, E-mail: gmletifov@yandex.ru. ORCID iD0000-0002-5094-7599
Prof. Gadgy M. Letifov, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 344022, Russia, Rostov-on-don, the lane Nakhichevan, 29, Federal state budgetary educational institution of higher professional education "Rostov state medical University" Ministry of healthcare of the Russian Federation, head of the department of pediatrics, phone: 89094381113, E-mail: gmletifov@yandex.ru ORCID iD0000-0002-5094-7599

Доц. Чеботарева Юлия Юрьевна, д-р мед. наук
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии №2. Тел.: 8 928-100-60-55, E-mail: chebotarevajulia@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9609-0917>
Associate Professor Julia Ju. Chebotareva, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 344022, Russia, Rostov-on-Don, the lane Nakhichevan, 29, Federal state budgetary educational institution of

higher professional education "Rostov state medical University" Ministry of healthcare of the Russian Federation, the department of obstetrics and gynecology, associate Professor, Phone: 89281006055, E-mail: chebotarevajulia@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9609-0917>

Костоева Зарета Абасовна, канд. мед. наук
366130, г. Назрань, Республика Ингушетия, ГБУ «Центр охраны материнства и детства», врач-акушер-гинеколог. Тел.: 8 928-096-56-06, E-mail: kostoeva.zareta@yandex.ru
Zareta Kostoyeva A., MD, PhD
Affiliations: 366130. Russia, Ingushetia, Nazran, GBU "Center of protection of motherhood and childhood," Phone: 8 928-096-56-06, E-mail: kostoeva.zareta@yandex.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 26.12.2018

Принята в печать: 26.02.2019

Article received: 26.12.2018

Accepted for publication: 26.02.2019

© Ю.Ю. Чеботарева, Г.М. Летифов, Е.Г. Горбань, З.А. Костоева, 2019

УДК 616.5-005.8 : 612.018-053.6

Для цитирования: Чеботарева Ю.Ю.*, Летифов Г.М., Горбань Е.Г., Костоева З.А. Особенности гормонального профиля у девушек-подростков с инфекциями мочевыделительной системы. Нефрология 2019; 23 (3): 54–58. DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-3-54-58

For citation: Chebotareva Yu.Yu., Letifov H.M., Gorban E.G., Kostoeva Z.A. Some features of hormonal profile in adolescent girls with urinary tract infections. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (3): 54–58 (In Rus.). DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-3-54-58

Ю.Ю. Чеботарева^{1}, Г.М. Летифов², Е.Г. Горбань², З.А. Костоева³*

ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНОГО ПРОФИЛЯ У ДЕВУШЕК-ПОДРОСТКОВ С ИНФЕКЦИЯМИ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

¹Кафедра акушерства и гинекологии №2, ²кафедра педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, Россия; ³Центр охраны материнства и детства, г. Назрань, Республика Ингушетия, Россия

Yu.Yu. Chebotareva^{1}, H.M. Letifov², E.G. Gorban², Z.A. Kostoeva³*

SOME FEATURES OF HORMONAL PROFILE IN ADOLESCENT GIRLS WITH URINARY TRACT INFECTIONS

¹Department of obstetrics and gynecology, ²Department of pediatrics, Rostov state medical University, Rostov-on-Don, Russia, ³Center of protection of motherhood and childhood, Nazran, Ingushetia, Russia

РЕФЕРАТ

В настоящее время у девушек-подростков с рецидивирующей инфекцией мочевых путей отмечается высокая частота репродуктивных нарушений. **ЦЕЛЬ:** изучить особенности гормонального профиля девушек-подростков с инфекциями мочевыделительной системы в зависимости от частоты рецидивов. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Были обследованы 156 девушек-подростков в возрасте от 15 до 17 лет 11 мес 29 дней, из них 1-я группа (n=41) – пациентки с острой инфекцией мочевых путей; 2-я группа (n=43) – с редкими рецидивами хронической инфекции мочевых путей; 3-я группа (n=42) – с частыми рецидивами инфекции мочевых путей (4 раза в год и более); 4-я группа (n=30) – практически здоровые девушки аналогичного возраста без инфекции мочевых путей. Изучали концентрации гонадотропных (лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, пролактин) и стероидных (эстрадиол, тестостерон, дегидроэпиандростерон-сульфат, кортизол) гормонов. Все исследования проводили на 5–7-й день менструального цикла, прогестерона – на 22–24-й день путем иммуноферментного анализа. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У пациенток 3-й группы с часто рецидивирующей ИМП в сравнении с пациентками 1-й и 2-й групп выявлено достоверное повышение уровней лютеинизирующего гормона, тестостерона, кортизола, дегидроэпиандростерон-сульфата при снижении концентрации эстрадиола. Уровни прогестерона, определяемые на 22–24-й день от начала менструации, у пациенток с частыми рецидивами ИМП были значительно ниже, чем у пациенток 1-, 2-, 3-й и контрольной групп. У пациенток с острой ИМП при наличии овуляторного цикла гормональный статус был аналогичным с группой контроля. При этом в условиях ановуляции отмечалось повышение лютеинизирующего гормона, кортизола на фоне тенденции к снижению фолликулостимулирующего гормона. У пациенток 2-й группы с редкими рецидивами ИМП при наличии овуляторного цикла гормональный статус был аналогичным с группой контроля (p>0,1), в условиях ановуляции в сравнении с контролем отмечалось достоверное повышение кортизола и лютеинизирующего гормона. У 90,5 % пациенток 3-й группы с частыми рецидивами ИМП овуляторных циклов не было. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** У девушек-подростков с частыми рецидивами ИМП имеются выраженные нарушения гормонального статуса в виде гипопрогестеронемии, повышения уровня кортизола и тестостерона. В основе развития репродуктивных нарушений лежит формирование хронической ановуляции, что требует проведения патогенетической коррекции.

Ключевые слова: инфекция мочевых путей, подростки, гормональный статус

ABSTRACT

BACKGROUND. Currently, adolescent girls with recurrent urinary tract infection (UTI) have a high incidence of reproductive disorders. **THE AIM:** to study the features of the hormonal profile of adolescent girls with urinary tract infections, depending on the frequency of relapses. **PATIENTS AND METHODS.** A prospective controlled randomized study was conducted in 156 adolescent girls aged 15–17 years and 11 months 29 days, including 1 group (n=41) – patients with acute urinary tract infection; 2 group (n=43) – with rare relapses of chronic urinary tract infection; 3 group (n=42) – with frequent recurrence of urinary tract infection; 4 group (n=30) – healthy girls of similar age without urinary tract infection. The concentrations of gonadotropic (luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, prolactin) and steroid (estradiol, testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, cortisol) hormones were studied. All studies were performed on the 5–7 day of the menstrual cycle, progesterone – on the 22–24 day by enzyme immunoassay. **RESULTS.** Patients of the 3rd group with often recurrent UTI, compared with patients of groups 1 and 2, showed a significant increase in the levels of luteinizing hormone, testosterone, cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate, with a decrease in estradiol concentrations. Progesterone levels determined on days 22–24 from the onset of

*Чеботарева Ю.Ю. 344058, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Плеханова, д. 116. Тел.: 8 928-100-60-55, E-mail: chebotarevajulia@inbox.ru <https://orcid.org/0000-0001-9609-0917>

menstruation in patients with frequent recurrences of UTI were significantly lower than in patients of the 1st, 2nd, 3rd, and control groups. In patients with acute UTI in the presence of the ovulatory cycle, the hormonal status was similar with the control group. At the same time, in terms of anovulation, an increase in luteinizing hormone, cortisol, was observed against the background of a tendency to a decrease in follicle-stimulating hormone. In patients of group 2 with rare recurrences of UTI in the presence of the ovulatory cycle, the hormonal status was similar with the control group ($p > 0.1$), in anovulation conditions, in comparison with the control, there was a significant increase in cortisol and luteinizing hormone. In 90.5% of patients of the 3rd group with frequent recurrences of UTI there was no ovulatory cycles. **CONCLUSION.** In adolescent girls with frequent relapses of UTI, there are marked disorders of hormonal status in the form of hypoprolactinemia, increase the level of cortisol and testosterone. The basis of the development of reproductive disorders is the formation of chronic anovulation, which requires a pathogenetic correction.

Keywords: urinary tract infection, adolescents, hormonal status

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время отмечается стабильное ухудшение соматического здоровья подрастающего поколения, что создает реальную угрозу реализации репродуктивной функции в дальнейшем [1]. Констатирована достоверная взаимосвязь между состоянием соматического и репродуктивного здоровья подростков, при этом показано неблагоприятное влияние на становление репродуктивной функции девушек-подростков с инфекциями мочевых путей (ИМП) [2]. Полагают, что при хроническом пиелонефрите в подростковом возрасте нарушается обмен веществ с изменением концентрации циркулирующих гормонов и/или нарушением воздействия гормонов на ткани-мишени [3]. Отчетливые сдвиги отмечаются в функционировании гонадотропного и стероидного гормонального статуса [4]. Учитывая, что андрогены оказывают нефротропное действие, не исключают и их опосредованное повышение при обострении хронического пиелонефрита (ХП) [2, 5, 6]. Стероиды влияют не только на эпителиальные клетки и микробиоценоз, но и на структуры, определяющие функции мочевого пузыря, обладают антиоксидантными свойствами [1]. Отмечают, что в периоде полового созревания происходит хронизация ИМП, и выявляются пациентки с частыми рецидивами, более 3 раз за год [2].

Цель исследования: изучить особенности гормонального профиля девушек-подростков с инфекциями мочевыделительной системы в зависимости от частоты рецидивов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проспективное исследование проведено в период 2017–2018 гг. на базах детского нефрологического отделения МБУЗ «Городская больница № 20 г. Ростова-на-Дону», кабинета акушера-гинеколога МБУЗ «Детская городская поликлиника № 45 г. Ростова-на-Дону». Было обследовано 156 девушек-подростков в возрасте от 15 до 17 лет 11 мес 29 дней, из них 1-я группа ($n=41$) – пациент-

ки с острой ИМП (оИМП); 2-я группа ($n=43$) – с редкими рецидивами хронической ИМП (хИМП); 3-я группа ($n=42$) – с частыми рецидивами ИМП (4 раза в год и более) (рИМП); 4-я группа ($n=30$) – практически здоровые девушки аналогичного возраста. Критерии включения в исследование: установленный диагноз острой или хронической ИМП; подростковый возраст 15–17 лет 11 мес 29 дней, с момента менархе не менее 3 лет; *virgo*; отсутствие другой соматической патологии; наличие информированного согласия пациенток всех групп и их родителей. Диагноз ИМП был подтвержден результатами клинико-лабораторного и инструментального обследования. С учетом характера менструального цикла, на основании определения концентрации прогестерона во 2-й фазе менструального цикла, были выделены следующие подгруппы: 1А ($n=20$) – пациентки с острой ИМП и овуляторным менструальным циклом (оИМП+ОВ); 1Б ($n=21$) – с острой ИМП и ановуляторным менструальным циклом (оИМП+АНОВ); 2А ($n=22$) – с хИМП с редкими рецидивами и овуляторным менструальным циклом (хИМП+ОВ); 2Б ($n=21$) – с хИМП с редкими рецидивами и ановуляторным менструальным циклом (хИМП+АНОВ); 3А ($n=4$) – с рИМП и овуляторным менструальным циклом (рИМП+АНОВ); 3Б ($n=38$) – пациентки с рИМП и ановуляторным менструальным циклом (рИМП+АНОВ).

Определение концентраций гонадотропных (ЛГ, ФСГ, пролактин, ПРЛ) и стероидных гормонов (эстрадиол, E_2 , тестостерон, ДЭГА-С, кортизол) проведено на 5–7-й день менструального цикла, прогестерона – на 22–24 день путем иммуноферментного анализа (ИФА). Использовали тест-системы ООО «Вектор-Бест», РФ. Забор крови для гормонального обследования проводили между 08.30–09.30 натощак. Полученная информация о содержании прогестерона послужила обоснованием для выделения групп пациенток с учетом овуляции и ановуляции (при концентрации прогестерона менее 15 нмоль/л – ановуляция) (см. выше).

Статистический анализ выполнен с использованием лицензионных пакетов прикладной программы «SPSS Statistics 17,0 for Windows» («SPSS Inc IBM Company», США). Определяли среднее значение (M), стандартную ошибку среднего (m), объем выборки (n). Проверка распределения исходных переменных на нормальность проведена с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Проверка гипотез о равенстве двух средних при нормальном распределении проведена с помощью t-критерия Стьюдента, для переменных с распределением, отличным от нормального, – с помощью U-критерия Манна–Уитни. Достоверность различий относительных величин оценивали с использованием критерия χ^2 . Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Особенности гормонального профиля в обследуемых группах представлены в табл. 1.

Представленные в табл. 1 данные свидетельствовали, что у пациенток 3-й группы с часто рецидивирующей ИМП в сравнении с пациентками

1-й и 2-й групп выявлено достоверное повышение уровней ЛГ, тестостерона, кортизола, ДГЭА-С, при снижении концентраций ПРЛ, E_2 ($p < 0,05$).

Уровни прогестерона, определяемые на 22–24-й день от начала менструации, у пациенток с частыми рецидивами ИМП были значимо ниже, чем у пациенток 1-, 2-, 3-й и контрольной групп ($29,4 \pm 5,2$; $30,1 \pm 9,3$ $9,1 \pm 0,2$; $37,5 \pm 7,2$ моль/л соответственно) ($p < 0,05$).

Изучение содержания прогестерона на 22–24-й день менструального цикла позволило выделить у девушек-подростков с различными вариантами течения ИМП клинические группы с овуляцией и без овуляции. Дифференцированное изучение особенности гормонального статуса с учетом характера менструального цикла позволило отметить значимые различия у больных с острым течением заболевания в зависимости от наличия или отсутствия овуляции (табл. 2).

Отмечено, что у пациенток с оИМП при наличии овуляторного цикла гормональный статус был аналогичным с группой контроля ($p > 0,1$). При этом в условиях ановуляции отмечалось повышение ЛГ, кортизола на фоне тенденции к снижению

Таблица 1 / Table 1

Гормональный профиль у пациенток обследованных групп (M±m)

The hormonal profile of examined patients (M±m)

Показатель	1-я группа оИМП, n= 41	2-я группа хИМП, n= 43	3-я группа рИМП, n= 42	Контроль
ЛГ, МЕ/л,	$2,4 \pm 0,5^*$	$6,1 \pm 0,2^*$	$11,0 \pm 0,2^*$	$5,3 \pm 0,3$
ФСГ, МЕ/л	$2,6 \pm 0,2^*$	$5,2 \pm 0,2$	$4,7 \pm 0,3$	$5,5 \pm 0,2$
ПРЛ, мМЕ/л	$498,7 \pm 74,4^{* \wedge}$	$205,5 \pm 45,4$	$96,4 \pm 11,2^*$	$345,5 \pm 43,4$
Тестостерон, нмоль/л	$1,56 \pm 0,34$	$1,38 \pm 0,19$	$4,3 \pm 0,17^{* ** \wedge}$	$1,35 \pm 0,08$
Кортизол, нмоль/л	$250,0 \pm 47,4$	$378 \pm 25,7$	$807,0 \pm 12,3^{* **}$	$234,7 \pm 23,4$
E_2 , пг/л	$272,3 \pm 33,6^*$	$167 \pm 36,1$	$92,1 \pm 16,8^{* ** \wedge}$	$177,9 \pm 22,1$
ДГЭА-С, мкмоль/л	$3,9 \pm 0,3$	$3,9 \pm 0,5$	$7,9 \pm 0,3^{* ** \wedge}$	$3,4 \pm 0,3$

$p < 0,05$ * р к контролю, ** p^{3-2} , $^{\wedge}$ p^{3-1}

Таблица 2 / Table 2

Гормональный профиль у пациенток с острой ИМП в зависимости от характера менструального цикла (M±m)

The hormonal profile of patients with acute UTI depending on the nature of the menstrual cycle (M±m)

Показатель	1А подгруппа оИМП+ОВ, n=20	1Б подгруппа оИМП+АНОВ, n=21	Контроль
ЛГ, МЕ/л,	$6,1 \pm 0,2$	$10,4 \pm 0,06^{* \wedge}$	$5,3 \pm 0,3$
ФСГ, МЕ/л	$6,3 \pm 0,16$	$3,3 \pm 0,06^{* \wedge}$	$5,5 \pm 0,2$
ПРЛ, мМЕ/л	$352,9 \pm 22,14$	$379,2 \pm 19,92$	$345,5 \pm 43,4$
Прогестерон, нмоль/л на 22–24-й день м.цикла	$31,2 \pm 4,12$	$14,5 \pm 3,7^{* \wedge}$	$37,5 \pm 7,2$
Тестостерон, нмоль/л	$1,2 \pm 0,05$	$1,57 \pm 0,024$	$1,11 \pm 0,016$
Кортизол, нмоль/л	$262,0 \pm 24,39$	$448,1 \pm 21,52^{* \wedge}$	$266,2 \pm 32,5$
E_2 , пг/л	$213,2 \pm 14,43$	$210,1 \pm 12,39$	$179,2 \pm 11,93$
ДГЭА-С, мкмоль/л	$3,9 \pm 1,0$	$4,1 \pm 1,0$	$3,4 \pm 0,3$

$p < 0,05$; * р к контролю, $^{\wedge}$ p^{1a-16}

ФСГ ($p < 0,05$). В табл. 3 представлены особенности гормонального статуса пациенток 3-й группы с редкими рецидивами ИМП в зависимости от наличия или отсутствия овуляции.

У пациенток 2-й группы с редкими рецидивами ИМП при наличии овуляторного цикла гормональный статус был аналогичным с группой контроля ($p > 0,1$), в условиях ановуляции в сравнении с контролем отмечалось достоверное повышение кортизола и ЛГ ($p < 0,05$).

Поскольку у 90,5 % пациенток 3-й группы с частыми рецидивами ИМП овуляторных циклов не было, мы не выделили группу с овуляцией. Малая выборка не повлияла бы на полученные результаты. Поэтому гормональный профиль данной когорты пациенток отражает табл. 1 (см. выше).

ОБСУЖДЕНИЕ

У девушек-подростков с частыми рецидивами ИМП выявлены статистически значимые изменения гормонального профиля, в основе которых лежит ановуляция. Хотелось бы отметить, что в данной когорте пациенток имело место увеличение концентраций ЛГ, кортизола, тестостерона, ДЭГА-С на фоне снижения уровней E_2 , кортизола. Поэтому девушек-подростков с персистенцией ИМП следует отнести к группе риска по формированию СПКЯ, как мы уже отмечали, метаболического синдрома [2, 3]. Полагают, что нормальное функционирование репродуктивной системы влияет на адаптационные возможности организма девушки-подростка [6, 7]. Отмечают, что у пациенток с овуляторными циклами активность ИМП значительно ниже [3, 4].

При наличии у пациенток ановуляторных циклов как при остром, так и при редко рецидивирующем течении хронической ИМП выявлено повышение глюкокортикоидной активности. Так, у

пациенток 1-й группы с острым течением ИМП при наличии выраженной эндогенной интоксикации и высокой активности патологического процесса имели место ановуляторные циклы со значительным и увеличением уровня кортизола. Механизм связан с тем, что при наличии адекватного функционирования репродуктивной системы (2-фазный менструальный цикл, нормоэстрогенения) адаптационные возможности организма у девушек выше [7]. Следует отметить, что у пациенток с овуляторными циклами, о чем свидетельствовал адекватный уровень прогестерона во 2-й фазе цикла, выраженность клинико-лабораторных проявлений острой ИМП была значительно ниже. Уровни прогестерона, определяемые на 21–24-й день от начала менструации у девушек с хроническим течением ИМП, свидетельствовали, что рецидивы отмечаются чаще при ановуляторном характере менструального цикла.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что при частых рецидивах ИМП отмечается дисрегуляция незрелой репродуктивной системы девушек-подростков, что, в свою очередь, поддерживает снижение резистентности организма, нарушение адаптационных реакций и рецидивирование хронического микробно-воспалительного процесса в мочевыделительной системе. Выявленное повышение уровня тестостерона у пациенток с частыми рецидивами ИМП настораживает в плане риска развития симптома поликистозных яичников [5]. Можно полагать, что ановуляторные циклы, нарушение гормонального профиля являются высокими факторами риска рецидивирования ИМП в подростковом возрасте.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У девушек-подростков с частыми рецидивами ИМП имеются выраженные нарушения гормо-

Таблица 3 / Table 3

Гормональный профиль у пациенток 2-й группы в зависимости от характера менструального цикла ($M \pm m$)

The hormonal profile of patients 2 group depending on the nature of the menstrual cycle ($M \pm m$)

Показатель	2А подгруппа хИМП+ОВ (n=22)	2Б подгруппа хИМП+АОВ (n=21)	Контроль
ЛГ, МЕ/л,	5,6±0,22	11,4±0,06*^	5,3±0,3
ФСГ, МЕ/л	5,8±0,16	5,3±0,06	5,5±0,2
ПРЛ, мМЕ/л	252,2±28,14	279±19,92	345,5±43,4
Прогестерон нмоль/л на 22–24-й день м.цикла	37,5±6,42	13,8±0,8* ^	37,5±7,2
Тестостерон, нмоль/л	2,52 ± 0,11	2,25 ± 0,22	1,11±0,016
Кортизол, нмоль/л	263,1±31,4	422,1±24,8* ^	266,2 ± 32,5
E_2 , пг/л	180,4±12,1	176,3 ± 13,37	179,2±11,93
ДГЭА, мкмоль/л	3,400,05	3,44±0,3	3,4±0,3

$p < 0,05$; * p к контролю, ^ p_{2a-2b}

нального статуса в виде гипопрогестеронемии, повышения уровня кортизола и тестостерона. В основе развития репродуктивных нарушений лежит развитие хронической ановуляции, что требует проведения патогенетической коррекции.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Радзинский ВЕ. Акушерская агрессия. в.2.0. Изд-во журнала Status Praesens, М., 2017; 45–68 [Radzinsky VE. Obstetric aggression. v.2.0. Publishing house of the magazine Status Praesens, M., 2017; 45–68]
2. Летифов ГМ, Чеботарева ЮЮ, Горбань ЕГ, Костоева ЗА. Особенности физического и полового развития девушек-подростков с рецидивирующими инфекциями мочевыделительной системы. *Нефрология* 2018; 22(5): 77–82 [Letifov GM, Chebotareva JuJu, Gorban EG, Kostoeva ZA. Physical and sexual development of adolescent girls with recurrent urinary tract infections. *Nephrology* 2018; 22(5): 77–82]
3. Летифов ГМ, Чеботарева ЮЮ, Колодяжная ЕГ. Особенности формирования репродуктивной системы и гормонального статуса у девушек 16–18 лет, страдающих хроническим пиелонефритом. *Нефрология* 2014; 18 (5): 59–62 [Letifov GM, Chebotareva JuJu, Kolodyazhnaya EG. Features of formation of the reproductive system and hormonal status in women aged 16–18 years, suffering from chronic pyelonephritis. *Nephrology* 2014; 18 (5): 59–62]
4. Чеботарева ЮЮ, Колодяжная ЕГ, Летифов ГМ. Особенности развития репродуктивной системы при хроническом пиелонефрите у девушек-подростков. *Кубанский научный медицинский вестник* 2014; 144(2): 126–129 [Chebotareva Yu, Kolodyazhnaya EG, Letifov GM. Features of development of the reproductive system in chronic pyelonephritis in adolescent girls. *Kuban scientific medical Herald* 2014; 144(2): 126–129]
5. Чеботарева ЮЮ. Механизмы формирования синдрома поликистозных яичников в периоде полового созревания, клиническое течение, профилактика и лечение. *Международный эндокринологический журнал* 2011; 38 (6): 105–114 [Chebotareva Yu Yu. Mechanisms of polycystic ovary syndrome formation in puberty, clinical course, prevention and treatment. *International endocrinology journal* 2011; 38 (6): 105–114]
6. Колодяжная ЕГ, Чеботарева ЮЮ, Летифов ГМ. К вопросу о этиопатогенезе развития репродуктивных нарушений на фоне хронического пиелонефрита у девочек-подростков (обзор литературы). *Медицинский вестник Юга России* 2014; 3: 43–46 [Kolodyazhnaya EG, Chebotareva YuYu, Letifov GM. To the issue of the pathogenesis of reproductive disorders on the background of chronic pyelonephritis in adolescent girls (literature review). *The Medical Bulletin of the South of Russia* 2014; 3: 43–46]
7. Елесина ИГ, Чеботарева ЮЮ. Современные аспекты регуляции менструального цикла в периоде полового созревания. *Проблемы женского здоровья* 2014; 9(1): 52–57 [Elesina IG, Chebotareva YuYu. Modern aspects of regulation menstrual cycle during puberty. *Women health issues* 2014; 9(1): 52–57]

Сведения об авторах:

Доц. Чеботарева Юлия Юрьевна, д-р мед. наук 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии №2. Тел.: 8 928-100-60-55, E-mail: chebotarevajulia@inbox.ru. <https://orcid.org/0000-0001-9609-0917>

Julia Ju. Chebotareva, MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 344022, Russia, Rostov-on-don, the lane Nakhichevan, 29. Federal state budgetary educational institution of higher professional education "Rostov state medical University" Ministry of healthcare of the Russian Federation, the department of obstetrics and gynecology, associate Professor, Phone: 8 928-100-60-55, E-mail: chebotarevajulia@inbox.ru <https://orcid.org/0000-0001-9609-0917>

Проф. Летифов Гаджи Муталибович, д-р мед. наук

344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии ФПК и ППС, заведующий. Тел.: 8 909-438-11-13, E-mail: gmletifov@yandex.ru, ORCID iD0000-0002-5094-7599

Prof. Gadgy M. Letifov, MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 344022, Russia, Rostov-on-don, the lane Nakhichevan, 29, Federal state budgetary educational institution of higher professional education "Rostov state medical University" Ministry of healthcare of the Russian Federation, head of the department of pediatrics, phone: 89094381113, E-mail: gmletifov@yandex.ru ORCID iD0000-0002-5094-7599

Горбань Елена Геннадьевна

344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии ФПК и ППС, аспирант; Клинико-диагностический центр «Здоровье», врач педиатр. Тел.: 8 908-186-47-32, E-mail: elenakoshe4ka@rambler.ru

Postgraduate student Elena G. Gorban, MD

344022, Russia, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevansky Lane, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Rostov State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Pediatrics, FPC and PPS; Clinical and diagnostic center "Health", pediatrician. Тел.: 8 908-186-47-32, E-mail: elenakoshe4ka@rambler.ru

Костоева Зарета Абасовна, канд. мед. наук

366130, Россия, Республика Ингушетия, г. Назрань, ГБУ «Центр охраны материнства и детства», врач-акушер-гинеколог. Тел.: 8 928-096-56-06, E-mail: kostoeva.zareta@yandex.ru

Zareta A. Kostoyeva, MD, PhD

Affiliations: GBU "Center of protection of motherhood and childhood", 366130. Nazran, Ingushetia. Phone: 8 928-096-56-06, E-mail: kostoeva.zareta@yandex.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 13.01.2019

Принята в печать: 26.02.2019

Article received: 13.01.2019

Accepted for publication: 26.02.2019

© А.М. Мамбетова, А.М. Инарокова, Н.Н. Шабалова, Д.В. Бижева, М.К. Мокаева, А.Л. Нагацуева, А.Т. Махиева, 2019

УДК [616.6-007 : 615.355] : 616.61-036.12-053.2

Для цитирования: Мамбетова А.М., Инарокова А.М., Шабалова Н.Н., Бижева Д.В., Мокаева М.К., Нагацуева А.Л., Махиева А.Т. Оценка влияния нефропротективной терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента на течение хронической болезни почек у детей с врожденными пороками развития органов мочевой системы. Нефрология 2019; 23 (3): 59–64. DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-3-59-64

For citation: Mambetova A.M., Inarokova A.M., Shabalova N.N., Bizheva D.V., Mokaeva M.K., Nagatsueva A.L., Makeeva A.T. Nephroprotective therapy with angiotensin converting enzyme inhibitors effect evaluation on the course of chronic kidney disease in children with urinary system congenital malformations. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (3): 59–64 (In Rus.). DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-3-59-64

А.М. Мамбетова^{1}, А.М. Инарокова¹, Н.Н. Шабалова², Д.В. Бижева¹,
М.К. Мокаева¹, А.Л. Нагацуева¹, А.Т. Махиева¹*

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НЕФРОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА НА ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ ОРГАНОВ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ

¹Кафедра общей врачебной практики, геронтологии, общественного здоровья и здравоохранения, Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, г. Нальчик, Кабардино-Балкарская Республика, Россия; ²кафедра патологической физиологии, Санкт-Петербургский государственный медицинский педиатрический университет, Россия

*A.M. Mambetova¹, A.M. Inarokova¹, N.N. Shabalova², D.V. Bizheva¹,
M.K. Mokaeva¹, A.L. Nagatsueva¹, A.T. Makeeva¹*

NEPHROPROTECTIVE THERAPY WITH ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITORS EFFECT EVALUATION ON THE COURSE OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN CHILDREN WITH URINARY SYSTEM CONGENITAL MALFORMATIONS

¹Department of general practice, gerontology, public health and the health, Kabardino-Balkar state University after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia; ²Department of pathological physiology, Saint-Petersburg state pediatric medical university, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ. Оценить влияние терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) на течение хронической болезни почек (ХБП) у детей с врожденными пороками развития органов мочевой системы. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 119 больных с ВПР ОМС в возрасте от 3 до 18 лет. Контрольная группа – 10 клинически здоровых детей. Выделены 3 группы: I – 55 детей с врожденным пузырно-мочеточниковым рефлюксом, II – 34 ребенка с врожденным гидронефрозом, III – 30 детей с другими формами дизэмбриогенеза ОМС. Терапия иАПФ «Энап», («КРКА», Словения) проведена на протяжении 6 мес (дети до 14 лет в дозе 0,2 мг/кг/24 ч в 1 приём, подростки – 5–10 мг/24 ч в 1 приём). Результаты терапии оценивали по клиническим данным, данным суточного мониторирования артериального давления (АД), определения функции почек, концентрации ренина, альдостерона плазмы. Продукцию ренина и альдостерона определяли в плазме крови (в положении лежа) иммуноферментным методом. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** На фоне лечения и АПФ у всех детей имела место стабилизация АД, выявлено улучшение функций почек. У больных с АГ отмечено достоверное снижение концентрации ренина. Терапия иАПФ приводит к нормализации концентрации альдостерона как у больных с АГ, так и без нее. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Проведенный анализ течения ХБП у больных с ВПР ОМС на фоне терапии и АПФ демонстрирует основные аспекты антифиброзирующего действия фармакологической блокады ренин-альдостероновой системы и АПФ.

Ключевые слова: врожденные пороки, хроническая болезнь почек, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

ABSTRACT

THE AIM: to evaluate the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) therapy on the course of chronic kidney disease (CKD) in children with urinary system congenital malformations. **PATIENTS AND METHODS.** 119 patients with urinary system congenital malformations aged 3 to 18 years were examined. A control group of 10 clinically healthy children. There were

*Мамбетова А.М. 360000, Россия, г. Нальчик, ул.Головки, д. 7. Кабардино-Балкарский государственный университет, кафедра общей врачебной практики, геронтологии, общественного здоровья и здравоохранения, Тел.: (8662) 42-11-86, +7 (905) 439-11-90, E-mail: amm-0007@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0378-0754>

3 groups: I – 55 children with congenital vesicoureteral reflex, II – 34 children with congenital hydronephrosis, III – 30 children with other forms of urinary systems dysembryogenesis. ACEI therapy "Enap" ("KRKA", Slovenia), held for 6 months (children up to 14 years at a dose of 0.2 mg/kg/24 h in 1 reception, adolescents 5–10 mg/24 h in 1 reception). **RESULTS.** were evaluated according to clinical data, according to the daily monitoring of blood pressure (BP), renal function, renin concentration, plasma aldosterone. Renin and aldosterone production was determined in blood plasma (lying down) by enzyme immunoassay. Results. During ACEI treatment in all children there was stabilization of BP, renal function improvement. Patients with hypertension showed a significant decrease in the concentration of renin. ACEI therapy leads to normalization of aldosterone concentration in patients with hypertension and without hypertension. **CONCLUSION.** The analysis of the course of CKD in patients with US CM on the background of ACEI therapy demonstrates the main aspects of the anti-fibrotic action of the pharmacological blockade of the renin-aldosterone ACEI system.

Keywords: congenital malformations, CKD, angiotensin-converting enzyme inhibitor

ВВЕДЕНИЕ

В детской популяции врождённые пороки развития органов мочевой системы (ВПР ОМС) занимают в структуре терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН) одно из ведущих мест и являются в 48 % случаев причиной развития хронической болезни почек (ХБП) [1, 2].

К современным принципам нефропротективной терапии при ХБП относят воздействие на общие неиммунные механизмы прогрессирования ХБП и имеют цель замедления ремоделирования тубулоинтерстициальной ткани почек и эндотелия почечных сосудов [3, 4]. Общим патофизиологическим звеном воздействия факторов, которые способствуют склерозированию почечной ткани, являются активация системной и почечной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [3, 5–7].

В настоящее время доказан нефропротективный эффект препаратов из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) [8, 9].

В педиатрической практике исследования эффекта терапии иАПФ у пациентов с ХБП немногочисленны.

Цель: оценка влияния терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента на течение хронической болезни почек у детей с ВПР ОМС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 119 больных с врождёнными пороками развития ОМС в возрасте от 3 до 18 лет, из них 55 детей с врождённым пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР), 34 ребенка с гидронефрозом и уретерогидронефрозом врожденного генеза, 30 детей с другими формами дизэмбриогенеза ОМС (11 больных с агенезией почки, 14 – с гипоплазией, 5 детей с тазовой дистопией). Контрольную группу составили 10 клинически здоровых детей соответствующего

возраста. Клиническое обследование проводилось с 2012 по 2017 г. в детском нефрологическом стационаре городской клинической больницы №1 г. Нальчика.

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

Расчет величины скорости клубочковой фильтрации (СКФ) производился по формуле Шварца. СМАД проводилось на аппарате BP Lab 2.0. a20W. Артериальное давление (АД) измерялось 1 раз в 30 мин в дневное время и 1 раз в 45 мин в ночное время. При анализе оценивали средние значения АД, индексы времени, суточный индекс АД. За АГ приняты значения АД выше 95-го перцентиля для длины тела ребёнка.

Терапия иАПФ («Энап», «КРКА», Словения, МНН-Enalapril) проведена на протяжении 6 мес (дети до 14 лет – в дозе 0,2 мг/кг/24 ч в 1 приём, подростки – 5–10 мг/24 ч в 1 приём). Результаты проводимой терапии оценивали на основании клинических данных, по данным СМАД, определения показателей функционального состояния почек, концентрации ренина, альдостерона плазмы. Продукцию ренина и альдостерона определяли в плазме крови (в положении лежа) иммуноферментным методом.

Статистический анализ выполнен при помощи пакета прикладных статистических программ «Statistica 5.77» («StatSoft Inc», США). Данные представлены как частоты и проценты для категориальных и среднего арифметического $\pm$ стандартная ошибка среднего значения для непрерывных показателей. Статистическую значимость

различий двух средних определяли с помощью t-критерия Стьюдента; частот – χ^2 -критерия Пирсона. Оценку силы взаимосвязи между количественными признаками проводили с помощью коэффициента корреляции (r) Пирсона. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно нашим данным, среди больных группы I преобладают девочки, в группе II – мальчики, в группе III – лица женского и мужского пола распределены равномерно (табл. 1). Двусторонний и/или сочетанный порок ОМС выявлен у 50 больных в 42 % случаев. Частота вторичных осложнений у больных с ВПР ОМС зависит от наличия обструктивного синдрома. Среди детей с врожденным пузырно-мочеточниковым рефлюксом и гидронефрозом (группы I и II) чаще диагностированы склеротические изменения в почечной паренхиме и артериальная гипертензия.

По данным литературы, у детей с ВПР ОМС

в 47 % случаев уже в возрастном диапазоне 3–11 лет диагностируется снижение СКФ [1, 2]. В нашем исследовании снижение СКФ установлено у 42 % детей с врожденными пороками ОМС, при обструктивных видах порока (группы I и II) снижение клубочковой фильтрации диагностировано в 1,5 раза чаще (табл. 2). Вместе с тем, необходимо отметить снижение отдельных канальцевых функций почек (концентрационной и ацидогенеза) во всех группах больных у значительного большинства детей (73–88 %). Во всех группах больных выявлены достоверные различия с контрольной группой в степени снижения СКФ, концентрационной функции, ацидогенеза (табл. 3).

Повышение концентрации ренина плазмы выявлено у 69,7 %, альдостерона – у 54,6 % больных. Результаты определения концентрации ренина и альдостерона соответственно выделенным группам представлены в табл. 4.

При оценке продукции ренина и альдостерона в зависимости от вида порока (см. табл. 4) установлено, что концентрация ренина и альдостеро-

Таблица 1 / Table 1

Клиническая характеристика детей соответственно выделенным группам Children clinical characteristics in accordance to the selected groups

Группы	Число детей (n)	Пол		С двусторонним и/или сочетанным пороком		С АГ		С нефросклерозом	
		м	ж						
I	55	20	35	26	47,3 %	17	30,9 %	24	43,6 %
II	34	24	10	15	44,1 %	12	35,3 %	12	35,3 %
III	30	12	18	9	30 %	7	23,3 %	9	30,0 %
Всего	119	67	52	50	42,0 %	35	29,4 %	45	37,8 %

Таблица 2 / Table 2

Частота нарушения парциальных функций почек соответственно группам The frequency of partial renal dysfunction according to groups

Показатели	Группа I, n=55		Группа II, n=34		Группа III, n=30	
	n	%	n	%	n	%
СКФ, < 60 мл/мин	1	1,8	2	5,9	0	0,0
СКФ, < 90 мл/мин	25	45,5	13	38,2	9	30,0
Концентрационная, < 1020 мг/мл	40	72,7	29	85,3	24	80,0
Снижение ацидогенеза, < 48 ммоль/с	42	76,4	30	88,2	23	76,7
Снижение аммионогенеза, < 35 ммоль/с	24	43,6	15	44,1	12	40,0

Таблица 3 / Table 3

Парциальные функции почек соответственно группам Partial renal function according to groups

Показатели	Группа I, n=55	Группа II, n=34	Группа III, n=30	Контрольная группа, n=10
СКФ, мл/мин	90,0±1,4**	91,5±2,3*	96,9±1,5*	118,0±2,1
Концентрационная функция	1016±0,56*	1014,9±1,1*	1018,8±1,1*	1020,8±0,5
Ацидогенез, ммоль/с	33,7±4,2**	25,2±5,0**	29,1±2,8**	50,8±0,93
Аммионогенез, ммоль/с	39,2±3,7	37,3±4,5	39,6±3,2	43,4±1,5

Различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

на во всех группах больных более высокая, чем в контрольной группе, и максимальна у детей с obstructивными видами. Достоверные различия с контрольной группой выявлены по содержанию ренина. Между группами по концентрации гормонов достоверные различия отсутствуют ($p>0,05$). Средней силы корреляция между уровнем ренина и альдостерона ($r = 0,6$, $p<0,05$) выявлена в группе I.

Гиперпродукция ренина в группах I и II имеет статистически значимую отрицательную корреляционную зависимость с уровнем СКФ ($r = -0,5$, $p<0,05$).

Для выявления связи ренина и альдостерона с развитием нефросклероза и артериальной гипертензией у больных с ВПР изучена концентрация гормонов и установлено, что у пациентов, имеющих эти признаки, регистрируются более высокие концентрации ренина (табл. 5). У больных с АГ и нефросклерозом выявлена положительная корре-

ляционная связь между ренином и альдостероном ($r=0,5$, $p<0,05$).

Анализ влияния терапии иАПФ (энап) на концентрацию ренина, альдостерона, скорость клубочковой фильтрации и состояние канальцевых функций представлен в табл. 6.

ОБСУЖДЕНИЕ

Активации РААС отводится основополагающая роль в инициализации процессов склерозирования почечной ткани, формировании АГ и нарушении функциональной способности почек. Высокие концентрации ангиотензина II способствуют прегломерулярной вазоконстрикции, снижению скорости клубочковой фильтрации. Последствием активации РААС является повышение артериального давления, приводящее к гиперперфузии оставшихся нефронов, продолжению склерозирования почечной паренхимы [3, 5].

Таблица 4 / Table 4

Концентрация ренина и альдостерона в плазме соответственно группам Plasma concentrations of renin and aldosterone according to the groups

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

Различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой: * $p<0,05$; ** $p<0,01$.

Таблица 5 / Table 5

Концентрация ренина и альдостерона в зависимости от наличия нефросклероза и артериальной гипертензии

Concentration of renin and aldosterone depending on the presence of nephrosclerosis and hypertension

Признак		Всего детей (n)	Ренин (нг/мл)	Альдостерон (пг/мл)
Нефросклероз	наличие	45	2,8±0,5*	211,4±19,9
	отсутствие	74	1,4±0,18	127,9±12,3
Артериальная гипертензия	наличие	35	4,4±0,7**	224,9±33,7
	отсутствие	84	1,6±0,2	139,2±12,8

Различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой: * $p<0,01$; ** $p<0,001$.

Таблица 6 / Table 6

Влияние терапии иАПФ на концентрацию ренина, альдостерона и парциальные функции почек у больных с ВПР ОМС при наличии или отсутствии артериальной гипертензии

Effect of ACEI therapy on the concentration of renin, aldosterone and partial renal function in patients with US CM in the presence or absence of hypertension

Показатели	С синдромом АГ до и после лечения (n=35)			Без синдрома АГ до и после лечения (n=25)			Контрольная группа (n=10)
	до	после	p	до	после	p	
Ренин, нг/мл	4,4±0,7***	2,6±0,4*	<0,05	2,0±0,2*	1,1±0,4*	>0,05	0,8±0,05
Альдостерон, пг/мл	224,9±33,7*	62,8±9,9	<0,001	211,6±26,3**	79,4±12,4	<0,001	81,3±14,3
СКФ, мл/мин	81,8±2,2***	99,0±2,9*	<0,001	99,3±2,6***	110,8±3,4**	<0,05	118,0±2,1
Концентрационная функция	1016,7±0,8**	1020,8±0,7	<0,01	1017,6±1,2	1019,9±0,9	>0,05	1020,8±0,5
Ацидогенез, ммоль/с	18,6±1,0***	33,2±2,2***	<0,001	20,9±2,1***	30,4±3,5***	<0,05	50,8±0,93
Аммоний-генез, ммоль/с	29,9±3,4**	45,9±2,8	<0,001	34,9±4,4**	46,1±4,4	<0,05	43,4±1,5

Различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой: * $p<0,01$; ** $p<0,001$.

Наряду с гемодинамическими эффектами РААС, имеет значение стимуляция ее медиаторами просклеротических биологически активных веществ: вазоактивных соединений с поражением эндотелия, факторов роста, эндотелийзависимого звена гемостаза, молекул клеточной адгезии, хемотаксических факторов [10].

Реализация фармакологического действия иАПФ осуществляется путем подавления активности РААС, блокада которой обеспечивает снижение системного и клубочкового давления, торможение склеротических изменений вследствие ингибирования выработки факторов роста [5, 9].

Нами показано, что стимуляция продукции ренина и/или альдостерона имеется у 63,7 % больных с ВПР ОМС, что свидетельствует, что у этой группы больных имеются условия для формирования АГ, склеротических изменений в почке и медленного снижения ее функций. Установлена статистически значимая отрицательная корреляционная зависимость СКФ с уровнем ренина, а у пациентов с АГ и нефросклерозом выявлены более высокие концентрации ренина ($p < 0,05$), что согласуется с представлениями большинства исследователей об участии ангиотензина II, стимулированного ренином в качестве центральных механизмов формирования артериальной гипертензии, нефросклероза и нарушения функций почек [3, 5, 10].

Коррекция артериальной гипертензии является важным механизмом нефропротекции. АГ является универсальным фактором риска снижения СКФ, адекватная медикаментозная коррекция артериальной гипертензии способствует замедлению развития и прогрессирования нефросклероза. По данным литературы, нормализация артериального давления у пациентов с ХБП уменьшает частоту исхода в терминальную почечную недостаточность, снижает сердечно-сосудистую смертность [11–13].

Нами показано, что терапия иАПФ у детей с ВПР ОМС способствует нормализации АД и оказывает положительное влияние на течение хронической болезни почек, предупреждая экспрессию воспалительных медиаторов, что подтверждают авторитетные научные публикации [1, 2, 6, 7, 11, 14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ течения хронической болезни почек у детей с ВПР ОМС на фоне терапии и АПФ демонстрирует один из основных аспектов антифиброзирующего действия фармакологи-

ческой блокады ренин-альдостероновой системы ингибитором ангиотензинпревращающего фермента: снижение концентрации ренина плазмы, нормализацию уровня альдостерона, следствием которых является стабилизация артериального давления, как фактора прогрессирования нефросклероза, улучшение функциональной способности почек.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лысова ЕВ, Савенкова НД. САКУТ–Синдром в этиологической структуре хронической болезни почек у детей и подростков. *Нефрология* 2017;21(3):69–74 [Lysova EV, Savenkova ND. CAKUT-Syndrome in the etiological structure of chronic kidney disease in children and adolescents. *Nephrology* (Saint-Petersburg) 2017;21(3):69–74 (In Russ.)]
2. Комарова ОВ, Цыгин АН, Намазова-Баранова ЛС, Баранов АА. Скорость прогрессирования хронической болезни почек различной этиологии у детей. *Нефрология* 2016;20(2):53–58 [Komarova O, Tsygin A, Namazova-Baranova L, Baranov A. The rate of different etiology chronic kidney disease progression in children. *Nephrology* (Saint-Petersburg). 2016; 20(2):53–58 (In Russ.)]
3. Смирнов АВ. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. А.В. Смирнов, Е.М. Шилов, В.А. Добронравова [и др.]. Левша, СПб., 2013; 51 [Smirnov AV. *Nacional'nye rekomendacii. National recommendations. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches*. A.V. Smirnov, E.M. Shilov, V.A. Dobronravova et al. Levsha, SPb., 2013; 51 (In Russ.)]
4. Николаев АЮ. Нефропротективная стратегия: влияние на прогрессирование хронической болезни почек. В: *Лечение почечной недостаточности. Руководство для врачей* / АЮ Николаев, ЮС Милованов. Медицинское информационное агентство, М., 2011; 226–279 [Nikolaev AYU. Nephroprotective strategy: effect on the progression of chronic kidney disease. In the book.: *Treatment of renal failure. Guide for doctors* / AYU Nikolaev, YUS Milovanov. Medical information agency, M., 2011; 226–279 (In Russ.)]
5. Есаян АМ. Тканевая ренин-ангиотензиновая система почки. Новая стратегия нефропротекции. *Нефрология* 2008; 6(3): 8–16. [Esayan AM. Tissue renin-angiotensin system of the kidney. New strategy of nephroprotection. *Nephrology* 2008; 6(3): 8–16 (In Russ.)]
6. Морозов ДА. Механизмы формирования и прогрессирования нефросклероза у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. Д.А. Морозов, О.Л. Морозова, Н.Б. Захарова, Д.Ю. Лакомова. *Детская хирургия* 2013;1: 36–40 [Morozov DA. Mechanisms of formation and progression of nephrosclerosis in children with vesicoureteral reflux. D.A. Morozov, O.L. Morozova, N.B. Zakharova, D.Y. Lakomova. *Pediatric surgery* 2013; 1: 36–40 (In Russ.)]
7. Кузьмин ОБ. Хроническая болезнь почек: механизмы развития и прогрессирования гипоксического гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза. *Нефрология* 2015;19(4):6–16 [Kuzmin OB. Chronic kidney disease: mechanisms of hypoxic glomerulosclerosis and tubulointerstitial fibrosis development and progression. *Nephrology* (Saint-Petersburg) 2015;19(4):6–16 (In Russ.)]
8. Федосеев АН. Применение ингибиторов АПФ с целью коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов на разной стадии хронической болезни почек. А.Н.Федосеев, А.С.Кудрякова, В.В.Смирнов и др. *Клиническая нефрология* 2012;4:42–45 [Fedoseev AN. The use of ACE inhibitors to correct endothelial dysfunction in patients at different stages of chronic kidney disease. A.N.Fedoseev, A.S.Kudryakova, V.V.Smirnov i dr.

Clinical Nephrology 2012;4:42–45 (In Russ.)]

9. Зайкова НМ, Длин ВВ, Петрович ВГ и др. Влияние ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента на уровень профиброгенных факторов роста в моче и морфологические изменения в паренхиме почек у крыс с инфицированным пузырно-мочеточниковым рефлюксом. *Нефрология* 2016;20(3):85–95 [Zaicova NM, Dlin VV, Petrovici VG i dr. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on urine level of profibrogenic growth factors and morphological changes in the renal parenchyma in rats with infected vesicoureteral reflux. *Nephrology* (Saint-Petersburg) 2016;20(3):85–95. (In Russ.)]

10. Ruster C, Wolf G. Angiotensin II as a morphogenic cytokine stimulating renal fibrogenesis. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22 (7): 1189–1199

11. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2013; 34: 2159–2219. Doi:10.1093/eurheartj/ehf151

12. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2013; 34: 2159–2219. Doi: 10.1093/eurheartj/ehf151

13. Зорин ИВ, Вялкова АА. Прогнозирование прогрессирования тубуло-интерстициального поражения почек у детей с рефлюкс-нефропатией. *Нефрология* 2015;19(3):65–71 [Zorin IV, Vyalkova AA. Prediction of progression of tubulointerstitial damage in children with reflux nephropathy. *Nephrology* (Saint-Petersburg) 2015;19(3):65–71 (In Russ.)]

14. Костюшина ИС. Роль показателей центральной гемодинамики, толщины комплекса интима-медиа и эндотелиальной дисфункции у детей с ренальной артериальной гипертензией. И.С. Костюшина, О.В. Комарова, А.М. Мазо, Т.В. Маргиева [и др.]. *Педиатрическая фармакология* 2013; 10 (3): 32–37 [Kostyshina IS. the Role of Central hemodynamic parameters, the thickness of the intima-media complex and endothelial dysfunction in children with renal hypertension. I.S. Kostyshina, O.V. Komarova, A.M. Mazo, T.V. Margieva [et al.] *Pediatric pharmacology* 2013; 10(3):32–37 (In Russ.)]

Сведения об авторах:

Проф. Мамбетова Анета Мухамедовна, д-р мед. наук 360000, Россия, г. Нальчик, ул. Головки, д. 7. Кабардино-Балкарский государственный университет, кафедра общей врачебной практики, геронтологии, общественного здоровья и здравоохранения; ГКБ №1, зав. детским нефрологическим отделением. Тел.: (8662) 42-11-86, +7 (905) 439-11-90, E-mail: amm-0007@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0378-0754> Professor Aneta M. Mambetova, MD, PhD, DMedSci Affiliations: 360000, Russia, Nalchik, Golovko st., 7, Kabardino-Balkarian state university, Department general practice, gerontology, public health and the health, City clinical hospital № 1 head of children's nephrology unit. Phone: (8662) 42-11-86, +7 (905) 439-11-90, E-mail: amm-0007@rambler.ru. <https://orcid.org/0000-0003-0378-0754>

Проф. Инарокова Алла Музрачевна, д-р мед. наук 360000, Россия, г. Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173. Кабардино-Балкарский государственный университет, зав. кафедрой общей врачебной практики, геронтологии, общественного здоровья и здравоохранения. Тел.: (8662)73-03-68, E-mail:rra@kbsu.ru

Professor Alla M. Inarokova, MD, PhD, DMedSci Affiliations: 360000, Russia, Nalchik, Chernyshevskogo st., 173, Kabardino-Balkarian state university, head of department

of general practice, gerontology, public health and the health. Phone: (8662)73-03-68, E-mail:rra@kbsu.ru

Доц. Шабалова Нина Николаевна, канд. мед. наук 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный медицинский педиатрический университет, кафедра патологической физиологии. Тел.: (8812) 542-88-82, E-mail: gpma-omk@yandex.ru Associate professor Nina N. Shabalova, MD, PhD, Affiliations: 194100, Russia, St.-Petersburg, Litovskaya str., 2, Saint-Petersburg state pediatric medical university, Department of pathological physiology. Phone: (8812) 542-88-82. e-mail: gpma-omk@yandex.ru

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

Dana V.Bizheva, MD Affiliations: 360000, Russia, Nalchik, Golovko str., 18, Nalchik city children polyclinic №1, Nephrologist. Phone: +7 928-078-70-08, E-mail: dana1037@mail.ru

Мокаева Марина Кемаловна, 360000, Россия, г. Нальчик, ул. Головки, д. 7. ГКБ №1, врач-нефролог. Тел.: 8 (8662) 42-11-86 Mokaeva Marina Kemalovna, MD Affiliations: 360000, Russia, Nalchik, Golovko st., 7, Nalchik city clinical hospital № 1 Nephrologist, Phone: +7 (8662) 42-11-86

Нагатуева Альбина Леонидовна 361330, Россия, г. Нарткала, ул. Кахунская, д. 61. ММБ, врач-нефролог. Тел.: 8(8663) 570-082 Nagatsueva Albina Leonidovna, MD Affiliations: 361330, Russia, Nartkala, Kahunskaya street, 61, Interdistrict multifield hospital Nephrologist. Phone: +7(8663) 570-082

Махиева Азиза Тахировна 361330, Россия, г. Нарткала, ул. Кахунская, д. 61. Северо-Кавказский нефрологический центр, заведующая отделением центра гемодиализа. Тел.: +7 (98) 075-09-29, E-mail: tm_aziza@mail.ru Makhieva Aziza Tahirovna, MD Affiliations: 361330, KBR, Nartkala, Kahunskaya street, 61. North Caucasian Nephrology center, head of the dialysis center Phone: +7 (98) 075-09-29, e-mail: tm_aziza@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 23.12.2018

Принята в печать: 26.02.2019

Article received: 23.12.2018

Accepted for publication: 26.02.2019

© М.З. Гасанов, М.М. Батюшин, 2019

УДК 616.61-008.64-036.12-073.27-06 : 616.74

Для цитирования: Гасанов М.З.*, Батюшин М.М. mTOR и показатели саркопении у пациентов с хронической болезнью почек, получающих лечение гемодиализом. Нефрология 2019; 23 (3): 65–69. DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-3-65-69

For citation: Gasanov M.Z.*, Batyushin M.M. mTOR and sarcopenia indicators in patients with chronic kidney disease receiving hemodialysis treatment. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (3): 65–69 (In Rus.). DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-3-65-69

М.З. Гасанов^{1}, М.М. Батюшин²*

mTOR И ПОКАЗАТЕЛИ САРКОПЕНИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОДИАЛИЗОМ

¹Кафедра внутренних болезней №1, Ростовский государственный медицинский университет; ²кафедра внутренних болезней №2, Ростовский государственный медицинский университет, Россия

M.Z. Gasanov^{1}, M.M. Batyushin²*

mTOR AND INDICATORS OF SARCOPENIA IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE RECEIVING HEMODIALYSIS TREATMENT

¹Internal Medicine Department #1, Rostov State Medical University, ²Internal Medicine Department #2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: оценить распространенность белково-энергетической недостаточности (БЭН) и снижения мышечной силы у пациентов с хронической болезнью почек С5Д стадии (ХБП 5Д), а также определить роль mTOR в процессах деградации белка и развитии саркопении в исследуемой группе. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** в исследование было включено 80 пациентов с ХБП 5Д (47 мужчин и 33 женщины), получающих лечение гемодиализом. Средний возраст составил 51,7±11,6 года. Всем пациентам были выполнены кистевая динамометрия, биоимпедансометрия и определение уровня mTOR («ELISA Kit», США) в сыворотке крови с использованием открытого иммуноферментного анализа. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** распространенность БЭН (по Bilbrey, Cohen) в группе составила 91,5 % у мужчин и 87,9 % у женщин. Снижение мышечной силы выявлено у 12,8 % мужчин и 27,3 % женщин. Обнаружена статистически значимая взаимосвязь уровня mTOR и «сухим весом», основным обменом, флюктуацией дозы препарата железа, среднемесячной дозой препарата железа. Выявлена слабая прямая корреляционная взаимосвязь между мышечной силой и суточной калорийностью пищи ($r=0,22$, $p<0,05$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Наши данные подтверждают участие mTOR в активации катаболических процессов у пациентов с ХБП 5Д и развитии саркопении, клинически проявляющейся снижением мышечной силы. mTOR можно рассматривать в качестве перспективного прогностического молекулярного маркера в оценке риска саркопении у пациентов с ХБП 5Д.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, белково-энергетическая недостаточность, белок-мишень рапамицина млекопитающих (mTOR)

ABSTRACT

THE AIM: to assess the prevalence of protein-energy wasting (PEW) and reduction of muscle strength in patients with chronic kidney disease C5D stage (CKD5D), and to determine the role of mTOR in the processes of protein degradation and the development of sarcopenia in the studied group. **PATIENTS AND METHODS:** The study included 80 patients with CKD5D (47 men and 33 women) receiving hemodialysis treatment. The average age was 51.7 ± 11.6 years. All patients underwent dynamic dynamometry, bioimpedancemetry, and determination of the level of mTOR («ELISA Kit», USA) in the blood serum using an open enzyme immunoassay. **RESULTS:** The prevalence of PEW (according to Bilbrey, Cohen) in the group was 91.5% in men and 87.9 % in women. A decrease in muscle strength was found in 12.8 % of men and in 27.3 % of women. A statistically significant relationship was found between the mTOR level and the «dry weight», basal metabolism, fluctuation of the dose of iron, average monthly dose of iron. A weak direct correlation between muscle strength and daily caloric intake of food ($r = 0.22$, $p<0.05$) was revealed. **CONCLUSION:** Our data were confirm the involvement of mTOR in the activation of catabolic processes in patients with CKD5D and the development of sarcopenia, clinically manifested by a decrease in muscle strength. mTOR can be considered as a promising prognostic molecular marker in assessing the risk of sarcopenia in patients with CKD5D.

Keywords: chronic kidney disease, protein-energy deficiency, mammalian target of rapamycin (mTOR)

*Гасанов М.В. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Тел.: +7 988-947-37-50, E-mail: mitkhat@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5856-0404

ВВЕДЕНИЕ

Гемодиализ и перитонеальный диализ в настоящее время являются основными методами заместительной почечной терапии (ЗПТ) [1]. Около 80 % всех пациентов с хронической болезнью почек V диализной стадии (ХБП 5Д) в мире получают данный вид лечения [2]. Важным аспектом в ведении этой категории больных являются не только надлежащая диализная программа, своевременное выявление и коррекция развивающихся осложнений, но и выживаемость пациентов. Зачастую она зависит от выраженности ассоциированной с ХБП и диализом белково-энергетической недостаточности (БЭН) и саркопении [3, 4]. В ряде исследований установлена взаимосвязь между потерей мышечной массы и снижением функции почек [5, 6]. Вместе с тем, саркопения является одной из причин повышения сердечно-сосудистой смертности и встречается у 37 % пациентов с ХБП 5Д [7]. В связи с чем выявление причин потери мышечной массы и силы в этой категории пациентов представляется прогностически важным.

Известно, что ключевую роль в поддержании мышечной массы у человека играет регуляторный белок mTOR. Этот молекулярный маркер регулирует процессы катаболизма и анаболизма, отвечая за обмен мышечной ткани [8]. Однако при системном воспалении, уремической интоксикации, метаболическом ацидозе, которые являются спутниками терминальной почечной недостаточности, деятельность mTOR нарушается и реализуется через активацию процессов катаболизма и, наоборот, торможение анаболических эффектов [9, 10]. Всё это неминуемо приводит к прогрессирующей генерализованной потере мышечной массы и силы, снижению выносливости скелетной мускулатуры и повышению сердечно-сосудистого риска, увеличению частоты неблагоприятных исходов, снижению качества жизни, инвалидизации и смерти [11].

Межмолекулярные взаимодействия mTOR изучены недостаточно. Представляет интерес роль этого белка в регуляции мышечного метаболизма у пациентов с ХБП, получающих заместительную почечную терапию гемодиализом.

Цель исследования заключается в оценке распространенности БЭН и снижения мышечной силы у пациентов с ХБП 5Д, а также определении роли mTOR в процессах деградации белка и развитии саркопении в исследуемой группе.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 80 пациентов с ХБП 5Д (47 мужчин и 33 женщины), получающих лечение гемодиализом (ГД). Их средний возраст составил $51,7 \pm 11,6$ года, а продолжительность применения ГД была в среднем 33,5 мес. В разработанную анкету вносились данные анамнеза жизни и заболевания, результаты лабораторно-инструментального обследования, кистевой динамометрии (ДМЭР-120-0,5, Россия) и биоимпедансометрии («Диамант АИСТ-мини», Россия), применяемые схемы терапии и программы гемодиализа. Всем пациентам было выполнено определение уровня mTOR (ELISA Kit, США) в сыворотке крови с использованием иммуноферментного анализа. Статистический анализ осуществляли при помощи пакетов прикладных программ «Statistica 10.0» («StatSoft, Inc.», США) и «Microsoft Excel 2016» («Microsoft Corporation», США). Статистическая значимость различий двух средних определяли с учетом критерия Манна–Уитни. Для оценки взаимосвязи между количественными признаками при нормальном распределении вычисляли коэффициент Пирсона, при ненормальном – коэффициент Спирмена. Для анализа взаимосвязи между категориальными показателями использовался критерий χ^2 . Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Снижение мышечной силы наблюдалось у 12,8 % мужчин и 27,3 % женщин. В частности, мышечная сила на левой руке составила у мужчин $40,7 \pm 1,6$ Н, у женщин – $23,4 \pm 1,0$ Н. На правой руке этот показатель у мужчин был $44 \pm 2,1$ Н, а у женщин – $23,8 \pm 0,9$ Н. БЭН (по Bilbrey, Cohen) была выявлена у 91,5 % мужчин и 87,9 % женщин. Имелись различия по этому признаку в зависимости от стадии процесса: I стадия БЭН определялась у 66 % мужчин и 55 % женщин ($p < 0,05$), II стадия – у 23,4 % мужчин и 33,3 % женщин ($p < 0,05$), БЭН III стадии была установлена только у 2,2 % мужчин.

Средний уровень mTOR в группе обследованных составил $8,42 \pm 1,25$ нг/мл, при этом минимальным значением mTOR в крови было 4,52 нг/мл, а максимальным значением – 12,33 нг/мл. На рисунке представлено распределение уровней mTOR сыворотки крови в исследуемой группе, которое не отличалось от нормального.

Проведенный корреляционный анализ уровня mTOR сыворотки крови с некоторыми клинико-

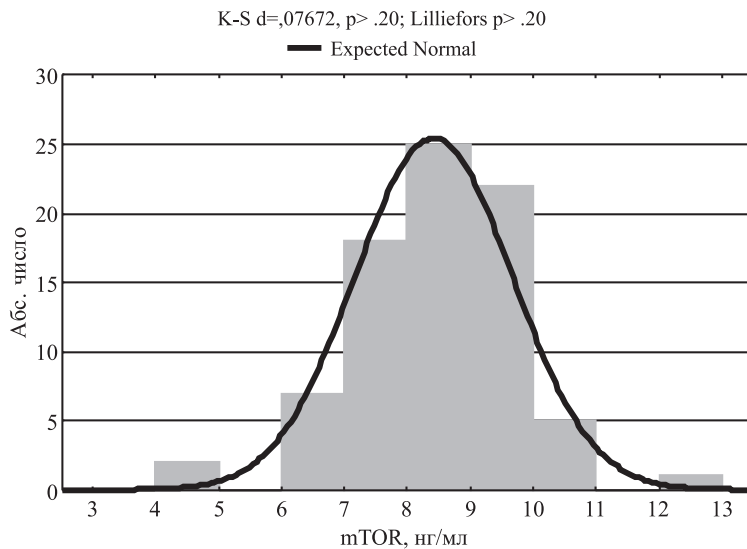


Рисунок. Распределение уровней mTOR сыворотки крови в исследуемой группе.

Figure. Distribution of serum mTOR levels in the study group.

лабораторными параметрами продемонстрировал наличие ряда статистически значимых связей (табл. 1).

В частности, продемонстрировано наличие статистически значимой взаимосвязи уровня mTOR с «сухим весом»: $mTOR, \text{нг/мл} = 6,7 + 0,02 \times \text{«сухой вес»}$. Это объясняется тем, что именно «сухой вес» отражает интенсивность мышечного метаболизма у больных на гемодиализе. При этом

ни индекс массы тела (ИМТ), ни масса тела больного до диализа, ни окружности сегментов тела, ни толщина складок не имели такой связи.

Наличие корреляционной связи уровня mTOR в крови с уровнем основного обмена ($mTOR, \text{нг/мл} = 5,9 + 0,002 \times \text{ОО}$) свидетельствует о том, что достаточная калорийность пищи обеспечивает поддержание должного уровня мышечного метаболизма.

Уровень mTOR в крови повышался в случае роста потребления экзогенного железа: $mTOR, \text{нг/мл} = 8,2 + 8,9 \times 10^{-5} \times \text{среднемесячная доза препарата железа}$. Однако ни уровень сывороточного железа, ни доза эритропоэтина или ее флуктуация не влияли на уровень mTOR в крови. Это свидетельствует, вероятно, о потреблении железа в процессе метаболизма мышечной ткани.

Колебания доз препаратов железа также повышало уровень mTOR в крови ($mTOR, \text{нг/мл} = 8,2 + 1,6 \times 10^{-4} \times \text{флуктуация дозы преп. железа 12 мес}$), что, вероятно, свидетельствовало о способности высоких доз экзогенного железа стимулировать выработку mTOR.

В пользу данного предположения говорит и то, что уровень mTOR нарастал по мере роста флюк-

Таблица 1 / Table 1

Результаты корреляционного анализа mTOR и некоторых клиничко-лабораторных показателей у пациентов в исследуемой группе
The results of the correlation analysis of mTOR and some clinical and laboratory parameters in patients in the study group

Признак	Pirson, r	p
«Сухой вес», кг	0,25	0,024
Основной обмен, ккал	0,22	0,049
Месячная доза препарата железа, мг	0,49	0,003
Флуктуация дозы препарата железа (3 мес), мг	0,39	0,017
Флуктуация дозы препарата железа (6 мес), мг	0,51	0,002
Флуктуация дозы препарата железа (12 мес), мг	0,47	0,004
Флуктуация ферритина (12 мес), мкг/л	-0,47	0,004
АЛТ, ЕД/л	0,78	0,022

Таблица 2 / Table 2

Анализ влияния уровня клинических показателей на уровень mTOR в крови
Analysis of the impact of the level of clinical parameters on the level of mTOR in the blood

Показатель	Constanta B0	Estimate	OR (unit ch)	χ^2	df	p
«Сухой вес», кг	-2,73	0,03	1,04	6,49	1	0,01
БЭН, стадия	0,99	-0,83	0,44	4,82	1	0,028
Трансферрин, г/л	-2,14	1,18	3,24	4,26	1	0,039
Ферритин, мг/л	0,53	-1,44	0,24	3,9	1	0,048

туации ферритина: $mTOR$, нг/мл = $8,7 - 0,0022 \times$ флюктуация ферритина 12 мес.

Повышение уровня АЛТ в крови также сопровождалось ростом уровня $mTOR$, что, вероятно, обусловлено влиянием уремической интоксикации на мышечную ткань и печеночную паренхиму. Интенсификация уремического воздействия приводила к активации феномена цитолиза печеночных клеток, а также активации процессов катаболизма в мышечной ткани.

При проведении логистического регрессионного анализа вероятности повышения уровня $mTOR$ (выше медианы $\geq 8,58$ нг/мл) в крови было установлено, что на уровень $mTOR$ оказывают влияние следующие признаки: «сухой вес», БЭН, уровни трансферрина и ферритина сыворотки крови (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Очевидно, что потеря мышечной массы у пациентов с ХБП 5Д – многофакторный процесс. Развитие системного воспаления на фоне уремической интоксикации играет ключевую роль в нарушении процессов поддержания мышечной массы в пользу усиления катаболизма.

Однако нельзя не учитывать вклад торможения анаболических процессов в развитии саркопении в исследуемой группе. Ведущая роль в контроле обмена мышечной ткани отводится белку-мишени рапамицина млекопитающих $mTOR$. Эта молекула входит в состав двух сложных комплексов, которые выполняют интегративную роль в катаболических и анаболических процессах в организме, осуществляя надлежащий контроль объема мышечной массы.

Было установлено, что у пациентов с ХБП, находящихся на ГД, активность этого маркера изменена, что, вероятно, приводит к дисбалансу процессов синтеза и деградации белка, создавая условия для развития саркопении.

Понимание межмолекулярных взаимодействий $mTOR$ создает условия для оптимизации подходов к диагностике и лечению диализных больных. Дальнейшее изучение молекулярных аспектов патогенеза саркопении позволит уточнить существующие механизмы развития потери мышечной массы у пациентов с ХБП и использовать полученные данные с прогностической целью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном исследовании была выявлена распространенность БЭН и определена частота снижения мышечной массы и силы в группе па-

циентов с ХБП 5Д. Выявлена корреляционная взаимосвязь $mTOR$ и показателей «сухого веса», БЭН, ферритина и трансферрина. Однако требуется дальнейшее изучение механизмов развития саркопении, в частности, представляет научный интерес определение клеточных концентраций обозначенного фактора.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter, Suppl* 2013;3: 1–150
2. Абасеева ТЮ, Андрусев АМ, Батюшин ММ и др. Нефрология. Шилов ЕМ, Смирнов АВ, Козловская НЛ, ред. ГЭОТАР-Медиа, М., 2016; 633–745 [Abaseeva TYu, Andrushev AM, Batyushin MM i dr. *Nefrologiya*. Shilov EM, Smirnov AV, Kozlovskaya NL, red. GEOTAR-Media, M., 2016;633–745]
3. Смирнов АВ, Голубев РВ, Коростелева НЮ, Румянцев АШ. Снижение физической работоспособности у больных, получающих заместительную почечную терапию: фокус на саркопению. *Нефрология* 2017;21(4):9–29 [Smirnov AV, Golubev RV, Korosteleva NYu, Rumyantsev A.S. Decline of physical performance in patients receiving renal replacement therapy: focus on sarcopenia. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2017;21(4): 9–29 (In Rus.)]
4. Souza V, Oliveira D, Barbosa SR et al. Sarcopenia in patients with chronic kidney disease not yet on dialysis: Analysis of the prevalence and associated factors. *PLoS One* 2017;12(4):e0176230. Doi: 10.1371/journal.pone.0176230
5. Ebner N, von Haehling S. Silver linings on the horizon: highlights from the 10th Cachexia Conference. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018;9(1):176–182. Doi: 10.1002/jcsm.12290
6. Robinder JS Dhillon, Sarfaraz Hasni. Pathogenesis and Management of Sarcopenia. *Clin Geriatr Med* 2017;33(1): 17–26. Doi: 10.1016/j.cger.2016.08.002
7. Morley JE, Anker SD, von Haehling S. Prevalence, incidence, and clinical impact of sarcopenia: Facts, numbers, and epidemiology-update 2014. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2014;5(4):253–259. Doi: 10.1007/s13539-014-0161-y
8. Moorthi RN, Avin KG. Clinical relevance of sarcopenia in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2017; 26(3):219–228. Doi: 10.1097/MNH.0000000000000318
9. Laplante M, Sabatini DM. $mTOR$ signaling in growth control and disease. *Cell* 2012;149:274–293. Doi: 10.1016/j.cell.2012.03.017
10. Yoon MS. $mTOR$ as a Key Regulator in Maintaining Skeletal Muscle Mass. *Front Physiol* 2017;8:788. Doi: 10.3389/fphys.2017.00788
11. 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;2(22). pii: 95185. Doi: 10.1172/jci.insight.95185

Сведения об авторах:

Доц. Гасанов Митхат Зульфугар-оглы, канд. мед. наук 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней № 1. Тел.: +7 988-947-37-50, E-mail: mitkhat@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5856-0404

Associate prof. Mitkhat Z. Gasanov, MD, PhD.

Affiliations: Russia 344022, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevansky Ln, Rostov State Medical University, Internal Medicine Department #1. Phone: +7(988)947-37-50, E-mail: mitkhat@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5856-0404

Проф. Батюшин Михаил Михайлович, д-р мед. наук

344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней № 2. Тел.: +7 918-501-88-01, E-mail: batjushin-m@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-2733-4524

Prof. Mikhail M. Batyushin MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: Russia 344022, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevansky Ln, Rostov State Medical University, Internal Medicine Department #2. Phone: +7 918-501-88-01, E-mail: batjushin-m@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-2733-4524

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 14.12.2018

Принята в печать: 26.02.2019

Article received: 14.12.2018

Accepted for publication: 26.02.2019

© Е.И. Слободян, Н.Н. Каладзе, А.Л. Говдалиук, 2019

УДК 616.61-002.3-036.12-053.2 : 614.23-078.33

Для цитирования: Слободян Е.И.*, Каладзе Н.Н., Говдалиук А.Л. Влияние комплексного санаторно-курортного лечения на уровень β_2 -микроглобулина сыворотки крови и мочи детей, больных хроническим пиелонефритом. Нефрология 2019; 23 (3): 70–77. DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-3-70-77

For citation: Slobodian E.I.*, Kaladze N.N., Govdaliuk A.L. The effect of complex sanatorium treatment on the level of β_2 -microglobulin serum and urine in children with chronic pyelonephritis. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (3): 70–77 (In Rus.). DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-3-70-77

Е.И. Слободян^{1}, Н.Н. Каладзе¹, А.Л. Говдалиук²*

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОГО САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ НА УРОВЕНЬ β_2 -МИКРОГЛОБУЛИНА СЫВОРОТКИ КРОВИ И МОЧИ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

¹Кафедра педиатрии, физиотерапии и курортологии, ²кафедра анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, Симферополь, Россия

E.I. Slobodian^{1}, N.N. Kaladze¹, A.L. Govdaliuk²*

THE EFFECT OF COMPLEX SANATORIUM TREATMENT ON THE LEVEL OF β_2 -MICROGLOBULIN SERUM AND URINE IN CHILDREN WITH CHRONIC PYELONEPHRITIS

Department of pediatrics, neonatology, physiotherapy and balneologia, Medical Academy named after S.I. Georgievskogo, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: изучить влияние различных схем комплексного санаторно-курортного лечения на динамику β_2 -микроглобулина (β_2 -МГ) сыворотки крови и мочи у детей с различными клиническими формами хронического пиелонефрита (ХП). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование включены 254 ребенка, больных ХП, в возрасте от 6 до 16 лет. У 205 (80,71 %) детей был диагностирован вторичный ХП, у 49 (19,29 %) детей – первичный ХП. Пациенты были рандомизированы в 5 групп: 1-я группа (n = 48) – группа сравнения. Их СКЛ включало санаторно-курортный режим, диету 5, лечебную гимнастику, климатотерапию, фитотерапию и бальнеотерапию. Пациенты всех последующих групп, помимо базисной терапии, получали пелоидотерапию. Дети 2-й группы (n = 56) – гальванопелоидотерапию области проекции почек, № 6; дети 3-й группы (n = 54) – амплипульспелоидотерапию области проекции почек, № 10; дети 4-й группы (n = 46) – грязевые аппликации на талиевую зону, № 10; 5-й группы (n = 50) – грязевые аппликации на область проекции поясницы, № 8. Определяли β_2 – МГ в сыворотке крови и моче с помощью стандартных наборов «DRG int., Inc», USA. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У больных с вторичным ХП до лечения диагностировано повышение β_2 -МГ в обеих биологических средах, у больных с первичным ХП – только в моче. На фоне комплексного санаторно-курортного лечения концентрация β_2 -МГ мочи у пациентов с первичным ХП была статистически значимо снижена во всех группах. Нормализованы – во 2-, 3-й и 5-й группах. Больные 2-й и 3-й групп имели значимое отличие от результата группы сравнения. У больных с вторичным ХП 3-й группы β_2 -МГ в обеих биологических средах достиг референсных показателей. В 4-й группе был нормализован в сыворотке крови и достоверно снижен в моче. В 1-, 2-й и 5-й группах достоверная динамика уровня β_2 -МГ мочи отсутствовала, а в сыворотке крови имела место только в 5-й группе. **ВЫВОДЫ.** Для нормализации β_2 -МГ сыворотки крови и мочи у больных с ХП целесообразно проведение пелоидотерапии. Площадь грязевого воздействия, длительность, сочетание с преформированным физическим фактором определяются индивидуально в зависимости от клинической формы ХП.

Ключевые слова: дети, хронический пиелонефрит, β_2 -микроглобулин, санаторно-курортное лечение

ABSTRACT

THE AIM: to study the effect of various integrated spa treatment schemes on the β_2 -microglobulin (β_2 -MG) dynamics of blood serum and urine in children with various clinical forms of chronic pyelonephritis (CP). **PATIENTS AND METHODS.** 254 children with CP, aged 6 to 16 years were included in the study. Secondary CP was diagnosed in 205 (80.71 %) children, primary CP was diagnosed in 49 (19.29 %) children. Patients were randomized into 5 groups: 1 group (n = 48) – comparison group. Spa treatment included a sanatorium-resort regimen, diet 5, physiotherapy, climatotherapy, phytotherapy and balneotherapy. Patients of all subsequent groups, in addition to basic therapy, received peloidotherapy. Children of the 2 group (n = 56) received 6 procedures of galvanopeloidotherapy on the projection area of the; children of 3 group (n = 54) – received 10 procedures of amplipulse peloid therapy on the projection area of the kidneys. Children of the 4 group children (n = 46) received 10 pro-

*Слободян Е.И. 295600, Россия, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7. Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, кафедра педиатрии, физиотерапии и курортологии. Тел.: (36569) 33-571 – рабочий; (978) 820-18-97; факс: (36569) 36-700, e-mail: elenaslobod@gmail.com

cedures of mud applications on the panty zone. Children of the 5 group 5 ($n = 50$) received 8 procedures of mud applications on the lumbar projection area. Determined β_2 -MG in serum and urine using standard sets "DRG int., Inc.", USA. **RESULTS.** In patients with secondary CP before treatment, an increase in β_2 -MG in both biological media was diagnosed, in patients with primary CP, only in urine. On the background of a comprehensive spa treatment, the urine β_2 -MG concentration in patients with primary CP was statistically significantly reduced in all groups. Normalized – in 2, 3 and 5 groups. Patients of groups 2 and 3 had a significant difference from the result of the comparison group. In patients with secondary CP 3, the β_2 -MG group in both biological media reached reference values. In group 4, it was normalized in serum and significantly reduced in urine. In groups 1, 2 and 5, there was no significant change in the level of urine β_2 -MG in urine, and in serum there was only in group 5. **CONCLUSION.** For normalization of serum β_2 -MG and urine in patients with CP it is advisable to conduct peloidotherapy. The area of mud exposure, duration, combination with the preformed physical factor is determined individually, depending on the clinical form of CP.

Keywords: children, chronic pyelonephritis, β_2 -microglobulin, spa treatment

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении последних десятилетий хронический пиелонефрит (ХП) занимает лидирующие позиции среди нефрологической патологии детского возраста. Так, по данным анализа работы нефрологической службы Республики Крым, заболеваемость детей ХП в возрасте от 0 до 17 лет в 2017 году составила 2,5 на 1000 детского населения по сравнению с 0,9 на 1000 в 2016 году. Параллельно наблюдается увеличение заболеваемости с 1,8 до 2,4 на 1000 детей с врожденными аномалиями развития мочевыделительной системы, являющихся группой риска по развитию инфекций мочевой системы, в том числе ХП.

Лечение ХП длительное, непрерывное, включает стационарный, поликлинический и санаторно-курортный этапы. На каждом из них остается актуальной оценка морфофункционального состояния почек с целью диагностики, контроля эффективности терапии и определения прогноза заболевания. Для этого используют определение в сыворотке крови и/или моче молекулы повреждения почки-1 (KIM-1), липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL), печеночного типа белка, связывающего жирные кислоты, интерлейкина-18, N-ацетил- β -(D)-глюкозаминидазы, являющихся современными маркерами повреждения тубулярного аппарата почек. Несмотря на их открытие, не утратила своей актуальности, более того, заново пересматривается роль β_2 -микроглобулина (β_2 -МГ), известного с 1964 г. и признанного одним из специфических маркеров активности патологических процессов при различных заболеваниях, в том числе хронической болезни почек [1–3]. Этот низкомолекулярный белок присутствует на поверхности всех ядродержащих клеток. Наличие β_2 -МГ в сыворотке крови обусловлено процессами деградации клеточных элементов. Его небольшой размер позволяет проходить через мембрану почечных клубочков, после чего 99,8 % β_2 -МГ ре-

абсорбируется и катаболизируется в проксимальных канальцах [4]. При патологии клубочков замедляется скорость фильтрации β_2 -МГ, поэтому его концентрация в крови увеличивается. Данный пептид был исследован как потенциальный биомаркер для вычисления скорости клубочковой фильтрации (СКФ), поскольку он независим от мышечной массы, а рост его уровня в сыворотке крови происходит ранее по сравнению с повышением уровня креатинина [5]. Повреждение же канальцевого аппарата почек приводит к уменьшению количества реабсорбированного β_2 -МГ и росту его уровня в моче [6], поэтому определение последнего проводят с целью ранней диагностики патологии канальцев [7].

Исследования, посвященные влиянию комплексного санаторно-курортного лечения (СКЛ) на функциональное состояние паренхимы почек, особенно в педиатрической нефрологии, крайне малочисленны.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния различных схем комплексного СКЛ на динамику β_2 -МГ сыворотки крови и мочи у детей с различными клиническими формами ХП.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В проспективном исследовании участвовало 254 детей, больных ХП, в возрасте от 6 до 16 лет. У подавляющего большинства детей (205, 80,71 %) был диагностирован вторичный ХП, первичным ХП страдали 49 (19,29 %) детей. Девочек было 207 (81,5 %) ($p < 0,01$), мальчиков – 47 (18,5 %). Все дети находились в состоянии стойкой клинико-лабораторной ремиссии, верифицированной традиционно принятым в нефроурологической практике обследованием. Пациенты были рандомизированы методом простой рандомизации в следующие группы:

1-я группа [$n = 48$: первичный ХП – 8 (16,67 %) человек, вторичный ХП – 40 (83,33 %)] получа-

ла только базисное СКЛ, включавшее санаторно-курортный режим, диету № 5, лечебную гимнастику групповым методом, климатотерапию по щадяще-тренирующему режиму и бальнеотерапию (хлоридные натриевые ванны, концентрация 10–20 г/л, температура воды 36–37 °С, длительность 8–10–12 мин в зависимости от возраста, через день, 10 процедур на курс):

2-я группа [$n = 56$: первичный ХП – 12 (21,43 %), вторичный ХП – 44 (78,57 %)]. В их схему лечения входили базисное СКЛ + гальванопелоидотерапия области проекции почек продольно, температура грязи 38–39° С, плотность тока 0,04–0,06 мА/см², продолжительность 10–12–15 мин, через день, курс 6 процедур. Бальнеотерапия по вводной методике: 3 дня ванны ежедневно, далее в комбинации с гальванопелоидотерапией, чередуя через день;

3-я группа [$n = 54$: первичный ХП – 10 (18,5 %), вторичный ХП – 44 (81,5 %)]. Их лечение составили базисное СКЛ + амплипульспелоидотерапия области проекции почек, поперечно, выпрямленный режим, 3–4-й род работы, частота модуляции 80 Гц, глубина модуляции 50 %, сила тока до ощущения умеренной вибрации по 4–5 мин каждым родом работы, через день, 8–10 мин, 10 процедур на курс. Чередовали с ваннами через день;

4-я группа [$n = 46$: первичный ХП – 10 (21,74 %), вторичный ХП – 36 (78,26 %)]. Получали базисное СКЛ + грязевые аппликации на тросиковую зону при температуре грязи 38–39 °С, продолжительностью 10–12–15 мин, на курс 8 процедур, через день. Чередовали с ваннами через день;

5-я группа [$n = 50$: первичный ХП – 9 (18,0 %), вторичный ХП – 41 (82,0 %)]. На фоне базисной СКЛ получали грязевые аппликации на область проекции поясницы, температура грязи 37–38 °С, через день, на курс 8 процедур. Бальнеотерапия проводилась по вводной методике: 3 дня ванны ежедневно, далее в комбинации с грязевыми аппликациями, чередуя через день.

Контрольную группу (КГ) составили 30 здоровых детей аналогичного возраста и гендерного состава.

Комплекс лабораторных исследований включал определение β_2 -МГ в сыворотке крови и моче с помощью стандартных наборов «DRG int., Inc», США. Исследования проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа. В исследовании использовали полуавтоматический анализатор «Stat Fax 2100», США. Функциональное состояние почек оценивали также путем определения скорости клубочковой фильтрации (СКФ)

по формуле Schwartz и концентрационной функции почек посредством исследования мочи по Зимницкому.

Статистический анализ результатов проведен с использованием стандартного пакета прикладных программ «Statistica v. 6.0» (StatSoft Inc., USA). Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. В случае распределения, отличающегося от нормального, использовались медиана (Me) и межквартильные интервалы [25-й (Low quartile – Lq) и 75-й (Upper quartile – Uq)]. При сравнении двух независимых признаков использовался критерий Манна–Уитни. Оценку статистической связи (корреляции) между отдельными показателями проводили с помощью коэффициентов ранговой корреляции Спирмена. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все дети с ХП, поступившие на санаторно-курортный этап реабилитации, находились в состоянии стойкой клинко-лабораторной ремиссии, средняя продолжительность которой составила $5,69 \pm 1,8$ мес. Среди жалоб у больных с разными клиническими формами ХП превалировал синдром хронической интоксикации: снижение толерантности к физическим нагрузкам, утомляемость, сниженный аппетит, периодически субфебрилитет, суборбитальные тени, выявленные у 116 (56,58 %) больных с вторичным ХП и 28 (57,14 %) – с первичным ХП. У 78 (38,05 %) больных с вторичным ХП преобладали по сравнению с 4 (8,16 %) больными с первичным ХП жалобы на периодически возникающие боли в области живота и поясницы ($p < 0,05$) и никтурию – 36 (17,56 %) при вторичном ХП по сравнению с 2 (4,08 %) при первичном ХП, $p < 0,05$. Дизурический и отечный (в виде незначительной пастозности век по утрам) синдромы встречались чаще также у пациентов с вторичным ХП, но без статистической разницы у больных с разными клиническими формами заболевания.

В представленном клиническом исследовании, согласно критериям включения, участвовали дети, больные ХП, уровень СКФ которых соответствовала I ст. ХБП, т.е. составил не менее 90 мл/мин/1,73 м². Общепринятые в нефрологии показатели функционального состояния почек, основанные на расчете СКФ по формуле Schwartz и определении удельного веса мочи посредством исследования мочи по Зимницкому, показали сохраненные азотовыделительную и концентрационную функции почек.

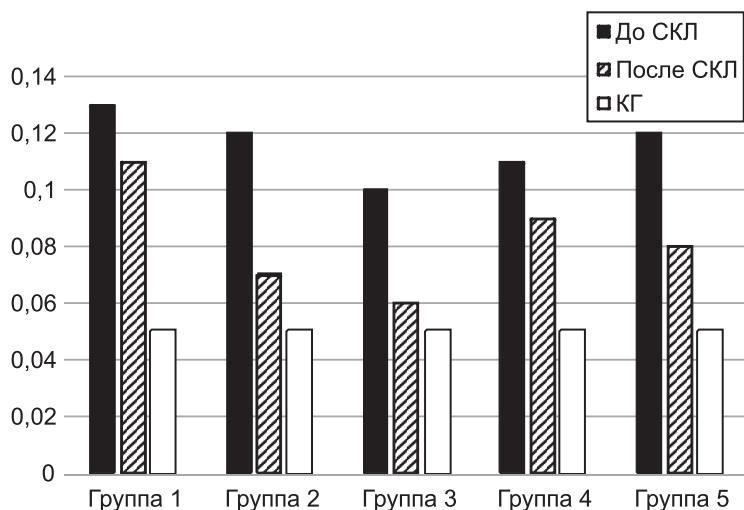


Рисунок. Динамика $\beta 2$ -МГ мочи у пациентов с первичным хроническим пиелонефритом в зависимости от санаторно-курортного лечения.
Figure. Urine $\beta 2$ -MG dynamics in patients with primary chronic pyelonephritis depending on the spa treatment.

У пациентов с первичным ХП всех исследуемых групп уровень $\beta 2$ -МГ сыворотки крови, равно, как и показатель СКФ, находившийся в пределах I стадии ХБП, отличий от референсных значений не имели как до, так и после СКЛ.

Значение $\beta 2$ -МГ мочи детей с первичным ХП до лечения во всех группах было статистически значимо ($p < 0,05$) выше показателя КГ, несмотря на то, что снижение относительной плотности мочи в суточном ритме было выявлено в анамнезе только у 8,3 % пациентов.

В результате СКЛ $\beta 2$ -МГ мочи у пациентов всех групп был значительно снижен ($p < 0,05$). У пациентов 1-й группы – группы сравнения, получавшей базисную санаторно-курортную терапию, уровень $\beta 2$ -МГ мочи хоть и был статистически достоверно понижен ($p = 0,0412$), что составило 0,11 (0,03; 0,21) мкг/мл, но значения нормы не достиг ($p = 0,0430$ по сравнению с КГ).

Дети, составившие 2-ю и 3-ю группы, полу-

чавшие, помимо базисной терапии, сочетанную пелоидотерапию на область проекции почек, в результате комплексного СКЛ показали нормализацию уровня $\beta 2$ -МГ мочи: 0,07 (0,01; 0,13) мкг/мл – 2-я группа и 0,06 (0,005; 0,14) мкг/мл – 3-я группа за счет достоверного понижения его уровня ($p = 0,0320$ и $p = 0,0133$ соответственно). В результате полученные значения $\beta 2$ -МГ мочи 2-й и 3-й групп имели статистически значимое отличие от соответствующего показателя 1-й группы: $p = 0,0451$ и $p = 0,0362$ соответственно.

У пациентов 4-й и 5-й групп, получавших в составе комплексного СКЛ нативное грязелечение, исследуемое значение $\beta 2$ -МГ мочи также было значительно снижено ($p = 0,0269$ и $p = 0,0133$ соответственно), но в 4-й группе, получавшей дополнительно грязевые аппликации на талиевую зону, уровня контроля не достигло ($p = 0,0347$), составив после СКЛ 0,09 (0,04; 0,20) мкг/мл, и не имело статистически значимого различия с группой сравнения ($p = 0,8242$). Пациенты 5-й группы показали нормализацию $\beta 2$ -МГ мочи 0,08 (0,009; 0,15) мкг/мл, но отличий от результата группы сравнения также выявлено не было ($p = 0,1743$). Динамика $\beta 2$ -МГ мочи у пациентов с первичным ХП отражена на рисунке.

После лечения уровни СКФ у пациентов с первичным ХП всех групп были выше 90 мл/мин/1,73 м², нарушений концентрационной функции почек, определяемых рутинно, посредством анализа мочи по Зимницкому, также выявлено не было.

Все больные с вторичным ХП, включенные в исследование, также имели СКФ не менее 90 мл/мин/1,73 м². У 23 (11,22 %) больных с вторичным

Таблица 1 / Table 1

Динамика содержания $\beta 2$ -МГ сыворотки крови и мочи больных вторичным хроническим пиелонефритом 1-й и 2-й групп; Me (Lq; Uq)
Dynamics of $\beta 2$ -MG serum and urine in patients with secondary chronic pyelonephritis 1 and 2 groups; Me (Lq; Uq)

Показатели	2-я группа, n=56 (основная группа)		1-я группа, n=48 (группа сравнения)		Контрольная группа, n=30
	До СКЛ	После СКЛ	До СКЛ	После СКЛ	
$\beta 2$ -МГ сыворотки крови, мкг/мл	1,81 * (1,32; 2,35)	1,78 * (1,35; 2,06)	1,64* (1,26; 2,22)	1,57* (1,30; 1,92)	1,37 (1,01; 1,68)
$\beta 2$ -МГ мочи, мкг/мл	0,49 * (0,07; 0,86)	0,37 * (0,05; 0,69)	0,55* (0,09; 0,91)	0,41* (0,08; 0,77)	0,05 (0,005; 0,08)

* Уровень значимости при сравнении с контрольной группой, $p < 0,05$; # уровень значимости при сравнении 1-й и 2-й групп, $p < 0,05$; ^ уровень значимости при сравнении до и после лечения, $p < 0,05$.

ХП индивидуальный анализ позволил выявить гиперфилльтрацию, а 35 (17,07 %) детей имели в анамнезе транзиторные нарушения концентрационной функции почек в виде гипо- и гипоиостенурии. Статистически достоверные отличия функциональных показателей у больных с вторичным ХП до лечения (креатинин, СКФ, относительная плотность мочи) с соответствующими показателями КГ отсутствовали.

Несмотря на это, у больных вторичным ХП до лечения значение $\beta 2$ -МГ значительно превышало показатель у здоровых детей в обеих биологических средах ($p < 0,01$): в сыворотке крови составило 1,71 (1,30; 2,20) мкг/мл, в моче – 0,44 (0,09; 0,83) мкг/мл.

В 1-й и 2-й группах имела место незначительная положительная динамика ($p < 0,05$), связанная с тенденцией к снижению рассматриваемых показателей, однако без достижения нормальных показателей $\beta 2$ -МГ в сыворотке крови и моче и без статистически весомых отличий между 1-й и 2-й группами, табл. 1.

У больных 3-й группы, получавших в комплексе СКЛ, амплипульсепеллоидотерапию области проекции почек № 10, исследование $\beta 2$ -МГ в

динамике позволило выявить значимое снижение повышенных до начала терапии показателей в сыворотке крови ($p = 0,0020$) и моче ($p = 0,0001$), что позволило им достичь значений контроля. $\beta 2$ -МГ мочи имел статистически достоверное отличие от соответствующего показателя, полученного в группе сравнения ($p = 0,0046$), табл. 2.

Как следует из табл. 3, у больных с вторичным ХП 4-й группы в процессе СКЛ, включавшего, помимо базисной терапии, нативное грязелечение в виде грязевых аппликаций на таликовую зону № 10 имело место достоверное снижение уровня $\beta 2$ -МГ сыворотки крови ($p = 0,0124$) и мочи ($p = 0,0001$), в результате чего значение исследуемого пептида сыворотки крови было нормализовано, а в моче приближено ($p = 0,0456$) к референсному без нормализации, однако с достоверным отличием от результата группы сравнения ($p = 0,0069$), см. табл. 3.

Анализ динамики содержания $\beta 2$ -МГ у пациентов 5-й группы позволил выявить значимое снижение повышенных до начала терапии показателей только в сыворотке крови ($p = 0,0472$). Ни в одной из сред значения контроля достигнуты не были. Полученные в процессе лечения результаты

Таблица 2 / Table 2

**Динамика содержания $\beta 2$ -МГ сыворотки крови и мочи
больных вторичным хроническим пиелонефритом 3-й группы; Me (Lq; Uq)
Dynamics of $\beta 2$ -MG serum and urine content in patients with secondary chronic
pyelonephritis 3 group; Me (Lq; Uq)**

Показатели	3-я группа, n=54 (основная группа)		1-я группа, n=48 (группа сравнения)		Контрольная группа, n=30
	До СКЛ	После СКЛ	До СКЛ	После СКЛ	
$\beta 2$ -МГ сыворотки крови, мкг/мл	1,78*^ (1,30; 2,34)	1,41^ (1,06; 1,75)	1,64* (1,26; 2,22)	1,57* (1,30; 1,92)	1,37 (1,01; 1,68)
$\beta 2$ -МГ мочи, мкг/мл	0,53*^ (0,07; 0,99)	0,11*# (0,009; 0,25)	0,55* (0,09; 0,91)	0,41*# (0,08; 0,77)	0,05 (0,005; 0,08)

* Уровень значимости при сравнении с контрольной группой, $p < 0,05$; # уровень значимости при сравнении 1-й и 3-й групп, $p < 0,05$; ^ уровень значимости при сравнении до и после лечения, $p < 0,05$.

Таблица 3 / Table 3

**Динамика содержания $\beta 2$ -МГ сыворотки крови и мочи больных
вторичным хроническим пиелонефритом 4-й группы; Me (Lq; Uq)
Dynamics of $\beta 2$ -MG serum and urine of patients with secondary chronic
pyelonephritis group 4; Me (Lq; Uq)**

Показатели	4-я группа, n=46 (основная группа)		1-я группа, n=48 (группа сравнения)		Контрольная группа, n=30
	До СКЛ	После СКЛ	До СКЛ	После СКЛ	
$\beta 2$ -МГ сыворотки крови, мкг/мл	1,72*^ (1,35; 1,94)	1,49^ (1,31; 1,65)	1,64* (1,26; 2,22)	1,57* (1,30; 1,92)	1,37 (1,01; 1,68)
$\beta 2$ -МГ мочи, мкг/мл	0,39*^ (0,08; 0,68)	0,13*# (0,05; 0,39)	0,55* (0,09; 0,91)	0,41*# (0,08; 0,77)	0,05 (0,005; 0,08)

* Уровень значимости при сравнении с контрольной группой, $p < 0,05$; # уровень значимости при сравнении 1-й и 4-й групп, $p < 0,05$; ^ уровень значимости при сравнении до и после лечения, $p < 0,05$.

Таблица 4 / Table 4

Динамика содержания β 2-МГ сыворотки крови и мочи больных вторичным хроническим пиелонефритом 5-й группы; Me (Lq; Uq)

Dynamics of β 2-MG serum and urine of patients with secondary chronic pyelonephritis of group 5; Me (Lq; Uq)

Показатели	5-я группа, n=50 (основная группа)		1-я группа, n=48 (группа сравнения)		Контрольная группа, n=30
	До СКЛ	После СКЛ	До СКЛ	После СКЛ	
β 2-МГ сыворотки крови, мкг/мл	1,69* [^] (1,30; 2,20)	1,58* [^] (1,23; 1,93)	1,64* (1,26; 2,22)	1,57* (1,30; 1,92)	1,37 (1,01; 1,68)
β 2-МГ мочи, мкг/мл	0,47* (0,08; 0,87)	0,31* (0,06; 0,55)	0,55* (0,09; 0,91)	0,41* (0,08; 0,77)	0,05 (0,005; 0,08)

* Уровень значимости при сравнении с контрольной группой, $p < 0,05$; # уровень значимости при сравнении 1-й и 5-й групп, $p < 0,05$; ^ уровень значимости при сравнении до и после лечения, $p < 0,05$.

β 2-МГ обеих сред достоверных отличий от соответствующих показателей группы сравнения не имели, табл. 4.

Сопоставление общепринятых в нефрологии показателей функционального состояния почек у больных вторичным ХП, основанных на расчете СКФ по формуле Schwartz и определении удельного веса мочи посредством исследования мочи по Зимницкому, показали сохраненные азотовыделительную и концентрационную функции почек у обследуемых детей как до, так и после лечения. Средний уровень СКФ составил $105,39 \pm 15,88$ мл/мин/1,73 м² до лечения и $111,05 \pm 12,26$ мл/мин/1,73 м² после. Корреляционных взаимозависимостей между ними и уровнем β 2-МГ сыворотки крови и мочи выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Конечной целью СКЛ у детей с ХП является предотвращение, снижение темпов прогрессирования и улучшение показателей тубулярных и гломерулярных почечных функций. Рутинные методы их исследования, основанные на вычислении клиренса креатинина и относительной плотности мочи ненадежны, поскольку зависят от возраста, мышечной массы, степени гидратации организма и проявляют себя при утрате более 50 % функционирующих нефронов.

В настоящем исследовании с целью изучения эффективности влияния предложенных схем санаторно-курортного лечения на функциональные показатели у детей с различными клиническими формами ХП в качестве раннего и чуткого маркера повреждения почек и динамики их функционального состояния проведено исследование β 2-МГ сыворотки крови и мочи.

У пациентов с первичным ХП, когда микробно-воспалительный процесс развивается в изначально неизмененных почках, уровень β 2-МГ сыво-

ротки крови соответствовал возрастным референсным значениям, что свидетельствовало о сохранной гломерулярной функции в отличие от достоверно повышенного показателя β 2-МГ мочи, являющегося свидетельством тубулоинтерстициальных расстройств. У пациентов с вторичным ХП, когда бактериальное воспаление наслаивается на структурные аномалии почек, нарушения уродинамики или метаболические расстройства, в дебюте СКЛ было выявлено повышение β 2-МГ в обеих биологических средах, что свидетельствовало о спровоцированных как тубулярных, так и гломерулярных функциях почек.

У пациентов с ХП вне зависимости от клинической формы заболевания назначение базисного лечебного комплекса (1-я группа) показало положительную тенденцию показателей почечных функций, связанную с влиянием комплексного СКЛ – диетотерапии, климатотерапии, ЛФК, фитотерапии, бальнеотерапии. Их влияние на показатели тубулярных и гломерулярных функций основаны на улучшении ренальной гемодинамики, уменьшении уростаза, замедлении прогрессирования воспалительного процесса, стимуляции экскреторной и секреторной функции почек, мочегонном эффекте, тренирующем действии на сердечно-сосудистую систему, а также стимуляции экстраренального выделения воды и хлорида натрия. Однако данное комплексное воздействие показало свою недостаточную эффективность при уже имеющем месте повышении уровней β 2-МГ, обусловленном хроническим течением микробно-воспалительного процесса в почках.

Для повышения результативности СКЛ пациенты 2–5-й групп получали в дополнение к базисному лечению процедуры пелоидотерапии с использованием сакской сульфидной иловой грязи. Ее применение оказывает дополнительное биостимулирующее действие на организм за

счет раздражения рецепторов, улучшения почечного кровотока, повышения диуреза, оказания противовоспалительного, противоаллергического действия и изменения скорости биохимических процессов в тканях. Грязи обладают противоотечным, репаративно-регенераторным, метаболическим, трофическим, иммуномодулирующим, дефибрирующим, бактерицидным, биостимулирующим, коагулирующим и кератолитическим эффектами [8], что обуславливает их потенциальную нефропротекторную эффективность. Применение хлоридных натриевых ванн по вводимой методике на старте СКЛ приводит к подготовке организма больного к восприятию грязелечения, потенцирует его эффекты и уменьшает вероятность развития патологических бальнеореакций.

В результате СКЛ дети, больные первичным ХП, показали статистически значимую динамику, связанную со снижением уровня $\beta 2$ -МГ мочи во всех лечебных группах и нормализацией результата во 2-, 3-й и 5-й группах. Исключение составили пациенты 1-й и 4-й групп, что мы связываем с отсутствием пелоидотерапии в 1-й группе и недостаточным ее воздействием в 4-й группе за счет применения методики, не предусматривающей непосредственного воздействия грязи на область проекции почек. Уровень $\beta 2$ -МГ мочи 2-й и 3-й групп после лечения статистически значимо отличался от результата ГС, $p < 0,05$. Нами не выявлено статистически достоверных отличий исследуемых показателей у больных с первичным ХП, полученных в результате СКЛ, включавшего методики пелоидотерапии с различной длительностью курсового лечения (№6, №8 и №10), площадью грязевого воздействия и дополнительного воздействия преформированного физического фактора.

У больных с вторичным ХП, показавших в результате обследования до начала СКЛ значительные отклонения ($p < 0,05$) уровней $\beta 2$ -МГ сыворотки крови и мочи, применение укороченных курсов пелоидотерапии во 2-й и 5-й группах отличий от базисной терапии не имело, исследуемый пептид имел тенденцию к снижению, но нормализован не был. В 3-й и 4-й группах, напротив, оба показателя были статистически значимо ($p < 0,05$) снижены, нормализованы в обеих средах в 3-й группе и в сыворотке крови 4-й группы. Между показателями $\beta 2$ -МГ мочи после СКЛ 2-й и 3-й групп, 2-й и 4-й групп, 4-й и 5-й групп имело место статистически достоверное отличие, $p < 0,05$. Достигнутый терапевтический эффект у больных с вторичным ХП 3-й и 4-й групп, кроме

продолжительности курсового лечения (№ 10), связан с применением методик, вовлекающих в процедуру грязелечения, кроме почек, другие органы мочевыделительной системы. Так, методика грязелечения в 3-й группе предусматривала вовлечение в процесс амплипульспелоидотерапии большей части мочевыделительной системы, поскольку электроды с грязевыми лепешками накладывались поперечно (раздвоенный анод – на область проекции почек, а катод – на область проекции мочевого пузыря и нижней трети мочеочников), что способствовало повышению их тонуса, восстановлению нормальной уродинамики и улучшению функциональных показателей. Потенцирующее воздействие преформированного физического фактора – синусоидальных модулированных токов низкой частоты и малой силы, воздействующих на мышечные, висцеральные афферентные, вегетативные и двигательные нервные волокна, оказывало дополнительное нейромюстимулирующее и трофостимулирующее действие [9, 10].

В 4-й группе с учетом концепции о метамерных связях сегментов спинного мозга с кожей и внутренними органами [11] грязевые аппликации накладывали не фокально, а на трусиковую зону, вследствие чего физиотерапевтическое воздействие заключалось как в опосредованном влиянии на почки через проекцию соответствующих спинномозговых сегментов, так и непосредственно на другие органы мочевыделительной системы – область проекции мочеочников и мочевого пузыря.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, комплексное СКЛ с применением курса пелоидотерапии у больных с ХП оказывает эффективное воздействие на состояние почечных гломерулярных и тубуло-интерстициальных функций, сопряженное с восстановлением функционального показателя – $\beta 2$ -МГ сыворотки крови и мочи. Для достижения нефропротекторного эффекта СКЛ у больных с вторичным ХП целесообразна пелоидотерапия с длительностью курсового лечения не менее 10 процедур с методиками, вовлекающими дополнительно в процедуру грязелечения другие органы мочевыделительной системы – амплипульспелоидотерапия области проекции почек (поперечная методика) или грязевые аппликации на трусиковую зону. У больных с первичным ХП использование методик пелоидотерапии с длительностью 10 процедур не имеет достоверных преимуществ перед укороченным курсом, где грязелечение составляло 6 или 8 процедур при

условии их комбинирования с бальнеотерапией по вводной методике.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Argyropoulos C, Chen S, Ng Y et al. Rediscovering Beta-2 Microglobulin As a Biomarker across the Spectrum of Kidney Diseases. *Frontiers in Medicine* 2017; 4: 73. Doi: 10.3389/fmed.2017.00073
2. Joyce E, Glasner P, Ranganathan S, Swiatecka-Urban A. Tubulointerstitial nephritis: diagnosis, treatment, and monitoring. *Pediatr Nephrol* 2017; 32(4): 577–587. Doi: 10.1007/s00467-016-3394-5
3. Ikezumi Y, Uemura O, Nagai T et al. Beta-2 microglobulin-based equation for estimating glomerular filtration rates in Japanese children and adolescents. *Clin Exp Nephrol* 2015; 19(3):450–457. Doi: 10.1007/s10157-014-1015-9
4. Nielsen R, Christensen EI, Birn H. Megalin and cubilin in proximal tubule protein reabsorption: from experimental models to human disease. *Kidney Int* 2016; 89(1):58–67. Doi: 10.1016/j.kint.2015.11.007
5. El-Frargy MS, El-Refaey AM, Eid R, Hussien MA. Serum cystatin-C and BETA 2-microglobulin as accurate markers in the early diagnosis of kidney injury in neonates: a single center study. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2015;26(4):712–717. Doi: 10.4103/1319-2442.160151
6. Тиктинский ОА, Александров ВП. *Мочекаменная болезнь*. Питер, СПб., 2000; 314–316 [Tiktinskii OA, Aleksandrov VP. *Urolithiasis disease*. Piter, SPb., 2000; 314–316]
7. Ravnskov U. Glomerular, tubular and interstitial nephritis associated with non-steroidal antiinflammatory drugs. Evidence of a common mechanism. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47(2):203–210. PMID: 10190656
8. Холопов АП, Шашель ВА, Перов ЮМ, Настенко ВП. *Грязелечение*. Периодика Кубани, Краснодар., 2003; 283 [Kholopov AP, Shashel' VA, Perov YuM, Nastenkov VP. *Mud Treatment*. Periodika Kubani, Krasnodar., 2003; 283]
9. Пономаренко ГН, ред. *Физическая и реабилитационная медицина: национальное руководство*. ГЭОТАР-Медиа, М., 2016; 688 [Ponomarenko GN, red.. *Fizicheskaya i reabilitatsionnaya meditsina: natsional'noe rukovodstvo*. GEOTAR-Media, M., 2016; 688]
10. Поддубная ОА. Синусоидальные модулированные токи в клинической физиотерапии. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация* 2017;16(1):39–47 [Poddubnaya OA. Sinusoidal'nye modulirovannye toki v klinicheskoy fizioterapii. *Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitatsiya* 2017;16(1):39–47]
11. Самосюк ИЗ, Евтушенко СК, Самосюк НИ. Основные принципы выбора зон воздействия и их обоснование при использовании физических факторов в медицинской реабилитации. *Международный неврологический журнал* 2012; 8(54):112–122 [Samosyuk IZ, Yevtushenko SK, Samosyuk NI. basic principles for selection of treatment zones and

their rationale for use of physical factors in medical rehabilitation. *International neurological journal* 2012; 8(54):112–122]

Сведения об авторах:

Доц. Слободян Елена Иркиновна, канд. мед. наук
295600, Россия, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7. Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, кафедра педиатрии, физиотерапии и курортологии. Тел.: (36569) 33-571 – рабочий; (978) 820-18-97; факс: (36569) 36-700, e-mail: elenaslobod@gmail.com

Associate professor Helen I. Slobodian, MD, PhD
Affiliations: 295600 Russia, Republic of Crimea, Simferopol, Lenin Blvd, 5/7. Medical Academy named after S.I. Georgievskogo, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Department of pediatrics, physiotherapy and balneologia. Phone: (36569) 33-571 – office phone number; (978) 820-18-97; e-mail: elenaslobod@gmail.com

Проф. Каладзе Николай Николаевич, д-р мед. наук
295600, Россия, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7. Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, заведующий кафедрой педиатрии, физиотерапии и курортологии. Тел.: (36569) 33-571 – рабочий; факс: +73-6569-36700

Professor Nikolai N. Kaladze MD, PhD, DMedSci.
Affiliations: 295600 Republic of Crimea, Simferopol, Lenin Blvd, 5/7. Medical Academy named after S.I. Georgievskogo, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Department of pediatrics, physiotherapy and balneologia. Phone (36569) 33-571

Говдалюк Александр Леонидович, канд. мед. наук
295600, Россия, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7. Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, кафедра анестезиологии–реаниматологии и скорой медицинской помощи. Тел.: (3652) 373-581 – рабочий, e-mail: gal.simfi@yandex.ua

Alexander L. Govdalyuk MD, PhD
Affiliations: 295600 Russia, Republic of Crimea, Simferopol, Lenin Blvd, 5/7. Medical Academy named after S.I. Georgievskogo, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medical Care. Phone: (3652) 373581, e-mail: gal.simfi@yandex.ua

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 25.12.2018

Принята в печать: 26.02.2019

Article received: 25.12.2018

Accepted for publication: 26.02.2019

© Ф.У. Дзгоева, Н.Л. Козловская, Т.Л. Бестаева, А.М. Кучиева, Г.Г. Бекузарова, 2019

УДК 616.151.5 : 616.155.294 + 616.94-06 : 612.115

Для цитирования: Дзгоева Ф.У.*, Козловская Н.Л., Бестаева Т.Л., Кучиева А.М., Бекузарова Г.Г. Комплемент-опосредованная тромботическая микроангиопатия или сепсис с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови – что первично? Нефрология 2019; 23 (3): 78–83. DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-3-78-83

For citation: Dzgoeva F.U.*, Kozlovskaya N.L., Bestaeva T.L., Kuchieva A.M., Bekuzarova G.G. Complement-mediated thrombotic microangiopathy or sepsis with disseminated intravascular coagulation – what is primary? Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (3): 78–83 (In Rus.). DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-3-78-83

Ф.У. Дзгоева^{1}, Н.Л. Козловская², Т.Л. Бестаева³, А.М. Кучиева⁴,
Г.Г. Бекузарова³*

КОМПЛЕМЕНТ-ОПОСРЕДОВАННАЯ ТРОМБОТИЧЕСКАЯ МИКРОАНГИОПАТИЯ ИЛИ СЕПСИС С ДИССЕМНИРОВАННЫМ ВНУТРИСОСУДИСТЫМ СВЕРТЫВАНИЕМ КРОВИ – ЧТО ПЕРВИЧНО?

¹Кафедра внутренних болезней № 5 факультета последипломного образования, Северо-Осетинская государственная медицинская академия, г. Владикавказ; ²кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики Российского университета Дружбы народов, медицинского института, Москва; ³отделение нефрологии и гемодиализа, Республиканская клиническая больница, г. Владикавказ, Северная Осетия–Алания; ⁴отделение «искусственная почка» Клиники нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Е.М. Тареева, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Россия

F.U. Dzgoeva^{1}, N.L. Kozlovskaya², T.L. Bestaeva³, A.M. Kuchieva⁴,
G.G. Bekuzarova³*

COMPLEMENT-MEDIATED THROMBOTIC MICROANGIOPATHY OR SEPSIS WITH DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION – WHAT IS PRIMARY?

¹Department of Internal Medicine №5 North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, ²Department of Care of Pregnant Women with renal pathology Clinical City Hospital name after A.K. Eramishantsev, Moscow, ³Department of nephrology Republican Clinical Hospital, North Osetia-Alania, Vladikavkaz, ⁴Department of «artificial kidney» E. M. Tareev Clinic of Nephrology, internal and occupational diseases of the I. M. Sechenov First Moscow state medical University, Russia

РЕФЕРАТ

Тромботические микроангиопатии (ТМА) индуцируются несколькими основными состояниями; большинство из них разрешается путем лечения фонового заболевания. Экулизумаб – моноклональное антитело человека, блокирующее заключительную стадию системы комплемента и эффективно лечашее атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС). В данном докладе мы представляем пациентку с ТМА, сопровождавшейся вызванной сепсисом коагулопатией, которую успешно лечили экулизумабом. 41-летняя женщина, не имевшая какой-либо специальной истории болезни или семейного анамнеза ТМА, госпитализирована по поводу острого повреждения почек. Анализ крови выявил снижение количества тромбоцитов, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС), нарушение функции почек, гемолиз и инфекцию. Хотя нарушения свертываемости крови уменьшились при интенсивной терапии, сохранялись низкое количество тромбоцитов, повышенный уровень лактатдегидрогеназы и нарушение функции почек. Наши исследования впоследствии исключили тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру и *Escherichia coli*-индуцированный ГУС. Обмен плазмы только несколько уменьшил уровни лактатдегидрогеназы. Мы клинически диагностировали этот случай как аГУС и начали лечение экулизумабом. Количество тромбоцитов увеличилось, улучшилась почечная функция. Мы столкнулись со случаем комплементарно-опосредованной ТМА в сопровождении ДВС-синдрома, который успешно лечили экулизумабом. Дальнейшие исследования необходимы для установления оптимального использования экулизумаба при ТМА с фоновыми заболеваниями.

Ключевые слова: тромботические микроангиопатии, гемолитико-уремический синдром, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, экулизумаб

ABSTRACT

Thrombotic microangiopathies (TMAs) are induced by several underlying conditions; most are resolved by treating background disease. Eculizumab is a human monoclonal antibody that blocks the final stage of the complement system and effectively treats atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS). In this report, we present a patient with TMA related to sepsis-induced

*Дзгоева Ф.У. 362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. Северо-Осетинская государственная медицинская академия, кафедра внутренних болезней №5. Тел.: (8672) 539-742; 8(918) 822-83-45; E-mail: fdzgoeva@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7314-9063

coagulopathy, who was successfully treated with eculizumab. A 44-year-old woman, who had no special medical history or familial history of TMAs, hospitalized for acute kidney injury. Blood tests revealed a decreased platelet count, disseminated intravascular coagulation (DIC), renal dysfunction, hemolysis, and infection. Although the coagulation disorder improved with intensive care, the low platelet count, elevated lactate dehydrogenase levels, and renal dysfunction persisted. Our investigations subsequently excluded thrombotic thrombocytopenic purpura and Shiga toxin-producing *Escherichia coli*-induced HUS. Plasma exchange only improved lactate dehydrogenase levels. We clinically diagnosed this case as atypical HUS and started eculizumab treatment. The patient's platelet count increased, her renal dysfunction improved. We encountered a case of complement-mediated TMA accompanied by DIC, which was successfully treated with eculizumab. Further studies are necessary to support the optimal use of eculizumab for TMA with background diseases.

Keywords: thrombotic microangiopathies, hemolytic uremic syndrome, sepsis, disseminated intravascular coagulation, eculizumab

ВВЕДЕНИЕ

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) – синдром, характеризующийся микроангиопатической гемолитической анемией (МАГА), тромбоцитопенией и ишемическим повреждением органов, чаще всего – почек и ЦНС. Традиционно принято выделять первичные и вторичные ТМА. Первичные ТМА включают в себя тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП), типичный гемолитико-уремический синдром (СТЕУ-ГУС, вызываемый шига-токсин продуцирующей *E. coli*) и комплемент-опосредованную ТМА, известную как атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС), этиология и патогенез которых установлены. Многочисленные вторичные формы ТМА связаны с различными заболеваниями или состояниями: инфекциями, злокачественными опухолями, аутоиммунной патологией, злокачественной артериальной гипертензией, беременностью и родами, использованием лекарственных препаратов и др. [1]. Как правило, вторичные ТМА разрешаются в результате сочетания терапии фонового заболевания и симптоматической терапии [1, 2]. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) – синдром, в основе которого лежит тромбообразование в сосудах микроциркуляторного русла, клинически проявляющееся тромбоцитопенией, кровоточивостью и органной дисфункцией [3]. Различия в подходах к терапии ТМА и ДВС требуют их четкого дифференцирования, что, однако, затрудняет сходство клинико-лабораторных признаков этих видов патологии. В особенности это касается дифференциальной диагностики между комплемент-опосредованной ТМА и ДВС, поскольку аГУС, в отличие от других форм первичной ТМА, не имеет специфических лабораторных маркеров и является диагнозом исключения. ДВС-синдром часто возникает как осложнение тяжелой инфекции (в первую очередь, сепсиса), которая может служить триггером активации комплемента и индуцирует развитие ТМА [4–6]. С другой стороны – генерализован-

ная ишемия органов, свойственная ТМА и аГУС, в частности, является фактором риска развития сепсиса с возможным ДВС. Сложности в трактовке клинико-лабораторной картины при сочетании ТМА и ДВС нередко приводят к запаздыванию с установкой диагноза и могут стать причиной ошибок в лечении. Между тем диагноз аГУС должен быть показанием к назначению комплемент-блокирующей терапии независимо от триггера или развившегося осложнения, хотя у пациентов с сепсисом проведение такой терапии требует особой осторожности. Экулизумаб – гуманизированное моноклональное антитело, непосредственно блокирующее C5-компонент комплемента, что нарушает формирование терминального комплекса комплемента [мембраноатакующий комплекс (МАК) C5b-9] – используется для лечения комплемент-опосредованной ТМА уже в течение нескольких лет, причем максимальная эффективность препарата достигается при его раннем назначении [1–5]. Приводим клиническое наблюдение, иллюстрирующее возможности сочетания аГУС и сепсиса с ДВС-синдромом, в котором раннее начало лечения экулизумабом успешно купировало ТМА.

Клиническое наблюдение

Пациентка, 41 год. В конце октября 2017 г. отметила признаки простудного заболевания, протекавшего без лихорадки. В связи с развитием сухого кашля с 3 ноября 2017 г. начала лечение цефазолином, который ранее принимала без осложнений, и индуктором интерферона (циклоферон), назначенным впервые. В последующие 3 дня состояние резко ухудшилось: появились выраженная слабость, тошнота, рвота, потемнение мочи, уменьшился диурез, что послужило основанием для госпитализации 06.11.2017 г. в нефрологическое отделение Республиканской клинической больницы г. Владикавказа.

При поступлении состояние тяжелое. Температура тела – 37,6 °С. Кожные покровы бледные, чистые. Отеков нет. Артериальное давление (АД)

120/70 мм рт. ст. Живот мягкий, болезненный в правом подреберье. Многократная рвота. Анурия (50 мл/сут). ЦВД – отрицательное. В анализах: анемия (Hb – 70 г/л), лейкоцитоз ($19,4 \times 10^9$ /л) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (п/я 9 %), тромбоцитопения 66 тыс./мкл, СОЭ 62 мм/ч; креатинин сыворотки крови (СКр) 540 мкмоль/л, азот мочевины 35 ммоль/л, мочевиная кислота 720 мкмоль/л, амилаза 153 ЕД/л (норма 22–80 ЕД/л), общий белок 75 г/л, АЛТ 23 ЕД/л, АСТ – 167 ЕД/л, глюкоза 6,3 ммоль/л, калий 5,0 ммоль/л, натрий 137 ммоль/л, С3 компонент комплемента 0,89 г/л (норма 0,83–1,93), С4 0,17 г/л (норма 0,15–0,57 г/л). В моче белок 2,9 г/л, лейкоц. 5–7 в п/зр, эритроц. 1–3 в п/зр, цилиндры зернистые 2–4 в п/зр, бактерии в умеренном количестве. Коагулограмма: ПИ – 70 %, фибриноген – 5,6 г/л, РФМК 26 мг/дл (норма 3,38–4 мг/дл), Д-димер 638 нг/мл (норма < 243 нг/мл).

В течение последующих суток гемоглобин снизился до 44 г/л в отсутствие признаков кровотечения, тромбоциты – до 46 тыс./мкл, появились обширные гематомы в местах инъекций, кровоизлияния в склерах обоих глаз. Выявлены признаки микроангиопатической гемолитической анемии: гипербилирубинемия за счет непрямой фракции (билирубин общий 40 мкмоль/л, непрямой – 35 мкмоль/л), гаптоглобин < 8 мг/дл (референсные значения 35–250 мг/дл). Значение ЛДГ не удавалось определить из-за выраженности гемолиза. Нарастающая тяжесть гематологических проявлений сочеталась с быстрым повышением уровня СКр (в течение 2 сут до 823 мкмоль/л), в связи с чем 07.11.2017 г. начата терапия сеансами гемодиализа в ежедневном режиме. Кроме того, сохранялся лейкоцитоз до 17,3 тыс. с нарастанием количества п/я нейтрофилов до 28 %, был определен высокий уровень пресепсина – 2067 пг/мл (норма – $294,2 \pm 121,4$ пг/мл).

На основании клинической картины и данных обследования был установлен диагноз ТМА, в плане дифференциальной диагностики обсуждались диагнозы сепсиса, осложненного ДВС-синдромом, системных заболеваний, на исключение которых было направлено дальнейшее обследование. Диагноз ТТП был отвергнут на основании незначительного снижения активности ADAMTS-13 (69 % при норме 83–112 %), отсутствие соответствующих серологических маркеров исключало диагнозы катастрофического АФС, СКВ и АНЦА-ассоциированного васкулита. Несмотря на отрицательные результаты посевов крови и мочи (взяты уже на фоне лечения анти-

биотиками), диагноз сепсиса с ДВС-синдромом представлялся наиболее вероятным. Проводились антибактериальная терапия цефеперимом (бакперазон), левофлоксацином (лефлоракт), гемотрансфузии, трансфузии свежзамороженной плазмы (суммарно введено около 4 л) в сочетании с антикоагулянтной терапией НМГ (клексан). В результате лечения нормализовались температура тела и количество лейкоцитов в крови, значительно уменьшился уровень пресепсина, отмечены восстановление диуреза, нарастание числа тромбоцитов, появилась тенденция к повышению уровня гемоглобина. Были купированы признаки внутрисосудистого свертывания крови. Однако сохранялись признаки микроангиопатического гемолиза, потребность в проведении сеансов гемодиализа. Анализ характера течения болезни, включая ответ на терапию, лабораторных данных в динамике позволил диагностировать *атипичный гемолитико-уремический синдром*. В связи с недостаточной эффективностью плазма-терапии с 21.11.2017 г. начата таргетная терапия экулизумабом в дозе 900 мг 1 раз в неделю №4, 5-я инфузия в дозе 1200 мг. Индукционный курс был завершен 19 декабря 2017 г. Через 3 нед от начала комплемент-блокирующей терапии при продолжающемся профилактическом приеме антибиотиков 07.12.2017 г. проведена вакцинация противоменингококковой вакциной «Менактра». После первой инфузии экулизумаба отмечены нормализация числа тромбоцитов (237 тыс.), нарастание Hb до 90 г/л, удалось определить уровень ЛДГ (275 ЕД/л при норме до 220 ЕД/л), нормализовался уровень АСТ (15 ЕД/л), полностью восстановился диурез, стал быстро снижаться уровень СКр, достигший к моменту третьей инфузии экулизумаба 134 мкмоль/л, что позволило прекратить диализную терапию.

Для уточнения диагноза и тактики лечения в январе 2018 г. пациентка обследована в Клинике им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Диагноз аГУС был подтвержден, констатирована полная ремиссия заболевания, достигнутая своевременным началом комплемент-блокирующей терапии. Однако обращали на себя внимание выраженные гиперкоагуляционные изменения коагулограммы с активацией внутрисосудистого свертывания крови (РФМК – 17 г/л при норме до 5,5 г/л; фибриноген 6,2 г/л при норме 1,8–4,0 г/л), в связи с чем были назначены оральные антикоагулянты прямого действия (ривароксабан 15 мг/сут). Для определения возможности прекращения комплемент-блокирующей терапии

рекомендовано генетическое исследование системы комплемента, которое было выполнено в мае 2018 г. одновременно с генетическим скринингом свертывающей системы крови. Мутации, ассоциированные с аГУС, обнаружены не были. Вместе с тем, на хромосоме 1 в гене F5 (фактор свертывания V, OMIM 612309) выявлена мутация с.2743A>T в гетерозиготном состоянии, определенная как вероятно патогенная, могущая приводить к развитию дефицита F5 свертывания крови. Результаты генетического исследования в сочетании с наличием ремиссии аГУС давали основания для попытки отмены комплемент-блокирующей терапии, продолжающейся в поддерживающем режиме (по 1200 мг 1 раз в 2 нед). Последняя инфузия экулизумаба была выполнена в июне 2018 г., после чего препарат был отменен. До настоящего времени состояние пациентки остается удовлетворительным, рецидива ТМА не возникло.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное наблюдение сочетания аГУС с сепсисом и осложнившимся его ДВС-синдромом иллюстрирует те диагностические трудности, с которыми сталкивается практический врач, наблюдая пациента с развернутой клинической картиной ТМА. Хотя диагноз ТМА был установлен практически сразу после поступления пациентки в стационар на основании имеющихся признаков МАГА, выраженной тромбоцитопении и ОПП, верификация нозологического диагноза потребовала значительно большего времени. Развитие симптомокомплекса ТМА после респираторной вирусной инфекции и приема интерферонового препарата (циклоферон) позволяло сразу же обсуждать диагноз атипичного ГУС. Однако выраженный нейтрофильный лейкоцитоз, высокий уровень пресепсина, бактериурия, обширные гематомы в местах инъекций и эпизоды кровоизлияний в склеру обоих глаз, повышенная концентрация Д-димера при умеренной гиперфибриногенемии давали основания предполагать диагноз сепсиса, осложненного ДВС-синдромом, несмотря на отрицательный результат бактериологического исследования крови и мочи. Незамедлительно начатое лечение антибиотиками, трансфузиями свежемороженой плазмы и эритроцитной массы, клексаном хотя и привело к нормализации числа лейкоцитов с исчезновением «левого сдвига» лейкоцитарной формулы, снижению уровня пресепсина, нарастанию числа тромбоцитов, уменьшению выраженности анемии и внутрисосудистого свертывания крови, все же не смогло полностью купировать

гематологические проявления ТМА и восстановить функцию почек. Таким образом, представлялось вероятным сочетание аГУС и сепсиса с ДВС-синдромом. Правомерность такого предположения подтвердила быстрая положительная динамика всех клинико-лабораторных проявлений ТМА после начала лечения экулизумабом. Мы полагаем, что в данном случае системная инфекция, осложненная ДВС-синдромом, могла послужить триггером развития аГУС, причем свой вклад в избыточную активацию системы комплемента, по-видимому, внесли как собственно сепсис, так и микротромбообразование в рамках ДВС.

Дифференциальная диагностика между аГУС и сепсисом, аГУС и ДВС-синдромом всегда сложна. Очевидно, что сепсис, как особая форма инфекционной патологии, является мощным активатором альтернативного пути комплемента и, таким образом, способен стать триггером аГУС независимо от того, идентифицированы или нет мутации в генах, кодирующих синтез комплементарных белков. К сожалению, сегодня нет ни одного лабораторного маркера, специфичного для аГУС, что сильно затрудняет диагностику этого заболевания. Окончательный диагноз, безусловно, позволяет установить генетическое исследование, однако результат его становится известным не ранее чем через 3 мес, и, таким образом, для своевременной диагностики при наличии острого эпизода ТМА оно бесполезно. Кроме того, при спорадической форме болезни мутации генов регуляторных белков выявляются только в 30 % случаев, что, по современным представлениям, тем не менее, не исключает диагноз аГУС. Аналогичным образом складывается ситуация практически с единственным доступным сегодня в нашей стране лабораторным показателем, характеризующим систему комплемента – С3-компонентом. Он также оказывается сниженным не более чем у трети пациентов с аГУС, причем лишь у тех из них, кто имеет гомозиготные мутации в генах факторов CFH, CFB, C3. Таким образом, нормальный показатель С3 и отсутствие мутаций в генах комплемента у нашей пациентки не противоречат диагнозу аГУС. Мы полагаем, что для индукции острого эпизода ТМА у подобных пациентов необходимо воздействие мощного триггера, каким и является сепсис.

Не менее сложны также взаимоотношения аГУС и ДВС-синдрома, особенно если учесть, что оба вида патологии характеризуют развитие микроциркуляторных тромбозов с тромбоцитопенией потребления и полиорганной дисфункцией.

Однако в основе этих проявлений лежат разные механизмы – активация плазменного звена коагуляции и фибринолиза при ДВС-синдроме, повреждение эндотелия и тромбоцитов – при аГУС. Оказалось, что любая ТМА, включая аГУС, нередко осложняется развитием ДВС, тогда как лишь у 15 % пациентов с ДВС диагностируют ТМА [3]. Так, Y. Sakamaki et al. представили случай ТМА, связанной с сепсис-индуцированным ДВС-синдромом и успешно леченной плазмообменом [7]. Несколько ранее Booth et al. сообщили о 10 пациентах из оклахомского ТТП/аГУС-регистра, у которых ТТП развилась после системной инфекции, осложненной ДВС-синдромом. Обнаруженный авторами исследования повышенный уровень эндотоксина в крови свидетельствовал, с их точки зрения, о том, что вызванный граммотрицательной бактериальной инфекцией ДВС-синдром стал причиной развития ТМА [8]. В случае нашей пациентки, как мы полагаем, дополнительным фактором развития ДВС, помимо сепсиса, мог стать генетический дефект в гене F5, приводящий к развитию дефицита последнего и способствующий, таким образом, усилению свертываемости крови с избыточным тромбообразованием в сосудах малого калибра. Персистирующая тромбинемия, отражением которой является повышенный уровень её маркеров в крови (РФМК и Д-димеров), может длительно протекать бессимптомно и рассматривается сегодня как определенный субтип ДВС-синдрома [3]. Возможно, подобный вариант ДВС мог существовать у пациентки и ранее, в пользу чего свидетельствуют сохраняющиеся после достижения ремиссии ТМА выраженная гиперфибриногенемия и втроекратно повышенный уровень РКФМ при нормальной картине крови и функции почек. В этом случае можно предположить, что системная инфекция лишь усилила уже имеющуюся активацию плазменного звена коагуляции, вызвав распространенное внутрисосудистое свертывание крови. Образующийся в процессе микротромбообразования тромбин, в свою очередь, мог стать еще одним, дополнительным к воздействию инфекции, триггером активации комплемента. Наше предположение основывается на появившихся в последнее время данных о взаимосвязи и взаимоусиливающем влиянии процессов коагуляции и активации комплемента, согласно которым тромбин-зависимая активация последнего рассматривается как еще один, четвертый, путь активации комплементарной системы, не связанный с уже известными ранее тремя. Активация компле-

мента, со своей стороны, способна активировать как плазменное звено коагуляции, так и тромбоциты, усиливая процессы микротромбообразования в сосудистых руслах различных органов [8]. Подобный сценарий хорошо иллюстрирует наблюдение T. Abe et. al., сообщивших о высоком уровне МАК C5b-9 в сыворотке крови пациента с индуцированным ДВС-синдромом ТМА [9].

Особенностью представленного наблюдения, помимо не вполне обычных триггеров атипичного ГУС, является также быстрый положительный эффект комплемент-блокирующей терапии экулизумабом, купировавшей все проявления системной ТМА еще до завершения индукционного курса. Полный гематологический и нефрологический ответ подтверждает необходимость раннего назначения экулизумаба всем пациентам с атипичным ГУС независимо от характера триггера и наличия или отсутствия генетических аномалий в системе комплемента. Наше наблюдение согласуется с имеющимися сообщениями об успешном лечении экулизумабом пациентов без выявленных мутаций в системе комплемента с акушерским аГУС и ТМА, ассоциированной с аутоиммунными заболеваниями, которые сегодня рассматриваются при аГУС как коморбидная патология [9–12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное наблюдение иллюстрирует возможность сочетания атипичного ГУС с сепсисом и ДВС-синдромом, акцентируя внимание практических врачей на сложностях дифференциальной диагностики между этими состояниями, обусловленных сходством клинико-лабораторных проявлений ТМА и ДВС-синдрома при отсутствии специфических лабораторных маркеров как аГУС, так и ДВС. Очевидно, что констатации ТМА, основанной на признаках МАГА, тромбоцитопении и органной дисфункции, недостаточно для верификации нозологического диагноза, определяющего подход к терапии и, следовательно, прогноз для пациента. В случаях сочетания аГУС с сепсисом и ДВС-синдромом комплемент-блокирующая терапия должна проводиться с осторожностью, сочетаясь с антибиотиками и антикоагулянтами, применяемыми длительно. Пациенты без идентифицированных мутаций в системе комплемента, по-видимому, могут быть отнесены в группу низкого риска рецидива аГУС, в связи с чем оправдана попытка отмены комплемент-блокирующей терапии не ранее чем через 6 мес после достижения ремиссии ТМА, однако это нуждается в дальнейшем исследовании.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2014;371:654–666. Doi: 10.1056/NEJMra1312353
2. Scully M, Goodship T. How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical haemolytic uraemic syndrome. *Br J Haematol* 2014;164:759–766. Doi: 10.1111/bjh.12718
3. Wada H, Matsumoto T, Suzuki K et al. Differences and similarities between disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathy. *Thrombosis Journal* 2018;16:14. Doi: org/10.1186/s12959-018-0168-2
4. Zhao X, Chen YX, Li CS. Predictive value of the complement system for sepsis-induced disseminated intravascular coagulation in septic patients in emergency department. *J Crit Care* 2015;30:290–299. Doi: 10.1074/jbc
5. Wada H, Matsumoto T, Katayama N. Eculizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med* 2017;377:2193–2194. Doi: 10.1056/NEJMoa1703068
6. De Sousa Amorim E, Blasco M, Quintana L et al. Eculizumab in pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome: insights for optimizing management. *J Nephrol* 2015;28:641–645. Doi: 10.1007/s40620-015-0173-5
7. Sakamaki Y, Konishi K, Hayashi K et al. Renal thrombotic microangiopathy in a patient with septic disseminated intravascular coagulation. *BMC Nephrol* 2013;14:260. Doi: 10.1186/1471-2369-14-260
8. Booth KK, Terrell DR, Vesely SK et al. Systemic infections mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2011;86:743–751. Doi: 10.1002/ajh.22091
9. Abe T, Sasaki A, Ueda T, Miyakawa Y, Ochiai H. Complement-mediated thrombotic microangiopathy secondary to sepsis-induced disseminated intravascular coagulation successfully treated with eculizumab: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(6):e6056. Doi: 10.1097/MD.0000000000006056
10. Jokiranta TS. HUS and atypical HUS. *Blood* 2017;129:2847–2856. Doi: 10.1182/blood-2016-11-709865
11. Coppo R, Peruzzi L, Amore A et al. Dramatic effects of eculizumab in a child with diffuse proliferative lupus nephritis resistant to conventional therapy. *Pediatr Nephrol* 2015;30:167–172. Doi: 10.1186/s12882-016-0299-2
12. Thomas CP, Nester CM, Phan AC et al. Eculizumab for rescue of thrombotic microangiopathy in PM-Scl antibody-positive autoimmune overlap syndrome. *Clin Kidney J* 2015;8:698–701. Doi: 10.1093/ckj/sfv101

Сведения об авторах:

Проф. Дзгоева Фатима Урузмаговна
362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. Северо-Осетинская государственная медицинская академия, кафедра внутренних болезней №5. Тел.: (8672) 539-742; 8(918)822-83-45; E-mail: fdzgoeva@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7314-9063
Prof. Fatima U. Dzgoeva, MD, PhD, DMedSci
362040, Russia, Republic of North Ossetia-Alania Vladikavkaz, Pushkinskaya st., 40. North Ossetian State Medical Academy, Department of Internal Medicine №5. Phone: (8672) 539-742; 8(918) 822-83-45; E-mail: fdzgoeva@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7314-9063

Проф. Козловская Наталья Львовна, д-р мед. наук
119991, Россия, Москва, ул. Ленская, д. 15. Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева, центр помощи беременным женщинам с патологией почек, руководитель. Тел.: (985) 988-63-92; E-mail: nkozlovskaya@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4275-0315

Prof. Natalia L. Kozlovskaya, MD, PhD, DSci
Affiliations: 119991, Russia, Moscow, Lenskaya str., 15. Clinical City Hospital name after A.K. Eramishantsev, Department of Care of Pregnant Women with renal pathology, head. Phone: (985) 988-63-92; E-mail: nkozlovskaya@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4275-0315

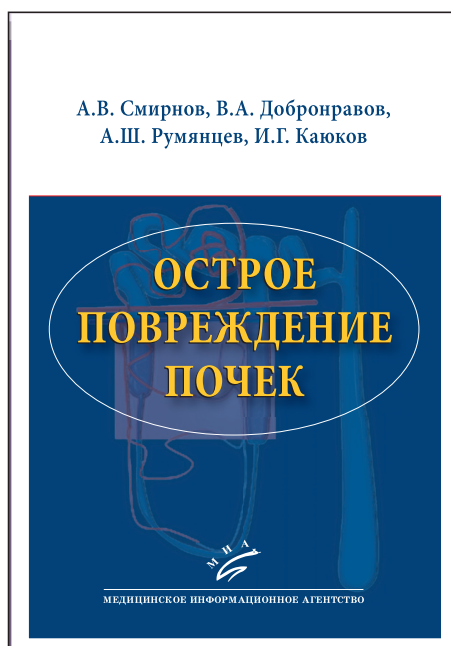
Бестаева Тамара Лаврентьевна, канд. мед. наук
362003, Россия, г. Владикавказ, ул. Барбашова, д. 39. Республиканская клиническая больница, отделение нефрологии. Тел.: (867) 240-56-12; E-mail: biestaeva@bk.ru
Tamara L. Bestaeva, MD, PhD
Affiliations: 362003, Russia, Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, Barbashova st., 39. Republican Clinical Hospital, department of nephrology. Phone: (867) 240-56-12; E-mail: biestaeva@bk.ru

Кучиева Агунда Мэлсовна, канд. мед. наук
119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 1, стр. 4. Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Е.М.Тареева Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, отделение «искусственная почка». Тел.: (906) 044-03-97; E-mail: agunda_81@mail.ru
Agunda M. Kuchieva, MD, PhD
Affiliations: 119021, Russia, Moscow, Rossolimo st., 11, p. 4. E.M. Tareev Clinic of Nephrology, internal and occupational diseases of the I. M. Sechenov First Moscow state medical University, Department of «artificial kidney». Phone: (906)0440397; E-mail: agunda_81@mail.ru

Бекузарова Галина Георгиевна
362003, Россия, г. Владикавказ, ул. Барбашова, д. 39. Республиканская клиническая больница, отделение нефрологии. Тел.: (867) 240-56-12; E-mail: bekuzarova@gmail.ru
Galina Bekuzarova
Affiliations: 362003, Russia, Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, Barbashova st., 39. Republican Clinical Hospital, nephrology department. Phone: (867) 240-56-12; E-mail: bekuzarova@gmail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 27.12.2018
Принята в печать: 26.02.2019
Article received: 27.12.2018
Accepted for publication: 26.02.2019



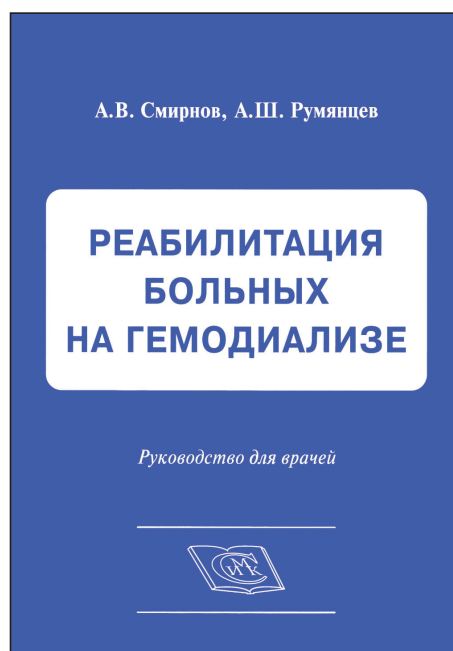
Глава 1.	Концепция, классификации, эпидемиология ОПП	
	(И.Г. Каюков, А.В. Смирнов).....	11
1.1.	Концептуальные проблемы ОПП.....	11
1.2.	Эпидемиология ОПП.....	21
1.3.	Исходы и прогноз ОПП.....	24
	Литература.....	27
Глава 2.	Обзор патофизиологии острого повреждения почек	
	(В.А. Добронравов).....	30
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 неолитургических вариантов острого повреждения почек. Дифференциальная диагностика ОПП и ХБП.....	147
3.3.4. Клиническое течение, осложнения и прогноз острого повреждения почек.....	149
Литература.....	194
Глава 4. Клинические синдромы острого повреждения почек (А.В. Смирнов).....	207
4.1. Клинические синдромы гипоперфузии почек.....	207
4.1.1. Патогенетические факторы гипоперфузии почек. Понятие о шоке.....	207
4.1.2. Гиповолемический синдром.....	217
4.1.3. Кардиоренальные синдромы	228
4.1.4. Синдром интраабдоминальной гипертензии	238
4.1.5. Гепаторенальный синдром (А.Ш. Румянцев).....	242
4.1.6. Острый макроваскулярный синдром	252
4.1.7. Острый ишемический тубулярный некроз и острый кортикальный некроз	254
4.2. Гломерулярные синдромы при остром повреждении почек	255
4.2.1. Острый и быстро прогрессирующий нефритические синдромы.....	256
4.2.2. Острый микроваскулярный синдром.....	267
4.3. Тубулоинтерстициальные синдромы острого повреждения почек	280
4.3.1. Клинико-морфологические корреляции при поражении тубулоинтерстиция	280
4.3.2. Синдром острого токсического тубулярного некроза	283
4.3.3. Острый гем-пигментный синдром	286
4.3.4. Острый тубулоинтерстициальный нефритический синдром.....	295
Литература.....	298

А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев, И.Г. Каюков
ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

Глава 5.	Общие принципы лечения и профилактики ОПП (А.Ш. Румянцев).....	305
5.1.	Профилактика ОПП.....	305
5.2.	Лечение преренального ОПП	320
5.3.	Лечение ренального ОПП.....	329
5.4.	Лечение постренального ОПП	333
5.5.	Нутритивная поддержка при ОПП	334
5.6.	Заместительная почечная терапия при ОПП	339
5.7.	Перспективы профилактики и лечения ОПП	350
	Литература.....	352
Глава 6.	Частные вопросы диагностики и лечения острого повреждения почек.....	357
6.1.	Особенности острого повреждения почек у детей (Н.Д. Савенкова, М.А. Чемоданова)	357
6.1.1.	Терминология и классификация ОПП у детей.....	357
6.1.2.	Эпидемиология ОПП у детей	359
6.1.3.	Этиология ОПП у детей.....	359
6.1.4.	Диагностика ОПП у детей.....	361
6.1.5.	Степени тяжести ОПП у детей.....	364
6.1.6.	Терапия ОПП у детей	365
6.1.7.	Прогноз и исход ОПП у детей.....	368
	Литература	370
6.2.	Профилактика и лечение ОПП при сепсисе (А.Ш. Румянцев).....	371
6.2.1.	Эпидемиология и определение термина сепсис	371
6.2.2.	Патогенез ОПП при сепсисе	373
6.2.3.	Профилактика сепсиса.....	378
6.2.4.	Профилактика и лечение ОПП при сепсисе.....	379
	Литература	383
6.3.	Профилактика и лечение ОПП при ожоговой болезни (А.Ш. Румянцев).....	383
6.3.1.	Ожоги и ожоговая болезнь	383
6.3.2.	Патогенез ОПП при ожоговой болезни.....	387
6.3.3.	Лечение ожоговой болезни	388
	Литература	392
6.4.	Контраст-индуцированное ОПП (И.Г. Каюков, А.Ш. Румянцев)	393
6.4.1.	Терминология и определения	393
6.4.2.	Этиопатогенез	394
6.4.3.	Эпидемиология	395
6.4.4.	Клиника и диагностика.....	396
6.4.5.	Профилактика и лечение.....	397
6.4.6.	Заключение	411
	Литература	412
6.5.	Острое повреждение почек при лептоспирозе (Т.В. Антонова, И.Г. Каюков).....	415
	Литература	428
6.6.	Острое повреждение почек при хантавирусных инфекциях (И.Г. Каюков, Т.В. Антонова).....	430
	Литература	444
6.7.	Острое повреждение почек после трансплантации гемопозитических стволовых клеток (К.А. Смирнов)	446
	Литература	467
	Приложение (О.В. Галкина, И.Г. Каюков)	472



Авторский коллектив	8
Предисловие	9
Глава 1. Факторы ограничения жизнедеятельности и физической работоспособности пациентов с терминальной почечной недостаточностью.....	11
1.1. Белково-энергетическая недостаточность и воспалительный стресс (А.Ш. Румянцев)	19
1.2. Саркопения у больных, получающих заместительную почечную терапию (Р.В. Голубев, А.В. Смирнов)	19
Глава 2. Методология оценки нарушений функций организма и ограничения жизнедеятельности при терминальной почечной недостаточности	44
2.1. Методы оценки нарушений функций организма (К.А. Вишневский, А.Ш. Румянцев).....	44
2.1.1. Виды нарушений функций организма человека	44
2.1.2. Оценка ограничения жизнедеятельности	45
2.2. Оценка качества жизни пациентов с терминальной почечной недостаточностью (И.А. Васильева)	47
Приложение. Опросник KDQOL-SF™ 1.3	73
Глава 3. Антропометрические и лабораторные методы оценки физического состояния больного	91
3.1. Антропометрические и лабораторные методы диагностики белково-энергетической недостаточности (А.Ш. Румянцев)	91
3.1.1. Диетическая оценка	92
3.1.2. Субъективная глобальная оценка	95
3.1.3. Функциональные тесты	97
3.1.4. Лабораторная оценка	97
3.1.5. Антропометрические показатели и показатели состава тела.....	99
3.1.6. Основные принципы лечения белково-энергетической недостаточности питания у пациентов, получающих лечение хроническим гемодиализом.....	106

Приложения. Нормативы потребления основных питательных веществ у пациентов, получающих лечения хроническим гемодиализом	111
А. Потребление белка.....	111
Б. Калорийность диеты	112
В. Потребления основных минералов	113
3.2. Биоимпедансометрия (К.А. Вишневский, А.В. Смирнов)	115
3.3. Тест с 6-минутной ходьбой (К.А. Вишневский)	117
Глава 4. Физическая реабилитация пациентов с ХБП С5д	125
4.1. Общие принципы применения дозированных физических нагрузок и их эффективность (К.А. Вишневский, А.Ш. Румянцев).....	126
4.2. Влияние дозированных физических нагрузок в междиализный период на функциональное состояние организма пациентов с ХБП, получающих лечение гемодиализом (Н.Ю. Коростелева, А.В. Смирнов, А.Ш. Румянцев).....	135
4.2.1. Влияние дозированных физических нагрузок на показатели пищевого статуса.....	135
4.2.2. Влияние дозированных нагрузок на динамику физической работоспособности.....	139
4.2.3. Влияние дозированных физических нагрузок на состояние сердечно-сосудистой системы	146
4.2.4. Динамика артериального давления по результатам суточного мониторинга	149
4.2.5. Динамика пульсового давления по результатам суточного мониторинга	151
4.2.6. Влияние дозированных физических нагрузок на структурно-функциональные особенности миокарда левого желудочка.....	153
4.2.7. Влияние дозированных физических нагрузок на выраженность анемии.....	158
4.2.8. Влияние дозированных физических нагрузок на дислипидемию.....	159
4.2.9. Влияние дозированных ФН на состояние дыхательной системы.....	161
4.2.10. Причины нерегулярности занятий лечебной гимнастикой	169
4.2.11. Кумулятивная выживаемость больных на фоне дозированных физических нагрузок	174
4.2.12. Интердиализные тренировки: механизмы действия и возможные ограничения.....	176
Приложения	188
Примерный комплекс упражнений I двигательного режима	188
Примерный комплекс упражнений II двигательного режима	189
Примерный комплекс упражнений III двигательного режима.....	190
4.3. Дозированные физические нагрузки на велотренажере (К.А. Вишневский, А.В. Смирнов)	192
4.4. Накожная билатеральная электростимуляция мышц (НБЭМ) нижних конечностей (К.А. Вишневский, А.В. Смирнов)	195
Приложения	198
Опросник оценки выраженности ограничений жизнедеятельности Бартел, адаптированный для пациентов с ХБП 5Д	198
Шкала Борга для оценки восприятия тяжести физической нагрузки и выраженности одышки и усталости.....	203
Рекомендации по организации и выполнению дозированных физических нагрузок на велотренажере во время сеанса ГД	203
Рекомендации по выполнению накожной билатеральной электростимуляции мышц нижних конечностей во время сеанса ГД	204

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, юбилей, 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. 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 Propedeutics 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/ЕЕС) 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 конференций**, 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 $\pm$ 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 каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов: стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения, способ окраски или импрегнации. **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 по-

мещают 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 progressirovaniya 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. Auto-inflammatory 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 сердечно-сосудистой 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 при-

чина 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»).

ОБРАЗЕЦ СОПРОВОДИТЕЛЬНОГО ПИСЬМА
(размещен на сайте <http://journal.nephrolog.ru>)

Реквизиты направляющего учреждения

Главному редактору
журнала «Нефрология»
профессору А.В. Смирнову

Сопроводительное письмо к научной статье

Направляем научную статью (ФИО всех авторов, название статьи) для опубликования в журнале «Нефрология» (ISSN 1561-6274), входящем в Перечень журналов, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации основных положений диссертационного исследования.

Настоящим письмом гарантируем, что размещение научной статьи в журнале «Нефрология» не нарушает ничьих авторских прав. Авторы также гарантируют, что статья содержит все предусмотренные действующим законодательством об авторском праве ссылки на цитируемых авторов и издания, а также используемые в статье результаты и факты, полученные другими авторами или организациями. Авторы несут ответственность за научное содержание статьи и гарантируют оригинальность предоставляемого материала. Статья не включает материалы, не подлежащие опубликованию в открытой печати, в соответствии с действующими нормативными актами.

Направляя рукопись в журнал «Нефрология», авторы, тем самым, соглашаются на передачу журналу авторских прав в объеме и на условиях, изложенных в Правилах для авторов журнала «Нефрология».

Авторы передают на весь срок действия исключительных прав журналу «Нефрология» права на использование научной статьи путем ее воспроизведения, использования научной статьи целиком или фрагментарно в сочетании с любым текстом, фотографиями или рисунками, в том числе путем размещения полнотекстовых сетевых версий номеров на Интернет-сайте журнала «Нефрология».

Авторы в соответствии со ст. 6 Федерального закона «О персональных данных» от 27.07.2006 г. №152-ФЗ согласны на обработку своих персональных данных, а именно: фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание, должность, место(а) работы и/или обучения, контактная информация по месту работы и/или обучения, в целях опубликования представленной статьи в журнале «Нефрология».

Авторы подтверждают, что направляемая статья нигде ранее не была опубликована, не направлялась и не будет направляться для опубликования в другие научные издания без уведомления об этом Редакции журнала «Нефрология».

Также удостоверяем, что авторы научной статьи согласны с Правилами для авторов, утвержденными Редакцией журнала «Нефрология».

Переписку вести с (ФИО)

Почтовый адрес:

Телефон:

E-mail:

Авторы статьи: (Личные подписи всех авторов статьи)

Руководитель учреждения

Круглая печать учреждения

Подписка на журнал «НЕФРОЛОГИЯ» производится по каталогу агентства «Роспечать».
Подписные индексы: полугодовая подписка – **45860**; годовая подписка – **47959**.

	Абонемент на газету журнал	47959	индекс издания
	НЕФРОЛОГИЯ		
	наименование издания		
	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12		
	Куда почтовый индекс	адрес	
Кому	фамилия, инициалы		
	Доставочная на газету журнал	47959	индекс издания
	карточка		
	НЕФРОЛОГИЯ		
	наименование издания		
	Стоимость подписки руб. коп.	Количество комплектов	
на 20__ год по месяцам			
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12			
Куда почтовый индекс	адрес		
Кому	фамилия, инициалы		
Телефон:			

	Абонемент на газету журнал	45860	индекс издания
	НЕФРОЛОГИЯ		
	наименование издания		
	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12		
	Куда почтовый индекс	адрес	
Кому	фамилия, инициалы		
	Доставочная на газету журнал	45860	индекс издания
	карточка		
	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:			

